

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКОВЫХ ФАКТОРОВ РОСТА И ПОВРЕЖДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Каюмова Г.Х.<sup>1,2</sup>, Разин В.А.<sup>2</sup>

**Цель.** В основе настоящего исследования вложены задачи сравнительного анализа концентраций ассоциированного с беременностью протеина плазмы (PAPP-A) и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-I) в плазме крови у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС); подтверждение биологической роли PAPP-A и IGF-I, как взаимодействующих компоненты внутрисосудистого повреждения и репарации атеросклеротической бляшки; клиническое значение PAPP-A и IGF-I у пациентов с ОКС.

**Материал и методы.** Определяли концентрации PAPP-A и IGF-I у 71 пациентов с ОКС, средний возраст 57 лет. В исследуемой группе в течение 24 часов были диагностированы острый инфаркт миокарда (ИМ) у 44 пациентов, нестабильная стенокардия у 27 пациентов, 9 случаев летальности. Параллельно определяли концентрации PAPP-A и IGF-I в группе сравнения и контроля. Группу сравнения составили 40 пациентов с гипертонической болезнью и стабильными формами ишемической болезни сердца. Группа контроля — 20 практически здоровых людей.

**Результаты.** Концентрации PAPP-A и IGF-I у пациентов с ОКС отличные от группы контроля и сравнения. У пациентов с нестабильной стенокардией PAPP-A превышает значения в контрольной группе в 3,56 раза, а у пациентов с ИМ в 11,6 раз. PAPP-A при ИМ в 3,2 раза выше, чем при нестабильной стенокардии. У пациентов с нестабильной стенокардией самые высокие показатели IGF-I и в 1,2 раза выше, чем в группе контроля. Самые низкие IGF-I показатели оказались в группе летальности от ИМ, и составили в 1,27 ниже, чем в группе контроля.

**Заключение.** PAPP-A и IGF-I — новые биохимические маркеры внутрисосудистого повреждения и репарации атеросклеротических бляшек, могут применяться в неотложной кардиологии как анализатор разрушения и морфологической нестабильности атеросклеротических бляшек при остром ОКС.

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 53–57

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-53-57>

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, ассоциированный с беременностью протеин плазмы-A, инсулиноподобный фактор роста 1, ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия.

<sup>1</sup>ООО ВМ Клиник, многопрофильная больница, Ульяновск; <sup>2</sup>ФГОУ ВО Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия.

Каюмова Г.Х.\* — врач-кардиолог, аспирант кафедры факультетской терапии, Разин В.А. — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
guzeliya-k@rambler.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КФК-MB — креатинфосфокиназа MB фракции, ЛДГ1 — лактатдегидрогеназа 1 фракции, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, СРБ — С-реактивный белок острой фазы воспаления, IGF-I — инсулиноподобный фактор роста 1, PAPP-A — ассоциированный с беременностью плазменный протеин А.

Рукопись получена 12.01.2016

Рецензия получена 13.01.2016

Принята к публикации 20.01.2016

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF PROTEIN GROWTH AND INJURY FACTORS IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Kayumova G. H.<sup>1,2</sup>, Razin V. A.<sup>2</sup>

**Aim.** As fundamentals for current study we layed upon the comparison tasks for concentration of pregnancy associated plasma protein (PAPP-A) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in blood plasma of patients with acute coronary syndrome (ACS); confirmation of biological role of PAPP-A and IGF-1 as interacting components of intravascular injury and reparation of atherosclerotic plaque; clinical significance of PAPP-A and IGF-1 in ACS patients.

**Material and methods.** We measured concentrations of PAPP-A and IGF-1 in 71 patient with ACS, mean age 57 year old. The study group had a diagnosed myocardial infarction (MI) in 44 patients, and unstable angina in 27; 9 death cases. Synchronically, we measured PAPP-A and IGF-1 in the control and comparison group. Comparison group consisted of 40 arterial hypertension patients and with stable forms of ischemic heart disease. Controls were 20 almost healthy persons.

**Results.** The concentrations of PAPP-A and IGF-1 in ACS patients that were different from controls and comparison. In unstable angina patients PAPP-A is higher than in controls 3,56 times, and in MI 11,6 times. PAPP-A in MI is 3,2 times higher than in unstable angina. In unstable angina the highest found levels of IGF-1

are 1,2 times higher than in controls. The lowest IGF-1 were in lethal cases of MI, and were 1,27 lower than in controls.

**Conclusion.** PAPP-A and IGF-1 are new biochemical markers of intravascular injury and reparation of atherosclerotic plaques, and can be applied in urgent cardiology as analyzers of destruction and morphological instability of atherosclerotic plaques in ACS.

Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 53–57

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-53-57>

**Keywords:** acute coronary syndrome, myocardial infarction, pregnancy-associated plasma protein A, insulin-like growth factor 1, ischemic heart disease, unstable angina.

<sup>1</sup>VM-Clinic, multispecialty hospital, Ulyanovsk; <sup>2</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia.

В XXI веке принципиально важной остается медико-социальная проблема сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, на долю последней приходится 60% всей летальности. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2012г ситуация в Российской Феде-

рации оценивалась как крайне неблагоприятная: ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирало около 2 102000 человек, при этом основная доля принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС), и составляет 35,1% (737 случаев на 100 тысяч населения в год) [1].

С целью снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, ИБС, выделены профилактическая направленность современной кардиологии и поиск новых принципиально отличных качественных категорий по стратификации и снижению смертности от инфаркта миокарда (ИМ). Это сделало возможным изучение новых маркеров ИБС, отвечающих требованиям стратификации риска и ранней диагностики осложнений ИБС. Таким образом, большой интерес медицинской науки обращен к белковым факторам роста и повреждения при остром коронарном синдроме (ОКС) [2, 3].

Ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (РАРР-А) и инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-I) представляют собой циркулирующие в крови белковые комплексы и относятся к цинксодержащим металлопротеиназам. В биологической значимости РАРР-А и IGF-I взаимодействуют опосредованно и включены в процессы внутрисосудистого повреждения атеросклеротической бляшки, репаративный ангиогенез. В процессе внутрисосудистого повреждения атеросклеротической бляшки фибробласты активно секретируют РАРР-А, который, в свою очередь, стимулирует расщепление связывающего инсулиноподобного фактора роста-4, приводя тем самым к высвобождению биологически активного IGF-I. IGF-I, подобно тропному гормону, активирует репаративные механизмы восстановления сосудистой стенки, тем самым защищая и предотвращая процессы повреждения сосудистой стенки [4].

Практическое назначение РАРР-А и IGF-I может быть обосновано на биологической роли белков, таких как белки роста и повреждения. Повышение концентрации РАРР-А и IGF-I при ИБС можно рассматривать как механизм активации процессов повреждения и защиты сосудистой стенки и как показатель “нестабильности атеросклеротических бляшек”, а значит повышенного риска исхода в ИМ [5, 6].

В основе настоящего исследования лежат задачи сравнительного анализа концентраций ассоциированного с беременностью протеина плазмы (РАРР-А) и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-I) в плазме крови у пациентов с ОКС; подтверждение биологической роли РАРР-А и IGF-I как взаимодействующих компонентов внутрисосудистого повреждения и репарации атеросклеротической бляшки; клиническое значение РАРР-А и IGF-I у пациентов с ОКС.

### Материал и методы

В исследование был включён 71 пациент (47 мужчин, 24 женщин) в возрасте от 40 до 70 лет с ОКС. Средний возраст составил  $57 \pm 8,5$  лет. Всем больным проводилось комплексное обследование, предусмотренное

стандартами медицинской помощи больным с ОКС. В плазме крови у пациентов определялись дополнительно РАРР-А и IGF-I. Забор крови производился в момент поступления пациента, до верификации диагноза, в количестве 5 мл путем венопункции. Исследуемые образцы подвергались центрифугированию при 1500 об./мин в течение 15 мин при температуре  $20^{\circ}\text{C}$ ; плазму крови отбирали и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Лабораторный анализ производился в течение последующих нескольких дней. Концентрацию уровней РАРР-А определяли методом иммунофлуоресценции (“Diagnostic Systems Laboratories”, США) с определением нижней границы 0,03 мМЕ/л и стандартной теоретической функциональной чувствительностью до 0,0143 мМЕ/л. При анализе использовались поли- и моноклональные антитела к РАРР-А. Концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 определялась иммуноферментным методом (ИФА) с помощью наборов фирмы “Diagnostic Systems Laboratories” (США). Референтные величины: 81-284 нг/мл.

Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Группу сравнения составили 40 пациентов с артериальной гипертензией и ИБС со стабильными формами стенокардии.

Статистическая обработка материала проведена с помощью п/о “Статистика 8.0”. Для непрерывных величин рассчитывали средние величины (M), стандартные отклонения (SD). Достоверность различий количественных признаков оценивалось при помощи t-критерия Стьюдента (при параметрическом распределении) и U-критерия Манна-Уитни (при непараметрическом распределении). Для определения взаимосвязей между количественными параметрами применялся корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона или Спирмена. При сравнении качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5% ( $p < 0,05$ ).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

### Результаты

У 71 пациента группы исследования на момент поступления в стационар имелась клиника острой коронарной патологии: ангинозные боли, нестабильная гемодинамика, нарушения ритма и проводимости сердца, специфические изменения на электрокардиограмме.

Таблица 1

## Сравнительная характеристика маркеров некроза и воспаления у пациентов с острым ИМ

	Возраст, лет	Тропонин нг/мл	КФК МВ ед./мл	ЛДГ1 ед./мл	СРБ ед./мл
ИМ (n=44)	58,2±8,9	2,58±0,08 p<0,0001	125,81±30,18 p<0,0001	458,33±48,48 p<0,0001	11,1±1,5 p<0,0001
ИМ с зубцом Q (n=36)	58,8±8,6	2,65±0,08 p<0,0001	142,44±36,33 p<0,0001	507,46±5,98 p<0,0001	12,71±1,70 p=0,0003
ИМ без зубца Q (n=8)	55,3±9,9	2,32±0,11 p<0,0001	51,0±9,4 p=0,001	237,25±8,75 p<0,0001	3,86±1,53 p=0,039

Группу сравнения составили 40 пациентов с артериальной гипертензией и ИБС со стабильными формами стенокардии. Диагноз верифицирован амбулаторно согласно принятым стандартам.

Группа контроля 20 человек — практически здоровые люди, по итогам проходимого медицинского осмотра.

В основной группе в течение 24-часового лечения и обследования у 44 пациентов был верифицирован диагноз ИМ, у 27 — нестабильная стенокардия (НС).

Диагноз ИМ был основан на клинических признаках, данных электрокардиографии, ультразвуковом исследовании сердца (снижение фракции выброса, сегментарное нарушение кинеза в миокарде); повышении уровней изоферментов креатинфосфокиназы МВ фракции (КФК-МВ), тропонина I, С реактивного белка воспаления (СРБ), лактатдегидрогеназы I фракции (ЛДГ1) в крови (табл. 1).

У 27 пациентов верифицировали нестабильную стенокардию, критериями которой были данные электрокардиограммы, эхокардиоскопии, лабораторных анализов. В случае нестабильной стенокардии очаговых изменений на электрокардиограмме не выявлено, локальная сократимость по данным ультразвуковой диагностики не нарушена, повышения концентраций маркеров некроза миокарда в крови не было.

Анализ PAPP-A и IGF-I проводился во всех исследовательских группах. Таким образом, исследование концентраций PAPP-A и IGF-I у пациентов ОКС показал наличие прогрессивной статистической корреляции в среднем значении (рис. 1).

На рисунке 1 представлены связи концентрации PAPP-A и IGF-I у 71 пациента с ОКС. Как видно из представленного графика, статистически значимые ( $p<0,05$ ) положительные связи средней степени PAPP-A с IGF-I.

В исследовании PAPP-A и IGF-I всех групп также определены концентрации белков по нозологии (табл. 2).

Анализ PAPP-A и IGF-I показал, что повышение концентрации PAPP-A у пациентов с острым ИМ с зубцом Q самые высокие ( $27,75\pm 11,75$  мМЕ/л) и приближенные к группе летальности ( $27,7\pm 7,1$  мМЕ/л). У пациентов с острым ИМ без зубца Q кон-

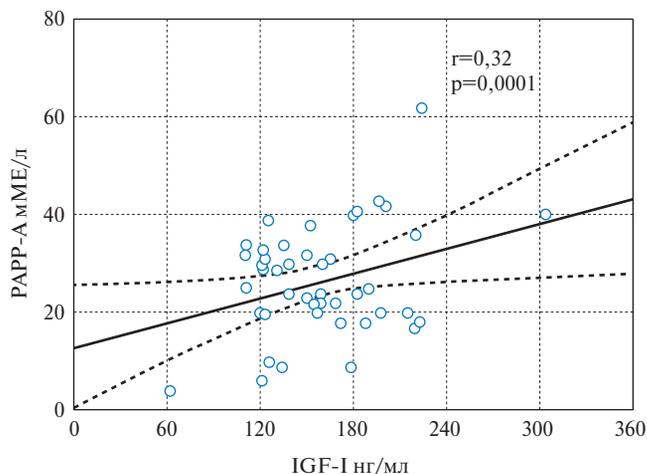


Рис. 1. Корреляция PAPP-A и IGF-I у пациентов с ОКС.

Таблица 2

## Сравнительный анализ маркеров роста и повреждения при ОКС с последующим исходом в конечные точки и в группах сравнения и контроля

Диагноз	PAPP-A мМЕ/л	IGF-I нг/мл
Группа контроля (n=20)	2,30±0,57 p1<0,0001	161,29±6,96 p<0,0001
Группа сравнения (n=40)	3,57±1,29 p1=0,0001	173,63±8,26 p1=0,0001
НС (n=27)	8,22±3,15 p1<0,0001 p2<0,0001	179,68±44,09 p1=0,071 p2=0,399
ИМ (n=44)	26,72±11,26 p1<0,0001 p2<0,0001 p3<0,0001	159,40±43,26 p1=0,847 p2=0,043 p3=0,061
Смерть от ИМ (n=9)	27,7±7,1 p1<0,0001 p2<0,0001 p3<0,0001 p4=0,005	126,06±15,12 p1<0,0001 p2=0,0001 p3<0,0001 p4<0,0001

**Примечание:** сравнительный анализ маркеров роста и повреждения при ОКС с последующим исходом в конечные точки и в группах сравнения и контроля; p1 — сравнение с контрольной группой, p2 — сравнение с группой сравнения, p3 — сравнение с НС, p4 — сравнение с ИМ.

центрации PAPP-A оказались несколько ниже ( $22,12\pm 7,69$  мМЕ/л), но достоверно ( $p<0,05$ ) выше, чем у пациентов с диагнозом нестабильная стенокардия ( $8,22\pm 3,16$  мМЕ/л).

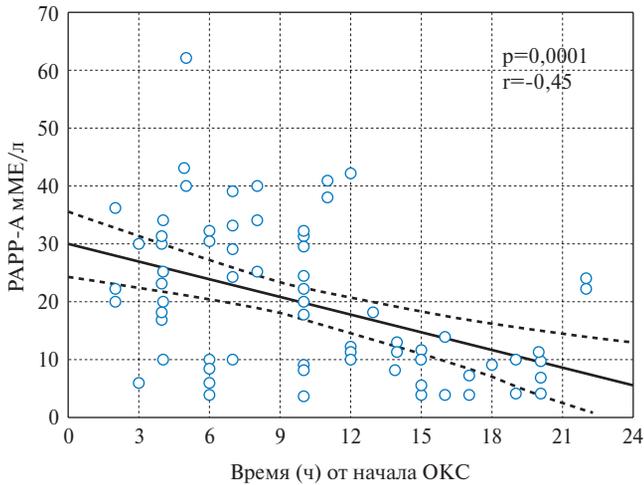


Рис. 2. Корреляция уровней RAPP-A и времени от начала ОКС.

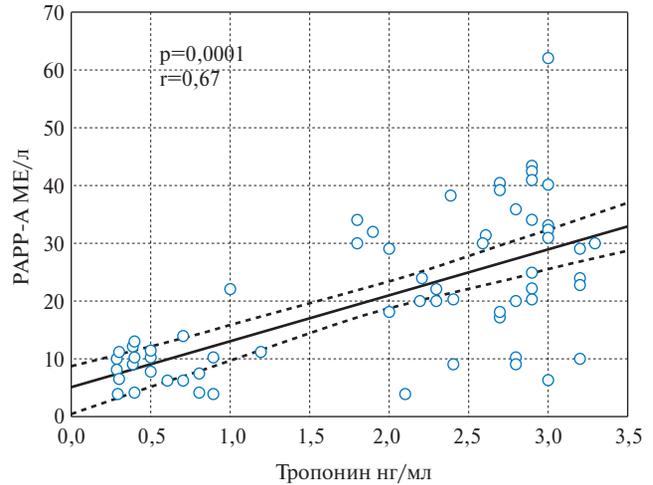


Рис. 3. Корреляция концентраций RAPP-A и тропонина у пациентов с ОКС.

Повышение концентрации IGF-I также отмечено у всех пациентов с острым ИМ. Однако по сравнению с RAPP-A, концентрация IGF-I у пациентов с острым ИМ с зубцом Q составила  $(156,53 \pm 45,31$  нг/мл), и была ниже, чем у пациентов с острым ИМ без зубца Q ( $172,28 \pm 31,59$  нг/мл) и нестабильной стенокардией. Наибольшая концентрация IGF-I составила у пациентов с нестабильной стенокардией ( $179,68 \pm 44,09$  нг/мл).

Отмечена также обратная зависимость IGF-I и RAPP-A в 9 случаях смерти от острого ИМ, а именно, концентрация IGF-I снизилась и составила  $(126,06 \pm 15,12$  нг/мл), в то время, когда концентрация RAPP-A у данных пациентов была самой высокой (табл. 2).

Как уже было отмечено ранее, секреция RAPP-A происходит в момент повреждения атеросклеротической бляшки. В клиническом аспекте это свойство RAPP-A выражено как белок повреждения острой фазы и быстрого реагирования (рис. 2).

На рисунке 2 представлены связи концентрации RAPP-A и продолжительности клинической картины ОКС у 71 пациентов в основной группе исследования. Как видно из представленного графика, статистически значимы ( $p < 0,05$ ) отрицательные связи средней силы RAPP-A с временем от начала ОКС.

В настоящее время базовым маркером диагностирования ИМ в неотложной кардиологии является тропонин. Концентрация тропонина увеличивается с момента повреждения и некроза миокарда и соответствует острой фазе уже свершившегося ИМ. В настоящем исследовании также подтверждается корреляция концентраций RAPP-A и тропонина (рис. 3).

На рисунке 3 представлены связи концентраций RAPP-A и тропонина у 71 пациентов с ОКС. Как видно из представленного графика, статистически значимые ( $p < 0,05$ ) положительные связи средней

степени. Определение RAPP-A при ОКС может быть дополнением к стандартному исследованию.

### Обсуждение

Общеизвестные маркеры некроза и острой фазы воспаления — тропонин, СРБ, ЛДГ1 и КФК-МВ, составляют базовую часть диагностического процесса острой коронарной патологии. Применение данных тестов практически оправданно на фоне уже свершившегося ИМ, то есть в момент повреждения и некроза миокарда. При этом прямое назначение маркеров некроза — это только идентификация повреждения кардиомиоцитов, этиология которого может быть различной. Например, увеличение концентрации тропонина требует исключения ряда сопутствующих синдромов: тяжелой сердечной недостаточности, токсического воздействия, воспалительных процессов и других. Повышение концентрации белковых факторов роста и повреждения этиотропно обосновано процессами атеросклероза коронарных сосудов; на диагностическом уровне RAPP-A и IGF-I обладают прогностическими свойствами для исходов ОКС [7, 8].

По результатам проведенного исследования выявлено, что при острой коронарной патологии отмечается повышение концентраций RAPP-A и IGF-I по сравнению с группами контроля и сравнения. У пациентов с нестабильной стенокардией RAPP-A превышает значения в контрольной группе в 3,56 раза, а у пациентов с ИМ в 11,6 раза. Следует отметить, что при ИМ RAPP-A в 3,2 раза выше, чем при нестабильной стенокардии. У пациентов с нестабильной стенокардией самые высокие показатели IGF-I, в 1,2 раза выше, чем в группе контроля. Самые низкие IGF-I показатели оказались в группе летальности от ИМ, и были в 1,27 ниже, чем в группе контроля [9, 10].

Анализ PAPP-A и IGF-I при острой коронарной патологии показал, что их применение в неотложной кардиологии возможно, следует внедрить в практику врача кардиолога как новые высокочувствительные биохимические маркеры повреждения атеросклеротической бляшки и восстановления сосудистой стенки [6, 7].

В настоящем исследовании показано также, что уровни концентраций IGF-I и PAPP-A у пациентов острой коронарной патологией определяют прогноз исхода заболевания.

### Заключение

Концентрации PAPP-A и IGF-I достоверно выше в группе острой коронарной патологии по сравнению

с практически здоровыми людьми, пациентами с артериальной гипертензией и ИБС (стабильные формы стенокардии).

PAPP-A и IGF-I представлены как белковые факторы роста и повреждения, могут использоваться как анализатор нестабильности атеросклеротической бляшки при острых коронарных событиях. Значительное увеличение концентрации PAPP-A и снижение IGF-I можно рассматривать как неблагоприятный фактор, негативный прогноз, свидетельствующий о развитии массивного внутрисосудистого повреждения и низкой сосудистой регенерации.

IGF-I и PAPP-A — это современные биохимические маркеры ОКС, позволяющие верифицировать диагноз и прогнозировать исход заболевания.

### Литература

1. Fact sheet N317: World Health Organisation. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru>
2. Li X. PAPP-A: a possible pathogenic link to the instability of atherosclerotic plaque. *Med Hypotheses* 2008; 70: 597-9.
3. Lund J. Circulating pregnancy-associated plasma protein: A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation* 2003; 108: 1924-6.
4. Consuegra-Sanchez L. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein-A and proform of eosinophil major basic protein levels in patients with chronic stable angina pectoris. *Clin Chim Acta* 2008; 391: 18-23.
5. Kayumova GH, Razin VA. Analysis of the growth and damage markers in acute coronary syndrome. *Cardiology of Uzbekistan J*; 2015; 2: 169. Russian (Каюмова Г.Х., Разин В. А. Анализ маркеров роста и повреждения при остром коронарном синдроме. *Журнал Кардиология Узбекистана*. 2015; 2: 169).
6. Kayumova GH, Razin VA. Pregnancy-associated plasma protein-A acute coronary syndrome complicated by heart failure. Samara. Proceedings of the IV All-Russian Conference "The contradictions of modern cardiology: the controversial and unresolved issues. 2015; 92-3. Russian (Каюмова Г.Х., Разин В. А. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы-A при остром коронарном синдроме осложненном сердечной недостаточностью. Самара. Материалы IV Всероссийской конференции "Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы". 2015; 92-3).
7. Razin VA, Kayumova GH, Chermisheva EV. Plasma protein in acute coronary. *Ulyanovsk biomedical J* 2013; 4: 16-9. Russian (Разин В.А., Каюмова Г.Х., Чернышева Е.В. Протеин плазмы при остром коронарном. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2013; 4: 16-9).
8. Razin VA, Chermisheva EV, Kayumova GH, et al. Markers of myocardial fibrosis in acute coronary syndromes. *Ulyanovsk biomedical J* 2014; 1: 19-24. Russian (Разин В.А., Чернышева Е.В., Каюмова Г.Х. и др. Маркеры фиброза миокарда при остром коронарном синдроме. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2014; 1: 19-24).
9. Sapozhnikov AN, Razin VA, Kayumova GH, et al. Pregnancy of associated plasma protein A with acute coronary. *Saratov Scientific — MJ* 2014; 1: 92-5. Russian (Сапожников А.Н., Разин В.А., Каюмова Г.Х. и др. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А при остром коронарном синдроме. *Саратовский научно — медицинский журнал* 2014 года; 1: 92-5).
10. Razin VA, Kayumova GH. Plasma markers of myocardial fibrosis in patients with chronic heart failure with preserved systolic function in patients with hypertension. *Therapist* 2014; 2: 4-9. Russian (Разин В.А., Каюмова Г.Х. Плазменные маркеры фиброза миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией у больных с артериальной гипертензией. *Терапевт* 2014; 2: 4-9).