



## Танана О. С.<sup>1</sup>, Сукманова И. А.<sup>2</sup>, Пономаренко И. В.<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», 656055, Алтайский край, Барнаул, ул. Малахова, д. 46
- $^{2}$  ФГБОУ ВО «АГМУ» МЗ РФ, 656038, Алтайский край, Барнаул, пр-кт Ленина, д. 40

# Клиническое значение копептина и матриксных металлопротеиназ у мужчин с острым коронарным синдромом

Ключевые слова: копептин, матриксные металлопротеиназы, острый инфаркт миокарда

Ссылка для цитирования: Танана О. С., Сукманова И. А., Пономаренко И. В. Клиническое значение копептина и матриксных металлопротеиназ у мужчин с острым коронарным синдромом. Кардиология 2017;57(S3):32–39

#### Резюме

Цель исследования. Оценить клиническое значение копептина и матриксных металлопротеиназ у мужчин с ОКС. Материалы и методы. В исследование были включены 152 мужчины с ОКС. После оценки традиционных маркеров повреждения миокарда пациенты были разделены на 2 группы: в группу 1 вошли больные с ИМ – 84 человека, средний возраст составил 56,6±1,0 года; в группу 2 вошли пациенты с нестабильной стенокардией (НС) – 68 человек в возрасте 61,4±1,2 года. Группу контроля составили 20 практически здоровых пациентов в возрасте 56,6±3,2 года. У всех пациентов при поступлении, через 6 часов и на 6-е сутки госпитализации проводилась оценка уровней МВ КФК, тропонина I, копептина, ММР-1, ММР-2, ММР-7, ММР-9 и ТІМР-1. Результаты. Концентрация копептина при поступлении у больных с ИМ была в 3,5 раза выше, чем в группе с НС и значимо превышает соответствующий показатель группы контроля. К 6-м суткам госпитализации концентрация копептина снижалась, но тем не менее сохранялась на значительно более высоком уровне, чем в группе контроля (0,9±0,1 против 0,2±0,0; p=0,000) пг/мл без значимых различий с группой с НС. Уровни ММР-1 и ММР-2 у пациентов с ИМ и НС при поступлении были выше, чем в группе контроля, причем при ИМ достоверно выше, чем при НС. Заключение. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования копептина в качестве маркера повреждения миокарда. Дополнительно указывает на повреждения миокарда повышение уровней ММР-1, ММР-2 и ММР-7.

### Tanana O. S.<sup>1</sup>, Sukmanova I. A.<sup>2</sup>, Ponomarenko I. V.<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Altai regional cardiological dispensary, Malakhov street 46, Barnaul, Altai Territory 656055
- <sup>2</sup> Altai State Medical University, Prospekt Lenina 40, Barnaul, Altai Territory 656038

# THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF COPEPTIN AND MATRIX METALLOPROTEINASES IN MEN WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Keywords: copeptin, matrix metalloproteinases, acute myocardial infarction

For citation: Tanana O. S., Sukmanova I. A., Ponomarenko I. V. The clinical significance of copeptin and matrix metalloproteinases in men with acute coronary syndrome. Kardiologiia. 2017;57(S3):32–39

#### SUMMARY

Aim. To evaluate clinical value copeptin and matrix metalloproteinases in men with acute coronary syndrome (ACS). Materials and methods. the study included 152 men with ACS. After evaluation of the traditional markers of myocardial damage, the patients were divided into 2 groups: the first group included patients with myocardial infarction (MI) - 84 people, the average age was  $56.6\pm1.0$  years, the second - with unstable angina (UA) - 68 at the age of  $61,4\pm1.2$  years. All patients at admission and after 6 hours and on day 6 of hospitalization were evaluated for the level of CPK MB, troponin I, copeptin, MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9 and TIMP-1. Results. Concentration of copeptin at admission in patients with it is 3.5 times higher than in the group with UA and significantly higher than that of control group. To 6-th day of hospitalization, the concentration of copeptin reduced, but nonetheless remains significantly higher than in the control group ( $0.9\pm0.1$  vs.  $0.2\pm0.0$ , p=0.000) without significant differences with group UA. The level of MMP-1 and MMP-2 in patients with MI and UA at admission higher than in the control group, and in case of MI these levels are significantly higher than in case of UA. Conclusion. The obtained data indicates the possibility of using copeptin as a marker of myocardial damage. Additionally, it indicates myocardial damage an increase in the level of MMP-1, MMP-2 and MMP-7

Острый коронарный синдром (ОКС), объединяющий ряд форм острого нарушения коронарного кровоснабжения от нестабильной стенокардии до трансмурального ИМ, остается одной из наиболее актуальных проблем современного мирового здравоохранения [1]. Процесс

совершенствования методов диагностики и лечения весьма динамичен и обусловлен сохраняющимися лидирующими позициями данной нозологии в инвалидизации и смертности населения многих стран [2, 3]. Неуклонный поиск методов профилактики и прогнозирования ОКС



остается актуальным и направлен на предотвращение необратимых изменений в миокарде и сохранение здоровья и трудоспособности населения [4, 5].

Диагностический комплекс мероприятий в отделении неотложной кардиологии, помимо оценки клинических симптомов и ЭКГ в 12 стандартных отведениях, обязательно включает ряд лабораторных тестов, проводимых в динамике [6]. Своевременное установление точного диагноза ОКС у больных в ранние сроки после госпитализации в отделение интенсивной терапии относят к важным условиям применения оптимальной тактики лечения [1]. Более того, представляется важным и возможность исключения диагноза «ИМ», что позволяет избежать необоснованного обследования и пребывания больного в стационаре. В настоящее время в условиях клинической практики в качестве маркеров повреждения миокарда используются высокочувствительные миокардиальные тропонины и МВ креатинфосфокиназа [6, 7]. Несмотря на достаточно высокую специфичность и диагностическую ценность указанных лабораторных показателей, остается актуальной задача поиска более достоверного и раннего маркера некроза кардиомиоцитов, что позволит определить более верную тактику ведения пациента с ОКС в первые часы госпитализации, тем самым улучшив его прогноз [3, 8]. Впервые в 2007 г. Khan S. Q. и соавт. предложили определять концентрацию копептина, гликопептида из 39 аминокислот, являющегося стабильным С-концевым фрагментом и предшественником аргининвазопрессина (АВП) [9–12]. В исследовании LAMP впервые оценивалась прогностическая значимость копептина по сравнению с NTproBNP. Результаты данного исследования показали, что у больных с ИМ отмечается активация системы вазопрессина, а копептин является независимым от традиционных ФР предиктором смерти и развития СН [10, 13]. Точность прогноза увеличивается у пациентов с высоким уровнем NTproBNP (>900 пмоль/л). С помощью обоих маркеров можно стратифицировать больных с ИМ в группы низкого, промежуточного и высокого рисков развития осложнений и смерти [14]. По другим же данным, у больных с подозрением на ИМ определение уровня копептина может позволить исключить этот диагноз уже в ранние сроки, особенно в сочетании с отрицательным тестом на тропонин Т [10].

Известно, что семейство матриксных металлопротеиназ (ММРs) состоит из 20 энзимов, способных расщеплять почти все компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей. ММРs представляют собой семейство цинк- и кальций-зависимых эндопептидаз [15]. Они играют важную роль во многих нормальных физиологических процессах, таких как эмбриональное развитие, морфогенез, репродукция и ремоделирование тканей, а также в различных патологических про-

цессах: артритах, злокачественном росте и ССЗ [15]. Протеолитическая активность существующих матриксных протеиназ контролируется эндогенными ингибиторами, α<sub>3</sub>-макроглобулином и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMPs) [11]. В исследовании AheroGene выявлено, что MMP-9 и TIMP-1 являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых (СС) заболеваний и СС смерти у пациентов с ИБС. В нормальной сосудистой стенке можно найти только ММР-2, ТІМР-1 и ТІМР-2, тогда как большинство других ММРs определяются только в атероме. Установлено, что уровень ММР-9 тем выше, чем больше объем атеросклеротического поражения коронарного русла [15]. Показано достоверное повышение уровня MMP-9 и TIMP-1 при атеросклерозе по сравнению с больными ИБС и здоровыми людьми [4, 15]. В ряде исследований показано достоверное повышение уровня ММР-2 у больных нестабильной стенокардией (НС) и ИМ по сравнению со здоровыми людьми [14]. Несмотря на имеющиеся данные о повышении уровня копептина при повреждении миокарда, его диагностическая ценность, сроки определения, изменение уровня в динамике, прогностическая роль и взаимосвязь с различными факторами требует дополнительного изучения. Кроме того, нуждается в дальнейшем изучении и семейство MMPs с целью выявления наиболее чувствительных и специфичных их представителей у пациентов с ОКС, оценки возможности их применения для диагностики повреждения миокарда и оценки прогноза.

Цель исследования: оценить клиническое значение копептина и матриксных металлопротеиназ у мужчин с ОКС.

#### Материалы и методы

В исследование были включены 152 мужчины с ОКС, поступивших в КГБУЗ «АККД» с 2014 по 2016 г. После оценки традиционных маркеров повреждения миокарда пациенты были разделены на 2 группы: в группу 1 вошли больные с ИМ - 84 человека, средний возраст составил 56,6±1,0 год; в группу 2 включались пациенты с HC – 68 человек в возрасте 61,4±1,2 года. Группу контроля составили 20 практически здоровых пациентов в возрасте 56,6±3,2 года. Критерии включения: наличие типичных клинических признаков ОКС, начало симптомов не позднее чем за 3 часа до госпитализации, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: возраст старше 80 и моложе 18 лет, наличие клинически значимой сопутствующей патологии (тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, почечная, печеночная недостаточности, аутоиммунные заболевания, известный активный онкологический процесс), отказ от участия в исследовании. Кроме оценки жалоб, анамнеза, объективного статуса, всем пациентам проводились стандартные общекли-



нические и биохимические исследования с определением показателей липидного и углеводного обмена, скорости клубочковой фильтрации. Активность МВ КФК оценивалась методом иммуноингибирования с поликлональными антителами при помощи набора (СК-МВ, Thermo Fisher Scientific, США), тропонин I (количественно) – иммунохемифлюорисцентным методом при помощи набора Triage Meter Plus. Уровни ММР-1, ММР-2, ММР-7 определялись с помощью наборов Quantikine RendD Systems методом ИФА. Уровни ММР-9, ТІМР-1 определялись наборами Platinum ELISA фирмы «eBioscience» методом конкурентного ИФА. Уровень копептина человеческого определялся с использованием набора фирмы Phoenix Pharmaceuticals, Inc. методом конкурентного ИФА.

Уровень изучаемых биомаркеров определялся непосредственно при поступлении, затем через 6 часов от начала болевого синдрома и на 6–7-е сутки госпитализации. Запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях аппаратами Shiller, ЭхоКГ – на аппарате Toshiba UTSH19C, коронароангиография – на аппарате General Electric. Диагноз ИМ ставился на основании 3-го универсального определения ИМ согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC/AHA/ACC/WHF (2012 г.).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 20. Для оценки типа распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения. Распределение считали нормальным при значении данных показателей от -2 до 2. Значения непрерывных величин представлены в виде  $M\pm m$ , где M- выборочное среднее арифметическое и m- стандартная ошибка среднего. В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий для сравнения выборок использовали t-критерий Стьюдента. Для сравнения связанных выборок использо-

вали парный t-критерий Стьюдента. В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ выполнен по методу Пирсона. Учитывая нормальное распределение изучаемых признаков выполнен пошаговый регрессионный многофакторный анализ с включениями. Уровень статистической значимости принимали соответствующий p<0,05 и t более 2,0 для относительных величин. Обработку данных проводили с помощью Microsoft Excel 2010.

#### Обсуждение полученных результатов

Пациенты обследованных групп были сопоставимы по возрасту, ИБС в анамнезе чаще встречалась у пациентов группы с НС, чем в группе с ИМ (51,4 против 26,1%; p=0,02). Артериальную гипертонию (АГ) имели большинство пациентов обеих групп со значимым преобладанием ее у лиц с ИМ (88,1 против 67,6%; p=0,004). По числу пациентов с ХСН, СД, хронической болезнью почек (ХБП) и ожирением различий между сравниваемыми группами не было. Изучена частота ряда ФР у обследованных пациентов. Выявлено, что курильщиками были 60% пациентов группы с ИМ и 47% – в группе с НС (р=0,006), дислипидемия также чаще встречалась у пациентов и ИМ, чем в группе с НС (92,8 против 64,7%; p=0,001). В обеих группах с ОКС больше половины пациентов имели однососудистое поражение коронарных артерий, многососудистый характер поражения встречался у 34,5% пациентов группы с ИМ и у 39,7% пациентов с НС (р=0,625). Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) во время текущей госпитализации получили более 75% пациентов обеих групп. Клиникоанамнестическая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Параметр	Группа 1 (пациенты с ОИМ) (n=84)	Группа 2 (пациенты с НС) (n=68)	p
Возраст, лет	59,6±1,0	61,4±1,2	0,762
ИБС в анамнезе	22 (26,1%)	35 (51,4%)	0,002
ЧКВ в анамнезе	9 (10,7%)	16 (23,5%)	0,05
ΑΓ	74 (88,1%)	46 (67,6%)	0,004
ХСН в анамнезе	4 (4,7%)	6 (8,8%)	0,499
ХБП в анамнезе	8 (9,5%)	10 (14,7%)	0,465
СД 2 типа в анамнезе	15 (17,8%)	9 (13,2%)	0,580
Ожирение (ИМТ >30)	29 (34,5%)	21 (30,1%)	0,763
Курение	59 (60,2%)	32 (47%)	0,006
Дислипидемия в анамнезе	78 (92,8%)	44 (64,7%)	0,001
Killip II	32 (38%)	-	-
Однососудистое поражение коронарных артерий	55 (65,4%)	42 (61,7%)	0,761
Многососудистое поражение коронарных артерий	29 (34,5%)	27 (39,7%)	0,625
ЧКВ во время текущей госпитализации	64 (76,1%)	53 (77,9%)	0,951



По клиническим показателям и данным морфофункциональных параметров сердца различий между двумя группами не было выявлено. Исходы госпитализации у пациентов с ИМ были следующими: 2 (2,4%) больных умерли (причина смерти в обоих случаях – кардиогенный шок в первые сутки госпитализации), 82 (96,7%) пациента были выписаны, у 2 (2,4%) возник острый тромбоз стента, у 32 (38%) больных с ИМ развилась острая СН (ОСН) II–IV ФК по Killip, из них у 2 (6,2%) успешно разрешившийся кардиогенный шок.

На 1-м этапе нами был изучен уровень копептина и матриксных металлопротеиназ при поступлении, через 6 часов и на 6-е сутки госпитализации у пациентов с ИМ при сопоставлении с группой с НС и контролем. Выявлено, что концентрация копептина у больных с ИМ при поступлении несколько выше, чем в группе с НС и значимо превышает соответствующий показатель группы контроля  $(0.3\pm0.0$  против  $1.2\pm1.0$  пг/мл; p=0.000). В дальнейшем в группе с ИМ отмечен рост концентрации копептина, а при определении ее через 6 часов - достоверное превышение соответствующего показателя группы с HC (1,5 $\pm$ 0,1 против 1,0 $\pm$ 0,2 мг/мл; p=0,035) и группы контроля. К 6-м суткам госпитализации концентрация копептина снижается, но тем не менее сохраняется более высокая, чем в контроле  $(0.9\pm0.1 \text{ против } 0.2\pm0.0 \text{ пг/мл};$ p=0,000) без значимых различий с группой с HC (табл. 2). Уровень копептина, исходно повышенный у большинства пациентов с ИМ, увеличивался в несколько раз в динамике в течение первых суток, сохраняясь выше нормальных значений соответствующих показателей на 6-е сутки

госпитализации, что позволяет использовать копептин для диагностики повреждения миокарда не только в первые часы, но и в отсроченном порядке. В группе с НС исходно и в динамике уровень копептина не превышал показатели группы контроля, достоверные различия с группой с ИМ выявлены при определении через 6 часов госпитализации, что свидетельствует о необходимости для более достоверного исключения повреждения миокарда проводить определение копептина в динамике. Матриксные металлопротеиназы по-разному реагируют на повреждение миокарда. Концентрация ММР-1 у пациентов с ИМ и НС при поступлении выше, чем в группе контроля, причем при ИМ достоверно выше не только, чем в группе контроля  $(6,0\pm0,4$  против  $5,6\pm0,9$  нг/мл; p=0,000), но и чем в группе с HC (5,9±0,5 нг/мл; р=0,046). В динамике в обеих группах с ОКС отмечается некоторый рост концентрации ММР-1 без статистически значимых различий. Вероятно, повышение ММР-1 происходит не только при повреждении миокарда, но и при наличии атеросклеротического процесса в целом, о чем свидетельствуют уже известные литературные данные. Тем не менее отмечается достоверное повышение ММР-1 в сравнении с группой контроля на протяжении всего изученного госпитального периода при ИМ.

Концентрация ММР-2 у пациентов с ИМ также была значительно выше, чем в группе контроля в течение всего изученного госпитального периода, а при оценке через 6 часов – выше, чем в группе с НС (53,6 $\pm$ 1,1 против 50,3 $\pm$ 1,2 нг/мл; p=0,04). Повышение ММР-2 при НС и ИМ уже было описано в литературе [15], при определе-

**Таблица 2.** Динамика концентраций копептина и матриксных металлопротеиназ у пациентов с ИМ в сравнении с группами пациентов с нестабильной стенокардией и группой контроля

Маркер	Группа 1 (с ИМ) (n=84)	Группа 2 (с HC) (n=68)	$\mathbf{p}_1$	Контрольная группа (n=20)	<b>p</b> <sub>1-3</sub>	$p_{2-3}$
Копептин <0,4, пг/мл	1,2±1,0	1,0±0,2	0,905	0,3±0,0	0,000	0,000
Копептин, 6 часов, пг/мл	1,5±0,1	0,8±0,2	0,035	0,3±0,1	0,000	0,000
Копептин 6-е сутки пг/мл	0,9±0,1	0,4±0,0	0,754	0,2±0,0	0,000	0,000
ММР-1, нг/мл, при поступлении	6,0±0,4	5,9±0,5	0,046	5,6±0,9	0,000	0,998
ММР-1, нг/мл, 6 часов	5,4±0,4	5,8±0,3	0,455	5,2±0,5	0,000	0,822
ММР-1, нг/мл, 6-е сутки	7,5±0,5	7,4±0,4	0,754	5,1±1,0	0,000	0,000
ММР-2, нг/мл, при поступлении	53,9±1,1	52,9±1,0	0,978	51,8±1,4	0,02	0,565
ММР-2, мг/мл, 6 часов	53,7±1,1	50,3±1,2	0,042	52,3±2,1	0,01	0,566
ММР-2, нг/мл, 6-е сутки	53,5±1,0	54,7±1,1	0,405	50,3±2,0	0,000	0,952
ММР-7, нг/мл, при поступлении	2,6±0,1	2,0±0,1	0,001	2,1±0,1	0,000	0,847
ММР-7, нг/мл, 6 часов	2,5±0,1	2,3±0,1	0,025	2,3±0,1	0,000	0,865
ММР-7, нг/мл, 6-е сутки	4,4±0,3	2,3±0,1	0,000	2,1±0,1	0,000	0,627
ММР-9, нг/мл, при поступлении	11,1±0,6	10,3±0,6	0,976	10,3±1,1	0,000	0,980
ММР-9, нг/мл, 6 часов	11,4±0,7	10,6±0,1	0,366	10,1 ± 1,1	0,000	0,999
ММР-9, нг/мл, 6-е сутки	10,6±0,5	10,5±0,3	0,366	10,3± 1,3	0,000	0,979
TIMP-1, нг/мл, при поступлении	99,6±8,4	87,4±6,4	0,976	83,1±18,7	0,2	0,497
TIMP-1, нг/мл, 6 часов	123,2±12,0	94,2±8,4	0,049	94,7±19,4	0,05	0,570
TIMP-1, нг/мл, 6-е сутки	62,4±5,0	60,8±6,6	0,845	58,5±19,1	0,000	0,549



нии ММР-2 через 6 часов госпитализации отмечено статистически значимое повышение ее концентрации по сравнению с группой с НС, что может свидетельствовать о ММР-2, как о дополнительном показателе повреждения миокарда. Концентрация ММР-7 у пациентов с ИМ была значительно выше, чем в группе контроля и у пациентов с НС при поступлении, и при оценке через 6 часов и после 6-х суток. У пациентов с НС различий по уровню ММР-7 с группой контроля не выявлено, что также определяет ММР-2, как дополнительный маркер повреждения миокарда. Уровень ММР-9 у пациентов с ИМ был значительно выше, чем в группе контроля при поступлении, через 6 часов и на 6-е сутки госпитализации, но без значимых различий с группой с НС. Концентрация ТІМР-1 через 6 часов госпитализации была достоверно выше, чем в группе контроля и у пациентов с HC (123,2±12,1 против  $113,2\pm8,4$ ; p=0,49), нг/мл; к 6-м суткам различий между группами с ОКС по уровню ТІМР-1 не отмечалось. MMP-9 и TIMP-1, известные как независимые предикторы СС заболеваний, повышаются у пациентов как с НС, так и с ИМ, без значимых различий по их содержанию при данных заболеваниях, что свидетельствует о их реакции на выраженность атеросклеротического поражения артерий в целом без достоверного их повышения при повреждении миокарда.

На 2-м этапе оценена госпитальная динамика концентраций копептина, ММР-1, ММР-2, ММР-7 и ТІМР-1 при ИМ при сопоставлении с известными традиционными маркерами повреждения миокарда. Выявлено, что в группе с ИМ показатель копептина был в 3 раза выше нормы при поступлении и составлял 1,2±1,0 пг/мл, при оценке через 6 часов данный показатель составил 1,5±0,1 пг/мл, что в 3,5 раз выше нормы. К 6-м суткам госпитализации отмечено снижение уровня копептина, который тем не менее был в 2 раза выше нормы (0,9±0,1 пг/мл), что вполне соотносится с динамикой концентрации традиционных маркеров повреждения миокарда (МВ КФК и тропонина I) в 1-е сутки. В отличие от МВ КФК и тропонина I концентрация копептина почти в 2 раза превышала норму и на 6-е сутки госпита-

лизации, что свидетельствует о возможности диагностики повреждения миокарда при использовании копептина в отсроченном периоде, например, при позднем обращении пациента или при рецидивах ИМ. Уровни ММР-1, TIMP-1, MMP-2 и MMP-7 по-разному изменялись в течение госпитального периода. Так, уровни ММР-1 и ММР-7 значимо увеличивались к 6-м суткам госпитализации, что, вероятно, свидетельствует о реакции данных металлопротеиназ не только на острое повреждение миокарда, но и на раннее постинфарктное ремоделирование сердца. Существенной динамики ММР-2 в течение 6-х суток госпитализации не наблюдалось, уровень ТІМР-1 напротив, как оказалось, максимально повышается в первые 6 часов госпитализации (табл. 3). Концентрация ММР-9 в 1-е сутки госпитализации значительно не менялась, несколько снижаясь к 6-м суткам, что свидетельствует о ее реакции на повреждение миокарда в начальные сроки, но с учетом отсутствия достоверных различий с группой с НС ММР-9 не может быть использована для убедительной диагностики повреждения миокарда.

Как уже отмечалось, у 33 пациентов (39,2%) в 1-е часы госпитализации выявлены признаки ОСН (ФК по Killip II и выше). В зависимости от наличия признаков ОСН пациенты были разделены на группы [33 (39,2%) с признаками ОСН, 51 (60,7%) без признаков ОСН]. В обеих группах с ОИМ в сопоставлении с группой с НС оценили уровни копептина и матриксных металлопротеиназ в 1-е и на 6-е сутки госпитализации (табл. 4). Выявлено, что концентрация копептина у пациентов с ИМ и ОСН статистически значимо выше при поступлении, чем у больных с ИМ без ОСН. При сравнении с группой с НС значимые различия в концентрации копептина выявлены при определении через 6 часов в обеих группах с ИМ, независимо от наличия ОСН. На 6-е сутки госпитализации концентрация копептина в группе с признаками ОСН сохранялась достоверно выше, чем в группе без признаков ОСН, в обеих группах с ИМ – значимо выше, чем при НС. Концентрации ММР-1 и ММР-9 в 1-е сутки не превышали соответствующий показатель группы без признаков ОСН и группы с НС, на 6-е сутки

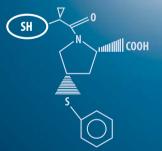
**Таблица 3.** Динамика концентрации маркеров повреждения миокарда, копептина и матриксных металлопротеиназ у пациентов с ИМ в течение госпитального периода

Показатель	Исходно	Через 6 часов	6-е сутки
МВ КФК, ЕД/л	33,0±3,6	83,2±8,3	12,0±2,4
Тропонин I, нг/мл	4,4±0,8	14,6±1,2	0,09±0,3
Копептин, пг/мл	1,2±1,0	1,5±0,1	0,9±0,1
MMP-1, нг/мл	6,0±0,4	5,4±0,4	7,5±0,5
ТІМР-1, нг/мл	99,6±8,4	123,2±12,0	62,4±5,0
ММР-2, нг/мл	53,9±1,1	53,5±1,1	53,7±1,0
ММР-7, нг/мл	2,6±0,1	2,5±0,1	4,4±0,3
ММР-9, нг/мл	11,1±0,6	11,4±0,7	10,6±0,5





- Эффективный 24-часовой контроль АД при мягкой и умеренной артериальной гипертензии 1.2
- Антиишемическое действие<sup>3,4</sup>
- **О Антиоксидантное** действие <sup>5</sup>
- Антиатеросклеротическое действие<sup>6</sup>



Зокардис®- оригинальный ингибитор АПФ с доказанным кардиопротективным действием для эффективного контроля артериального давления (АД) и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений\*

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ:

Торговое патемторанное название: Зокардис<sup>®</sup>. Международное непатентованное название: зофеноприл. Фармакотерапевтическая группа: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. Формы выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 7

ом п. м. со. показания к применению: аргориальная пипериензям легкои и среднея петь спенения такжеть.

От срый инфартк имокарад Ганариная с первых 29 часов у пациентов с отабильным показателями гемодинамики и не получавших тромболитическую терапию, в т.ч., у пациентов с признаками и/или симптомами сердечной недостаточности

Способ применения и дозы, таблетки причимают вне зависимости от времени приемя пици, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Артериальная гитиертензия, начальная доза – 15 мг (2 таб. Зохардис 7.5 мли 19 таб. Зохардис 7.5 мли 19

двхаленного испенвы, кашель, прочие, повышеннях утомлексисть. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Зокардис<sup>®</sup> 7.5 от 28.12.2016 и Зокардис<sup>®</sup> 30 от 27.12.2016

\*Снижение риска развития сервечно-сосудистых осложнений доказано из всех этапах проекта SMILE, проведенного у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда.
Стимулючая фоломура: элофиологият Elishipsi & at al. Cardiovascular Innu Reviews (1701: 115-133)

1. Ambrosioni E. // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2007; 7 (1), 17-24.2. G. Leonetti et al., Blood Pressure. 2006; 15 (Suppl II), 18-26.3. Borphi C. et al., Am. Heart. J. 2007; 153 (8); 445.e. 9-14.





**Таблица 4.** Уровни копептина и матриксных металлопрлотеиназ у пациентов с и НС и ИМ в зависимости от наличия признаков ОСН

Показатель	Пациенты с ИМ и ОСН (n=33)	Пациенты с ИМ без ОСН (n=51)	<b>p</b> <sub>1-2</sub>	Пациенты с HC (n=68)	P <sub>1-3</sub>	$p_{2-3}$
Копептин, пг/мл, при поступлении	1,43±0,14	1,02±0,08	0,025	1,0±0,2	0,415	1,000
Копептин, пг/мл, через 6 часов	1,84±0,19	1,36±0,14	0,126	0,8±0,2	0,005	0,102
Копептин, на 6-е сутки, пг/мл	1,51±0,20	0,53±0,02	0,000	0,4±0,0	0,000	0,000
ММР-1, нг/мл, при поступлении	6,75±0,56	5,9±0,48	0,602	5,9±0,5	0,665	1,000
ММР-1, нг/мл, на 6-е сутки	7,73±0,69	7,6±0,48	0,004	7,4±0,4	0,962	0,974
ММР-9, нг/мл, при поступлении	12,4±0,9	10,6±0,68	0,304	10,3±0,6	0,153	0,983
ММР-9, нг/мл, на 6-е сутки	13,2±1,5	8,3±0,88	0,012	10,5±0,3	0,059	0,031
TIMP, нг/мл, при поступлении	120,2±15,7	110,9±13,2	0,960	87,4±6,4	0,074	0,245
TIMP-1, нг/мл, на 6-е сутки	71,8±8,4	65,4±16,7	0,988	60,8±6,6	0,700	0,989

госпитализации концентрации MMP-1 и MMP-9 в группе с ИМ и ОСН были значимо выше, чем в группе с ИМ без признаков ОСН. Уровень TIMP-1 не различался у пациентов в зависимости от наличия ОСН.

Далее был выполнен корреляционный анализ с помощью расчета коэффициента корреляции Пирсона в группе с ОИМ. По данным проведенного анализа выявлено, что имеется прямая взаимосвязь уровня копептина с МВ  $K\Phi K$  (r=0,22; p=0,04), тропонином I в 1-е сутки госпитализации (r=0.65; p=0.000), MMP-9 (r=0.41; p=0.000), и MMP-1 (r=0.24; p=0.02), МНУП (r=0.21; p=0.04). Для выявления наиболее значимых факторов (предикторов), влияющих на показатель «копептин» и MMP применен метод многофакторного линейного регрессионного анализа с включениями. Результаты анализа показали, что в совокупности исследуемые предикторы оказывают статистически значимое влияние на величину копептин (F=24,6; p<0,001). В результате анализа было выделено 11 предикторов, статистически значимо определяющих переменную копептин, затем были выделены переменные, оказавшие наиболее статистически значимое влияние на переменную копептин, что ниже представлено при помощи стандартизованных коэффициентов регрессии и коэффициентов корреляции Стьюдента: MMP-1 (b=0,15; r=2,28; p=0,02), MMP-2 (b=0,15; r=3,11; p=0,003), сочетание курения, дислипидемии и АГ (b=0,12; r=2,13; p=0,03),  $\Lambda\Pi B\Pi$  (b=-0,12; r=-2,11; р=0,03). Переменные, не оказавшие статистически значимого влияния на отклик, были исключены. Подобным образом были проанализированы наиболее значимые металлопротеиназы. В результате регрессионного анализа было выделено 13 предикторов, статистически значимо определяющих зависимую переменную ММР-1. По силе влияния наиболее значимые предикторы для переменной MMP-1 расположились по убыванию: MMP-2 (b=0,28; r=3,85; p=0,000), индекс массы миокарда АЖ (b=0,21; r=3,11; p=0,003), копептин (b=0,20; r=3,15; p=0,002), тропонин I -2 (b=0,18; r=2,56; p=0,01). Для переменной

ММР-2: сочетание курения, ожирения, СД и АГ (b=0,19; r=3,30; p=0,002), тропонин I-2 (b=0,23; r=2,61; p=0,01), ТІМР-1 (b=0,15; r=2,55; p=0,01), для переменной ММР-7: МВ-КФК (b=0,19; r=2,75; p=0,007), ММР-1 (b=0,13; r=2,47; p=0,01). Для переменной ТІМР-1 в результате регрессионного анализа было выделены следующие наиболее значимые предикторы: ММР-2 (b=0,46; r=5,11; p=0,000), ММР-7 (b=0,15; r=-3,17; p=0,002).

#### Заключение

Таким образом, выявлено, что уровень копептина, являющегося предшественником аргинин-вазопрессина, повышается уже в 1-е часы при повреждении миокарда, в дальнейшем отмечается прирост его концентрации, повторное определение его через 6 часов более достоверно подтверждает или исключает наличие повреждения миокарда. В связи с сохранением повышенной концентрации копептина к 6-м суткам госпитализации возможно его использование для диагностики повреждения миокарда в более поздние сроки. Повышение концентрации копептина у больных с ИМ в 3-3,5 раза выше нормы отмечается уже в 1-е часы госпитализации, к 6-м суткам отмечается снижение его концентрации почти в 2 раза. При изучении динамики концентрации MMPs при ИМ и НС выявлено, что большинство из них повышаются как при НС, так и при ИМ: вероятно, в ответ на наличие атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Статистически значимо при наличии повреждения миокарда повышаются уровни ММР-1, ММР-2 и ММР-7, причем уровень ММР-1 достоверно повышается при повреждении миокарда уже в 1-й час госпитализации, ММР-2 – к 6-му часу, а содержание ММР-7 достоверно выше, чем в группе контроля и с НС как при поступлении, так и через 6 часов и на 6-е сутки госпитализации, что позволяет использовать данный показатель для дополнительной диагностики повреждения миокарда в разные временные периоды. Уровень ТІМР-1 при ИМ достоверно превышает соответствующий пока-



затель группы с НС при определении в динамике через 6 часов. Кроме того, выявлено, что у пациентов с признаками ОСН уровень копептина при поступлении и на 6-е сутки госпитализации значимо выше соответствующих показателей группы с ИМ без признаков ОСН, а на 6-е сутки выше, чем в группе с НС, что характеризует реакцию копептина на постинфарктное ремоделирование миокарда. Хотя уровни ММРѕ у пациентов с ИМ и ОСН были выше, чем у больных без признаков ОСН, значимых различий в содержании ММР-1, ММР-9, ТІМР-1 в срав-

нении с группой с НС не выявлено, что свидетельствует о более вероятной реакции MMPs на повреждение и атеросклеротическое сосудистое поражение в целом, а их значение при ОСН требует дальнейшего изучения. Выполненный корреляционный анализ выявил прямую взаимосвязь уровней копептина с тропонином I, МВ КФК, ММР-1, что определяет возможность использования копептина в качестве маркера повреждения миокарда. Дополнительно на повреждение миокарда указывает повышение уровней ММР-1, ММР-2 и ММР-7.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- O'Donoghue ML, Morrow DA, Cannon CP, Jarolim P, Desai NR, Sherwood MW et al. Multimarker Risk Stratification in Patients With Acute Myocardial Infarction. J Am Heart Assoc. 2016;5 (5). DOI:10.1161/JAHA.115.002586.
- Sinning C, Ojeda F, Zeller T, Zengin E, Rupprecht H-J, Lackner K-J et al. Cardiovascular Mortality in Chest Pain Patients: Comparison of Natriuretic Peptides With Novel Biomarkers of Cardiovascular Stress. Can J Cardiol. 2016;32 (12):1470–7. DOI:10.1016/ j.cjca.2016.05.010.
- 3. Kip MM, Steuten LM, Koffijberg H, IJzerman MJ, Kusters R. Using expert elicitation to estimate the potential impact of improved diagnostic performance of laboratory tests: a case study on rapid discharge of suspected non-ST elevation myocardial infarction patients. J Eval Clin Pract. 2016; DOI:10.1111/jep.12626.
- 4. Ahmad T, Wang T, O'Brien EC, Samsky MD, Pura JA, Lokhnygina Y et al. Effects of left ventricular assist device support on biomarkers of cardiovascular stress, fibrosis, fluid homeostasis, inflammation, and renal injury. JACC Heart Fail. 2015;3 (1):30–9. DOI:10.1016/j.jchf.2014.06.013.
- Mueller M, Giannitsis E, Katus HA. [Essential cardiac biomarkers in myocardial infarction and heart failure]. Herz. 2014;39 (6):727– 739; quiz 740–741. DOI:10.1007/s00059-014-4136-8.
- 6. Thelin J, Melander O, Öhlin B. Early rule-out of acute coronary syndrome using undetectable levels of high sensitivity troponin T. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2015;4 (5):403–9. DOI:10.1177/2048872614554107.
- 7. Sörensen NA, Shah AS, Ojeda FM, Peitsmeyer P, Zeller T, Keller T et al. High-sensitivity troponin and novel biomarkers for the early diagnosis of non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2016;5 (6):419–27. DOI:10.1177/2048872615611108.
- 8. Vafaie M, Slagman A, Möckel M, Hamm C, Huber K, Müller C et al. Prognostic Value of Undetectable hs Troponin T in Suspected

- Acute Coronary Syndrome. Am J Med. 2016;129 (3):274–282.e2. DOI:10.1016/j.amjmed.2015.10.016.
- Smaradottir MI, Ritsinger V, Gyberg V, Norhammar A, Näsman P, Mellbin LG. Copeptin in patients with acute myocardial infarction and newly detected glucose abnormalities – A marker of increased stress susceptibility? A report from the Glucose in Acute Myocardial Infarction cohort. Diab Vasc Dis Res. 2017;14 (2):69– 76. DOI:10.1177/1479164116664490.
- 10. Tasevska I, Enhörning S, Persson M, Nilsson PM, Melander O. Copeptin predicts coronary artery disease cardiovascular and total mortality. Heart. 2016;102 (2):127–32. DOI:10.1136/heartjnl-20 15–308183.
- 11. Searle J, Slagman A, Stockburger M, Vollert JO, Müller C, Muller R et al. Use of copeptin in emergency patients with cardiac chief complaints. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2015;4 (5):393–402. DOI:10.1177/2048872614554197.
- 12. Jacobs LHJ, van Borren M, Gemen E, van Eck M, van Son B, Glatz JFC et al. Rapidly rule out acute myocardial infarction by combining copeptin and heart-type fatty acid-binding protein with cardiac troponin. Ann Clin Biochem. 2015;52 (Pt 5):550–61. DOI:10.1177/0004563215578189.
- 13. Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, Matic M, Simic D, Radovanovic S, Simic T. Novel Biomarkers of Heart Failure. Adv Clin Chem. 2017;79:93–152. DOI:10.1016/bs.acc.2016.09.002.
- 14. Stallone F, Schoenenberger AW, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Walz B, Naduvilekoot Devasia A et al. Incremental value of copeptin in suspected acute myocardial infarction very early after symptom onset. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2016;5 (5):407–15. DOI:10.1177/2048872616641289.
- 15. Hamed GM, Fattah MFA. Clinical Relevance of matrix metalloproteinase 9 in patients with acute coronary syndrome. Clin Appl Thromb Hemost. 2015;21 (8):705–11. DOI:10.1177/1076029614567309.

Материал поступил в редакцию 29/07/2017