

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ PAPP-A У ПРОГРЕСУВАННІ НЕСТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ У ХВОРИХ З СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Біловол О. М., Трифонова Н. С.

*Харківський національний медичний університет
energya1@yandex.ru*

Серцево-судинні захворювання посідають перше місце в структурі захворюваності населення України і складають 22,4 % від загального показника захворюваності [1]. Серед загального числа зареєстрованих хвороб системи кровообігу (15,6 млн) на ішемічну хворобу серця (ІХС) припадає 5,3 млн випадків. ІХС стала однією з найпоширеніших причин передчасної смерті й інвалідності не тільки в Україні, а майже в усіх індустріально розвинених країнах світу. Одним із проявів ІХС є нестабільна стенокардія.

Нестабільна стенокардія — складне поняття, що поєднує низку клінічних синдромів ІХС, які посідають проміжне положення між стабільною стенокардією та гострим інфарктом міокарда [2]. В патогенезі розвитку нестабільної стенокардії виділяють три головних чинники: розрив чи надрив ендотелію в місті розташування чи на межі з атеросклеротичною бляшкою; тромбоз в місті розриву; коронарна вазоконстрикція. Серед причин, що погіршують перебіг ІХС та роблять більш ймовірним розвиток нестабільної стенокардії, перше місце посідає цукровий діабет (ЦД).

Останніми роками великий інтерес викликає визначення в крові біохімічних маркерів, котрі відображають активність процесів, що відбуваються в атеросклеротичних бляшках. Серед них маркери судинного запалення (С-реактивний протеїн, інтерлей-

кін-6), маркери неоангіогенезу (PLGF) та ендогенної деструкції (PAPP-A), особливо у хворих з супутнім ЦД 2 типу [3].

Асоційований з вагітністю протеїн плазми А (PAPP-A) являє собою циркулюючий в крові білок, що належать до цинквмісних металопротеїназ. Доведено, що вміст PAPP-A в ушкоджених атеросклеротичних бляшках в декілька разів вищий, ніж в стабільних [4]. Вважається, що рівень цього білка в крові може відображати активність процесів ендогенної деструкції бляшки та бути предиктором розвитку гострого коронарного синдрому.

Доведено, що синтез PAPP-A підвищується в тканинах у відповідь на пошкодження, а його біологічна дія опосередкована через інсуліноподібний фактор росту [5]. Отримані дані свідчать, що PAPP-A являє собою місцевий регулятор активності інсуліноподібного фактору росту (ІФР)-1 та може відігравати роль в місцевій проліферативній реакції. Навіть незначні ушкодження в тканинах призводять до активації цього механізму захисту, завдяки чому у хворих з серцево-судинною патологією PAPP-A може виступати в якості високочутливого біохімічного маркеру запалення та ушкодження, але його роль до кінця не з'ясована. Мало-дослідженими залишаються питання щодо динаміки цього показника у хворих з нестабільною стенокардією та ЦД 2 типу.

У зв'язку з цим метою нашого дослідження було з'ясування прогностично-го значення рівня PAPP-A у прогресуванні

нестабільної стенокардії у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами обстежено 104 хворих на нестабільну стенокардію, які були розподілені на групи в залежності від наявності ЦД 2 типу. Групу 1 склали 60 хворих на нестабільну стенокардію з супутнім ЦД 2 типу. Групу 2 склали 44 пацієнти з нестабільною стенокардією, у яких було виключено діагноз ЦД 2 типу. У контрольну групу увійшли 25 практично здорових осіб. Серед обстежених було 58 жінок та 46 чоловіків, середній вік склав $65,6 \pm 7,4$ роки. Діагноз верифікували згідно чинних критеріїв МОЗ України (наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом без елевації ST»).

Вміст глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в цільній крові визначали фотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-системи фірми «Реагент» (Україна).

Рівень глюкози визначали глюкозооксидантним методом в капілярній крові, взятій натщесерце (норма $3,3-5,5$ ммоль/л). При показниках $> 5,6$ ммоль/л, виявлених після дворазового вимірювання протягом 2-3 днів, призначалася консультація ендокринолога.

Рівень інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору «ELISA» (США). Очікуваний діапазон значень інсуліну в нормі $2,0-25,0$ мкОД/мл. Рівень PAPP-A в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору «ELISA» (США).

Для визначення інсулінорезистентності (ІР) використовували індекс НОМА (Homeostasis Model Assessment). Цей критерій був запропонований на підставі визначення рівня верхнього квартиля розподілу даних у дослідженні NHANES III [6]. Мірою ІР вважалось значення індексу НОМА $> 2,68$.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Отримані дані представлені як середнє арифметичне значення та статистична похибка середнього арифметичного ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$). Оцінку розбіжностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Ст'юдента. Для аналізу кореляційних зв'язків вираховували коефіцієнти кореляції Пірсона. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами було встановлено, що у хворих на нестабільну стенокардію та ЦД 2 типу відбувається вірогідне підвищення рівня PAPP-A, що склав $8,6 \pm 1,2$ мМЕ/л проти $5,9 \pm 1,7$ мМЕ/л у хворих без діабету та $1,9 \pm 0,9$ мМЕ/л в контрольній групі.

А. Bayes-Genis та співавт. [7] показали, що експресія PAPP-A підвищена в легкоуразливих та мінімально виражена в стабільних бляшках. Слід звернути увагу на те, що у хворих на ІХС, що померли несподівано, були виявлені підвищені рівні PAPP-A у пошкоджених атеросклеротичних бляшках. Ці ж автори вперше виявили підвищення рів-

нів PAPP-A в плазмі крові у хворих на нестабільну стенокардію та інфаркт міокарда, що не суперечить нашим даним, які були отримані в результаті проведеного дослідження.

Достеменно більш високий рівень PAPP-A в крові у хворих на нестабільну стенокардію у поєднанні з ЦД 2 типу може пояснюватись тим, що PAPP-A функціонально зв'язаний з ІФР-1 і його експресія зростає при підвищенні потреби в останньому [8, 9]. Основна біологічна дія ІФР-1 пов'язана з відновленням ушкоджених тканин за рахунок підвищення чутливості клі-

Матриця інтеркореляцій показників вуглеводного обміну та PAPP-A у хворих на нестабільну стенокардію з ЦД 2 типу ($r_{crit} = 0,24$)

Показник	Глюкоза	Інсулін	НОМА	НЬА _{1с}	PAPP-A
Глюкоза	x	0,34*	0,33*	0,69*	0,18**
Інсулін	x	x	0,45*	0,41*	0,49*
НОМА	x	x	x	0,60*	0,68*
НЬА _{1с}	x	x	x	x	0,49*
PAPP-A	x	x	x	x	x

П р и м і т к а. * — $p < 0,05$, $r_{crit} = 0,32$; ** — $p > 0,05$, $r_{crit} = 0,32$.

тин до інсуліну, стимуляції неоангіогенезу, активації захисної запальної реакції [10].

Підтвердили цей факт визначені нами кореляційні зв'язки: PAPP-A мав прямий кореляційний зв'язок з рівнями НЬА_{1с} ($r = 0,49$, $P < 0,05$) та інсуліну ($r = 0,54$, $P < 0,05$), а також з індексом ІР НОМА ($r = 0,68$, $P < 0,05$) (див. табл.).

Для з'ясування прогностичного значення рівня PAPP-A у прогресуванні нестабільної стенокардії з супутнім ЦД 2 типу хворі були розділені на три підгрупи відповідно до тертилів розподілу рівнів PAPP-A. Підгрупу 1 склали хворі з рівнями PAPP-A в крові $< 4,0$ мМО/л ($n = 18$), до підгрупи 2 увійшли хворі з рівнями PAPP-A в крові $4,1-6,0$ мМО/л ($n = 22$), у підгрупу 3 — хворі з рівнями PAPP-A в крові від $6,0$ мМО/л ($n = 20$).

Серед хворих підгрупи 1 небажані події відзначалися у одного з 18 (5,5%), у підгрупі 2 — у чотирьох з 22 хворих (18%), у підгрупі 3 — у дев'яти з 20 хворих (26,7%). Середній період до настання небажаних подій в підгрупах 1 і 2 статистично не розрізнявся, але був значуще вищий, ніж підгрупі 3.

Таким чином, в якості предиктора несприятливого прогнозу нестабільної стенокардії у хворих з супутнім ЦД 2 типу розглядається рівень PAPP-A $6,0$ мМО/л, відповідний нижній межі другого тертила.

Перспективами дослідження є визначення наявності та характеру змін прозапальної ланки імунітету, а також оцінка взаємозв'язків цитокінового обміну та PAPP-A у хворих на нестабільну стенокардію та ЦД 2 типу.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на нестабільну стенокардію та цукровий діабет 2 типу спостерігається підвищення рівня PAPP-A на 31,4% порівняно з хворими без діабету.
2. Рівень PAPP-A позитивно корелює з рівнями глікозильованого гемоглобіну та інсуліну, а також з індексом ІР НОМА, що пов'язано з розвитком та прогресуванням інсулінорезистентності у хворих на нестабільну стенокардію та цукровий діабет 2 типу.
3. Вміст PAPP-A в плазмі крові $> 6,0$ мМО/л є важливим фактором збільшення ризику несприятливого прогнозу прогресування нестабільної стенокардії у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Bilovol OM, Kravchun PG. Osnovy diagnostyky, likuvannya ta profilaktyky osnovnyh kardiologichnyh zahvoryuvan', *Kharkiv*, 2009; 1:402 p..
2. Kravchun PG, Shelest OM. Nestabil'na stenokardiya: klinika, diagnostyka, dyferentsijne likuvannya, *Kharkiv*, 2006; 1:267 p..
3. Shevchenko OP, Slesareva YuS, Shevchenko AO. *Ros kardiol zhurn* 2008; 6:45–50.
4. Consuegra-Sanchez L, Fredericks S, Kaski JC. *Atherosclerosis* 2008; 12:634–638.
5. Khosravi J, Diamandi A, Krishna RG, et al. *Clin Biochem* 2011; 35:531–538.
6. Ford ES, Giles WH. *Diabetes Care* 2003; 26(3):575–581.
7. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. *New Engl J Med* 2001; 345:1022–1029.
8. Valensisc H, Liu VY, Federici M, et al. *Diabetologia* 2006; 39:952–960.
9. Li X, Liu Q, Zhou T, et al. *Med Hypotheses* 2008; 70(3):597–599.
10. Haffner SM, D'Agostino RJ, Mykkanen L, et al. *Diabetes Care* 2009; 22:562–568.

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ PAPP-A У ПРОГРЕСУВАННІ НЕСТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ У ХВОРИХ З СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Біловол О. М., Трифонова Н. С.

*Харківський національний медичний університет
energya1@yandex.ru*

У роботі доведено, що у хворих на нестабільну стенокардію та цукровий діабет 2 типу спостерігається підвищення рівня PAPP-A на 31,4% порівняно з хворими без діабету. Показано, що рівень PAPP-A позитивно корелює з рівнями глікозильованого гемоглобіну та інсуліну, а також з індексом IP НОМА, що пов'язано з розвитком та прогресуванням інсулінорезистентності у хворих на нестабільну стенокардію та цукровий діабет 2 типу. Вміст PAPP-A в плазмі крові > 6,0 мМО/л є важливим фактором збільшення ризику несприятливого прогнозу прогресування нестабільної стенокардії у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

К л ю ч о в і с л о в а: нестабільна стенокардія, цукровий діабет 2 типу, PAPP-A, НОМА.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ PAPP-A В ПРОГРЕССИРОВАНИИ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Беловол А. Н., Трифонова Н. С.

*Харьковский национальный медицинский университет
energya1@yandex.ru*

В работе доказано, что у больных нестабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа наблюдается повышение уровня PAPP-A на 31,4% по сравнению с больными без диабета. Показано, что уровень PAPP-A положительно коррелирует с уровнями гликозилированного гемоглобина и инсулина, а также с индексом НОМА, что связано с развитием и прогрессированием инсулинорезистентности у больных нестабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа. Содержание PAPP-A в плазме крови > 6,0 мМО/л является важным фактором увеличения риска неблагоприятного прогноза прогрессирования нестабильной стенокардии у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

К л ю ч е в ы е с л о в а: нестабильная стенокардия, сахарный диабет 2 типа, PAPP-A, НОМА.

PROGNOSTIC VALUE OF PAPP-A LEVEL IN PROGRESSING OF UNSTABLE STENOCARDIA IN PATIENTS WITH ACCOMPANYING TYPE 2 DIABETES

A. N. Bilovol, N. S. Tryfonova

*Kharkiv National Medical University
energina1@yandex.ru*

It is proved in work that in patients with unstable stenocardia and type 2 diabetes is observed increase of level of PPAP-A on 31,4% in comparison with patients without diabetes. It is shown that PAPP-A level positively correlates with levels of glycosylated hemoglobin and insulin, and also with the HOMA index that is connected with development and progressing of insulin resistance in patients with unstable stenocardia and type 2 diabetes. The connects of PAPP-A in blood plasma > 6 MU/l is an important factor of increase in risk of adverse prognosis of progressing unstable stenocardia with accompanying type 2 diabetes.

К е y w o r d s: unstable stenocardia, type 2 diabetes, PAPP-A, HOMA.