

Диагностическое и прогностическое значение PAPP-A и маркеров воспаления при различных формах ишемической болезни сердца

А.О. Шевченко¹, Ю.С. Слесарева^{1*}, С. Эль-Бустани³, А. В. Бугров², О.П. Шевченко¹

¹ГОУ ВПО "Российский государственный медицинский университет"; ²ФГУ "Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова" Минздравсоцразвития РФ; ³ГОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования". Москва, Россия

Diagnostic and prognostic role of PAPP-A and inflammatory markers in various forms of coronary heart disease

A.O. Shevchenko¹, Yu.S. Slesareva^{1*}, S. Al-Bustani³, A.V. Bugrov², O.P. Shevchenko¹

¹Russian State Medical University; ²V.I. Shumakov Federal Research Centre of Transplantology and Artificial Organs; ³Russian Medical Academy of Post-Diploma Medical Education. Moscow, Russia

Цель. Изучить уровни протеина плазмы, связанного с беременностью (PAPP-A) и маркеров воспаления в крови у больных различными формами ишемической болезни сердца (ИБС), оценить их диагностическое и прогностическое значения.

Материал и методы. В исследование были включены 75 пациентов с нестабильной стенокардией (НС), острым инфарктом миокарда (ОИМ), стабильной стенокардией. Концентрацию PAPP-A, молекулы сосудистой адгезии (sVCAM-1) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) определяли методом ИФА; концентрация С-реактивного белка (СРБ), фибриногена определялась методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением в микропланшетном формате. Период наблюдения — 2 года.

Результаты. Исследование показало достоверное повышение уровней PAPP-A, СРБ, ИЛ-6, sVCAM-1 у пациентов с НС и ОИМ. Уровень PAPP-A был достоверно выше у пациентов с НС, чем с ОИМ, и обладал наибольшими чувствительностью и специфичностью для диагностики НС.

Заключение. PAPP-A может быть использован как маркер острого коронарного синдрома, и его повышенные уровни (>10мМЕ/л) свидетельствуют о менее благоприятном прогнозе больных ИБС.

Ключевые слова: PAPP-A, металлопротеиназа, острый коронарный синдром.

Aim. To measure the blood levels of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and inflammatory markers in patients with various forms of coronary heart disease (CHD); to evaluate their diagnostic and prognostic role.

Material and methods. The study included 75 patients with unstable angina (UA), acute myocardial infarction (AMI), and stable angina. The concentrations of PAPP-A, vascular adhesion molecule (sVCAM-1) and interleukin-6 (IL-6) were measured by immuno-enzyme method; the levels of C-reactive protein (CRP) and fibrinogen were measured by latex-enhanced micro-plate immuno-turbidimetry method. The follow-up period lasted for two years.

Results. A significant elevation of PAPP-A, CRP, IL-6, and sVCAM1 levels was observed in UA and AMI patients. The level of PAPP-A was significantly higher in UA participants than in those with AMI, and demonstrated the highest sensitivity and specificity in UA diagnostics.

Conclusion. PAPP-A could be used as a marker of acute coronary syndrome. Its elevated levels (>10mIU/l) predict adverse outcomes in CHD patients.

Key words: PAPP-A, metalloproteinase, acute coronary syndrome.

© Коллектив авторов, 2010
E-mail: cardiolog82@list.ru
Тел.: (499) 167-25-91

[¹Шевченко А.О. — профессор кафедры кардиологии ФУВ, ¹Слесарева Ю.С. (*контактное лицо) — аспирант кафедры кардиологии ФУВ, ³Эль-Бустани С. — аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики, ²Бугров А.В. — лаборант-исследователь лаборатории клинической и экспериментальной биохимии, ¹Шевченко О.П. — заведующий кафедрой кардиологии ФУВ].

Главной причиной развития острого коронарного синдрома (ОКС) является нарушение целостности атеросклеротической бляшки (АБ), вызывающее образование тромба в просвете коронарной артерии (КА) [2,3]. Основным фактором, способствующим повреждению АБ, является активация воспалительного процесса внутри АБ, что повышает риск повреждения ее покрышки. При этом повышается активность макрофагов, которая приводит к увеличению образования металлопротеиназ, вызывающих коллагенолиз фиброзной покрышки, защищающей кровь от высокотромбогенных субстанций липидного ядра. [4–6,16]. Диагностика ОКС, а также выявление лиц с высоким риском его развития и оценка прогноза течения ишемической болезни сердца (ИБС) являются актуальными задачами современной кардиологии [1]. В последние годы большой интерес вызывает PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A), связанный с беременностью протеин плазмы А, который впервые был выявлен в крови у больных ИБС на фоне активации воспалительного процесса в АБ в 2001г. Это дало основания предполагать, что PAPP-A может быть использован как биохимический маркер повреждения АБ [7].

PAPP-A — цинксодержащая матриксная металлопротеиназа, ранее была обнаружена в крови у беременных женщин как белок, продуцируемый синцитиотрофобластом. Определение концентрации PAPP-A в крови используется для ранней диагностики синдрома Дауна [7–10,13]. В дальнейшем было показано, что PAPP-A повышает биодоступность инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), разрывая связи между ним и связывающим его белком. ИФР-1 способствует восстановлению поврежденных тканей за счет стимуляции неоангиогенеза, вазодилатации, повышения чувствительности клеток к инсулину, а также обладает цитопротективным действием. PAPP-A является местным регулятором ИФР-1 и играет важную роль в пролиферативной реакции [17,19]. Этот механизм защиты запускается при различных повреждениях биологических тканей. Показано, что преходящая ишемия способна активировать этот механизм защиты, что дает основания рассматривать PAPP-A в качестве биохимического маркера повреждения и воспаления, а также предиктора неблагоприятного прогноза у больных ИБС [14,18].

Целью настоящего исследования является сравнительный анализ уровней PAPP-A и маркеров воспаления: интерлейкин-6 (ИЛ-6), С-реактивный белок (СРБ), фибриноген (ФГ), молекулы сосудистой адгезии (sVCAM-1) в плазме крови больных с различными формами ИБС, определение их диагностического и прогностического значения в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС).

Материал и методы

В исследование были включены 40 мужчин и 35 женщин, средний возраст которых $62,3 \pm 10,1$ лет. Больные ИБС были разделены на 3 группы (гр.): 17 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), 23 пациента с нестабильной стенокардией (НС), 24 пациента со стенокардией напряжения (СН). Гр. сравнения (ГС) составили 11 практически здоровых лиц без клинических признаков ИБС.

Критериями ИМ были клинические признаки (интенсивные боли в грудной клетке продолжительностью > 30 мин), повышение уровней в крови креатинфосфокиназы (КФК) МВ более чем в 2 раза, положительный результат теста на определение тропонина Т в крови. У 13 больных был стойкий подъем сегмента ST ($\uparrow$ ST) более чем на 2 мм в ≥ 2 отведениях (у 8 больных ИМ — передней стенки и у 5 — нижней). У 4 пациентов — ИМ без подъема сегмента ST ($\downarrow$ ST). У больных ИМ $\uparrow$ ST тромболитическая терапия (ТЛТ) по различным причинам не проводилась.

У 23 больных (15 — мужчины, 8 — женщины) была НС II-IIIВ класса (по классификации Браунвальда 2000). Во всех случаях наблюдалось снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН) и возникновение приступов стенокардии покоя. На электрокардиограмме (ЭКГ) не было стойких изменений сегмента ST или зубца Т. Уровни КФК МВ в крови не повышались, тест на определение тропонина Т в крови был отрицательным.

Диагноз СН основывался на определении типичных приступов стенокардии, возникающих при ФН, купирующихся приемом нитроглицерина. У всех больных был положительный результат велоэргометрической (ВЭМ) пробы. У 16 больных была диагностирована СН II функционального класса (ФК) и у 8 — III ФК (по классификации Браунвальда, 2000).

Лица из ГС были достоверно моложе, среди них не было больных сахарным диабетом (СД) и гипертонической болезнью (ГБ). В исследование не включались пациенты с признаками острых, инфекционных или аллергических заболеваний, с нарушениями ритма и проводимости, со злокачественной артериальной гипертензией (АГ), с печеночной и почечной недостаточностью, < 20 лет, беременные, а также лица с обострениями хронических заболеваний.

Период наблюдения продолжался 2 года. В качестве конечных точек рассматривались: летальный исход, развитие ОКС (ИМ), прогрессирование стенокардии, НС и реваскуляризация миокарда.

Для измерения концентрации ИЛ-6, СРБ, ФГ, sVCAM-1 и PAPP-A образцы крови брали у больных утром между 8 и 10 ч натощак в количестве 5 мл путем венопункции. Исследуемые образцы центрифугировали, отделяя клеточные элементы, при 1500 об/мин в течение 15 мин при комнатной температуре; плазму отбирали и хранили при температуре -20°C .

Концентрацию PAPP-A определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА, “Diagnostic Systems Laboratories”, США), нижняя граница чувствительности метода составила 0,03 мМЕ/л.

Концентрацию sVCAM-1 и ИЛ-6 определяли методом ИФА (“Bender Medsystems”, Австрия). Концентрация СРБ и ФГ определялась методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением в микропланшетном формате (“Orion Diagnostics”, Финляндия). Уровни триглицеридов (ТГ) и липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛНП и ЛВП) и общего холестерина (ОХС) были измерены стандартным автоматическим методом и рассчитаны по формуле Фридвальда.

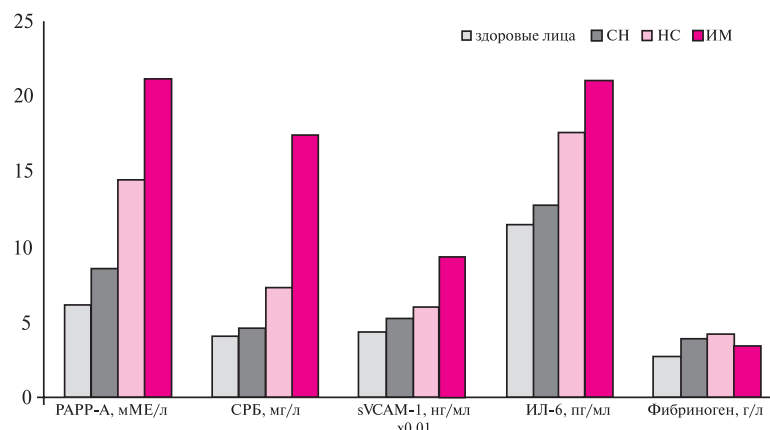


Рис. 1 Уровни PAPP-A маркеров воспаления у исследуемых лиц.

Результаты исследований обрабатывались с использованием пакета прикладных программ для научно-технических расчетов PASW Statistics 17.0 (SPSS Inc.).

Для оценки межгрупповых различий в уровнях маркеров в крови использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Статистические данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка среднего. Анализ выживаемости без нежелательных ССС выполняли по методу Каплана-Мейера, для сравнительной оценки “выживаемости” использовался логарифмический метод.

Результаты

При сравнительном анализе показателей обмена липидов у пациентов с различными формами ИБС установлено, что содержание ОХС в крови составило в среднем от 6,5 ммоль/л до 7,5 ммоль/л.

Уровни маркеров воспаления и PAPP-A у больных различными формами ИБС представлены на рисунке 1.

Уровни PAPP-A у исследуемых лиц распределились в интервале значений от 1 до 38 мМЕ/л; медиана распределения, 25-й и 75-й перцентили распределения соответствовали значениям 10, 5 и 17 мМЕ/л. Содержание ИЛ-6 находилось в интервале 2-82 пг/мл, СРБ — 1,1-108 мг/л, sVCAM-1 — 200-2000 нг/мл, фибриногена — 1,8-5,1 г/л.

Уровни PAPP-A, ИЛ-6, СРБ, sVCAM-1 и ФГ в крови у больных в ГК и у больных стабильной стенокардией достоверно не отличались ($6,1 \pm 1,4$ и $8,3 \pm 1,4$ мМЕ/л; $11,5 \pm 1,9$ и $12,8 \pm 4,6$ пг/мл; $2,8 \pm 0,4$ и

$5,2 \pm 1,1$ мг/л; 430 ± 107 и 560 ± 81 нг/мл $2,8 \pm 1,9$ и $3,8 \pm 0,8$ г/л, соответственно ($p > 0,05$).

Уровни PAPP-A в крови у больных стабильной стенокардией были достоверно ниже, чем у больных НС или ОИМ — $8,3 \pm 1,4$ мМЕ/л и $13,1 \pm 1,7$ мМЕ/л, $21,3 \pm 2,1$ мМЕ/л, соответственно; ($p < 0,05$ во всех случаях). Одновременно у больных НС и ИМ ↓ST уровни PAPP-A не отличались между собой, но были достоверно ниже, чем у больных ОИМ ↑ST — $13,1 \pm 1,7$ и $21,3 \pm 2,1$ мМЕ/л ($p < 0,05$).

Уровни СРБ у больных СН были достоверно ниже, чем у больных НС и ОИМ — $5,2 \pm 1,1$ мг/л $8,6 \pm 2,6$ мг/л, $15,1 \pm 8,51$ мг/л, соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом у больных ИМ и НС уровни СРБ статистически достоверно не отличались ($p > 0,05$).

Содержание sVCAM-1 у больных ИМ были выше, чем у больных НС — 1083 ± 186 и $641 \pm 99,7$ нг/мл ($p < 0,05$) и у больных стабильной стенокардией — 1083 ± 186 и 560 ± 81 нг/мл ($p = 0,02$). Достоверных различий в содержании этого показателя в гр. больных без ОИМ не отмечалось.

В гр. больных ИМ, НС, СН, а также в ГК уровни ИЛ-6 — $21,1 \pm 6,1$, $18,0 \pm 8,1$, $12,8 \pm 4,6$, $11,5 \pm 1,9$ пг/мл, соответственно, и ФГ — $3,5 \pm 0,6$, $4,2 \pm 1,7$, $3,8 \pm 0,8$, $2,8 \pm 1,9$ г/л, соответственно, достоверно не различались (во всех случаях $p > 0,05$).

В гр. больных с разными формами ИБС уровни маркеров воспаления и PAPP-A не зависели от возраста, пола и концентрации липидов в крови. Была выяв-

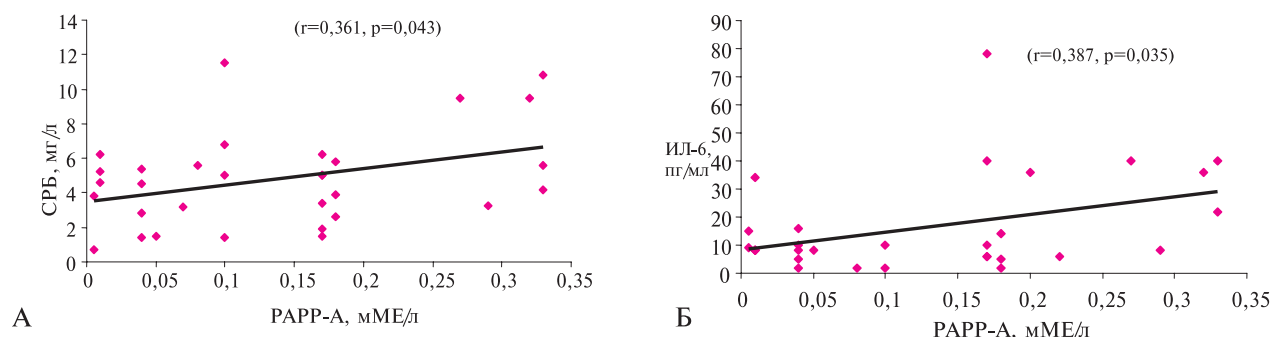


Рис. 2 Корреляционная зависимость между уровнями PAPP-A и СРБ (А), и ИЛ-6 (Б).

Таблица 1

Уровни маркеров воспаления и PAPP-A у исследуемых лиц

Показатель	НС (n=23)	СН (n=24)
PAPP-A, мМЕ/л	13,1±1,7	8,3±1,4*
ИЛ-6, пг/мл	18,0±8,	12,8±4,6
СРБ, мг/л	8,6±2,6	5,2±1,1*
sVCAM-1, нг/мл	641±99,7	560±81
ФГ, г/л	4,2±1,7	3,8±0,8

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 2

Сравнение диагностической значимости PAPP-A, СРБ и sVCAM-1 для определения НС

Маркер	PAPP-A	СРБ	sVCAM-1
Пограничное значение (медиана распределения)	10 мМЕ/л	5.35 мг/л	525 нг/мл
Чувствительность	70 %	65 %	44 %
Специфичность	68 %	67 %	47 %

лена достоверная корреляционная зависимость между уровнями PAPP-A и СРБ ($r=0,361$, $p=0,043$), ИЛ-6 ($r=0,387$, $p=0,035$) (рисунок 2).

Уровни PAPP-A и СРБ были достоверно ниже при стабильной стенокардии, чем при НС ($p < 0,05$), достоверные различия у этих больных в уровнях sVCAM-1, ИЛ-6 и ФГ отсутствовали ($p > 0,05$) (таблица 1).

Были рассчитаны чувствительность и специфичность определения изучаемых маркеров для выявления больных НС (таблица 2). Для сравнения диагностической значимости определения исследуемых маркеров были использованы значения медианы распределения уровней этих маркеров у исследуемых больных.

Анализ полученных данных показал, что наибольшей чувствительностью для выявления НС (70 %) обладает PAPP-A; наименьшей чувствительностью и специфичностью — тест для определения sVCAM-1 (таблица 2).

Для анализа прогностического значения содержания PAPP-A у больных ИБС пациенты были разделены на две подгруппы: с уровнями этого маркера в крови $>$ и < 10 мМЕ/л медианы распределения.

Больные наблюдались в течение 2 лет. Оценивались конечные точки: ИМ без летального исхода, прогрессирование СН (снижение ТФН), НС, летальный исход и время развития нежелательных ССС.

В гр. больных НС нежелательные ССС наблюдались у 3 из 11 больных с низким уровнем PAPP-A (< 10 мМЕ/л) и у 5 из 9 больных с высоким его содержанием. Таким образом, в данной гр. больных нежелательные ССС возникли у 27,3 % с низким уровнем PAPP-A и у 55,6 % больных с высоким PAPP-A. Средняя продолжительность периода до наступления нежелательных ССС составила 712 ± 73 и 554 ± 117 дней, соответственно ($p < 0,05$).

Среди больных СН нежелательные ССС были отмечены у 1 из 17 больных с низким содержанием PAPP-A и у 3 из 7 больных с высоким. В этой гр. пациентов у больных с низким уровнем PAPP-A нежелательные ССС возникли у 5,8 %, а у пациентов с высоким

уровнем PAPP-A — у 42,9 %. Средняя продолжительность периода наблюдения до наступления нежелательных ССС у пациентов со стабильной СН составила 1027 ± 50 и 523 ± 83 дня, соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, в обеих гр. обследованных больных у пациентов с более высоким содержанием PAPP-A нежелательные ССС возникали чаще и раньше, чем у лиц с низким. Сравнительный анализ с использованием логрангового метода позволил определить достоверные различия в выживаемости без нежелательных ССС в гр. больных стабильной стенокардией ($p=0,028$).

Оценивалось количество нежелательных ССС и время их наступления у больных ИМ, также разделив их на 2 подгруппы: с низким (< 10 мМЕ/л) и высоким уровнем PAPP-A (> 10 мМЕ/л). У больных, госпитализированных с ИМ, нежелательных ССС в подгруппе с низкими уровнями PAPP-A ($n=4$) не отмечалось, в то время как у больных с высоким уровнем этого маркера нежелательные ССС имели место у 3 из 12 пациентов; средняя продолжительность периода до наступления нежелательных ССС составила 746 ± 59 дней. Различия в выживаемости без нежелательных ССС в гр. больных НС и ИМ носили характер тенденции и были недостоверны.

Выполненное исследование показало, что у всех обследованных лиц с содержанием PAPP-A < 10 мМЕ/л нежелательные ССС развились у 11,7 % больных, у пациентов с PAPP-A > 10 мМЕ/л нежелательные ССС отмечались у 34,3 % больных. Средняя продолжительность периода до наступления нежелательных ССС составила 1030 ± 52 и 656 ± 51 день, соответственно ($p < 0,05$).

Сравнение кривых выживаемости показало, что у больных с PAPP-A < 10 мМЕ/л двухлетний прогноз, характеризующийся выживаемостью без нежелательных ССС, был достоверно более благоприятным, чем у больных с уровнем PAPP-A > 10 мМЕ/л ($p=0,038$) (рисунок 3).

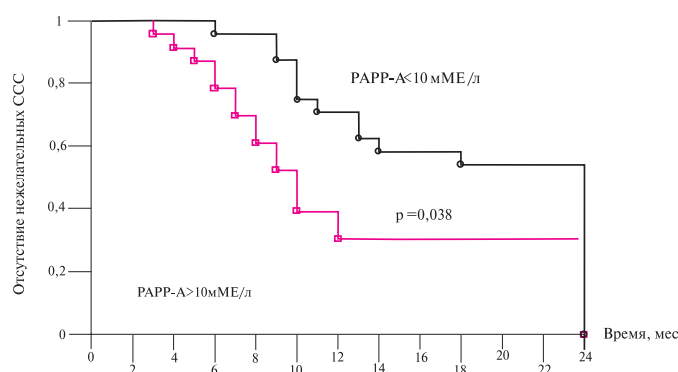


Рис. 3 Выживаемость без нежелательных ССС у пациентов с различными типами ИБС с уровнями RAPP-A <10 мМЕ/л и >10 мМЕ/л.

Обсуждение

Результаты исследований показали, что имеются достоверные различия в уровнях RAPP-A в крови у больных стабильной СН II-III ФК, НС, ИМ и у лиц из ГК. Содержание СРБ у пациентов с НС и ИМ не различались, но были достоверно выше, чем у больных СН и у здоровых лиц. Уровни sVCAM-1 были выше у больных ИМ, но не различались в остальных гр. больных. Достоверные различия в концентрации ИЛ-6 и ФГ отсутствовали. У практически здоровых лиц и у больных стабильной СН уровни изучаемых маркеров не отличаются.

Было показано, что экспрессия RAPP-A повышена в легкоранимых и минимально выражена в стабильных АБ. Следует отметить, что у больных ИБС, умерших внезапно, концентрация RAPP-A в поврежденных АБ была выше, чем в неповрежденных АБ [7]. Впервые было установлено повышение RAPP-A в плазме крови у больных НС и ИМ [7].

RAPP-A, обнаруженный у больных ИБС, не идентичен RAPP-A при беременности. У беременных женщин RAPP-A циркулирует в крови в виде гетеротетрамера массой 500 кДа как ковалентный комплекс с проформой основного протеина эозинофилов (pro-MBP) [10].

В крови у здоровых мужчин и небеременных женщин определяется более низкое содержание RAPP-A, чем у больных ИБС. При этом он циркулирует в крови в виде гомодимера, не связанного с pro-MBP, и продуцируется различными клетками, такими как фибробласты, эндотелиоциты и гладкомышечные клетки [10,11,13]. Функция pro-MBP, вероятно, заключается в блокаде протеолитической активности RAPP-A. Установлено, что отношение RAPP-A/proMBP может быть индикатором протеолитической активности RAPP-A и маркером легкоранимой АБ [15].

Остается неясным вопрос, является ли повышение RAPP-A в крови у исследуемых больных следствием или одной из причин развития ОКС. Морфологические исследования показали, что RAPP-A может продуцироваться активированными клетками в нестабильной АБ и может быть обнару-

жен во внеклеточном матриксе этих АБ. Не установлено, насколько RAPP-A как металлопротеиназа участвует в разрушении фиброзной покрышки АБ, подобно матриксным металлопротеиназам макрофагов и фибробластов, приводя к развитию ОКС [12,13].

Выявленная в ходе настоящего исследования корреляционная связь между уровнями RAPP-A и ИЛ-6 и СРБ может свидетельствовать о том, что воспаление оказывает влияние на синтез RAPP-A. При этом необходимо подчеркнуть, что в исследование не включались лица с признаками воспалительных или аллергических заболеваний с целью исключения других факторов, которые могли бы повлиять на содержание изучаемых маркеров, помимо возможного воспаления в сосудистой стенке, обусловленного атеросклерозом.

Не было отмечено достоверных различий в содержании RAPP-A у 80 больных в первые часы после развития ОИМ — $6,3 \pm 2,8$ ч и 80 практически здоровых лиц ($12,4 \pm 0,7$ vs $12,9 \pm 0,2$ мМЕ/л; $p=0,54$) [10]. По данным некоторых авторов, у больных ИМ заметное увеличение RAPP-A может появляться только спустя 30 ч после приступа загрудинных болей [11,16]. Отсутствие повышения содержания RAPP-A в первые часы после развития ОИМ можно объяснить тем, что некроз кардиомиоцитов не является стимулом, запускающим синтез этого маркера, а также тем, что повышение уровня RAPP-A при ОИМ происходит медленнее, по всей видимости, за счет действия каких-то неизвестных вторичных механизмов [7,15,16]. Очевидно, этим объясняется отсутствие достоверного различия в уровнях RAPP-A у больных ОИМ $\downarrow$ ST ($n=4$), с повышением уровня тропонина в крови и у больных НС — $15,8 \pm 13,3$ и $14,4 \pm 9,5$ мМЕ/л, соответственно.

Lemberg L, et al. 2001 установили достоверное повышение уровней RAPP-A (до 22,5 мМЕ/л) у больных НС по сравнению с лицами из ГК — 3,8–10,4 мМЕ/л. Больные ИМ имели более высокие показатели RAPP-A, в среднем 46,6 мМЕ/л. При этом повышенное содержание RAPP-A определялось у пациентов с НС при отсутствии повышенных уровней тропонина или СРБ в крови [10,20]. Выявленные факты позволили выдвинуть предположение, что увеличение

уровней PAPP-A в плазме отражает нестабильность АБ и, следовательно, может рассматриваться как специфический признак ОКС [12,13].

Были опубликованы результаты исследования с участием 136 больных с клиническими признаками НС без повышения уровней тропонина I. В ходе исследования установлено, что повышение уровней PAPP-A в течение первых сут после госпитализации > 29 мМЕ/л было связано с повышенным риском смерти, развитием ОИМ в течение последующих 6 мес., которые составили период наблюдения. Это подтверждается полученными данными, согласно которым повышенный уровень PAPP-A (>10 мМЕ/л) является предиктором неблагоприятного прогноза течения ИБС. Ряд авторов показали, что определение повышенного уровня PAPP-A у исследуемых больных явилось более чувствительным предиктором отдаленного прогноза, чем уровни тропонина или СРБ [10,11,13].

Литература

1. Р. Г. Оганов Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 5—9.
2. А. О. Шевченко, О. П. Шевченко, Эль-Бустани С. и др. Маркер неоартериогенеза PLGF коррелирует с толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и отдаленным прогнозом у больных ИБС. Кардиоваск тер профил 2007; 6(5) Приложение: 340—1.
3. О. П. Шевченко, О. Д. Мишнев Ишемическая болезнь сердца. "Реафарм" Москва 2005; 416 с.
4. О. П. Шевченко, О. В. Орлова, Э. Н. Казаков и др. Клиническое значение ассоциированного с беременностью протеина плазмы А (PAPP-A) при васкулопатии трансплантированного сердца. Вест трансплант искусст органов 2008; 5: 23—8.
5. О. П. Шевченко, А. О. Шевченко Статины — ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Москва "Реафарм" 2003; 112 с.
6. О. П. Шевченко, А. О. Шевченко, Е. В. Кочетова и др. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы — новый биохимический маркер острого коронарного синдрома и предиктор неблагоприятного прогноза у больных ишемической болезнью сердца. Кардиоваск тер профил 2006; 5(4): 100—16.
7. 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.
8. 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: 1016.
9. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. J Clin Invest 1994; 94: 2493—503.
10. 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.
11. 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: 531—8.
12. Laursen LS, Overgaard MT, Soe R, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A. FEBS Lett 2001; 504: 36—40.
13. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 3149—53.
14. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001; 104: 365—72.
15. 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.
16. Qin QP, Laitinen P, Majamaa-Voltti K, et al. Release patterns of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in patients with acute coronary syndromes. Scand Cardiovasc J 2002; 36: 358—61.
17. Shah PK, Galis ZS. Matrix metalloproteinase hypothesis of plaque rupture: players keep piling up but questions remain. Circulation 2001; 104: 1878—80.
18. Thorn EM, Khan IA. Pregnancy-associated plasma protein-A: an emerging cardiac biomarker. Int J Cardiol 2007; 117(3): 370—2.
19. 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; 106: 3024—30.

Заключение

Результаты исследования показали наличие связи содержания PAPP-A в крови с уровнями других маркеров воспаления и клинической формой ИБС. Установлены достоверно более высокие уровни PAPP-A и СРБ в гр. больных ОКС, по сравнению со здоровыми лицами и больными СН. Уровень sVCAM-1 был достоверно выше у больных ИМ по сравнению с пациентами с НС, при этом достоверно не отличался в гр. больных с НС, стабильной стенокардией и ГК. Выявлена корреляция уровней PAPP-A с СРБ и ИЛ-6. Это дает основания рассматривать PAPP-A и СРБ как диагностические маркеры ОКС. Чувствительность PAPP-A выше, чем СРБ, поэтому он может иметь высокую значимость в диагностике НС. Повышенное содержание PAPP-A является неблагоприятным прогностическим фактором у больных ИБС, и однократно измеренный уровень PAPP-A служит предиктором кардиоваскулярного риска на протяжении двух последующих лет.

Поступила 01/02—2010