

Тенденция к нормализации эндотелийзависимой вазодилатации говорит о возможности участия их в продукции оксида азота. Изучение состояния вазомоторной функции эндотелия системы микроциркуляции методом ЛДФ выявило нарушение эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II ФК по NYHA.

Проведение однократного сеанса эндогенной биорезонансной терапии у больных с ХСН II ФК по NYHA с исходно высокими показателями ADMA в крови позволило снизить содержание в крови ингибитора синтазы оксида азота — ADMA-асимметричного диметиларгинина. У больных с исходно нормальными значениями содержания в крови ADMA после проведения сеанса биорезонансной терапии изменений не выявлено, что может указывать на регулирующее влияние сеансов эндогенной биорезонансной терапии.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* 33: 1787–1847 doi:10.1093/eurheartj/ehs104
2. Bockeria OL, Kisilitsina ON. Heart failure and sudden cardiac death. *Annaly aritmologii* 2013; 10 (3): 144–154. Russian (Бокерия О.Л., Кислицина О.Н. Сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть. *Анналы аритмологии* 2013; 10 (3): 144–154.)
3. Kirichuk VF, Velikanov VV, Velikanova TS, et al. Hemodynamic Changes Caused by Exposure of Animals with Acute Immobilization Stress to Continuous Terahertz Radiation with Frequencies equal to Absorption and Emission Frequencies of Nitrogen Oxide and Atmospheric Oxygen. *Russian Open Medical Journal* 2012; 1: 0303.
4. Kirichuk VF. Special issue of Russian Open Medical Journal dedicated to terahertz waves in medicine. *Russian Open Medical Journal* 2013; 2: 0401.
5. Celermajer DS, [et al.] Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–1115.
6. Bockeria LA, Bockeria OL, Bazarsadaeva TS, et al. Characteristics of NO-dependent autoregulation of tissual blood flow at idiopathic atrial fibrillation. *Annaly aritmologii* 2013; 10 (2): 94–101. Russian (Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С. и др. Характеристика NO-зависимой ауторегуляции тканевого кровотока при идиопатической фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии* 2013; 10 (2): 94–101.)

7. Babushkina AV. L-arginine from the point of view of evidence-based medicine. *Ukrainian medical journal* 2009; 6 (74): 43–48. Russian (Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины. *Укр. мед. часопис* 2009; 6 (74): 43–48.)

8. Krupatkin AI, Sidorov VV. Laser Doppler flowmetry microcirculation: a Guidelines for physicians. Moscow: Meditsina, 2005; 256 p. Russian (Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей / под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. — М.: Медицина, 2005; 256 с.)

9. Kapilevich LV, Kovalev IV, Baskakov MB, et al. Intracellular signal systems in epithelium and endothelium-dependent processes relaxation of smooth muscles. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2001; 32 (2): 88–98. Russian (Капилевич Л.В., Ковалев И.В., Баскаков М.Б. и др. Внутриклеточные сигнальные системы в эпителии- и эндотелийзависимых процессах расслабления гладких мышц. *Успехи физиол. наук* 2001; 32 (2): 88–98.)

10. Collins P, Henderson AH, Lang D, et al. Endothelium-derived relaxing and nitroprusside compared in noradrenaline K+-contracted rabbit and rat aortae. *J Physiol* 1988; 400: 395–404.

11. Luscher TF, Diederich D, Siebenmann R, et al. Difference between endothelium-dependent relaxation in arterial and in venous coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 1988; 319 (8): 462–7.

12. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, et al. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: Importance of the functional integrity of the endothelium // *J Am Coll Cardiol* 1989; 14 (5): 1181–90.

13. Zhloba A.A. ADMA as a marker and mediator of endothelial dysfunction progression. *Arterial hypertension* 2007; 13 (2): 119–127. Russian (Жлоба А.А. Асимметричный диметиларгинин в качестве медиатора и маркера эндотелиальной дисфункции. *Артериальная гипертензия* 2007; 13 (2): 119–127.)

14. Rodionov RN, Blokhin IO, Galagudza MM, et al. Asymmetric dimethylarginine and its role pathogenesis of cardiovascular diseases. *Arterial hypertension* 2008; 14 (4): 306–314. Russian (Родионов Р.Н., Блохин И.О., Галагудза М.М. и др. Асимметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Артериальная гипертензия* 2008; 14 (4): 306–314.)

15. Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339 (8793): 572–575.

16. Bokeriya LA, Bokeriya OL, Saliya NT. Nitric oxide (NO) amount in rats' blood and livers after bio-resonance effect. *Journal of New Medical Technologies* 2012; 19 (1): 18–19. Russian (Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Салия Н.Т. и др. Содержание оксида азота в крови и печени крыс после биорезонансного воздействия. *Вестник новых медицинских технологий* 2012; 19 (1): 18–19.)

УДК 616.127–005.8

Оригинальная статья

АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ ПРОТЕИН ПЛАЗМЫ-А ПРИ ОСТРОЙ КОРОНАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

А.Н. Сапожников — ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» Министерства образования России, институт медицины, экологии и физической культуры, доцент кафедры госпитальной терапии, кандидат медицинских наук; **В.А. Разин** — ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» Министерства образования России, институт медицины, экологии и физической культуры, доцент кафедры факультетской терапии, доктор медицинских наук; **Е.В. Чернышева** — ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть» г. Ульяновска, заведующая отделением неотложной кардиологии, кандидат медицинских наук; **Р.Х. Гимаев** — ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» Министерства образования России, институт медицины, экологии и физической культуры, доцент кафедры факультетской терапии, кандидат медицинских наук; **Г.Х. Каюмова** — ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть» г. Ульяновска, кардиолог; **О.В. Мазурова** — ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» Министерства образования России, институт медицины, экологии и физической культуры, ассистент кафедры госпитальной терапии; **Д.И. Ахметшина** — студент медицинского факультета Ульяновского госуниверситета.

PREGNANCY ASSOCIATED PLASMA PROTEIN-A IN ACUTE CORONARY PATHOLOGY

A.N. Sapozhnikov — Ulyanovsk State University, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Department of Hospital Therapy, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **V.A. Razin** — Ulyanovsk State University, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Department of Faculty Therapy, Assistant Professor, Doctor of Medical Science; **E.V. Chernysheva** — Ulyanovsk Central Clinical Unit, Head of Department of Emergency Cardiology, Candidate of Medical Science; **R.Kh. Gimayev** — Ulyanovsk

State University, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Department of Faculty Therapy, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **G. Kh. Kajumova** — Ulyanovsk Central Clinical Unit, Cardiologist; **O. V. Mazurova** — Ulyanovsk State University, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Department of Hospital Therapy, Assistant; **D. I. Akhmetshina** — Ulyanovsk State University, Medical Faculty, Student.

Дата поступления — 13.01.2014 г.

Дата принятия в печать — 3.03.2014 г.

Сапожников А. Н., Разин В. А., Чернышева Е. В., Гимаев Р. Х., Каюмова Г. Х., Мазурова О. В., Ахметшина Д. И. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы-А при острой коронарной патологии. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(1): 92–95.

Цель: изучение ассоциированного с беременностью протеина плазмы-А как возможного маркера некроза миокарда при остром коронарном синдроме. **Материал и методы.** Определены уровни PAPP-A и инсулиноподобного фактора роста-1 у 24 больных острым инфарктом миокарда, у 18 пациентов с нестабильной стенокардией, а также в контрольной группе. **Результаты.** Значения PAPP-A и ИПФР-1 достоверно выше в группах с острой коронарной патологией по сравнению с лицами без ишемической болезни сердца. **Заключение.** PAPP-A выступает в качестве маркера ишемии и/или повреждения и может использоваться как диагностический предиктор нестабильности атеросклеротической бляшки при острых коронарных событиях.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, ассоциированный с беременностью протеин плазмы-А.

Sapozhnikov AN, Razin VA, Chernysheva EV, Gimaev RKh, Kajumova GK, Mazurova OV, Akhmetshina DI. Pregnancy associated plasma protein-A in acute coronary pathology. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10(1): 92–95.

The aim: to study pregnancy associated plasma protein A as a potential marker of myocardial necrosis with acute coronary syndrome. **Material and methods.** The rates of PPPP-A and insulin-like growth factor 1 were determined in 24 patients with acute myocardial infarction, in 18 patients with unstable angina and in the control group as well. **Results.** The rates of PPPP-A and IGF-1 are accurately higher in the groups with acute coronary pathology in comparison to the patients with no ischemia. **Conclusions.** PPPP-A proves to be a marker of ischemia and/ or injury and could be used as a diagnostic predictor of an unstable atherosclerotic plaque in acute coronary development.

Key words: progressive angina pectoris, myocardial infarction, pregnancy associated plasma protein-A.

Введение. Стабильный рост заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) отмечается не только в РФ, но и во всем мире. В настоящее время ежегодная заболеваемость острым инфарктом миокарда в России превышает 1000000 случаев; смертность в разных регионах РФ составляет от 18 до 20%. Ключевым механизмом развития ишемической болезни сердца является сосудистое воспаление при атеросклерозе коронарных артерий. Особая роль отводится воспалительным процессам, способствующим формированию и росту атеросклеротической бляшки, ее сосудистой нестабильности и тромбогенной активности. Известны также вещества, обладающие пролиферативной активностью. Они защищают сосуды от чрезмерного воздействия медиаторов воспаления. Поэтому в настоящее время современная кардиология активно изучает маркеры сосудистого воспаления и пролиферативной активности и выявляет новые [1–5]. Одним из таких факторов является PAPP-A — ассоциированный с беременностью протеин плазмы-А. Он представляет собой циркулирующий в крови белок, относящийся к цинксодержащим металлопротеиназам. Биологическое действие PAPP-A опосредовано через инсулиноподобный фактор роста-1 (ИПФР-1). Установлено, что ИПФР-1 играет важную роль во многих патологических процессах, возникающих при сердечно-сосудистых заболеваниях [2; 6–8].

Цель: изучение концентраций ассоциированного с беременностью протеина плазмы-А и инсулиноподобного фактора роста при острой коронарной патологии (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда).

Материал и методы. В исследование были включены 42 пациента (28 мужчин, 14 женщин) в возрасте от 49 до 70 лет с острым коронарным синдромом (ОКС). Средний возраст составил 61±7 лет.

Всем больным проводилось комплексное обследование, предусмотренное стандартами медицин-

ской помощи больным с ОКС. В плазме крови пациентов определялся, кроме того, PAPP-A и ИПФР-1. 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°C; плазму крови отбирали и хранили при температуре –20°C. Лабораторный анализ производился в течение последующих нескольких дней. Концентрацию уровней PAPP-A определяли методом иммунофлюоресценции («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 PAPP-A. 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 12 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Статистическая обработка материала проведена с помощью русифицированного пакета «Статистика 6.0». Для непрерывных величин рассчитывали средние величины (M), стандартные отклонения (SD). Достоверность различий количественных признаков оценивалась 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 сравнения качественных признаков использовался критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5% ($p < 0,05$).

Результаты. У 24 больных верифицирован инфаркт миокарда (ИМ). Диагноз ИМ был обоснован на клинических признаках, данных электрокардиографии (патологический зубец Q, подъем сегмента ST)

Ответственный автор — Сапожников Александр Ниллович
Тел. (сот): 89272725530.
E-mail: 1nilych1972@mail.ru

Показатели фракции выброса левого желудочка и анализы крови при остром коронарном синдроме

Показатели	Контрольная группа (n=12)	Пациенты с нестабильной стенокардией (n=23)	Пациенты с инфарктом миокарда (n=17)
ФВ, %	-	61,7±8,4	49,9±7,2*
Зона акинеза	-	нет	есть
Тропонин, нг/л	-	< 0,1	1,4±0,3*
КФК-МВ, ед/л	-	15,9±4,1	119,4±28,3*
РАРР-А, мМЕ/л	4,7±0,9	12,1±2,2^	21,9±2,8*^
ИПФР, нг/мл	151,2±14,5	160,9±13,7^	174,7±18,4*^

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с нестабильной стенокардией, ^ — $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

и ультразвукового исследования сердца, повышении уровней изоферментов КФК-МВ, тропонина в крови (таблица).

Острой сердечной недостаточностью 1–2 степени по Killip характеризовались 17 пациентов. Этим пациентам мы отнесли к подгруппе «неосложненный» ИМ. У 7 больных имели место ранние осложнения: отек легких и/или кардиогенный шок — подгруппа с осложненным ИМ. Трое из них скончались в первые 24 часа.

У 18 пациентов диагностирована нестабильная стенокардия. Диагноз подтвержден на клинических признаках (изменение стереотипности приступов стенокардии и стенокардии покоя). Кардиоспецифические ферменты крови в пределах нормы. На ЭКГ без изменений желудочкового комплекса и тяжелых нарушений реполяризации.

В результате проведенного исследования выявлено, что у пациентов с верифицированной нестабильной стенокардией концентрация РАРР-А составила 12,1 мМЕ/л и была статистически значимо выше, чем концентрации РАРР-А в контрольной группе ($p < 0,0001$). Концентрация РАРР-А у пациентов с диагностированным инфарктом миокарда составила 21,9 мМЕ/л, причем отмечается статистически значимое различие по сравнению с концентрацией РАРР-А в контрольной группе ($p < 0,0001$) и у пациентов с прогрессирующей стенокардией ($p < 0,0001$). У пациентов с нестабильной стенокардией концентрация ИПФР-1 составила 160,9 нг/мл и была статистически значимо выше, чем концентрации ИПФР-1 в контрольной группе ($p = 0,074$). Концентрация ИПФР-1 у пациентов с диагностированным инфарктом миокарда составила 174,7 нг/мл, причем отмечается статистически значимое различие по сравнению с концентрацией ИПФР-1 в контрольной группе ($p = 0,0005$) и у пациентов с прогрессирующей стенокардией ($p = 0,011$). Выявлена корреляционная зависимость между уровнями ИПФР-1 и РАРР-А. При этом уровни РАРР-А у исследуемых лиц достоверно коррелировали с уровнями ИПФР-1 ($r = 0,49$, $p = 0,001$) (рис. 1)

При проведении корреляции между уровнями ИПФР-1 и РАРР-А у пациентов с ИМ и нестабильной стенокардией выявлено, что при ИМ имеется значимая корреляция ИПФР-1 и РАРР-А ($r = 0,43$, $p = 0,037$), а при НС отсутствует ($r = 0,12$, $p = 0,64$). У пациентов с осложненным инфарктом миокарда наименьшая концентрация РАРР-А составила 24 мМЕ/л. У умерших пациентов концентрация РАРР-А составила 26–26–27 мМЕ/л. При сравнении с концентрацией РАРР-А у пациентов с осложненным ИМ и неосложненным ИМ выявлено, что РАРР-А статистически значимо выше (рис. 2). Значимых различий в концентрации ИПФР-1 у пациентов с осложненным ИМ не выявлено.

Обсуждение. На сегодняшний день лабораторная диагностика некроза миокарда при остром коронарном синдроме остается серьезной проблемой. Наиболее широко используются в клинической диагностике тропонин Т и креатинкиназа МВ. Основной недостаток современных тестов — недостаток чувствительности в первые часы развития инфаркта миокарда из-за их низких циркулирующих уровней. По результатам проведенного исследования выявлено, что при острой коронарной патологии отмечается существенное повышение ассоциированного с беременностью протеина плазмы-А, а также инсулиноподобного фактора роста-1 по сравнению с

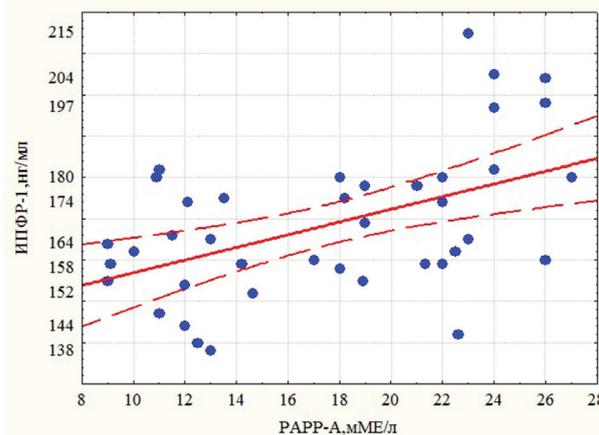


Рис. 1. Корреляция между уровнями ИПФР-1 и РАРР-А у пациентов с ОКС

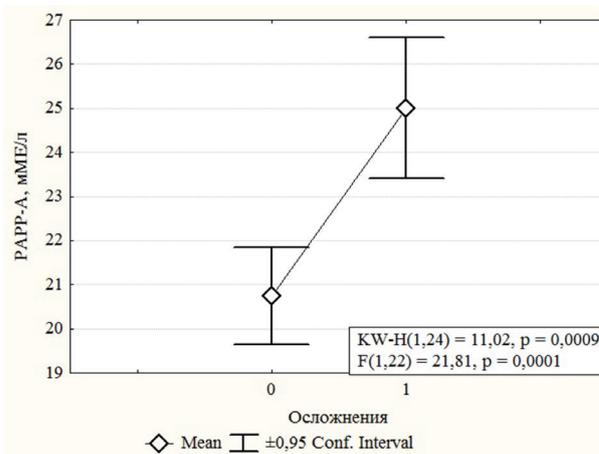


Рис. 2. Концентрация РАРР-А у пациентов с ИМ. Примечание: 0 — неосложненный ИМ, 1 — осложненный ИМ.

контрольной группой. У пациентов с нестабильной стенокардией PAPP-A превышает значения в контрольной группе в 2,6 раза, а у пациентов с инфарктом миокарда в 4,8 раза. Следует отметить, что при инфаркте миокарда PAPP-A в 1,9 раза выше, чем при нестабильной стенокардии. Синтез PAPP-A повышается в тканях в ответ на повреждение. Острая ишемия миокарда активирует данный механизм защиты, поэтому у пациентов с острой коронарной патологией PAPP-A можно рассматривать как высокочувствительный биохимический маркер воспаления и повреждения [1; 9]. Так, в исследовании Lund J. и соавторов [9], в котором приняли участие 136 больных с клиническими признаками нестабильной стенокардии без повышения уровней тропонина I, показано, что повышение уровней PAPP-A более 29 нМЕ/л в течение первых 24 часов после госпитализации было связано с повышением риска смерти, острым инфарктом миокарда или реваскуляризации миокарда в течение последующих 6 месяцев, независимо от других факторов риска. Анализ показал, что у исследуемых больных содержание PAPP-A явилось более чувствительным предиктором отдаленного прогноза, чем уровни тропонина или С-реактивного белка [9]. В другом исследовании [7] также выявлено, что уровни PAPP-A достоверно выше в группе ОКС по сравнению со здоровыми лицами и подтверждено, что определение уровней PAPP-A может быть использовано в диагностике острых коронарных синдромов. В то же время у больных нестабильной стенокардией уровни PAPP-A были достоверно ниже, чем у больных острым инфарктом миокарда [4]. В настоящем исследовании, в отличие от других схожих работ, показано, что уровень PAPP-A связан и с ближайшим прогнозом у пациентов с коронарной патологией.

Заключение. Уровень ассоциированного с беременностью протеина плазмы-А достоверно выше в группах с острой коронарной патологией по сравнению со здоровыми лицами. PAPP-A выступает в качестве маркера ишемии и/или повреждения и может использоваться как анализатор нестабильности атеросклеротической бляшки при острых коронарных событиях. Значительное возрастание PAPP-A является неблагоприятным признаком, свидетельствующим о массивном некрозе кардиомиоцитов.

Конфликт интересов отсутствует.

References (Литература)

1. Antonova AV. Diagnostic value PAPP-A and markers of inflammation in acute coronary syndrome. *Vestnik RGMU* 2005; (3): 5. Russian (Антонова А.В. Диагностическое значение PAPP-A и маркеров воспаления при остром коронарном синдроме. *Вестник РГМУ* 2005; (3): 5).
2. Li X. PAPP-A: a possible pathogenic link to the instability of atherosclerotic plaque. *Med Hypotheses* 2008; (70): 597–599.
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): 1924–1926.
4. Razin VA, Gimaev RKh, Sapozhnikov AN. Level of IGF-1 in arterial hypertension and coronary diseases. In: *Arterial'naya gipertoniya do nashikh dnei: tezisy dokladov nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. Moscow, 2012; p. 126–127. Russian (Разин В.А., Гимаев Р.Х., Сапожников А.Н. Уровень инсулиноподобного фактора роста-1 при артериальной гипертензии и коронарогенных заболеваниях. В кн: *Артериальная гипертензия до наших дней: тезисы докладов научно-практической конференции с международным участием*. М., 2012; с. 126–127).
5. Razin VA, Gimaev RKh, Sapozhnikov AN. Markers of interstitial fibrosis of heart in myocardial infarction. In: *Kardiologiya na perekrestke nauk: tezisy dokladov III Mezhdunarodnogo kongressa*. Tyumen', 2012; p. 198. Russian (Разин В.А., Гимаев Р.Х., Сапожников А.Н. Маркеры интерстициального фиброза сердца при остром инфаркте миокарда. В кн: *Кардиология на перекрестке наук: тезисы докладов III Международного конгресса*. Тюмень, 2012; с. 198).
6. Slesareva JuS. Diagnostic and prognostic value of levels of PAPP-A and markers of inflammation for patients with ischemic heart disease: PhD abstract. *Avtoreferat diss. kand.med.nauk*. Moscow, 2011; 24 p. Russian (Слесарева Ю.С. Диагностическое и прогностическое значение уровней PAPP-A и маркеров воспаления у больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2011; 24 с.).
7. Shevchenko AO. Activity of inflammation, neoangiogenesis, thrombosis and endogenous destruction of atherosclerosis: DSc diss. Moscow, 2007; 271 p. Russian (Шевченко А.О. Активность воспаления, неоангиогенеза, тромбообразования и эндогенной деструкции при атеросклерозе: дис.... д-ра мед. наук. М., 2007; 271 с.).
8. Shevchenko OP, Slesareva JuS, Shevchenko AO. Levels of plasma protein A and other inflammatory markers in blood of patients with acute coronary syndrome: comparative analysis. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal* 2008; (6): 14–19. Russian (Шевченко О.П., Слесарева Ю.С., Шевченко А.О. Сравнительный анализ уровня протеина плазмы А и других маркеров воспаления в крови у больных с острым коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал* 2008; (6): 14–19).
9. Shevchenko AO. New laboratory markers of angiogenesis and damage of atherosclerotic plaque. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2006; (6): 23–50. Russian (Шевченко А.О. Новые лабораторные маркеры ангиогенеза и повреждения атеросклеротической бляшки. *Клиническая лабораторная диагностика* 2006; (6): 23–50).