

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Танана Ольга Сергеевна

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОПЕПТИНА И МАТРИКСНЫХ  
МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ У МУЖЧИН  
С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ**

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Сукманова Ирина Александровна

Барнаул – 2018

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ. . . . .	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. . . . .	14
1.1 Роль острого коронарного синдрома в структуре заболеваемости и смертности. . . . .	14
1.1.1 Дисфункция эндотелия при остром коронарном синдроме и активация системы цитокинов. . . . .	20
1.1.2 Современные биомаркеры, используемые в диагностике повреждения миокарда и оценке прогноза при остром коронарном синдроме. . . . .	24
1.1.3 Пептиды активации гемодинамического стресса у пациентов с острым коронарным синдромом. . . . .	28
1.2 Роль копептина в оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний. . . . .	31
1.3 Матриксные металлопротеиназы, их свойства и возможности использования в оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний. . . . .	35
ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. . . . .	39
2.1 Клиническая характеристика пациентов. Дизайн исследования. . . . .	39
2.1.1 Клиническая характеристика пациентов с инфарктом миокарда. . . . .	43
2.1.2 Клиническая характеристика пациентов с нестабильной стенокардией. . . . .	47
2.1.3 Сопоставление клинико-anamнестических данных, биохимических показателей и морфофункциональных параметров сердца у пациентов с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. . . . .	51
2.1.4 Клиническая характеристика пациентов группы контроля. . . . .	55
2.2. Методы обследования. . . . .	57
2.2.1 Общеклиническое обследование. . . . .	57
2.2.2 Лабораторные методы. . . . .	58
2.2.3 Инструментальные методы. . . . .	62
2.2.4 Статистические методы. . . . .	65

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОПЕПТИНА И МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ У МУЖЧИН С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА. ....	66
3.1 Динамика концентрации копептина и матриксных металлопротеиназ в сопоставлении с традиционными маркерами повреждения миокарда у мужчин с острым коронарным синдромом в различные периоды госпитализации. ....	66
3.2 Уровень биомаркеров воспаления и функции эндотелия у мужчин с острым коронарным синдромом и их взаимосвязь с копептином и матриксными металлопротеиназами. ....	73
3.3 Динамика уровня копептина и матриксных металлопротеиназ у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от наличия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, степени выраженности коронарного атеросклероза. ....	77
3.4 Концентрация копептина и матриксных металлопротеиназ у мужчин с инфарктом миокарда в зависимости от наличия острой сердечной недостаточности. ....	89
3.5 Оценка значимости копептина и матриксных металлопротеиназ как маркеров повреждения миокарда у мужчин с инфарктом миокарда. ....	92
3.6 Оценка значимости копептина и матриксных металлопротеиназ как маркеров развития острой сердечной недостаточности в течение госпитального периода у мужчин с инфарктом миокарда. ....	98
ОБСУЖДЕНИЕ. ....	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ....	111
ВЫВОДЫ. ....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ....	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. ....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. ....	123
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. ....	147

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность избранной темы**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются ведущей причиной смертности во всем мире и приносят ежегодно 17,3 млн смертей (31,5 % от всей смертности планеты и 45 % всех смертей от неинфекционных заболеваний, включая онкологические, бронхолегочные и сахарный диабет) [4, 19].

Повсеместная распространенность, часто непредсказуемый исход и отсутствие четких прогностических критериев обеспечивают острому коронарному синдрому (ОКС) одно из центральных мест в реестре наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире [51]. Наиболее драматичным исходом ОКС является инфаркт миокарда (ИМ), его осложнения часто не только существенно отягощают течение заболевания, но и являются непосредственной причиной смерти, как в остром, так и в отдаленном периодах [34, 51]. Смертность от ССЗ в 2016 году в 12 из 85 регионов России уменьшилась, в то же время в 14 регионах превысила целевые показатели, установленные в госпрограмме «Развитие здравоохранения» [10, 46]. По данным росстата в 2016 г. от болезней системы кровообращения умерли 904,1 тыс. человек, почти половина (481,8 тыс. человек) от ишемической болезни сердца (в том числе от ИМ – 62,9 тыс. человек) [32]. Прогноз больных, госпитализированных с подозрением на ОКС, в высокой степени определяется тем, насколько своевременно поставлен диагноз и начато адекватное лечение. В настоящее время для диагностики широко применяются методы, основанные на выявлении очагов некроза или преходящих нарушений функции миокарда [13, 51]. Одной из важных современных задач является поиск таких показателей, которые бы позволили предсказывать развитие ОКС или диагностировать его до того, как возникнут необратимые изменения в миокарде [21].

В литературе имеются данные, подтверждающие, что определение сразу нескольких нейрогормонов может повысить прогностическую значимость тестов, их оптимальная комбинация для диагностики и лечения ИМ до сих пор не установлена [153, 212]. Наиболее перспективными для внедрения в ближайшем

будущем в широкую клиническую практику нейрогормонами являются СТргоЕТ1, MRргоADM и копептин, представляющий собой C-концевой фрагмент предшественник аргинин-вазопрессина (АВП) [71, 83, 139, 185].

Согласно результатам ряда исследований, копептин является независимым от традиционных факторов риска предиктором смерти и развития сердечной недостаточности [87, 147, 154]. Несмотря на имеющиеся данные о роли копептина, необходимо дальнейшее более детальное изучение возможности его использования у пациентов с различными вариантами ОКС для расширения представления о роли в патогенезе заболевания, уточнения сроков для его оценки. Кроме того, известно, что поражение миокарда сопровождается активацией протеолитических ферментов, способствующих деструкции экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани и последующего появления фиброзной ткани [177]. В системе протеолиза также ведется поиск новых специфичных маркеров, которые могут применяться в диагностике ОКС [153]. Семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) рассматривается в качестве основных действующих ферментов указанной системы, участвующих в процессах развития воспаления и фиброза, имея особенности доменных структур и функций, оказывают воздействие на протеогликановый матрикс, разрушая основное вещество соединительной ткани [112]. Определение роли различных представителей семейства ММП у пациентов с ОКС и возможности их использования в диагностических целях требуют дальнейшего изучения [145].

Таким образом, несмотря на то, что доказана связь копептина и ММП с плохим прогнозом и смертностью от ОКС, необходимо дальнейшее изучение диагностической значимости данных маркеров в оценке повреждения миокарда и прогнозировании ОН для улучшения качества оказания помощи данной категории больных на различных этапах.

#### **Степень разработанности темы диссертации**

Впервые в 2007 г. Khan S. Q. и соавт. предложили определять концентрацию копептина, гликопептида из 39 аминокислот, являющегося

стабильным С-концевым фрагментом предшественником аргинин-вазопрессина (АВП) [1]. Копептин секретируется в эквимольном вазопрессину количестве и остается стабильным в течение нескольких суток. Диагностические признаки копептина актуальны при сердечнососудистых и почечных заболеваниях, определение копептина является прогрессивной методикой, по сравнению с определением АВП [185].

Антидиуретический гормон (АДГ) (аргинин-вазопрессин (АВП), вазопрессин) играет основную роль в регуляции водно-электролитного баланса в организме. Он является циклическим нонапептидом (Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly), который соединен двумя дисульфидными мостиками между аминокислотами цистеина в позициях 1 и 6 [44]. Впервые структуру АДГ описал в 50-х гг. XX в. американский биохимик В. Дю Виньо (Vincent du Vigneaud). В 1955 г. за свое открытие в области биохимии он получил Нобелевскую премию. АДГ кодируется геном, картированным на 20-й хромосоме (20p13). Ген состоит из 3 экзонов и 2 интронов. Он кодирует препро-АВП, который состоит из сигнального пептида (1–19 кодон), АВП (20–28 кодон), нейрофизина II (30–124 кодон) и С-терминального гликопептида – копептина (126–164 кодон) [44]. Гормон продуцируется в крупноклеточных нейронах супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса и транспортируется вместе с белком-переносчиком нейрофизин-2 по аксонам в заднюю долю гипофиза, откуда секретируется в кровеносное русло [44].

Антидиуретический гормон (АДГ) в почках производит антидиуретический эффект, в печени – стимулирует гликогенолиз, сокращает гладкомышечные клетки сосудов и мезангиальные клетки, а также влияет на агрегацию тромбоцитов [28].

Физиологическая актуальность копептина до конца не исследована, однако многое известно о функции аргининвазопрессина (АВП). Попав в кровоток, АВП оказывает периферическое воздействие, связываясь с тканеспецифичным G-белком рецептора (GPCR, G-protein-coupled receptors) [83]. Существует два преобладающих рецептора: V1-рецептор, который является медиатором

вазоконстрикции артериол, и V2-рецептор, который отвечает за антидиуретический эффект в почках. Третий рецептор для АВП, названный V3 (V1b в некоторых источниках), ограниченно находится в некоторых клетках аденогипофиза и участвует в секреции АКТГ [44]. АВП также связывается с окситоцином и оказывает вазодилатирующий эффект [21]. Взаимодействие АВП с двумя последними рецепторами также вызывает сердечные эффекты АВП: активация рецепторов кардиального окситоцина стимулирует высвобождение предсердного натрийуретического пептида, в то время как стимуляция рецепторов сердца P2-пуринорецепторов вызывает сужение коронарных сосудов и отрицательную ионотропию [21].

Впервые в 2001 году ученые de Lemos J. A., Morrow D. A., Bentley J. H., Omland T., Sabatine M. S., McCabe C. H., Hall C., Cannon C. P., Braunwald E. оценивали значимость определения уровня вазопрессина и натрийуретического пептида у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [85]. В дальнейшем, в 2010 году, в исследовании LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) I оценивалась прогностическая значимость копептина, по сравнению с NTproBNP, у 980 больных инфарктом миокарда с подъемом или безподъема сегмента ST [83]. Результаты исследования LAMP показали, что у больных ИМ отмечается активация системы вазопрессина, а копептин является независимым от традиционных факторов риска предиктором смерти и развития СН [83]. По другим данным, у больных с подозрением на инфаркт миокарда определение уровня копептина может позволить исключить этот диагноз уже в ранние сроки, особенно в сочетании с отрицательным тестом на тропонин T (Reichlin et al., JACC, 2009; Keller et al. JACC, 2010, Giannitsis et al. Clin Chem 2011), BIC-8 (The Effect of Integrating the Biomarker Copeptin Into the Process of Managing Patients With Suspected ACS. Martin Moeckel, Charite University, Berlin, Germany, 2011–2013) [125].

### **Цель исследования**

Оценить клиническое значение копептина и матриксных металлопротеиназ у мужчин с острым коронарным синдромом.

### **Задачи исследования**

1. Изучить динамику концентрации копептина у мужчин с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией в разные сроки заболевания (при поступлении, через 6 часов и на 6 сутки) и определить его взаимосвязь с традиционными маркерами повреждения миокарда и внутрисосудистого воспаления (интерлейкин 1  $\beta$ , интерлейкин 6, фактор некроза опухолей  $\alpha$ , эндотелин 1, С-реактивный белок).

2. Определить связь уровня копептина с клинико-анамнестическими показателями и степенью выраженности коронарного атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда.

3. Изучить динамику концентрации матриксных металлопротеиназ 1, 2, 7, 9 и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 у мужчин с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией в разные сроки заболевания в сопоставлении с клинико-анамнестическими параметрами, уровнем фракции выброса, наличием хронической болезни почек, степенью выраженности коронарного атеросклероза

4. Оценить возможность использования копептина и матриксных металлопротеиназ для диагностики повреждения миокарда и прогнозирования развития острой сердечной недостаточности в течение госпитального периода.

### **Научная новизна**

Впервые на основе изучения динамики концентрации копептина и сопоставления его с традиционными маркерами повреждения миокарда выявлено, что повышение уровня копептина у пациентов с инфарктом миокарда при поступлении и на 6-е сутки госпитализации определяется чаще, чем повышение уровня тропонина I.

Впервые определено, что концентрация копептина не зависит от наличия артериальной гипертензии, наследственности, отягощенной по сердечно-сосудистым заболеваниям, анамнеза ишемической болезни сердца и степени выраженности коронарного атеросклероза.

Впервые показана значимость копептина, оцененного при поступлении, через 6 часов и на 6-е сутки госпитализации в отношении диагностики повреждения миокарда и прогнозирования острой сердечной недостаточности у пациентов с инфарктом миокарда.

Впервые выявлено, что у пациентов с инфарктом миокарда концентрация матриксных металлопротеиназ 1, 2, 7 и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 выше, чем у пациентов с нестабильной стенокардией; а у пациентов с хронической болезнью почек и многососудистым поражением коронарных артерий уровень матриксных металлопротеиназ 1, 7, 9 и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 выше, чем в группе с нормальной функцией почек и поражением одной артерии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении представления о роли копептина и ММП1, ММП2, ММП7, ММП9 и ТИМП1 при остром коронарном синдроме, возможности их применения для диагностики повреждения миокарда и оценки риска развития ОСН в течение госпитального периода, что позволит повысить качество диагностики ИМ, обеспечив своевременный выбор оптимальной тактики ведения пациентов и профилактики неблагоприятных исходов.

Практическая значимость исследования заключается в возможности с помощью полученных данных повысить уровень диагностики повреждения миокарда и прогнозирования развития ОСН с целью улучшения качества оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ОКС.

## **Методология и методы диссертационного исследования**

Методология настоящего исследования основана на работах отечественных и зарубежных исследователей по изучению особенностей диагностики инфаркта миокарда и оценки прогноза заболевания, основанных на оценке различных лабораторных биомаркеров в сопоставлении с клиническими и морфофункциональными показателями у пациентов с ИБС и подозрением на ее обострение. Для решения задач, поставленных перед исследователями, были проведены клинические, инструментальные, лабораторные обследования пациентов с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией, а также контрольной группы лиц на стационарном этапе наблюдения на базе КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер». Полученные в ходе исследования данные обработаны современными статистическими методами.

Изучаемое в данной работе явление – изменение уровня копептина, ММП, а также известных, применяемых в клинической практике, провоспалительных маркеров эндотелиальной дисфункции и маркеров некроза миокарда у пациентов с различными типами ОКС, оцененные в клинико-диагностической лаборатории КГБУЗ АККД и иммунологической лаборатории КГБУЗ ДЦАК посредством различных лабораторных методов в различные временные периоды заболевания.

Объект исследования – пациент мужского пола с острым коронарным синдромом.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Концентрация копептина у пациентов с инфарктом миокарда выше, чем при нестабильной стенокардии при поступлении, через 6 часов и на 6-е сутки госпитализации, не различается в зависимости от наличия анамнеза ишемической болезни сердца, отягощенной наследственности, артериальной гипертензии и степени выраженности коронарного атеросклероза и связана традиционными маркерами повреждения миокарда и внутрисосудистого воспаления.

2. У пациентов с инфарктом миокарда концентрация матриксных металлопротеиназ 1 и 7 при поступлении, металлопротеиназ 2, 7 и тканевого

ингибитора металлопротеиназ 1 – через 6 часов, металлопротеиназы 7 – на 6-е сутки госпитализации выше, чем при нестабильной стенокардии, при этом показатели металлопротеиназ 1, 7, 9 выше при наличии хронической болезни почек, металлопротеиназы 2 при фракции выброса менее 50 %, металлопротеиназ 1, 7, 9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 – при многососудистом поражении коронарных артерий в различные периоды заболевания.

3. У копептина выявлена высокая чувствительность и специфичность ROC-модели в отношении оценки повреждения миокарда при поступлении, через 6 часов и на 6-е сутки госпитализации, что определяет возможность его использования, как для ранней, так и для отсроченной диагностики инфаркта миокарда; уровень копептина более 1,9 пг/мл может быть использован как маркер прогнозирования развития острой сердечной недостаточности при инфаркте миокарда в течение госпитального периода.

### **Степень достоверности**

Достоверность полученных в ходе исследования данных подтверждается репрезентативностью и достаточным объемом выборочной совокупности, которую составили 152 пациента с ОКС и 20 мужчин контрольной группы, использованием широкого спектра современных лабораторных, инструментальных, статистических методов исследования, а также непосредственным участием автора в сборе данных, их обработке и анализе.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: краевой кардиологической конференции «Актуальные вопросы нарушений сердечного ритма при ОКС» (Барнаул, 2017); краевой кардиологической конференции «Ишемическая болезнь сердца. Новые песни о старом » (Барнаул, 2018); краевой фармацевтической конференции «Современная диагностика и лечение ОКС» (Барнаул, 2018); краевой конференции анестезиологов-реаниматологов «Актуальные проблемы неотложных состояний» (Барнаул, 2017).

Диссертационная работа апробирована на заседании Экспертного совета ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (Барнаул, 2018).

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации АААА-А18-118100190019-9.

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные в данном исследовании данные внедрены в практику оказания медицинской помощи больным КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер и КГБУЗ Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи, используются в процессе преподавания ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 224 источниками, из которых 166 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 44 таблиц и 13 рисунков.

### **Личный вклад автора**

Автор работы лично проводила разработку дизайна исследования, сбор

материала, курировала пациентов-участников исследования в течение запланированного срока. Также проводила анализ и статистическую обработку материалов, интерпретировала полученные результаты. Формулировка целей и задач исследования, анализ литературных данных отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы, написание тезисов, статей и всех глав представленной работы проводилось также непосредственно ее автором.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Роль острого коронарного синдрома в структуре заболеваемости и смертности

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему являются основной причиной смертности во всем мире, отмечено 17,3 млн смертей ежегодно (31,5 % всех смертей населения планеты и 45 % всех смертей от неинфекционных заболеваний, включая онкологические, бронхолегочные и сахарный диабет) [4, 19].

Глобальная социальная и экономическая актуальность ССЗ в прошлом определялась как минимум тремя факторами:

- высокой смертностью населения развитых и развивающихся стран от ССЗ;
- сохранением весомого вклада ССЗ в показатель общей смертности;
- большим числом лет, прожитых населением в состоянии частичной или полной нетрудоспособности по причине ССЗ.

Согласно опубликованным данным, в Европе от инфаркта миокарда умирают один из шести мужчин и одна из семи женщин [66]; хотя согласно информации, представленной M. Nichols, N. Townsend, в большинстве стран Европы фиксируется явное снижение показателя заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Этот показатель составляет чуть более 5 % [140].

В Российской Федерации (РФ) ССЗ остаются ведущей причиной смертности населения на протяжении многих десятилетий. Смертность от болезней системы кровообращения по стране в 2017 году составила 857980 человек (584,7 на 100 000 населения). Из них 57 384 человека умерли от инфаркта миокарда, что соответствует 39,1 на 100 000 населения [32]. Приведенные данные характеризуют положительную тенденцию: снижение смертности от патологии системы кровообращения на 41 973 (4,9 %) и снижение смертности от инфаркта миокарда на 4 466 (на 7,8 %) по стране по отношению к 2016 году. [32].

Таким образом, можно отметить, что среди сердечно-сосудистых заболеваний одним из самых распространенных остается инфаркт миокарда [29]. Высокие показатели смертности от инфаркта миокарда обусловлены такими причинами, как действие целого комплекса факторов риска и недостаточная борьба с ними на первичном этапе профилактики, несвоевременное обращение за медицинской помощью, несвоевременное оказание специализированной медицинской помощи, вследствие несвоевременного поступления в стационар [17].

С 2004 по 2014 гг., в России более чем в 10 раз увеличилось число выполненных чрескожных вмешательств по реваскуляризации миокарда (с 12 190 до 127 558) и в 3 раза – число операций аортокоронарного шунтирования (с 10 419 до 30 191) [7, 32]. По данным мониторинга Минздрава России (2015 г.) у значительной части больных с острыми коронарными синдромами с подъемом сегмента ST проводится реперфузия (тромболизис – 22,7 %, чрескожные вмешательства – 36,7 % случаев) [4]. На этом фоне было достигнуто отчетливое снижение смертности при инфаркте миокарда (ИМ) в трудоспособном возрасте, особенно выраженное у проживающих в городах мужчин (с 30,1 на 100 тыс. населения в 2005 г. до 24,7 в 2014 г.), однако для населения в целом динамика этого показателя была несущественной [4].

Можно констатировать, что наряду со снижением смертности от ССЗ и вклада болезней этой группы в общий показатель смертности в мире и в большей мере в развитых странах произошло существенное увеличение числа лет, проживаемых больными ССЗ в состоянии нетрудоспособности. Причиной этого видится увеличение эффективности лечения и его доступности, последнее – на фоне увеличения затрат на здравоохранение (главным образом на стационарное лечение больных ССЗ).

Американскими исследователями R. Gorlin, V. Fuster и J. A. Ambrose в 1986 г. после признания общности морфологического субстрата нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда был введен термин «острый коронарный синдром» (ОКС). Данный термин занял свое место во врачебной лексике, объединяя различные формы острого нарушения коронарного кровообращения

[18]. Такой подход обусловлен общностью этиологии и патофизиологии этих состояний, заключающихся в большинстве случаев в формировании тромба в области воспаленной и изъязвленной атеросклеротической бляшки [18].

Ведущим симптомом, определяющим ряд диагностических и лечебных мероприятий у пациентов с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС), является боль в грудной клетке [27, 35]. На основании электрокардиограммы (ЭКГ), должны быть выделены две группы пациентов:

1) пациенты с острой болью в грудной клетке и сохраняющимся более 20 мин подъемом сегмента ST. Это состояние определено как ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), который обычно характеризует полную окклюзию коронарной артерии [42];

2) пациенты с острой болью в грудной клетке без стойкого подъема сегмента ST. На ЭКГ могут быть следующие изменения: преходящая элевация сегмента ST, стойкая или преходящая депрессия сегмента ST, инверсия зубца T, сглаженность зубцов T или псевдонормализация зубцов T, кроме того, изменения на ЭКГ могут отсутствовать [42].

Клиническая картина ИМ с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST, ИМбпST) может варьировать от бессимптомных случаев до длительной ишемии, электрической или гемодинамической нестабильности или остановки сердца [28, 42].

В миокарде имеется некроз кардиомиоцитов или, значительно реже, ишемия миокарда без гибели клеток (нестабильная стенокардия) [29]. У небольшой части пациентов может наблюдаться длительная ишемия миокарда, характеризующаяся одним или более из последующих проявлений: выраженная депрессия сегмента ST на ЭКГ, рецидивирующая или перманентная боль в грудной клетке, сердечная недостаточность и гемодинамическая (электрическая) нестабильность [29].

Исходя из универсальной трактовки острого ИМ, он определяется как некроз кардиомиоцитов, в клинической картине соотносящийся с острой ишемией миокарда [42]. Для постановки диагноза острого ИМ необходимо сочетание

критериев, а именно обнаружение увеличения и/или уменьшения уровней сердечных биомаркеров, преимущественно высокочувствительного сердечного тропонина, как минимум, на одно значение, превышающее 99 перцентиль нормального референсного значения при сочетании с одним из следующих критериев:

- 1) клинические симптомы ишемии;
- 2) новые или предположительно новые значимые изменения сегмента ST-T или блокада левой ножки пучка Гиса на ЭКГ в 12 отведениях;
- 3) появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- 4) визуальные данные о новых или предполагаемых новых зонах потери жизнеспособного миокарда или нарушений региональной сократительной способности стенки;
- 5) внутрикоронарный тромбоз, выявляемый на ангиографии или при аутопсии [8, 42].

Диагноз ИМ основан на симптомах, проявляющихся у пациента, а также изменениях ЭКГ, подтверждающийся реакцией высокочувствительных биохимических маркеров, а также информацией, полученной применением различных методов визуализации [29].

Вследствие образования тромба, перекрывающего просвет атеросклеротически измененной коронарной артерии, развивается около 90 % ИМ. Сужение просвета бляшкой за счет тромба превращается в полную окклюзию [22]. В свою очередь тромбообразование происходит по причине взаимодействия между атеросклеротической бляшкой и коронарным эндотелием, циркулирующими тромбоцитами и динамическим тонусом сосудистой стенки; эти факторы перевешивают защитные механизмы [22, 27].

В ситуации повреждения кровеносного сосуда с нарушением целостности эндотелия, тромбогенная соединительная ткань входит в соприкосновение с кровотоком, запуская первичный гемостаз, который, в свою очередь, является первой линией защиты. Стоит отметить, что процесс запускается в течение нескольких секунд после повреждения сосуда и осуществляется

циркулирующими тромбоцитами, прилипающими к коллагену субэндокардиального слоя, формируя «тромбоцитарный сгусток» [22]. Во время формирования первичного тромбоцитарного тромба под действием тканевого фактора эндотелия активируется система плазменного гемостаза, запуская второе звено [9]. Протеины вторичного звена гемоста последовательно активируются в месте повреждения, где под воздействием тромбина образуется фибриновый сгусток. Образующийся тромб, укрепленный нитями фибрина, стабилизирует и укрепляет «тромбоцитарную пробку». В норме система гемостаза направлена на максимальное сокращение кровопотери, возникающей при повреждении сосуда, но этот физиологический ответ практически не отличается от патологического процесса коронарного атеротромбоза [8, 37].

Нормальные интактные кровеносные сосуды, включая коронарные, имеют собственные защитные механизмы, которые предупреждают спонтанный тромбоз и окклюзию [9].

Наиболее важными первичными антикоагулянтами, препятствующими внутрисосудистому тромбообразованию, являются антитромбин III, протеины C и S, а также ингибитор тканевого фактора (антитромбопластины) [9].

В норме эндогенное ингибирование агрегации тромбоцитов и вазодилатация посредством простациклина и эндотелий-зависимого фактора релаксации (оксид азота (ЭЗФР-NO)) противодействует спонтанному образованию тромба внутри сосуда. Однако, ассоциированные с атеросклерозом отклонения могут перевесить эти защитные механизмы и привести к коронаротромбозу и окклюзии сосуда [52]. Атеросклероз способствует формированию тромба посредством: 1) разрыва бляшки, в результате чего тромбогенные вещества входят в соприкосновение с форменными элементами крови и 2) дисфункции эндотелия с потерей нормальных защитных антитромботических и вазодилатирующих свойств [25].

Разрыв атеросклеротической бляшки считается основным пусковым фактором коронаротромбоза [25]. Причины, приводящие к разрыву бляшки, видимо, являются многофакторными и включают химические факторы,

увеличивающие вероятность разрыва бляшки, и физические повреждения бляшек. Атеросклеротические бляшки имеют внешнюю фиброзную покрывку, которая окружает некротическое ядро, заполненное липидами. Ослабленная, с тонкой покрывкой бляшка подвержена разрывам, как спонтанным, так и под действием физических факторов, таких как давление крови в сосуде и воздействие со стороны работающего миокарда [9, 25].

Как только происходит разрыв бляшки, контакт с субэндотелиальным коллагеном активирует тромбоциты, запуская первичное звено – тромбоцитарное звено гемостаза, тканевой фактор запускает каскад вторичного плазменного звена гемостаза. Кровоизлияние в полость бляшки, которое также может возникнуть во время ее надрыва, может еще больше увеличить ее размер и дополнительно сузить просвет коронарной артерии [28, 37].

Турбулентный ток крови через коронарную артерию, просвет которой сужен за счет фиброзной бляшки с фиксированным к ней неокклюзирующим тромбом, подвергает циркулирующие тромбоциты значительному напряжению сдвига и активирует их, способствуя продолжению агрегационного процесса. Изменения геометрии бляшки, увеличивающейся в размерах, могут дополнительно сужать просвет и усиливать напряжение сдвига и активацию тромбоцитов, замыкая порочный круг [45].

В последующем из активированных тромбоцитов на поверхность клетки высвобождается содержимое их гранул, включающее активаторы агрегации тромбоцитов (например, АДФ, фибриноген), активаторы каскада гемокоагуляции (например, фактор Va) и вазоконстрикторы (например, тромбоксан и серотонин) [37].

В процессе тромбообразования тромбоцитарные факторы (например, тромбоксан и серотонин), а также содержащийся внутри формирующегося сгустка тромбин, стимулируют вазоконстрикцию [52]. В норме сосуды отвечают на тромбоцитарные стимулы вазодилатацией, так как эти вещества способствуют высвобождению эндотелием ЭЗФР-NO и простаглицина, влияния которых преобладают над прямым вазоконстриктивным эффектом. Однако, в условиях

атеросклероза и снижения продукции эндотелиальных вазодилататоров вазоконстрикция бесконтрольно прогрессирует [52]. Подобным образом содержащийся внутри формирующегося сгустка тромбин при дисфункции эндотелия вызывает выраженный спазм гладкомышечных клеток. Вазоконстрикция вызывает скручивание сосуда, которое может усугублять разрыв бляшки или вызывать транзиторную окклюзию стенозированного сосуда за счет повышения тонуса артерии. Снижение коронарного кровотока, вызванное вазоконстрикцией, замедляет вымывание белков свертывающей системы, что так же повышает тромбогенность [37].

### **1.1.1 Дисфункция эндотелия при остром коронарном синдроме и активация системы цитокинов**

Эндотелию сосудов отводится не только защитная роль в кровеносном сосуде, но и роль органа внутренней секреции, регулирующего тонус сосудов, состояние системы гомеостаза, процесс воспаления [37]. Кроме того, эндотелий сосудов является объектом для воздействия множества патогенных факторов.

Основные функции сосудистого эндотелия:

- высвобождение вазоактивных агентов: оксид азота (NO), эндотелин, ангиотензин I – AI, простациклин, тромбоксан [52];
- препятствие коагуляции и участие в фибринолизисе – тромборезистентная поверхность эндотелия; также препятствует коагуляции образование простациклина, NO и образование t-PA (тканевого активатора плазминогена); не менее важна экспрессия на поверхности клеток эндотелия тромбомодулина, белка, способного связывать тромбин и гепариноподобные гликозаминогликаны [14];
- иммунные функции – представление антигенов иммунокомпетентным клеткам; секреция интерлейкина –1 (стимулятора Т-лимфоцитов) [14];
- ферментативная активность – экспрессия на поверхности эндотелиальных клеток ангиотензинпревращающего фермента – АПФ (конверсия

AI в AII) [11];

- участие в регуляции роста гладкомышечных клеток посредством секреции эндотелиального фактора роста и гепариноподобных ингибиторов роста [95, 151, 175];

- защита гладкомышечных клеток от вазоконстрикторных влияний [103].

В настоящее время под дисфункцией эндотелия понимают – дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов [103].

Функциональная перестройка эндотелия при воздействии патологических факторов проходит несколько стадий [9]:

1 стадия – повышенная синтетическая активность клеток эндотелия;

2 стадия – нарушение сбалансированной секреции факторов, регулирующих тонус сосудов, систему гемостаза, процессы межклеточного взаимодействия; на этой стадии нарушается естественная барьерная функция эндотелия, повышается его проницаемость для различных компонентов плазмы;

3 стадия – истощение эндотелия, сопровождающееся гибелью клеток и замедленными процессами регенерации эндотелия.

Эндотелий с сохраненной целостностью и структурностью синтезирует главным образом факторы противосвертывания, являющиеся вазодилататорами [14]. Эти биологически активные вещества препятствуют росту гладких мышц – стенки сосуда не утолщаются, диаметр его не меняется. Кроме того, эндотелий адсорбирует из плазмы крови многочисленные противосвертывающие вещества. Сочетание на эндотелии антикоагулянтов и вазодилататоров в физиологических условиях является основой для адекватного кровотока, особенно в сосудах микроциркуляции [22].

В последние годы большое значение в дестабилизации течения ИБС придается иммунновоспалительным реакциям, при этом существенную роль отводят активации системы цитокинов с индукцией молекул межклеточной адгезии и хемокинов, белков острой фазы воспаления [14]. В ряде исследований установлено повышение концентрации СРБ у больных ИС по сравнению с

пациентами со стабильной стенокардией [6, 28]. Гиперпродукция СРБ при НС ассоциируется с риском быстрого прогрессирования коронарного атеросклероза (по данным ангиографии) [26]. В то же время имеются данные, что увеличение синтеза СРБ не связано с активацией воспаления, а скорее отражает «гипериммунный» ответ на минимальный провоспалительный стимул [21, 74]. Известен провоспалительный эффект СРБ, связанный с индукцией экспрессии молекул адгезии: ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина на мембране эндотелиальных клеток (in vitro) [21]. Полагают, что СРБ может участвовать в образовании «пенистых» клеток за счет усиления захвата ЛПНП макрофагами [28].

Патогенетическое действие СРБ, по-видимому, реализуется в сочетании с другими медиаторами воспаления, особенно с ИЛ6, который является основным индуктором синтеза СРБ. Известно, что ИЛ6 играет фундаментальную роль в развитии воспаления, его гиперпродукция имеет большое значение при ряде воспалительных процессов, в том числе атеросклерозе [35, 105].

Продукция ИЛ6 контролируется ИЛ1, ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ . В литературе имеются сведения, что клетки, образующие атерому, способны индуцировать продукцию ФНО- $\alpha$  и ИЛ1 $\beta$ , при этом эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, макрофаги секретируют ИЛ1 $\beta$ , а ФНО- $\alpha$  продуцируется гладкомышечными клетками, макрофагами и Т-лимфоцитами [14]. Провоспалительные цитокины ИЛ1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  с частично перекрещивающейся аддитивной активностью в низких (физиологических) концентрациях обеспечивают важную функцию в регуляции активности иммунного ответа и тканевого гомеостаза, а в высоких концентрациях обладают многочисленными системными и локальными эффектами. Многие из этих эффектов могут играть существенную роль в развитии патологии миокарда [70]. Учитывая имеющиеся результаты исследований различного уровня, следует полагать, что одновременное определение уровня таких провоспалительных цитокинов как ФНО- $\alpha$ , ИЛ6, ИЛ1 $\beta$  и СРБ позволит составить более полное представление о тяжести течения и прогнозе у больных ОКС [94, 118, 164].

Согласно теории G. Hansson [25, 191], существует определенный баланс

между процессами воспаления и заживления, между про- и противовоспалительными цитокинами, который определяет степень активности атеросклеротической бляшки и может существенно влиять на течение ИБС [25, 27]. При стабильной стенокардии имеет место некоторая компенсация регуляторных механизмов, поддерживающих равновесие между про- и противовоспалительными цитокинами, поскольку компенсаторное повышение уровня ИЛ4 и ИЛ10 оказывает протективное действие и способно регулировать активность атеросклеротической бляшки, предотвращая индукцию экспрессии провоспалительных цитокинов и, следовательно, замедляя прогрессирование ИБС [14]. В то же время дисбаланс в системе регуляторной цитокиновой сети отчетливо прослеживается при НС и ИМ. Неспецифические факторы системы иммунорегуляции, относящиеся к семейству цитокинов, при падении уровней ИЛ4 и ИЛ10 могут приводить к активации потенциально аутореактивных Т-лимфоцитов, индуцирующих избыточную выработку провоспалительных цитокинов, которые выполняют деструктивные функции по отношению к миокарду как органу-мишени и источнику аутоантигенной детерминации [35].

Таким образом, в механизмах активации атеросклеротической бляшки, следствием которой является дестабилизация течения ИБС и развитие клиники нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда, большое значение имеют факторы регуляции продукции про- и противовоспалительных цитокинов: дисбаланс в цитокиновой сети приводит к активации иммуновоспалительных реакций [3, 6]. Обострение ИБС характеризуется ингибированием активности противовоспалительных цитокинов на фоне гиперэкспрессии ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6 и ФНО- $\alpha$ , повышенного синтеза СРБ. Выраженность иммуновоспалительных реакций ассоциируется с тяжестью течения ОКС [9].

### **1.1.2 Современные биомаркеры, использующиеся в диагностике повреждения миокарда и оценке прогноза при остром коронарном синдроме**

В настоящее время в клинической практике чаще всего используются специфические маркеры некроза миокарда, к которым относят МВ-фракцию КФК, миоглобин, миокардиальные тропонины Т, I [51]. На основании национальных рекомендаций по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом и без стойкого подъема ST, согласно третьему универсальному определению инфаркта миокарда, всем пациентам с обоснованным подозрением на ОКС следует определять уровень кардиоспецифических маркеров в динамике [29, 42]. Наиболее предпочтительным маркером некроза кардиомиоцитов признаны тропонин Т и тропонин I в виду их высокой чувствительности и специфичности. Определение повышения и последующего закономерного снижения кардиоспецифических ферментов является необходимым условием для верификации диагноза ИМ [29].

Повышение уровня тропонина определяется как значение, превышающее 99 перцентиль нормального референсного значения для популяции (верхний референсный предел (URL). 99 диагностический перцентиль, как уровень выше которого диагностируется ИМ, должен определяться в каждой лаборатории с надлежащим контролем качества [42]. Согласно имеющимся рекомендациям, результат анализа на уровень тропонинов следует представлять в нг/л, либо пг/мл в виде целых чисел. Критерии повышения уровня тропонинов индивидуальны для каждой конкретной лаборатории, но могут быть определены, исходя из профиля анализа, в том числе для высокочувствительных анализов [46]. Оптимальная точность, определяемая коэффициентом вариации 99 перцентиля URL для каждого анализа должна быть  $\leq 10\%$ . Более высокая лабораторная чувствительность дает возможность отслеживать динамику изменения активности ферментов крови [42].

Использование недостаточных реактивов может затруднить диагностику, но не способствует ложноположительному результату [36].

В современной лабораторной практике наличествуют различные по степени чувствительности и точности реактивы, представляемые рядом производителей. Забор крови на биомаркеры должен быть произведен в момент поступления и повторен в течение 6–12 часов в динамике. В последующем, забор крови необходим при повторных эпизодах ишемии, а также в случаях, когда время начала заболевания остается неясным [36]. Для установления диагноза ИМ необходимо хотя бы однократное повышение уровня кардиоспецифического фермента, в дополнение к клинической симптоматике [42].

Тропонины представляют собой белковые молекулы, формирующие состоящий из трех субъединиц (Тропонин С, Тропонин Т и Тропонин I) комплекс, расположенный на актиновых филаментах в поперечно-полосатой мускулатуре [41]. Тропоновый комплекс участвует в процессах сокращения и расслабления миокарда. Тп С–Ca<sup>2+</sup>-связанный протеин – участвует в регуляции деятельности актиновых филаментов. Тп I ингибирует процесс сокращения мышечных волокон при нарушении связи Тп С с ионами кальция. Тп Т обеспечивает взаимодействие всего тропонового комплекса с тропомиозином и филаментами актина. В то время как основная часть сердечных тропоинов фиксирована на сократительных белках, небольшое их количество (6–8 % Тп Т и 3,5 % Тп I) находится в свободном состоянии в цитозоле [41].

Как отмечалось ранее, при подозрении на ИМ патологическим считают уровень тропоина, превышающий 99 перцентиль верхней границы нормы (URL) [42]. Для снижения количества ложноположительных результатов предложено использовать 10 %-ный коэффициент вариабельности, однако исследования показали, что даже минимальное повышение уровня тропоина (в пределах этого коэффициента вариабельности) служит фактором, ухудшающим прогноз пациентов с ОКС [36].

Для подтверждения диагноза инфаркта миокарда рекомендуют определять уровень тропоина в нескольких последовательных анализах (минимум двух). Хотя высокочувствительные тесты позволяют сократить интервал между измерениями до 2–3 часов. Тропонин I в некоторых случаях может быть выявлен

в крови через 7–10 дней, а тропонин Т – даже через 14 дней после начала некроза миокарда [36], однако, результаты анализа, спустя столь продолжительное время после предполагаемого повреждения миокарда, остаются дискуссионными и часто не рассматриваются как истинная верификация перенесенного инфаркта миокарда.

Следует также помнить, что тропонин – это маркер некроза кардиомиоцитов, а не непосредственно ОКС, так как повреждение миокарда может возникать при различных заболеваниях и состояниях, например:

- ишемия, вызванная эмболией коронарных артерий и вторичной окклюзией коронарных артерий, спазм артерии;
- диссекция коронарной артерии и расслаивающая аневризма аорты;
- ятрогенные последствия кардиохирургических вмешательств (неадекватная кардиоплегия, травматичная канюляция крупных сосудов и отделов сердца, манипуляции на сердце, окклюзия сосудов);
- миоперикардиты различного генеза (при ревматизме, ревматоидном артрите, системных васкулитах, вирусные);
- заболевания миокарда, сопровождающиеся замещением мышечной ткани (амилоидоз, саркоидоз);
- травматизация (абляция, дефибриляция, механическая травма сердца);
- экзогенные токсические воздействия (лекарственные, химические);
- гипотиреоз;
- тахиаритмии;
- недостаточность кровообращения и ее декомпенсация;
- патологические состояния, связанные с гемодинамическими перегрузками (ТЭЛА, сепсис, инсульт, феохромоцитома, почечная недостаточность) [36].

При невозможности определения тропонина лучшей альтернативой, принятой в рутинной клинической практике, является МВ КФК (определяемая количественным методом). Как и в случае с тропонином, диагностическим повышением уровня МВ КФК принято считать превышение 99 перцентиля, выше

порогового уровня для ИМ, определяемое по уровню реактива, имеющегося в распоряжении той или иной лаборатории [51].

Активность МВ КФК в крови считается наиболее ранним и, в то же время, кратковременным показателем некроза миокарда. Имеет значение степень прироста, согласно нормативным показателям реагента, используемого в конкретной лаборатории и методика исследования [29]. Старт повышения уровня МВ КФК фиксируется через 4–6 часов, максимальное повышение активности: 4–12 часов, продолжительность гиперферментемии характеризуется длительностью до 24 часов, тогда как нормализация уровня МВ КФК прогнозируется ко вторым суткам (48 часов) [15].

Несмотря на заявленную высокую специфичность биомаркера, уровень МВ КФК может повышаться не только при развитии ИМ. Заболевания и состояния, сопровождающиеся повышением активности КФК и МВ КФК в сыворотке крови [15]:

- дегенеративные и воспалительные повреждения поперечнополосатой мускулатуры;
- избыточное физическое стрессорное воздействие и травмы мышечной ткани;
- прирост мышечной массы в результате физических упражнений;
- хирургические вмешательства;
- внутримышечные инъекции;
- кома различной этиологии;
- гипоксические поражения мышц (шок, периферическая эмболия, гипотермии);
- острый психоз;
- клонические мышечные спазмы (эпилепсия, тетанус);
- роды;
- интенсивные ожоги;
- поражения электрическим током;
- миозит различного генеза (коллагенозы, вирусные инфекции,

трихинеллёз);

- миокардиты;
- острая алкогольная и иная экзогенная интоксикация;
- токсический рабдомиолиз (героин, амфетамины) ;
- злокачественная гипертермия;
- гипотиреоз;
- метаболический рабдомиолиз (гипокалиемия, гипофосфатемия, гиперосмолярные состояния);
- гликогеноз (тип V).

Также известно, что в ряде случаев подтвержденного инфаркта миокарда, повышение уровня МВ КФК не отмечается. Описанная статистика у ряда пациентов достигает 30 % [36].

Несмотря на то, что тропонины и МВ КФК, характеризуются достаточно высокой специфичностью в сочетании с клиническими симптомами ишемии, низкая чувствительность данных биомаркеров в течение первых 3–6 ч после развития клинических проявлений заболевания существенно ограничивает их роль в ранней диагностике инфаркта миокарда [36]. Существуют данные о том, что у пациентов, доставленных в неотложный стационар в ранние часы от начала развития клинических проявлений, при отрицательном тесте на тропонин, применяется менее активная тактика лечения, и у них в два раза выше вероятность развития повторного ИМ в течение 6 месяцев наблюдения [189, 199].

### **1.1.3 Пептиды активации гемодинамического стресса у пациентов с острым коронарным синдромом**

Процесс поиска новых подходов к диагностике, лечению и профилактике ОКС весьма динамичен и обеспечивается большим количеством разноплановых клинических исследований [3, 38, 52, 70]. Согласно современным требованиям, предъявляемым к внедрению в клиническую практику новых методов диагностики, помимо свидетельств их эффективности, должны быть доказаны их

преимущества при применении уже на фоне имеющихся методов с доказанной клинической эффективностью. Для сравнения и оценки эффективности методов диагностики рассчитываются такие показатели как чувствительность, специфичность, точность, аккуратность и показатель улучшения распределения, дающий информацию о том, насколько улучшится диагностика заболевания при использовании нового метода в дополнение к известным с доказанной клинической эффективностью [36].

В настоящее время известно несколько пептидов, повышающихся при активации гемодинамического стресса, которые являются ценным материалом для диагностики сердечной недостаточности и в комплексном анализе могут способствовать прогнозированию течения инфаркта, ХСН, способствуя выбору оптимальной тактики ведения пациента [85, 102, 117].

Определенную диагностическую ценность, чаще для оценки абсолютного риска и прогноза, имеет определение уровня натрийуретического пептида мозгового типа (B-type natriuretic peptide) и его неактивного N-фрагмента (NT-pro-BNP), высокочувствительного С-реактивного белка [115]. Аргининвазопрессин (AVP) является антидиуретическим и сосудосуживающим гормоном, высвобождается из гипоталамуса в ответ на изменение осмоляльности плазмы и гиповолемию при ХСН. Имеет две точки приложения: почки и кровеносные сосуды [180].

Ишемия миокарда повышает синтез и высвобождение NT-pro-BNP, даже в отсутствии некроза миокарда и без предшествующей дисфункции левого желудочка. Обратимая ишемия может вызвать временное состояние избыточного напряжения в стенке левого желудочка, что, вероятно, является достаточным для повышения уровня NT-pro-BNP [33]. В ходе ряда исследований удалось подтвердить первоначальные предположения о роли NT-pro-BNP в качестве независимого прогностического признака по отношению выживаемости и вероятности развития сердечной недостаточности у больных с ОКС [33].

Пептидный гормон адреномедуллин (АДМ) состоит из 52 аминокислот и образуется в мозговом веществе надпочечников [83]. Помимо этого, он

содержится в тканях легких, почек, сердца и эндотелии сосудов. Основное действие адrenomедулина заключается в очень сильном вазодилатирующем эффекте, поэтому его называют гипотензивным пептидом [73]. Nagaya N. с соавт. (1999 г.) впервые изучил содержание АДМ и его прогностическую значимость у больных ИМ [83]. Именно повышенный уровень АДМ оказался единственным независимым предиктором отдаленной смерти после ИМ среди всех неинвазивных показателей [83].

По результатам исследования, проведенного Khan S. Q. с соавторами в 2007 году, у больных ОКС, по сравнению с адrenomедулином, более точным прогностическим маркером является средний фрагмент его прогормона (MR-proADM). Концентрация MR-proADM определялась у 983 больных на 3–5 сутки ИМ [185]. Dhillon O. S. с соавт. в 2010 году определил уровень MR-proADM у больных ИМ без подъема сегмента ST [83]. Его содержание оказалось повышенным как при поступлении, так и при выписке из стационара. Высокий уровень MR-proADM ассоциировался с повышенным риском летального исхода или развития СН. Уровень  $MR-proADM > 1.11$  нмоль/л являлся достоверным предиктором ранней смертности и при добавлении к шкале GRACE позволял увеличить ее прогностическую значимость [83].

Эндотелин-1 (ЭТ1) или более стабильный С-концевой фрагмент проэндотелина-1 (СТproЭТ1) также являются независимыми предикторами смерти и развития ХСН после ИМ [20]. Эндотелин-1 – это мощный сосудосуживающий пептид, содержащийся в эндотелии сосудов, а также в легких, почках и гладкой мускулатуре. Он активирует ЕТА- и ЕТВ-рецепторы [20]. ЕТА-рецепторы расположены преимущественно в гладкой мускулатуре сосудов и регулируют вазоконстрикцию и захват натрия, а ЕТВ-рецепторы расположены в эндотелии и опосредуют высвобождение оксида азота, натрийурез и диурез [20]. Эндотелин-1 оказывает негативное влияние на течение ИМ, увеличивая зону некроза и снижая коронарный кровоток. Содержание ЭТ1 может увеличиваться с первых часов ИМ, возвращаясь к нормальным значениям при неосложненном течении заболевания через 24 часа [149]. Степень его повышения зависит от

тяжести течения инфаркта миокарда и наиболее выражен у больных с кардиогенным шоком. При инфаркте миокарда с сохраняющимся пристеночным тромбозом левого желудочка уровень ЭТ1 сохраняется повышенным и в более поздние сроки. Обнаружена положительная корреляционная зависимость между уровнем плазменной активности ЭТ1 в подостром периоде заболевания и размерами камер сердца, давлением наполнения ЛЖ, давлением в легочной артерии; отрицательная – с параметрами систолической функции ЛЖ [214]. Однако определение ЭТ1 может быть проблематичным из-за его нестабильности и связывания с рецепторами и другими белками. Измерение концентрации СТргоЭТ1 косвенно позволяет оценить активность эндотелиальной системы [20].

СТргоЭТ1 также повышается при ИМ и его высокое содержание является предиктором летального исхода или развития СН, вне зависимости от возраста, класса СН по Killip и данных анамнеза. Наибольшая концентрация СТргоЭТ1 в плазме отмечается на 2-е сутки ИМ [161].

## **1.2 Роль копептина в оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний**

Одним из наиболее перспективных в диагностике повреждения миокарда и оценке прогноза, согласно данным литературы, может явиться копептин [104].

Впервые в 2007 г. Khan S. Q. и соавт. предложили определять концентрацию копептина, гликопептида из 39 аминокислот, являющегося более стабильным С-концевым фрагментом предшественником аргинин-вазопрессина (АВП) [109]. Копептин секретируется в эквимолярном вазопрессину количестве и остается стабильным в течение нескольких суток [20], его специфические характеристики актуальны при сердечно-сосудистых и почечных заболеваниях, определение копептина является более прогрессивной методикой по сравнению с определением АВП [79, 185].

Антидиуретический гормон, описанный впервые В. Д. Вигнодом в 1955 году, кодируется геном, картированным на 20-й хромосоме (20p13). Ген состоит из 3 экзонов и 2 интронов. Он кодирует препро-АВП, который состоит из

сигнального пептида (1–19 кодон), АВП (20–28 кодон), нейрофизина II (НФ II) (30–124 кодон) и С-терминального гликопептида – копептина (126–164 кодон). Копептин был описан впервые Holwerda в 1972 г., уточнив структуру АВП [81].

Физиологическая актуальность копептина до конца не исследована, но о функции АВП известно уже достаточно многое [21]. АВП оказывает периферическое воздействие в кровотоке, связываясь с тканеспецифичным G-белком рецептора (GPCR, G-protein-coupled receptors). На данный момент выделено два преобладающих рецептора: V1-рецептор (в некоторых источниках V1 $\alpha$ ), который является медиатором вазоконстрикции артериол, и V2-рецептор, который отвечает за антидиуретический эффект в почках. V2-рецепторы в основном расположены на клетках собирательной системы почечных канальцев, где они повышают внутриклеточный цАМФ (циклический аденозинмонофосфат) [20]. Это увеличение концентрации цАМФ приводит к двум эффектам в водном гомеостазе. Первый – стимулирование синтеза мРНК, кодирующей аквапорин-2. Второй – увеличивает трафик везикул аквапорина-2 к апикальной плазматической мембране собирательного канальца, где аквапорин-2 позволяет осуществлять поглощение большей части воды, присутствующей в моче [21]. Третий рецептор для АВП, названный V3 (V1b в некоторых источниках), ограниченно находится в некоторых клетках аденогипофиза и участвует в секреции АКТГ. АВП также связывается с окситоцином и оказывает вазодилатирующий эффект. Взаимодействие АВП с двумя последними рецепторами также вызывают сердечные эффекты АВП: активация рецепторов кардиального окситоцина стимулирует высвобождение предсердного натрийуретического пептида, в то время как стимуляция рецепторов сердца P2-пуринорецепторов вызывает сужение коронарных сосудов и отрицательный инотропный эффект [20].

Высокие уровни АВП в плазме у пациентов с кардиогенным шоком фиксируются в случаях остановки сердца и при различных шоковых состояниях [197]. Наиболее интересным наблюдением в рамках данной исследовательской работы является изменение уровня циркулирующего копептина в результате ИМ. Также, по некоторым данным, уровень копептина был выше у пациентов, которые

умерли или у которых регистрировались повторные коронарные события, в сравнении с оставшимися в живых [180].

Триггер быстрого высвобождения АВП/копептина после ИМ до сих пор остается дискутабельным. АВП является существенной частью эндокринного ответа на стресс, в результате чего в кровоток попадают АКТГ и кортизол, что подтверждает быстрое выделение копептина как реакцию на острые сосудистые катастрофы, такие как острый инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровоснабжения. Доказано вовлечение АВП в патогенез сердечной недостаточности [20]. Действие АВП приводит к дистрофии левого желудочка, его гипертрофии и запуску процессов ремоделирования миокарда [119]. Некоторые его влияния на сердце приводят к запуску синтеза белков миоцитов через V1-рецепторов, что увеличивает периферическую вазоконстрикцию. Стратификация риска посредством определения уровня аргинин-вазопрессина на ранних стадиях острого инфаркта миокарда важна и может оказаться полезной для выбора стратегии лечения в будущем, например, возможное применение в клинической практике разработанных относительно недавно антагонистов рецепторов АВП [147].

В исследовании LAMP оценивалась прогностическая значимость копептина, по сравнению с NTproBNP, у 980 больных инфарктом миокарда с подъемом или без подъема сегмента ST [109]. Пик содержания копептина приходился на 1-е сутки ИМ. Во всей популяции больных уровень копептина, измеренный на 3–5 сутки, был значительно выше у умерших пациентов и больных с СН [109]. Содержание копептина не зависело от пола, локализации ИМ, анамнеза ИМ и артериальной гипертензии, проведенного тромболитика [109]. Концентрация копептина была выше у больных с анамнезом СН, диабетом, ИМ с подъемом сегмента ST, со 2-м и выше классом СН по Killip [109].

Результаты исследования LAMP показали, что у больных ИМ отмечается активация системы вазопрессина, а копептин является независимым от традиционных факторов риска предиктором смерти и развития СН [109]. Точность прогноза увеличивается у пациентов с высоким уровнем NTproBNP

(> 900 пмоль/л) [102]. По другим данным, у больных с подозрением на инфаркт миокарда определение уровня копептина может позволить исключить этот диагноз уже в ранние сроки, особенно в сочетании с отрицательным тестом на тропонин Т (Reichlin et al., JACC, 2009; Keller et al. JACC, 2010, Giannitsis et al. Clin Chem 2011), BIC-8 (The Effect of Integrating the Biomarker Copeptin Into the Process of Managing Patients With Suspected ACS. Martin Moeckel, Charite University, Berlin, Germany, 2011–2013) [132, 136].

Комплексный подход с определением нескольких маркеров для стратификации риска и оценки прогноза у пациентов с ОКС является прогрессивным направлением [155]. В исследовании TACTICS (Treat Anginawith Aggrastatand Determine Costof Therapy with an Invasiveor Conservative Strategy) – TIMI (Trombolysis In Myocardial Infarction) – 18 (2004) показано, что среди пациентов, у которых были повышены уровни СРБ, тропонина I, и МНУП, смертность была в 12,1 раза выше, чем у тех, у кого уровни этих маркеров повышены не были [179, 203]. Схожие данные были получены С. J. Mc Cannet. al. (2009): среди пациентов с ОКС, имевших повышенные уровни СБСЖК, тропонина Т, NT-про-МНП, частота смертей и развития ИМ в течение года составила 29 %, а в контрольной группе (с неизменными показателями) – 1,4 % [49].

Соответственно, область возможного использования копептина недостаточно изучена и перспективна. Учитывая описанные результаты ряда исследований, представляется актуальным продолжить изучение копептина у пациентов с ОКС с целью уточнения показательности маркера для диагностики повреждения миокарда в разные временные периоды и у пациентов с острой левожелудочковой недостаточностью различного генеза. Также перспективным является изучение возможности применения копептина в качестве маркера прогноза долгосрочной и госпитальной выживаемости у пациентов с ОИМ. Важным представляется изучение перспективы использования теста на копептин с целью раннего выявления ОКС высокого риска летальности для определения наиболее эффективной тактики ведения пациентов и улучшения прогноза.

### **1.3 Матриксные металлопротеиназы, их свойства и возможности использования в оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний**

Семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) состоит из 20 энзимов, способных расщеплять почти все компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей. ММП представляют собой семейство цинк- и кальций-зависимых эндопептидаз [80]. Они играют важную роль во многих физиологических процессах, таких как эмбриональное развитие, морфогенез, репродукция и ремоделирование ткани, а также в различных патологических процессах: артритах, злокачественном росте и ССЗ [155]. Количество вновь синтезируемых ММП регулируется в основном на уровне транскрипции, а протеолитическая активность существующих ММП контролируется как активацией проферментов, так и ингибированием активных ферментов эндогенными ингибиторами,  $\alpha$ 2-макроглобулином и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП) [96]. По специфичности ММП можно разделить на коллагеназы (ММП1, ММП8 и ММП13), желатиназы (ММП2 и ММП9) и стромелизины (ММП3 и ММП10) [155]. Учитывая, что ММП активно синтезируются при воздействии воспалительных цитокинов, определение уровней их предшественников может использоваться для оценки активности этих регуляторов. ММП играют важную роль в физиологических и патологических процессах, включая эмбриогенез, тканевое ремоделирование, заживление ран, воспаление, артрит и рак [54, 135].

В ряде исследований показано достоверное повышение уровня ММП2 у больных ИС и ИМ, по сравнению со здоровыми людьми [58]. Матриксная металлопротеиназа 2 (желатиназа) прежде всего экспрессируется в мезенхимальных клетках (главным образом в фибробластах) в период развития и регенерации ткани. Также синтезируется нейтрофилами, макрофагами и моноцитами. Матриксная металлопротеиназа 2 участвует в ингибировании процесса ангиогенеза в опухолях, и ее уровень повышен в эндотелии сосудов опухоли и в моче пациентов с различными новообразованиями [48]. Вместе с

ММП9 она участвует в деградации коллагена IV типа, главного компонента базальных мембран и желатина (денатурированного коллагена). Матриксная металлопротеиназа 2 может также разрушать другие типы коллагенов (V, VII и X), эластин и фибронектин. Она участвует в процессинге многих других молекул, модулируя их функции различными способами. Например, она расщепляет моноцитарный хемотаксический белок-3, что приводит к уменьшению воспаления и обеспечивает вазоконстрикцию [96].

Матриксная металлопротеиназа 7 (ММП7) – одна из самых маленьких ММП, состоящая из продомена и каталитического домена. Матриксная металлопротеиназа-7 экспрессируется в нормальных и патологически измененных эпителиальных клетках [48]. Матриксная металлопротеиназа 7 синтезируется различными опухолями: молочной железы, толстого кишечника, простаты, желудка, верхних дыхательных путей и пищевода, легких и кожи. ММП7 способна к утилизации большого ряда белков экстрацеллюлярного матрикса: коллагена IV типа, желатинов, ламинина, аггрекана, энтактина, эластина и верзикана. Она активирует другие протеиназы: активатор плазминогена урокиназного типа и про-ММП1, -2, -9, а также разрушает субстраты типа остеопонтина [57]. ММП7-опосредованное разрушение Fas-лиганда защищает клетки опухоли от химиотерапевтических препаратов и усиливает апоптоз эпителиальных клеток [48]. Достаточно не изучена в отношении кардиологической принадлежности и возможностей использования.

Матриксная металлопротеиназа 9 (ММП9), также известная как желатиназа В, секретируется как зимоген массой 92 kDa. Субстраты для ММП9 включают денатурированный коллаген I типа (желатин), нативные коллагены типов IV, V, VII, X и XI фибриноген, витронектин, ИЛ1 и энтактин, который соединяет ламинин и коллаген IV типа [57]. Матриксная металлопротеиназа 9 принимает участие в процессах воспаления, ремоделирования ткани и репарации, мобилизации матрикс-связанных факторов роста и процессинга цитокинов [201]. Ее экспрессия коррелирует с десмоплазией (неправильная ориентация коллагена), которая сопровождает рак поджелудочной железы, метастазами лимфатических

узлов при раке молочной железы. Уровень ММП9 может повышаться в жидкости зубо-десневых карманов и слюне пациентов с гингивитами и болезнями периодонта [48].

Учитывая имеющиеся данные, полученные в исследовании AtheroGene, где выявлено, что ММП9 и ТИМП1 являются независимыми предикторами сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с ИБС [57], а также данных о том, что уровень ММП9 тем выше, чем больше объем атеросклеротического поражения коронарного русла, имеются основания использовать эти два белка в качестве маркеров острой фазы (разрыв бляшки) [187]. Повышенный уровень ММП9 имеет прогностическое значение в отношении развития рестенозов [135].

Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (ТИМП1). Активность ММП строго контролируется и ингибируется так называемыми тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП), которые могут блокировать разрушение экстрацеллюлярного матрикса [48]. Имеются четыре известных ТИМП (ТИМП 1–4). Все ТИМП состоят из двух доменов, фиксируемых шестью дисульфидными связями. Один домен в основном ответственен за ингибирование, в то время как другой домен может связываться с про-желатиназами, а также стимулировать клеточную пролиферацию. Все соединительные ткани содержат ТИМП [48]. Основные места экспрессии ТИМП1 находятся в яичниках и костной ткани. ТИМП ингибируют развитие опухоли, метастазирование и ангиогенез. ТИМП1 стимулирует синтез ММП1 в фибробластах [57]. Имеющиеся данные об описанных биологически активных веществах, безусловно, не являются полными и исчерпывающими [54]. Также ясна необходимость более тщательного их изучения и уточнения возможностей использования в качестве маркеров повреждения и оценки прогноза у пациентов с ОКС в его различных вариантах.

Таким образом, современные тенденции и динамика развития науки в направлении диагностики, лечения и улучшения прогноза при сердечно-сосудистой патологии в последние годы демонстрирует показательные характеристики различных биомаркеров. В практическом здравоохранении для

диагностики широко применяются методы, основанные на выявлении очагов некроза или преходящих нарушений функции миокарда. Одной из важных современных задач является поиск таких показателей, которые бы позволили предсказывать развитие ОКС или диагностировать его до того, как возникнут необратимые изменения в миокарде и с учетом имеющихся сопутствующих заболеваний. Универсальный и достоверный метод выявления повреждения миокарда, оценки абсолютного риска и прогноза у больных с ОКС по-прежнему не найден. Согласно результатам проведенных исследований, копептин является независимым от традиционных факторов риска предиктором смерти и развития сердечной недостаточности и представляется перспективным для использования в качестве маркеров повреждения миокарда, но для полноценного представления возможности его применения при остром коронарном синдроме необходимы дополнительные сведения об изменениях его концентрации в различные временные периоды заболевания, его взаимосвязь с различными факторами сердечно-сосудистого риска и биомаркерами повреждения, а также биомаркерами, участвующими в патогенезе ОКС.

Несмотря на имеющиеся литературные данные, представляется актуальным дальнейшее изучение клинического значения копептида и матриксных металлопротеиназ (ММП 1, 2, 7, 9 и ТИМП1) при ОКС для уточнения возможности их применения в диагностике повреждения миокарда и оценке риска развития осложнений ИМ, прежде всего ОСН, что позволит улучшить качество лечебно-диагностических мероприятий и улучшить прогноз.

## ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Клиническая характеристика пациентов. Дизайн исследования

Настоящее исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practices). Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование выполнено на базе кардиологического отделения для лечения пациентов с острым инфарктом миокарда Алтайского краевого кардиологического диспансера. В исследование включено 152 пациента (мужчины), поступивших в стационар с острым коронарным синдромом в период с 2014 по 2016 гг. в возрасте 35–79 лет, средний возраст составил ( $58,6 \pm 0,8$ ) лет, после подписания информированного согласия. Критерии включения:

- 1) наличие типичных клинических и/или электрокардиографических признаков ОКС;
- 2) мужской пол;
- 3) возраст старше 18 лет, но моложе 80 лет;
- 4) начало симптомов не позднее, чем за 1 час до госпитализации;
- 5) подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- 1) возраст старше 80 и моложе 18 лет;
- 2) женский пол;
- 3) наличие клинически значимой тяжелой хронической сопутствующей патологии в стадии обострения (хобл, почечная, печеночная недостаточность, аутоиммунные заболевания, психические заболевания);
- 4) необходимость постоянного приема гкс, цитостатической, иммуномодулирующей терапии;
- 5) известный активный онкологический и/или воспалительный процесс;

- б) отказ от участия в исследовании;
- 7) начало симптомов позднее, чем за 1 час до госпитализации.

Диагностика и тактика ведения пациентов проводилась в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению больных ИМпST (2007 г.), рекомендациями ESC по ведению пациентов с ОКС без стойкого подъема сегмента ST (2011 г., 2016 г.) [29, 66, 82, 140]. Диагноз инфаркта миокарда устанавливался на основании третьего универсального определения инфаркта миокарда согласно рекомендациям европейского общества кардиологов (ESC/АНА/ACC/WHF (2013 г.) [42]. В зависимости от типа диагностированного ОКС (ОКСсПST, ОКСбПST), проводилась оценка риска госпитальной смертности по шкале GRACE [181]. Диагноз острой и хронической сердечной недостаточности устанавливался согласно рекомендациям ESC по диагностике и лечению ОСН и ХСН 2016 г. [65], тяжесть острой сердечной недостаточности у больных острым инфарктом миокарда оценивалась по классификации Killip [29]. Диагностика ХБП по стадиям проводилась согласно Национальным рекомендациям по ведению пациентов с хронической болезнью почек, 2012 г. [30, 101]. Гипертоническая болезнь диагностирована в соответствии с действующими клиническими рекомендациями ESH/ESC 2013 г. [142].

При поступлении у всех пациентов осуществлялся сбор жалоб, демографических, клинических и анамнестических данных. Проводилась запись ЭКГ в 15 отведениях на скорости 25 мм/с, выполнялся стандартный общеклинический и биохимический анализы крови с оценкой уровней глюкозы, креатинина с подсчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКD-EPI (KDIGO 2012 г.) [101]. Состояние липидного метаболизма оценивали по уровню ОХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП. Диагностика нарушений липидного обмена проводилась на основании рекомендаций ESC 2016 г. [77]. Для диагностики избыточной массы тела и ожирения определяли ИМТ, рассчитываемый как отношение массы тела в килограммах к росту (в метрах), возведенному в квадрат [166]. Ожирение устанавливалось в случае  $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ . Согласно классификации ВОЗ 1997 г., в зависимости от ИМТ выделено 3 степени ожирения. Ожирение I степени

диагностировалось при ИМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение II степени – при ИМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение III – при ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup>. При ИМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup> устанавливалась избыточная масса тела. Абдоминальное ожирение диагностировалось при окружности талии:  $\geq 102$  см у мужчин,  $\geq 88$  см у женщин [142; 166]. Лабораторное определение уровня кардиоспецифических ферментов (МВ КФК и тропонина I) проводилось непосредственно при поступлении, в динамике через 6 часов, а при необходимости через 12 часов, в рамках стандарта обследования пациентов с ОКС [29, 56]. Согласно дизайну данного исследования, представленному на рисунке 2.1, у всех пациентов при поступлении, через 6 часов госпитализации и на 6 сутки определялись уровни СРБ, интерлейкинов 1b, 6; альфа-ФНО, копептина, ММП1, ММП2, ММП7, ММП9, ТИМП1, эндотелина 1.

Группу контроля составили 20 пациентов в возрасте от 41 до 78 лет, без ИБС, средний возраст составил ( $57,5 \pm 3,3$ ) лет. Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия, детальной оценки жалоб, анамнеза, данных медицинской документации, после проведения физикального обследования, ЭХО-КГ, ВЭМ либо стресс ЭХО-КГ, МСКТ коронарных артерий или КАГ, исключающих атеросклеротическое поражение коронарного русла. У пациентов группы контроля оценивались стандартные лабораторные показатели, маркеры повреждения миокарда в динамике, а также уровень копептина, СРБ, интерлейкинов 1b, 6; альфа-ФНО, копептина, ММП1, ММП2, ММП7, ММП9, ТИМП1, эндотелина 1 в сроки, согласно дизайну данного исследования.

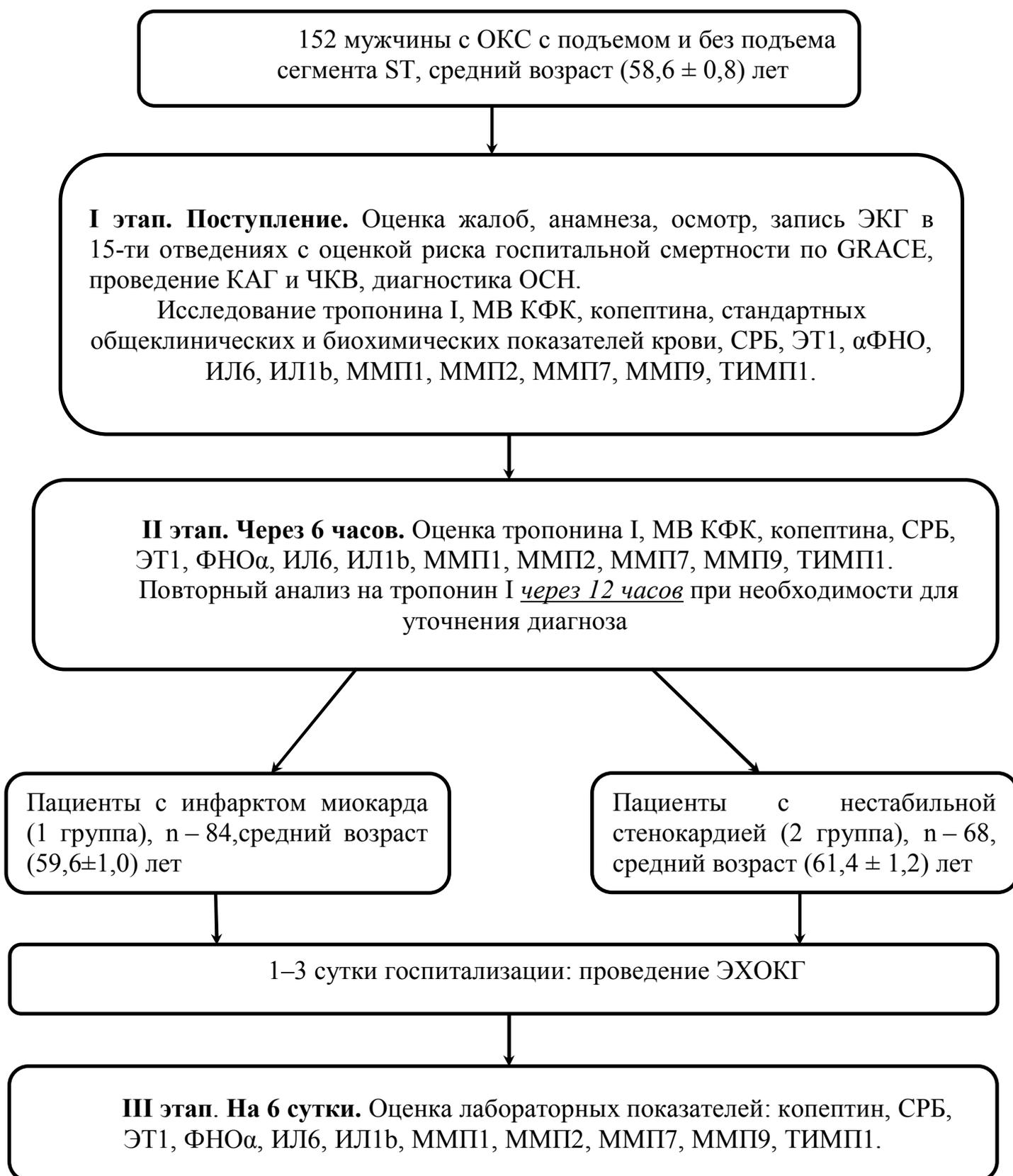


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

### 2.1.1 Клиническая характеристика пациентов с инфарктом миокарда

Первую группу пациентов составили больные с инфарктом миокарда в возрасте от 35 до 79 лет, их средний возраст был  $(59,6 \pm 1,0)$  лет. В таблице 2.1 представлена клинико-anamnestическая характеристика пациентов первой группы. ИБС в анамнезе имели 22 (26,1 %) пациента данной группы, из них 11 перенесли инфаркт миокарда, у 20 установлена стенокардия напряжения, 3 (3,6 %) перенесли АКШ. Артериальную гипертонию имели 74 (88,1 %) пациента с ОИМ. Наличие ХСН и ХБП учитывалось только при наличии указания в предоставленной медицинской документации. Так же действовали в отношении СД 2 типа, который имелся у 15 (17,8 %) пациентов группы с ОИМ. ХСН в анамнезе регистрировалась в первой группе у 4-х пациентов (4,7 %), ХБП – у 8 (9,5 %) пациентов. У 3 (3,6 %) ранее зарегистрирована ФП (не ассоциирована с течением основного заболевания). Курильщиками были 59 (60,2 %) пациентов, ожирение диагностировано у 29 (34,5 %) больных группы с ОИМ. Половина пациентов данной группы – 52 (61,9 %) имели ИМпST, у 43 (51,2 %) был ИМ с зубцом Q. У 29 (34,5 %) пациентов первой группы выявлены нарушения липидного обмена. По локализации ИМ почти поровну было пациентов с передним 33 (39,3 %) и нижним 27 (32,1 %) инфарктами. В зоне кровоснабжения ОА выявлено 15 (17,9 %) инфарктов миокарда.

У 82 пациентов (97,6 %) первой группы выполнена КАГ. Чрескожное коронарное вмешательство выполнено 64 пациентам, что составило 64/82 (78,0 %). У 12 (14,3 %) пациентов с ИМпST проведена тромболитическая терапия, 8 (9,5 %) пациентов пролечено консервативно из-за многососудистого поражения коронарных артерий и отсутствия показаний для ТЛТ (таблица 2.2).

Таблица 2.1 – Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ОИМ

Параметр	Пациенты с ОИМ, n = 84
Возраст, лет, $M \pm m$	59,6 $\pm$ 1,0
ИБС в анамнезе, n (%)	22 (26,1)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	9 (10,7)
АКШ в анамнезе, n (%)	3 (3,6)
Фибрилляция предсердий, n (%)	3 (3,6)
Стенокардия напряжения, n (%)	20 (23,8)
ПИКС в анамнезе, n (%)	11 (13,1)
АГ, n (%)	74 (88,1)
ХСН, n (%)	4(4,7)
ХБП, n (%)	8 (9,5)
СД 2 типа, n (%)	15(17,8)
Ожирение ( $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ), n (%)	29 (34,5)
Курение, n (%)	59 (60,2)
Дислипидемия в анамнезе, n (%)	29 (34,5)
Систолическое АД, мм рт. ст, $M \pm m$ .	139,8 $\pm$ 3,0
Диастолическое АД, мм рт. ст, $M \pm m$ .	88,3 $\pm$ 1,8
ЧСС, ударов в минуту, $M \pm m$	78,9 $\pm$ 2,1
ИМпST, n (%)	52 (61,9)
ИмбпST, n (%)	32 (38,1)
Q-инфаркт миокарда, n (%)	43 (51,2)
Не-Q-инфаркт миокарда, n (%)	41 (48,8)
Локализации ИМ	
Передний, n (%)	33 (39,3)
Нижний, n (%)	27 (32,1)
Задний (заднебоковой) , n (%)	15 (17,9)
Не уточненной локализации, n (%)	9 (10,7)

Таблица 2.2 – Тактика ведения пациентов в группе ОИМ, n (%)

Вид вмешательства	Количество пациентов
КАГ	82 (97,6)
ЧКВ	64 (76,1)
Тромболизис	12 (14,3)
Консервативное ведение	8 (9,5)

Всем пациентам ЧКВ было выполнено в течение 12 часов от начала симптомов заболевания. В таблице 2.3 представлена ангиографическая картина пациентов группы ОИМ.

Таблица 2.3 – Ангиографическая картина коронарного русла у пациентов первой группы среди пациентов с примененной КАГ (n = 82), n (%)

Артерия	Степень стенозирования артерии	Распространенность в группе ОИМ,
СтЛКА,	свищ в ПМЖА без сброса	1 (1,2)
ПНА	стеноз < 70 %	9 (11,0)
	стеноз > 70 %	13 (15,9)
	окклюзия	19 (23,2)
	субокклюзия	3 (3,7)
ПКА	стеноз < 70 %	3 (3,7)
	стеноз > 70 %	16 (19,5)
	окклюзия	13 (15,9)
ОА	стеноз < 70 %	3 (3,7)
	стеноз > 70 %	16 (19,5)
	окклюзия	10 (12,2)

У 44 (52 %) пациентов данной группы диагностировано поражение ПНА, причем 19 (23,2 %) пациентов имели окклюзию ПНА, у 32 (38 %) диагностировано поражение ПКА, у 29 (34,5 %) выявлена патология ОА – в 10 (12,2 %) случаях определена ее окклюзия и в 16 (19,5 %) – гемодинамически значимый стеноз.

У большинства пациентов данной группы зарегистрированы различные осложнения инфаркта. Нарушения ритма и проводимости выявлены у 51 (60,7 %) больного, 33 (39,2 %) пациента имели клинические признаки острой сердечной недостаточности II класса по Killip и выше, у 9 (10,7 %) диагностирована острая аневризма ЛЖ, 1 (1,2 %) пациент умер на 2-е сутки госпитализации от кардиогенного шока, у двоих пациентов кардиогенный шок при поступлении успешно разрешился, выписаны с улучшением (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Осложнения, зарегистрированные у пациентов группы с инфарктом миокарда

Осложнение	Абсолютное число пациентов, n	Процентное соотношение, %
Нарушения ритма и проводимости	51	60,7
Острая аневризма левого желудочка	9	10,7
Смерть	1	1,2
Острая левожелудочковая недостаточность по Killip.		
Killip I	51	60,7
Killip II	26	30,9
Killip III	4	4,8
Killip IV	3	3,6

Анамнестически и за время госпитализации по результатам обследования в стационаре у пациентов группы инфаркта миокарда зарегистрирована различная сопутствующая патология (рисунок 2.2). Наиболее распространенными заболеваниями была патология ЖКТ: 18 (21,4 %) пациентов имели хронический гастрит, 4 (4,8 %) – ЖКБ, 5 (6,0 %) – язвенную болезнь. У 16 (19 %) – остеохондроз различной локализации, у 2 (2,3 %) имелось в анамнезе ОНМК по ишемическому типу, у 1 (1,2 %) пациента в анамнезе имелся псориаз с поражением кожи и суставов. Мочекаменную болезнь имели 7 (8,3 %) пациентов первой группы, у 1 (1,2 %) пациента в анамнезе был медикаментозно субкомпенсированный послеоперационный гипотироз.



Рисунок 2.2 – Распространенность сопутствующей патологии в группе пациентов с инфарктом миокарда

Всем пациентам, согласно современным рекомендациям, назначалась комбинированная дезагрегантная терапия, статины, часть пациентов, по соответствующим показаниям, получала и АПФ и бета-адреноблокаторы. Терапия сопутствующей патологии проводилась согласно рекомендациям специалистов [29, 179] и не противоречила критериям включения/исключения пациентов в данное исследование.

### **2.1.2 Клиническая характеристика пациентов с нестабильной стенокардией**

Во вторую группу вошли пациенты с нестабильной стенокардией 68 (44,7 %), их средний возраст составил ( $61,4 \pm 1,2$ ) лет.

Таблица 2.5 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с нестабильной стенокардией;  $M \pm m$ , n (%)

Параметр	Пациенты с ИС, n = 68.
Возраст, лет	61,4 ± 1,2
ИБС в анамнезе	35 (51,4)
Фибрилляция предсердий	7 (10,3)
ЧКВ в анамнезе	16 (23,5)
АКШ в анамнезе	4 (5,9)
Стенокардия напряжения в анамнезе	29 (42,6)
ПИКС в анамнезе	15 (22,1)
АГ в анамнезе	46 (67,6)
ХСН в анамнезе	6 (8,8)
ХБП в анамнезе	10 (14,7)
СД 2 типа в анамнезе	9 (13,2)
Ожирение ( $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ )	21 (30,1)
Курение	32 (47,0)
Дислипидемия в анамнезе	18 (26,5)
Систолическое АД, мм рт. ст.	147,1 ± 3,6
Диастолическое АД, мм рт. ст.	87,9 ± 2,1
ЧСС, ударов в минуту	75,9 ± 2,1
Однососудистое поражение коронарных артерий	42 (61,1)
Многососудистое поражение коронарных артерий	27 (39,7)

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с нестабильной стенокардией представлена в таблице 2.5. ИБС в анамнезе имели 35 (51,4 %) пациентов, 23,5 % ранее подвергались ЧКВ, у 4 (5,9 %) в анамнезе выполнено АКШ. Больше половины – 46 (67,6 %) пациентов второй группы имели АГ, 9 (13,2 %) – СД 2 типа, 21 (30,1 %) – ожирение и 32 (47,0 %) человека были курильщиками. Фибрилляция предсердий имела у 7 (10,3 %) пациентов. Стенокардия напряжения различных функциональных классов ранее подтверждена у 29 (42,6 %) человек, 15 (22,1 %) пациентов перенесли инфаркт миокарда (таблица 2.5). В 18 (26,5 %) случаях в анамнезе регистрировалась

дислипидемия.

Таблица 2.6 – Ангиографическая картина коронарного атеросклероза в группе пациентов с нестабильной стенокардией, n (%)

Артерия	Степень стенозирования артерии	Распространенность в группе НС, n = 68
ПМЖА	стеноз < 70 %	22 (32,4)
	стеноз > 70 %	39 (57,4)
	окклюзия	7 (10,3)
ПКА	стеноз < 70 %	7 (10,3)
	стеноз > 70 %	24 (15,2)
	окклюзия	15 (22,1)
ОА	стеноз < 70 %	14 (20,6)
	стеноз > 70 %	10 (14,7)
	окклюзия	3 (4,4)

В структуре ЧКВ наибольшее количество вмешательств также выполнено на ПНА 27 (50,9 %), затем на ПКА – 18 (34 %) эндоваскулярных вмешательств. Огибающая артерия была подвержена ЧКВ лишь в 15,1 % (8) случаев (таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Структура чрескожных коронарных вмешательств в группе с НС

Артерия, подверженная ЧКВ	Абсолютное количество в группе ОИМ, n = 53	Процентное соотношение, %
СтЛКА	0	0
ПНА	27	50,9
ОА	8	15,1
ПКА	18	34,0

Таблица 2.8 – Сопутствующая патология у пациентов второй группы, n (%)

Заболевание в анамнезе	Группа 2 (пациенты с НС), n = 68
ХОБЛ	6 (8,8)
ОНМК	1 (1,5)
Остеохондроз п-ка	9 (13,2)
ДГПЖ, аденома простаты	6 (8,8)
ДЭ без уточнения генеза и степени выраженности	11 (16,2)
Хронический вирусный гепатит В	1 (1,5)
Язвенная болезнь	5 (7,4)
Хронический гастрит	10 (14,7)
МКБ, камни почек	4 (5,9)
ЖКБ	2 (2,9)
Подагра	1 (1,5)

Согласно результатам нацеленного опроса и обследования пациентов на госпитальном этапе, а так же анализа данных медицинской документации, у пациентов данной группы выявлен спектр сопутствующих заболеваний (таблица 2.8). Наиболее распространенной оказалась патология ЖКТ. Хронический гастрит выявлен у 10 (14,7 %) пациентов, в 2 (2,9 %) случаях выявлена ЖКБ и у 5 (7,4 %) язвенная болезнь различной локализации. В 6 (8,8 %) случаях имела место ХОБЛ. Дисциркуляторная энцефалопатия различного генеза диагностировалась ранее у 11 (16,2 %) пациентов данной группы.

Всем пациентам, согласно современным рекомендациям, назначалась комбинированная дезагрегантная терапия, статины, часть пациентов, по соответствующим показаниям, получала и АПФ, и бета-адреноблокаторы. Все пациенты данной группы были выписаны из стационара с улучшением состояния. Терапия сопутствующей патологии проводилась согласно имеющимся рекомендациям специалистов и не противоречила критериям включения/исключения.

### 2.1.3 Сопоставление клинико-anamнестических данных, биохимических показателей, и морфофункциональных параметров сердца у пациентов с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией

Пациенты первой (ИМ) и второй (НС) групп были сопоставимы по возрасту. Ишемическая болезнь сердца в анамнезе чаще встречалась у пациентов группы с НС, чем в группе с ИМ (35 (51,4 %), против 22 (26,1 %),  $p = 0,020$ ). Артериальную гипертонию (АГ) имели большинство пациентов обеих групп со значимым преобладанием ее у лиц с ИМ (74 (88,1 %) против 46 (67,6 %),  $p = 0,004$ ). Среди пациентов с ХСН, СД, ХБП, ФП, ожирением статистически значимых различий выявлено не было. В группе с ИМ значительно больше, чем во второй группе пациентов были курильщиками: 59 (60 %) против 32 (47 %),  $p = 0,006$ .

Как представлено на рисунке 2.3, в обеих группах с ОКС большинство больных имели однососудистое поражение коронарных артерий, многососудистый характер поражения коронарных артерий выявлен у 29 (34,5 %) пациентов группы с ИМ и у 27 (39,7 %) группы с НС,  $p = 0,625$ .

Таблица 2.9 – Клинико-anamнестические данные пациентов первой и второй групп,  $M \pm m$ ,  $n$  (%)

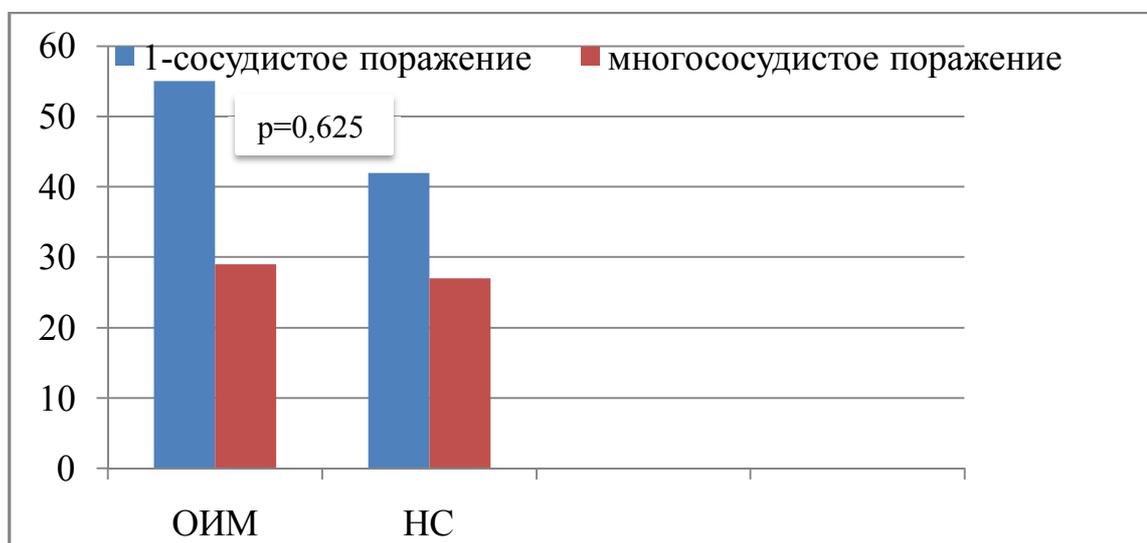
Параметр	Группа 1 (пациенты с ОИМ), $n = 84$	Группа 2 (пациенты с НС), $n = 68$	$p$
Возраст, лет,	$59,6 \pm 1,0$	$61,4 \pm 1,2$	0,762
ИБС в анамнезе	22 (26,1)	35 (51,4)	0,002
ЧКВ в анамнезе	9 (10,7)	16 (23,5)	0,050
АГ	74 (88,1)	46 (67,6)	0,004
ХСН в анамнезе	4 (4,7)	6 (8,8)	0,499
ХБП в анамнезе	8 (9,5)	10 (14,7)	0,465
СД 2 типа в анамнезе	15 (17,8)	9 (13,2)	0,580
ФП в анамнезе	3 (3,6)	7 (10,3)	0,487

## Продолжение таблицы 2.9

Параметр	Группа 1 (пациенты с ОИМ), n = 84	Группа 2 (пациенты с НС), n = 68	p
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> )	29 (34,5)	21 (30,1)	0,763
Курение	59 (60,2)	32 (47)	0,006
Дислипидемия в анамнезе	29 (34,5)	18 (26,5)	0,001
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 в текущую госпитализацию	64 (76,1)	53 (77,9)	0,951

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами 1 и 2. Различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

Дислипидемия с преобладанием гипертриглицеридемии чаще выявлялась у пациентов с инфарктом миокарда 29 (34,5 %), нежели в группе с НС – 18 (26,5 %),  $p = 0,001$ . Сопоставление клинико-анамнестических данных пациентов первой и второй групп представлено в таблице 2.9.



Примечание: p – статистическая значимость различий между группами 1 и 2. Различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

Рисунок 2.3 – Распределение пациентов по степени атеросклеротического поражения коронарного русла в группах ИМ и НС по результатам экстренной КАГ, n

Таблица 2.10 – Клинико-биохимические показатели пациентов первой и второй групп,  $M \pm m$

Показатель	1 группа (ОИМ), n = 84	2 группа (НС), n = 68	p
Креатинин, мкмоль/л	81,3 ± 2,0	99,1 ± 3,1	0,000
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	92,3 ± 2,1	75,6 ± 2,9	0,000
Глюкоза, ммоль/л	7,7 ± 0,3	6,6 ± 0,3	0,040
Холестерин общий, ммоль/л	4,8 ± 0,1	4,4 ± 0,2	0,266
Триглицериды, ммоль/л	2,3 ± 0,1	1,9 ± 0,1	0,149
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,0 ± 0,1	2,6 ± 0,1	0,043
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,90 ± 0,04	1,0 ± 0,1	0,421
Примечание: p – статистическая значимость различий между группами 1 и 2. Различия статистически значимы при $p < 0,05$ .			

В обеих группах по результатам КАГ преобладало однососудистое поражение коронарных артерий, составило более 60 % как у пациентов с ОИМ, так и при НС (рисунок 2.3), тогда как многососудистое поражение коронарных артерий в группе ОИМ 29 (34,5 %) против 27 (39,7 %) в группе НС,  $p = 0,625$ .

При анализе лабораторных данных, приведенных в таблице 2.10, у пациентов обеих групп выявлена умеренная гипергликемия ( $7,7 \pm 0,3$ ) ммоль/л против ( $6,6 \pm 0,3$ ) ммоль/л при  $p = 0,04$ ) с превышением показателя глюкозы при поступлении в группе ИМ. Самостоятельное клиническое значение анализа малоинформативно, так как забор крови проводился не натощак, ряд пациентов обеих групп имеют анамнез патологии углеводного обмена. Значимых отклонений уровня выявлено не было. СКФ у обеих групп пациентов в среднем была на уровне нормальных значений, показатели в группах сопоставимы.

Таблица 2.11 – Морфофункциональные параметры сердца пациентов первой и второй групп,  $M \pm m$

Параметр	Первая группа n = 84	Вторая группа n = 68	p
ЛП, мм	44,8 ± 0,4	45,1 ± 0,6	0,971
КДР, мм	54,5 ± 0,5	53,7 ± 0,5	0,644
КСР, мм	38,2 ± 0,6	35,3 ± 0,6	0,003
ФВ, %	56,3 ± 0,9	62,7 ± 1,0	0,000
МЖП, мм	11,6 ± 0,3	11,7 ± 0,2	0,969
ЗСЛЖ, мм	11,6 ± 0,2	11,4 ± 0,3	0,821
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	153,0 ± 4,7	166,3 ± 6,6	0,258
ОТС	0,43 ± 0,01	0,40 ± 0,0	0,948
Примечание: p – статистическая значимость различий между группами 1 и 2. Различия статистически значимы при p < 0,05.			

Таблица 2.12 – Терапия пациентов первой и второй групп на догоспитальном этапе, n (%)

Группа препаратов	Количество пациентов 1 группы, n = 84	Количество пациентов 2 группы, n = 68	p
Ацетилсалициловая кислота	20 (23,8)	16 (23,5)	0,438
Клопидогрел	11 (13,1)	14 (20,6)	0,946
Антикоагулянты	3 (3,6)	4 (5,9)	0,873
β-блокаторы	62 (73,8)	58 (85,3)	0,357
Ингибиторы АПФ	38 (45,2)	27 (39,7)	0,496
Сартаны	41 (48,8)	8 (11,8)	0,187
Петлевые диуретики	1 (1,2)	2 (2,9)	0,842
Антагонисты альдостерона	1 (1,2)	3 (4,4)	0,961
Тиазидоподобные диуретики	6 (7,14)	9 (13,2)	0,675
Антагонисты кальция	2 (2,4)	5 (7,4)	0,389
Статины	16 (19,0)	11 (16,2)	0,234
Нитраты	—	6 (8,8)	—

## Продолжение таблицы 2.12

Группа препаратов	Количество пациентов 1 группы, n = 84	Количество пациентов 2 группы, n = 68	p
Антиаритмики	1 (1,2)	3 (4,4)	0,764
Гипогликемическая терапия	16 (19,0)	14 (20,6)	0,467
Примечание: p – статистическая значимость различий между группами 1 и 2. Различия статистически значимы при $p < 0,05$ .			

У пациентов первой группы уровень ХСЛПНП статистически значимо превышал соответствующий показатель группы с нестабильной стенокардией ( $3,0 \pm 0,1$ ) ммоль/л против ( $2,6 \pm 0,1$ ) ммоль/л,  $p = 0,043$ ).

В таблице 2.11 представлены данные ЭХОКГ, проведенной на 1–3 сутки госпитализации. Сократительная способность левого желудочка у пациентов с ИМ была закономерно ниже, чем в группе с нестабильной стенокардией (ФВ по Тейхольцу ( $56,3 \pm 0,9$ ) % у пациентов с ИМ против ( $62,7 \pm 1,0$ ) % в группе НС,  $p = 0,000$ ). По другим морфофункциональным параметрам статистически значимых различий между сравниваемыми группами не выявлено.

Большинство пациентов принимали медикаментозную терапию на догоспитальном этапе, статистически значимых различий по принимаемой терапии между группами с ОКС не было (таблица 2.12).

#### 2.1.4 Клиническая характеристика пациентов группы контроля

Группу контроля составили 20 пациентов в возрасте от 41 до 78 лет, без ИБС, средний возраст составил ( $57,5 \pm 3,3$ ) лет. Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия, детальной оценки жалоб, анамнеза, данных медицинской документации, после проведения физикального обследования, ЭХО-КГ, ВЭМ либо стресс ЭХО-КГ, МСКТ коронарных артерий или КАГ, исключающих атеросклеротическое поражение коронарного русла. У пациентов группы контроля оценивались стандартные

лабораторные показатели, уровень гликемии, липидограмма, оценивались маркеры повреждения миокарда в динамике, уровень копептина, СРБ, интерлейкинов 1b, 6; альфа-ФНО, копептина, ММП1, ММП2, ММП7, ММП9, ТИМП1, эндотелина 1 в сроки согласно дизайну данного исследования.

В таблице 2.13 представлены данные анамнеза, выявленные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, некоторые показатели объективного статуса. Пациенты группы контроля были сопоставимы по возрасту с пациентами групп с ОКС. При опросе и объективном осмотре выявлен ряд факторов сердечно – сосудистого риска. Наиболее распространенным фактором риска у пациентов группы контроля оказалось курение – у 7 (35 %). У 8 (11,8 %) пациентов в анамнезе диагностирована АГ, при измерении АД методом Короткова среднее значение зафиксировано на уровне  $(147,3 \pm 6,8) / (92,3 \pm 5,7)$  мм рт. ст.

Таблица 2.13 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов группы контроля,  $M \pm m$ , n (%)

Параметр	Группа 3 (контроль), n = 20
Возраст, лет	$57,5 \pm 3,3$
Курение	7 (35)
Дислипидемия в анамнезе	2 (10)
АГ	8 (11,8)
Систолическое АД, мм рт. ст.	$147,3 \pm 6,8$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	$92,3 \pm 5,7$
ЧСС, ударов в минуту	$71,6 \pm 2,5$
ИМТ $> 30$ кг/м <sup>2</sup>	7 (35)

Таблица 2.14 – Морфофункциональные параметры пациентов группы контроля,  $M \pm m$

Параметр	Группа контроля, n = 20
ЛП, мм	$41,1 \pm 3,4$
КДР, мм	$48,9 \pm 3,8$
КСР, мм	$31,3 \pm 2,8$

## Продолжение таблицы 2.14

Параметр	Группа контроля, n = 20
ФВ, %	58,4 ± 5,2
МЖП, мм	10,2 ± 0,9
ЗСЛЖ, мм	10,0 ± 0,8
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	132,2 ± 13,5
ОТС	0,40 ± 0,0

Согласно результатам ВЭМ, у всех обследованных пациентов данной группы, тесты были отрицательными. Признаков коронарного атеросклероза по результатам визуализирующих методик у всех пациентов группы выявлено не было. Диагноз коронарной болезни сердца, с учетом полученных данных, не подтвержден.

Всем пациентам была проведена ЭХОКГ. Показатель ИММЛЖ был выше нормы, что закономерно с учетом наличия у половины лиц данной группы АГ. По показателю ОТС отклонений от нормы ( $\leq 0,42$ ) выявлено не было. Фракция выброса по Тейхольцу была сохранена – (58,4 ± 5,2) % (таблица 2.14).

## 2.2 Методы обследования

Сбор жалоб и подробного анамнеза, оценку объективного статуса у всех пациентов дополнили общеклиническое обследование, примененные лабораторные и инструментальные методы исследования.

### 2.2.1 Общеклиническое обследование

Общеклиническое обследование включало физикальный осмотр с фиксацией частоты дыхательных движений в минуту, частоты пульса с использованием портативного пульсоксиметра, частоты сердечных сокращений при аускультации сердца, измерения артериального давления методом Короткова. Антропометрические параметры собирали с использованием поверенного

стационарного диагностического оборудования. Масса тела (кг) измерялась с помощью медицинских весов с точностью до 1 кг (округление до 1 кг проводилось по основным законам математики); рост (м) – с помощью стандартного ростомера с точностью до 0,01 м. Объем талии (ОТ) (см) измерялся согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2013) [40] и Рекомендациям по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC (2014) [39] стандартной сантиметровой лентой на уровне середины расстояния между нижним ребром и подвздошным бугром в положении стоя [40, 142]. Все показатели фиксировались в утреннее время натощак.

Индекс массы тела был рассчитан по формуле Кетле ( $ИМТ = \text{вес в кг} / \text{рост в м}^2$ ) согласно BMI Classification, Global Database on Body Mass Index (World Health Organization, 2006. Retrieved July 27, 2012).

### **2.2.2 Лабораторные методы**

Биохимическое исследование проводилось на базе КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер» и КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края».

В таблице 2.15 представлен спектр референтных диапазонов лабораторных показателей, определявшихся в клинко-диагностической лаборатории КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер».

Определение глюкозы в сыворотке, плазме венозной крови проводилось гексокиназным методом: Набор GLUCOSE, (Thermo Fisher Scientific), кат. № 981304 с использованием калибровочного раствора sCal (Thermo Fisher Scientific), кат. № 981831 б\х на анализаторе Конелаб-20.

Определение креатинина в сыворотке крови энзиматическим методом с использованием набора Creatinine (Enzymatic), (Thermo Fisher Scientific), кат. № 981845. Калибровочный раствор sCal (Thermo Fisher Scientific), кат. № 981831, б\х анализатор Конелаб-20.

Определение активности МВ КФК в сыворотке крови. Метод:

иммуноингибирование с поликлональными антителами, кинетический метод. Набор СК-МВ (Thermo Fisher Scientific), кат. № 981373. Калибратор eCal (Thermo Fisher Scientific), кат. № 981735. Биохимический анализатор Конелаб-20.

Определение С-реактивного белка в сыворотке крови (количественно) проводилось иммуно-турбидиметрическим методом набором С-реактивный белок «Thermo Fisher», кат. № 981699. Калибратор для СРБ (Thermo Fisher Scientific) кат. № 981674. Биохимический анализатор Конелаб-20.

Определение холестерина в сыворотке проводилось энзиматическим колориметрическим методом набором холестерин «Thermo Fisher» кат. №981812. Калибратор eCal (Thermo Fisher Scientific), кат. № 981735. Биохимический анализатор Конелаб-20.

Определение триглицеридов в сыворотке проводилось энзиматическим колориметрическим методом набором триглицериды «Thermo Fisher», кат. № 981301. Калибратор eCal (Thermo Fisher Scientific), кат. № 981735. Биохимический анализатор Конелаб-20.

Определение HDL холестерина (ЛПВП) в сыворотке проводилось автоматическим колориметрическим методом с использованием модифицированной ПЭГ, ферментов декстран-сульфата. Набор, HDL «Thermo Fisher». Кат. № 981824. Калибратор HDL/LDL (Thermo Fisher Scientific) кат. № 9981657. Биохимический анализатор Конелаб-20.

Определение LDL холестерина (ЛПНП) в сыворотке автоматическим методом, основанным на особенностях растворимости различных фракций ЛП в среде, образованной неионным детергентом. Набор LDL «Thermo Fisher». Кат. № 981656. Калибратор HDL/LDL, (Thermo Fisher Scientific) кат. № 9981657. Биохимический анализатор Конелаб-20.

Определение высокочувствительного тропонина I (количественно) проводилось иммунохемифлюорисцентным методом. Диагностическая кардиак-панель Triage Meter Plus. кат. № 97000HS. Triage Meter Plus-иммунохемифлюорисцентный анализатор.

Таблица 2.15 – Референтные диапазоны биохимических показателей периферической крови клинико-диагностической лаборатории КГБУЗ АККД

№	Измеряемый показатель	Референтные пределы
1	Высокочувствительный тропонин I (венозная кровь, ЭДТА), нг/мл	0,00–0,01
2	Общий холестерин (сыворотка), ммоль/л.	3,3–5,2
3	ХС ЛПВП (HDL) (сыворотка), ммоль/л	для женщин 0,9–1,68, для мужчин 0,9–1,45
4	ХС ЛПНП (LDL) (сыворотка), ммоль/л	< 3,0
5	Триглицериды (сыворотка), ммоль/л	0,45–1,7
6	СРБ, мг/л	0–10
7	Глюкоза (сыворотка, плазма), ммоль/л	4,2–6,4
8	Креатинфосфокиназа, МВ фракция (сыворотка), Ед/л	0–25
9	Креатинин (сыворотка), мкмоль/л	мужчины 59–104, женщины 45–84

Ряд лабораторных тестов выполнялся в условиях иммунологической лаборатории отдела лабораторной диагностики КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края». Ряд лабораторных тестов, проведенных в данной лаборатории, в настоящее время не имеют достаточной доказательной базы для использования в рутинной клинической практике и предназначены исключительно для проведения исследований. Референтные диапазоны для данных лабораторных тестов определялись на основании результатов тестирования проб крови, выполненных в рамках настоящего исследования. Средние показатели копептина и матриксных металлопротеиназ пациентов контрольной группы приняты за референтный предел для пациентов групп пациентов с подтвержденным ОКС (таблица 2.16).

Матриксные металлопротеиназы ММП1, ММП2, ММП7 определялись на наборах QuantikineRendDSsystems количественным методом иммуноферментного анализа. Матриксные металлопротеиназы ММП9, ТИМП1 определялись количественно наборами Platinum ELISA фирмы eBioscience методом конкурентного иммуноферментного анализа.

Интерлейкины 1b, 6, альфа-ФНО определялись методом конкурентного иммуноферментного анализа наборами ELISA фирмы Bender Medsystems.

Эндотелин 1 исследовался набором Biomedica Mediziprodukte Gmb Hend CoKG для количественного определения человеческого эндотелина 1–21 в сыворотке методом иммуноферментного анализа.

Таблица 2.16 – Референтные диапазоны показателей сыворотки крови, определяемых в иммунологической лаборатории КГБУЗ ДЦАК

№	Измеряемый показатель	Референтные пределы
1.	Интерлейкин 1b, нг/мл	0–50
2.	Интерлейкин 6, пг/мл	0–10
3.	α-ФНО, пг/мл	0–50
4.	Эндотелин 1, фмоль/мл	0,2–0,7

Для определения копептина в сыворотке крови использовали систему Coreptin (Human) EIA, Phoenix Pharmaceuticals, Inc, США (Кат. № EK-065-32). Иммуноферментный набор для количественного определения человеческого копептина. В лунки планшета вносили по 50 мкл подготовленных стандартов пептида, положительного контроля, приготовленных образцов, по 25 мкл растворенных первых антител (специфические кроличьи IgG к копептину) и по 25 мкл растворенного битинилированного пептида. Планшет инкубировали 2 часа при температуре плюс 20–23<sup>0</sup>С, далее четырежды промывали рабочим раствором, после чего в каждую лунку вносили по 100 мкл конъюгата стрептовидин-пероксидаза. После часовой инкубации при комнатной температуре все лунки микропланшета вновь промывали рабочим раствором, в каждую из них вносили по 100 мкл хромогенного субстрата (ТМБ). После часовой инкубации при температуре плюс 20–23<sup>0</sup>С в лунки вносили по 100 мкл стоп-раствора для остановки хромогенной реакции. Интенсивность окраски в каждой лунке рассчитывали при длине волны 450 нм. После измерения величины оптической плотности стандартных растворов с известной концентрацией копептина уровень

этого биомаркера в исследуемых образцах сыворотки рассчитывали путем построения калибровочной логарифмической кривой с помощью программы STATISTICA 6.0.

### 2.2.3 Инструментальные методы

Запись ЭКГ в 15-ти отведениях (6 стандартных и 9 усиленных грудных отведений) проводилась на аппаратах:

- 1) Электрокардиограф 3х-канальный «Альтон – 03» (фирма Альтоника, Россия, 2011 г.),
- 2) Электрокардиограф 3х-канальный ECG-1150, Nihon Kohden (Япония, 2012 г.),
- 3) Электрокардиограф 3х-канальный Fukuda DENSHI CardiMax FX-7102 (Япония, 2011 г.),
- 4) Электрокардиограф 6ти-канальный ECG-1206D (Китай, 2014 г.).

ЭХОКГ выполнялась с использованием аппаратов:

- 1) Аппарат УЗИ «Siemens Acuson Antares» (Германия, 2011 г.),
- 2) Аппарат УЗИ «Toshiba Aplio MX SSA-780A» (Япония, 2011 г.),
- 3) Аппарат УЗИ «PHILIPSHD11 XE» (Сингапур, 2011 г.).

В М и В режимах определяли следующие параметры:

- конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ;
- конечный систолический размер (КСР) ЛЖ;
- толщину межжелудочковой перегородки (МЖП);
- массу миокарда ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), который

оценивался по формуле:

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ},$$

где ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ;

ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ (г);

ППТ – площадь поверхности тела ( $m^2$ ), определялась по таблице Dubois.

(ГЛЖ определяли при значениях ИММЛЖ выше  $115 \text{ г/м}^2$  для мужчин и выше  $95 \text{ г/м}^2$  для женщин, на основании современных европейских рекомендаций по лечению АГ, ESH/ESC 2013 г.) [40, 142];

- толщину задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ);
- размер ЛП;
- уровень фракции выброса (ФВ) ЛЖ – оценивали по данным двухмерной Эхо-КГ по формуле Teicholz.

Согласно данным Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г., ФВ считается сниженной при показателе  $< 40 \%$ , промежуточной при ФВ  $40\text{--}49 \%$ , и показатель ФВ  $> 50 \%$  свидетельствует о сохраненной ФВ [200]. При оценке толщины стенок ЛЖ руководствовались рекомендациями по лечению артериальной гипертонии Европейского общества гипертонии, Европейского общества кардиологов (ESH/ESC) 2013 г., где ГЛЖ рекомендовано диагностировать при расчете отношения ММЛЖ к площади поверхности тела [40].

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ)  $> 115 \text{ г/м}^2$  у мужчин и  $95 \text{ г/м}^2$  у женщин с учетом Рекомендаций по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC (2014) [40]. В норме относительная толщина стенки левого желудочка  $\leq 0,42$  [43].

Относительная толщина стенки левого желудочка рассчитывалась по формуле:

$$\text{ОТСЛЖ} = 2\text{ТЛЖ} / \text{КДРЛЖ},$$

где ТЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка или межжелудочковой перегородки;

КДРЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка.

Селективная коронароангиография выполнялась феморальным или радиальным доступом под местной инфильтрационной анестезией по

Сельдингеру с использованием ангиографа Innova 3100 (General Electric, США). Правый и Левый катетеры Judkins наружного диаметра 6F использовались для катетеризации правой и левой коронарных артерий соответственно. В случае выявления гемодинамически значимых стенозов и определения показаний по результатам оценки проходимости коронарного русла в разных проекциях, выполнялось ЧКВ со стентированием по решению консилиума с участием кардиолога, врача рентген-хирурга, кардиохирурга.

Нагрузочное тестирование с диагностической целью (велоэргометрию) проводили на стресс-тест системе XScribe, производитель MORTARA INSTRUMENT, США. Проба проводилась с непрерывной ступенеобразно увеличивающейся нагрузкой в положении «сидя» со снятием ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Схема планирования нагрузок была следующей: 50–75–100 Вт с продолжительностью каждой ступени нагрузки 3 минуты до появления критериев прекращения пробы. После каждой ступени нагрузки регистрировалась ЭКГ, измерялось АД, оценивалось общее состояние пациента, проводился нацеленный сбор жалоб. При появлении объективных ЭКГ критериев прекращения пробы – депрессии сегмента ST высоких градаций – ВЭМ немедленно прекращалась. Мощность или толерантность к выполненной нагрузке определялась по последней ступени работы. После завершения нагрузки продолжалось наблюдение за пациентом до восстановления исходных значений ЧСС или до величины ЧСС, на 20 % превышающей исходную. По результатам ВЭМ рассчитывался показатель «двойного произведения» (ДП), косвенно отражающий обеспечение кислородом миокарда на высоте нагрузки по формуле Andersen (1974):

$$\text{ДП} = \text{ЧСС} \times \text{АДс} / 100$$

Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с контрастированием выполнялась на базе КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края» с использованием мультиспирального рентгеновского

компьютерного томографа Aguilion 64 «Toshiba» (Япония, 2013 г.). Эквивалентная доза при работе с томографом в пределах 0,5–35 мЗв, что не превышает допустимые дозы.

#### 2.2.4 Статистические методы

Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов STATISTICA 6. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводилась с использованием критериев Шапиро-Уилка. Для сравнения центральных параметров использовались параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента при нормальном распределении признаков и U-критерий Манна – Уитни при ненормальном распределении признака. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего и стандартного отклонения. Дескриптивные статистики в тексте представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее, а  $SD$  – стандартное отклонение.

Взаимосвязь между количественными признаками проводилась с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Для оценки диагностической эффективности исследуемых показателей, как маркеров риска острой сердечной недостаточности, использовался ROC-анализ (*receiver operating characteristic*) с построением ROC-кривых и оценкой площади под ROC-кривой (AUC), чувствительности показателя как классификатора ОСН (доля истинно положительных результатов), специфичности показателя как классификатора ОСН (доля истинно отрицательных результатов) и оптимальной точки отсечения (*optimal cut-off value*), позволяющим разделить больных на две группы по заданному признаку (ОСН).

### ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОПЕПТИНА И МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ У МУЖЧИН С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

#### 3.1 Динамика концентрации копептина и матриксных металлопротеиназ в сопоставлении с традиционными маркерами повреждения миокарда у мужчин с острым коронарным синдромом в различные периоды госпитализации

На первом этапе нами был изучен уровень копептина, в сопоставлении с традиционными маркерами повреждения миокарда при поступлении, через 6 часов и на 6-е сутки госпитализации у пациентов группы ИМ, в сопоставлении с группой с НС и контролем. Результаты представлены в таблице 3.1. Выявлено, что концентрация копептина у больных группы ИМ при поступлении была значительно выше, чем в группе с НС ( $1,2 \pm 1,0$ ) пг/мл против ( $0,33 \pm 0,02$ ) пг/мл,  $p = 0,000$ ) и превышала соответствующий показатель группы контроля ( $0,3 \pm 0,0$ ) пг/мл против ( $1,2 \pm 1,0$ ) пг/мл,  $p = 0,000$ ). В дальнейшем в группе ИМ отмечен рост уровня копептина со статистически значимым превышением соответствующего показателя через 6 часов, в сравнении с группой НС ( $0,29 \pm 0,03$ ) пг/мл против ( $1,5 \pm 0,1$ ) пг/мл,  $p = 0,000$ ) и группой контроля ( $0,25 \pm 0,03$ ) пг/мл,  $p = 0,000$ ). На 6-е сутки госпитализации концентрация копептина в группе инфаркта миокарда сохранялась значительно выше, по сравнению с контрольной группой ( $0,9 \pm 0,1$ ) пг/мл против ( $0,25 \pm 0,05$ ) пг/мл,  $p = 0,000$ ). В группе с НС исходно и в динамике уровень копептина статистически значимо не превышал показатели группы контроля.

В таблице 3.2 представлена динамика концентрации МВ КФК и тропонина I, в сопоставлении с копептином в различные периоды госпитализации у пациентов с ИМ. Уровень копептина при поступлении был в 4 раза выше референсных значений и составил ( $1,2 \pm 1,0$ ) пг/мл, в дальнейшем, к 6 часам госпитализации отмечался значимый рост его концентрации до ( $1,5 \pm 0,1$ ) пг/мл

( $p < 0,0001$ ), что в 3,5 раза превышало референсные показатели.

Таблица 3.1 – Динамика концентрации традиционных маркеров повреждения миокарда и копептина у пациентов исследуемых групп,  $M \pm m$

Маркер	Время забора	Группа 1 (ОИМ), n = 84	Группа 2 (НС), n = 68	$p_{1,2}$	Контроль n = 20	$p_{1,3}$	$p_{2,3}$
МВ КФК (0–25 Ед/л)	при пост.	33,0 ± 3,6	7,2 ± 1,1	0,000	2,6 ± 1,3	0,000	0,458
	через 6 часов	83,2 ± 8,3	3,6 ± 0,7	0,000	2,2 ± 0,9	0,000	0,995
Тропонин I (< 0,01 нг/мл)	при пост.	4,4 ± 0,8	0,0 ± 0,0	0,000	0,0 ± 0,0	0,000	0,406
	через 6 часов	14,6 ± 1,2	0,1 ± 0,0	0,000	0,0 ± 0,0	0,000	0,009
Копептин (пг/мл)	при пост.	1,2 ± 1,0	0,33 ± 0,02	0,000	0,3 ± 0,02	0,000	0,783
	через 6 часов	1,5 ± 0,1	0,29 ± 0,03	0,000	0,25 ± 0,03	0,000	0,715
	через 6 суток	0,9 ± 0,1	0,26 ± 0,06	0,000	0,25 ± 0,05	0,000	0,997

Примечание:  $p_{1,2}$  – статистическая значимость различий между группами 1 и 2,  $p_{1,3}$  – статистическая значимость различий между группами 1 и 3,  $p_{2,3}$  – статистическая значимость различий между группами 2 и 3. Различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

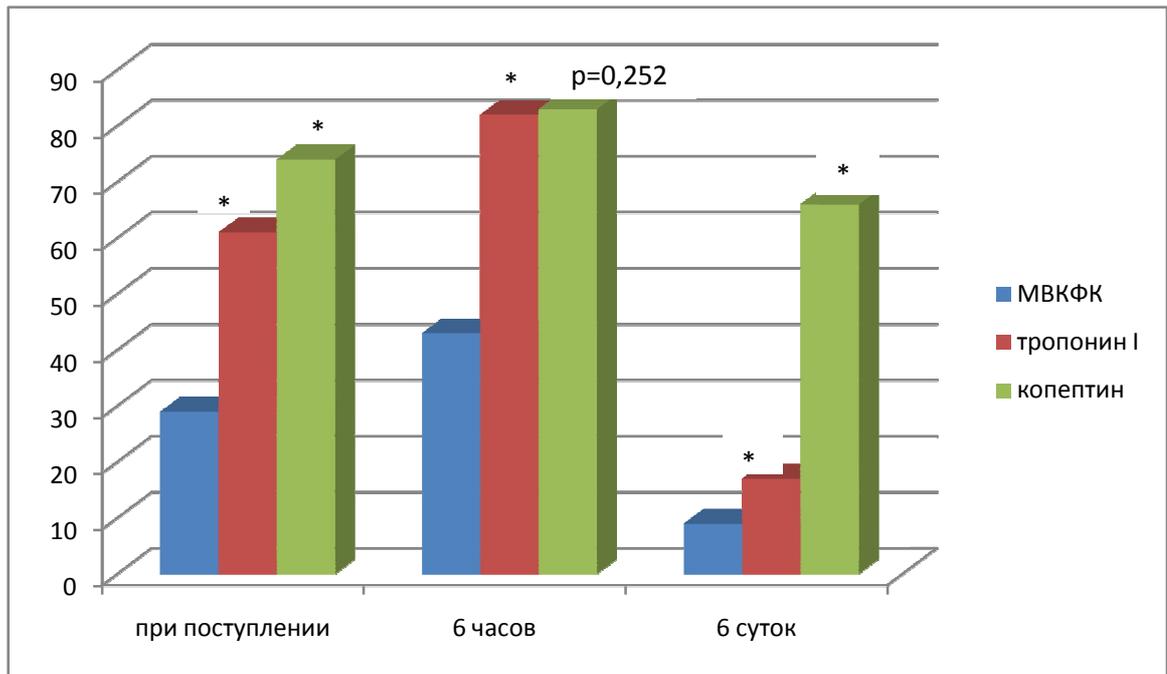
К 6-м суткам госпитализации отмечено снижение уровня копептина, который, тем не менее, был в 3,5 раза выше нормы ( $0,9 \pm 0,1$ ) пг/мл), что соотносится с динамикой концентрации тропонина I. В отличие от МВ КФК и тропонина I, концентрация копептина почти в 2 раза превышала норму и на 6-е сутки госпитализации, что свидетельствует о возможности диагностики повреждения миокарда с использованием копептина в отсроченном периоде, например, при позднем обращении пациента или при рецидивах ОИМ.

Таблица 3.2 – Динамика концентрации МВ КФК, тропонина I и копептина у пациентов с инфарктом миокарда в течение госпитального периода,  $M \pm m$

Показатель	При поступлении	Через 6 часов	Через 6 суток	p1	p2
МВ КФК, ЕД/л	$33,0 \pm 3,6$	$83,2 \pm 8,3$	$12,0 \pm 2,4$	$< 0,001$	$< 0,001$
Тропонин I, нг/мл	$4,4 \pm 0,8$	$14,6 \pm 1,2$	$0,09 \pm 0,3$	$< 0,001$	$< 0,001$
Копептин, пг/мл	$1,2 \pm 1,0$	$1,5 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$	$< 0,001$	0,003

Примечание: p1 – статистическая значимость прироста показателей от поступления к 6-му часу госпитализации, p2 – статистическая значимость снижения показателей от 6-го часа к 6 суткам. Различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

Динамика традиционных маркеров повреждения миокарда была закономерна для ИМ. Так, уровень МВ КФК становится максимально информативным только через 6 часов от поступления и только у 43 (51,2 %) пациентов, на 6-е сутки повышенный уровень МВ КФК отмечен у 9 (10,7 %) пациентов (рисунок 3.1), что оказалось статистически значимо меньше, чем в отношении копептина – 66 (79,1 %),  $p = 0,001$ . Исходно уровень копептина был повышен у 74 (88,4 %) пациентов с ИМ, что было статистически значимо выше, в сравнении с тропонином I – 61 (72,1 %),  $p < 0,001$ . В динамике к 6 часу госпитализации повышение уровня копептина выявлено у 83 (98,8 %) пациентов, тогда как уровень тропонина I был повышен через 6 часов у 82 (97,6 %) пациентов. К 6-м суткам госпитализации повышение тропонина сохранялось у 17 (20,2 %) пациентов, а концентрация копептина сохранялась повышенной у 66 (79,1 %) пациентов, данное сравнение характеризовалось  $p < 0,001$ .



Примечание: \* –  $p < 0,001$ ,  $p$  – статистическая значимость различий между уровнями тропонина I и копептина через 6 часов. Различия статистически значимы  $p < 0,05$

Рисунок 3.1 – Частота повышения уровня традиционных маркеров повреждения и копептина у пациентов с ИМ в различные сроки госпитального периода,  $n$

В группе пациентов с ИМ выполнен корреляционный анализ для выявления взаимосвязи копептина с традиционными маркерами повреждения миокарда (таблица 3.3). По данным проведенного анализа выявлено, что имеется прямая связь уровня копептина с МВ КФК ( $r = 0,22$ ,  $p = 0,04$ ), тропонином I в первые сутки госпитализации ( $r = 0,65$ ,  $p = 0,000$ ).

Таблица 3.3 – Корреляционные связи копептина с маркерами некроза миокарда у пациентов группы ИМ

Копетин	МВ КФК	Тропонин I
При поступлении	—	—
Через 6 часов	$r = 0,22$ , $p = 0,04$	$r = 0,65$ , $p = 0,000$
Через 6 суток	—	—

Примечание:  $r$  – коэффициент корреляции,  $p$  – статистическая значимость результатов, статистически значимо при  $p < 0,05$ .

Далее оценивался уровень наиболее изученных согласно литературным данным матриксных металлопротеиназ ММП1, ММП2, ММП7, ММП9 и ингибитора протеиназ ТИМП1 у пациентов с ОКС на различных этапах госпитализации в сопоставлении между собой и группой контроля (таблица 3.4).

ММП по-разному реагируют на повреждение миокарда. Уровень ММП1 у пациентов с ИМ и НС при поступлении был выше, чем в группе контроля, причем при ИМ статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $6,0 \pm 0,4$ ) нг/мл против ( $5,6 \pm 0,9$ ) нг/мл;  $p = 0,000$ ), и в сравнении с соответствующим показателем группы НС ( $6,0 \pm 0,4$ ) нг/мл против ( $5,9 \pm 0,5$ ) нг/мл;  $p = 0,04$ ).

В динамике в обеих группах с ОКС отмечался рост концентрации ММП1 без статистически значимых различий в дальнейшем данных лабораторных показателей между собой. На 6-е сутки заболевания уровень ММП1 у пациентов с ОИМ и НС был статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $7,5 \pm 0,5$ ) нг/мл против ( $5,1 \pm 1,0$ ) нг/мл и ( $7,4 \pm 0,4$ ) нг/мл против ( $5,1 \pm 1,0$ ) нг/мл,  $p = 0,000$  соответственно). Вероятно, повышение ММП1 происходит не только при повреждении миокарда, но и в целом при наличии атеросклеротических бляшек. Тем не менее, у обследованных нами пациентов с ИМ отмечалось повышение ММП1 на 6-е сутки госпитализации, что свидетельствует о реакции ММП1 на повреждение миокарда и в отсроченном периоде, что подтверждается выявленной взаимосвязью ММП1 на 6-е сутки с тропонином I ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,03$ ) (таблица 3.4).

Концентрация ММП2 у пациентов с ИМ также была выше, чем в группе контроля на всех этапах госпитального периода, а при оценке через 6 часов – выше, чем в группе с НС ( $53,7 \pm 1,1$ ) нг/мл против ( $50,3 \pm 1,2$ ) нг/мл;  $p = 0,042$ ), что может свидетельствовать о ММП2 как о лабораторном показателе, повышающемся при повреждении миокарда.

Концентрация ММП7 у пациентов группы ИМ была значительно выше, чем в группе контроля ( $2,6 \pm 0,1$ ) нг/мл против ( $2,1 \pm 0,1$ ) нг/мл,  $p = 0,000$ ) и также выше, чем у пациентов с НС при поступлении ( $2,6 \pm 0,1$ ) нг/мл против ( $2,0 \pm 0,1$ ) нг/мл,

$p = 0,001$ ) и при оценке через 6 часов ( $2,5 \pm 0,1$ ) нг/мл против ( $2,3 \pm 0,1$ ) нг/мл,  $p = 0,02$ ) и на 6 сутки госпитализации ( $4,4 \pm 0,1$ ) нг/мл против ( $2,3 \pm 0,1$ ) нг/мл,  $p = 0,000$ ). У пациентов с НС статистически значимые различия концентрации ММП7 с группой контроля не выявлены.

Уровень ММП9 в группе ИМ был выше, чем в контроле при поступлении, через 6 часов и на 6 сутки госпитализации, но не имел статистически значимых различий с группой пациентов с НС, в связи с чем показательность ММП9 в отношении некроза миокарда сомнительна, но очевидна реакция на внутрисосудистое повреждение в целом.

Концентрация ТИМП1 при поступлении не превышала соответствующий показатель группы с НС, а через 6 часов была выше, чем в группе с НС ( $123,2 \pm 12,1$ ) нг/мл против ( $94,7 \pm 19,4$ ) нг/мл;  $p = 0,04$ ). К 6 суткам госпитализации выявлено повышение концентрации ТИМП1 в группе ИМ, по сравнению с группой контроля ( $62,4 \pm 5,0$ ) нг/мл против ( $58,5 \pm 19,1$ ) нг/мл;  $p = 0,000$ ).

Таблица 3.4 – Динамика концентрации матриксных металлопротеиназ у пациентов с ИМ и НС в течение госпитального периода,  $M \pm m$

Маркер	1 группа (ОИМ), n = 84	2 группа (НС), n = 68	$p_{1,2}$	Контр. группа, n = 20	$p_{1,3}$	$p_{2,3}$
ММП1 нг/ мл, поступление	$6,0 \pm 0,4$	$5,9 \pm 0,5$	0,046	$5,6 \pm 0,9$	0,000	0,998
ММП1 нг/мл, 6 часов	$5,4 \pm 0,4$	$5,8 \pm 0,3$	0,455	$5,2 \pm 0,5$	0,000	0,822
ММП1 нг/мл, 6 суток	$7,5 \pm 0,5$	$7,4 \pm 0,4$	0,754	$5,1 \pm 1,0$	0,000	0,000
ММП2 нг/мл, поступление	$53,9 \pm 1,1$	$52,9 \pm 1,0$	0,978	$51,8 \pm 1,4$	0,020	0,565
ММП2 нг/мл, 6 часов	$53,7 \pm 1,1$	$50,3 \pm 1,2$	0,042	$52,3 \pm 2,1$	0,010	0,566
ММП2 нг/ мл, 6 суток	$53,5 \pm 1,0$	$54,7 \pm 1,1$	0,405	$50,3 \pm 2,0$	0,000	0,952
ММП7 нг/мл, поступление	$2,6 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	0,001	$2,1 \pm 0,1$	0,000	0,847
ММП7 нг/мл, 6 часов	$2,5 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$	0,025	$2,3 \pm 0,1$	0,000	0,865
ММП7 нг/мл, 6 суток	$4,4 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,1$	0,000	$2,1 \pm 0,1$	0,000	0,627
ММП9 нг/мл, поступление	$11,1 \pm 0,6$	$10,3 \pm 0,6$	0,976	$10,3 \pm 1,1$	0,000	0,980

## Продолжение таблицы 3.4

Маркер	1 группа (ОИМ), n = 84	2 группа (НС), n = 68	p <sub>1,2</sub>	Контр. группа, n = 20	p <sub>1,3</sub>	p <sub>2,3</sub>
ММП9 нг/мл, 6 часов	11,4 ± 0,7	10,6 ± 0,1	0,366	10,1 ± 1,1	0,000	0,999
ММП9 нг/мл, 6 суток	10,6 ± 0,5	10,5 ± 0,3	0,366	10,3 ± 1,3	0,000	0,979
ТИМП1 нг/мл, поступление	99,6 ± 8,4	87,4 ± 6,4	0,976	83,1 ± 18,7	0,200	0,497
ТИМП1 нг/мл, 6 часов	123,2 ± 12,0	94,2 ± 8,4	0,049	94,7 ± 19,4	0,050	0,570
ТИМП1 нг/мл, 6 суток	62,4 ± 5,0	60,8 ± 6,6	0,845	58,5 ± 19,1	0,000	0,549
Примечание: p <sub>1,2</sub> – статистическая значимость различий между группами 1 и 2, p <sub>1,3</sub> – статистическая значимость различий между группами 1 и 3, p <sub>2,3</sub> – статистическая значимость различий между группами 2 и 3. Различия статистически значимы при p < 0,05.						

Выявлена корреляционная взаимосвязь копептина, определяемого через 6 часов госпитализации с ММП9 ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,000$ ), и ММП1 ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,02$ ) (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Корреляционные связи копептина с изученными матриксными металлопротеиназами и у пациентов группы ИМ

Копептин	ММП9	ММП1
При поступлении	—	—
Через 6 часов	$r = 0,41$ , $p = 0,000$	$r = 0,24$ , $p = 0,02$
Через 6 суток	—	—
Примечание: r – коэффициент корреляции, p – статистическая значимость результатов, статистически значимо при p < 0,05.		

Таким образом, на основании полученных данных показано статистически значимое повышение концентрации копептина у пациентов с ИМ с первых часов заболевания. При поступлении уровень копептина был выше нормы у большего числа пациентов, чем повышение уровня тропонина I (74 (88,4 %) против 61 (72,1 %),  $p < 0,001$ ). Данный факт, вероятно, позволит использовать копептин не только для ранней, но и отсроченной диагностики повреждения миокарда, например, при позднем обращении больного.

Концентрация ММП9 и ТИМП1 увеличивается как при НС, так и ИМ, без значимых различий соответствующих показателей между собой, что может свидетельствовать об их реакции на наличие атеросклероза и внутрисосудистого воспаления повреждения.

Выявлены положительные корреляционные связи копептина через 6 часов с ММП1 и ММП9.

### **3.2 Уровень биомаркеров воспаления и функции эндотелия у мужчин с острым коронарным синдромом и их взаимосвязь с копептином и матриксными металлопротеиназами**

Согласно дизайну исследования, у всех обследованных пациентов при поступлении, через 6 часов и на 6-е сутки госпитализации оценивалась динамика концентрации ИЛ1 $\beta$  и 6, ФНО- $\alpha$ , эндотелина 1 и СРБ, при различных вариантах ОКС с целью оценки их связи с уровнем копептина и матриксных металлопротеиназ в разные периоды госпитализации (таблица 3.6).

Уровень интерлейкина 1 $\beta$  (ИЛ 1 $\beta$ ) у пациентов группы ИМ был статистически значимо выше при поступлении, через 6 часов ( $2,8 \pm 0,2$ ) нг/мл) и на 6-е сутки госпитализации, по сравнению с группой контроля ( $2,4 \pm 0,1$ ) нг/мл,  $p = 0,000$ ), что может быть обусловлено асептическим воспалением в зоне некроза и активностью внутрисосудистой воспалительной реакции. У пациентов группы НС, уровень ИЛ1 $\beta$  значимо не превышал соответствующий показатель группы ИМ и группы контроля.

Концентрация ИЛ6 в группе ИМ при поступлении превышала аналогичный показатель группы с НС ( $9,6 \pm 1,1$ ) пг/мл против ( $4,6 \pm 0,4$ ) пг/мл,  $p = 0,000$ ). Максимальная концентрация достигалась при ИМ через 6 часов госпитализации и составила ( $14,5 \pm 1,8$ ) пг/мл, что было также выше, чем во второй группе ( $4,9 \pm 0,4$ ) пг/мл,  $p = 0,000$ ) и в группе контроля ( $5,3 \pm 0,8$ ) пг/мл,  $p = 0,000$ , соответственно). На 6-е сутки госпитализации концентрация ИЛ6 в группе ИМ снижалась, но, тем не менее, была выше соответствующего показателя группы контроля ( $8,1 \pm 1,1$ ) пг/мл против ( $4,5 \pm 0,6$ ) пг/мл,  $p = 0,000$ ). Различий между

уровнем ИЛ6 в группах ИМ и НС не отмечалось. ИЛ6 является провоспалительным цитокином, повышение его уровня ассоциировано с внутрисосудистым воспалением и наличием зоны повреждения миокарда.

У пациентов с ИМ уровень ЭТ1 при поступлении был выше, чем в группе с НС ( $1,2 \pm 0,2$ ) фмоль/мл против ( $0,7 \pm 0,1$ ) фмоль/мл,  $p = 0,005$ ) и в группе контроля ( $0,5 \pm 0,1$ ) фмоль/мл,  $p = 0,000$ ), через 6 часов госпитализации сохранялись статистически значимые различия концентраций уровня ЭТ1 и группы контроля ( $0,9 \pm 0,1$ ) фмоль/мл против ( $0,4 \pm 0,1$ ) фмоль/мл,  $p = 0,000$ ).

Таблица 3.6 – Динамика концентрации биомаркеров воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов трех групп в течение госпитального периода,  $M \pm m$

Маркер	Время забора	1 группа (ИМ), n = 84	2 группа (НС), n = 68	$p_{1,2}$	3 группа (контроль), n = 20	$p_{1,3}$	$p_{2,3}$
Интерлейкин-1 $\beta$ , нг/мл	поступление	$2,8 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,1$	0,207	$2,6 \pm 0,3$	0,000	0,869
	6 часов	$2,8 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,2$	0,470	$2,6 \pm 0,4$	0,000	0,882
	6 суток	$2,4 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,2$	0,298	$2,0 \pm 0,2$	0,000	0,840
Интерлейкин-6, пг/мл	поступление	$9,6 \pm 1,1$	$4,6 \pm 0,4$	0,000	$4,3 \pm 0,4$	0,000	0,104
	6 часов	$14,5 \pm 1,8$	$4,9 \pm 0,4$	0,000	$5,3 \pm 0,8$	0,000	0,245
	6 суток	$8,1 \pm 1,1$	$6,0 \pm 0,7$	0,100	$4,5 \pm 0,6$	0,000	0,128
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	поступление	$2,0 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1$	0,042	$1,8 \pm 0,2$	0,000	0,896
	6 часов	$2,1 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,1$	0,373	$1,3 \pm 0,3$	0,000	0,950
	6 суток	$1,7 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1$	0,123	$1,7 \pm 0,2$	0,956	0,926
Эндотелин-1, фмоль/мл	поступление	$1,2 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,1$	0,005	$0,5 \pm 0,1$	0,000	0,517
	6 часов	$1,0 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$	0,097	$0,6 \pm 0,1$	0,000	0,639
	6 суток	$0,9 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	0,001	$0,4 \pm 0,1$	0,000	0,615
СРБ, мг/л	поступление	$9,6 \pm 1,3$	$7,7 \pm 1,3$	0,086	$7,5 \pm 2,3$	0,094	0,914
	6 часов	$16,4 \pm 1,7$	$7,1 \pm 1,4$	0,002	$7,8 \pm 2,8$	0,487	0,428
	6 суток	$23,2 \pm 1,8$	$14,4 \pm 2,1$	0,002	$10,6 \pm 3,1$	0,237	0,158

Примечание:  $p_{1,2}$  – статистическая значимость различий между группами 1 и 2,  $p_{1,3}$  – статистическая значимость различий между группами 1 и 3,  $p_{2,3}$  – статистическая значимость различий между группами 2 и 3. Различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

К 6-м суткам уровень ЭТ1 в группах с ОКС снижался, но в группе ИМ сохранялся выше, чем при НС ( $0,9 \pm 0,1$ ) фмоль/мл против ( $0,5 \pm 0,1$ ) фмоль/мл,  $p = 0,001$ ) и в контроле ( $0,4 \pm 0,1$ ) фмоль/мл,  $p = 0,001$ ). Представленная динамика концентрации ЭТ1 свидетельствует о выраженной реакции эндотелия на внутрисосудистое повреждение при ОКС, сохраняющееся в течение всего госпитального периода. На 6-е сутки госпитализации уровень ЭТ1 сохранялся значительно повышенным в группе с ИМ, в сравнении с НС ( $0,9 \pm 0,1$ ) фмоль/мл против ( $0,5 \pm 0,1$ ) фмоль/мл,  $p = 0,001$ ) и группой контроля ( $0,4 \pm 0,1$ ) фмоль/мл,  $p = 0,001$ ), что связано с высокой степенью внутрисосудистого воспаления и наличием миокардиального повреждения при ИМ.

Уровень ФНО- $\alpha$  при поступлении был выше в группе ИМ, по сравнению с группой НС ( $2,0 \pm 0,1$ ) пг/мл против ( $1,7 \pm 0,1$ ) пг/мл,  $p = 0,042$ ), через 6 часов концентрация ФНО- $\alpha$  снижалась, различий в сравнении с группой НС и контролем не выявлено.

Уровень СРБ через 6 часов госпитализации у пациентов группы ИМ превышал соответствующий показатель группы с НС ( $16,4 \pm 1,7$ ) мг/л против ( $7,1 \pm 1,4$ ) мг/л,  $p = 0,002$ ), к 6 м суткам отмечалось повышение концентрации СРБ в обеих группах с ОКС со статистически значимым превышением его уровня в группе ИМ ( $23,2 \pm 1,8$ ) мг/л против ( $14,4 \pm 2,1$ ) мг/л,  $p = 0,002$  соответственно).

Таблица 3.7 – Корреляционные связи копептина с изученными лабораторными показателями у пациентов группы ИМ

Копетин	ФНО- $\alpha$	СРБ	ЭТ1
При поступлении	$r = 0,38, p = 0,000$	—	—
Через 6 часов	—	$r = 0,23, p = 0,03$	$r = 0,28, p = 0,01$
Через 6 суток	—	—	$r = 0,32, p = 0,004$
Примечание: $r$ – коэффициент корреляции, $p$ – статистическая значимость результатов, статистически значимо при $p < 0,05$ .			

В группе пациентов с ИМ выполнен корреляционный анализ для выявления взаимосвязи копептина с маркерами внутрисосудистого воспаления (таблица 3.7).

Прослеживается взаимосвязь уровня копептина с ФНО- $\alpha$  как при поступлении ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,000$ ), так и на 6 е сутки госпитализации ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,004$ ). Определена положительная связь копептина с СРБ ( $r = 0,23$ ,  $p = 0,03$ ) и ЭТ1 в первые ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,01$ ) и на 6-е сутки госпитализации ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,004$ ).

Аналогичным методом выявлена корреляционная взаимосвязь ММП1 при поступлении с ИЛ6 ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,03$ ), через 6 часов и на 6 сутки с креатинином ( $r = 0,40$ ,  $p = 0,000$  и  $r = 0,31$ ,  $p = 0,004$  соответственно), как показано в таблице 3.7. Корреляционная взаимосвязь ММП7 (таблица 3.8): при поступлении с креатинином ( $r = 0,22$ ,  $p = 0,04$ ), на 6 сутки с ЭТ1 ( $r = -0,28$ ,  $p = 0,01$ ) и ИЛ6 ( $r = 0,23$ ,  $p = 0,04$ ).

Таблица 3.8 – Корреляционные связи ММП1, ММП7 с изученными лабораторными показателями у пациентов с ИМ

Показатель	Время забора	Тропонин I	ИЛ6	Креатинин	ЭТ1
ММП1	при поступлении	—	$r = 0,24$ , $p = 0,03$	—	—
	через 6 часов	—	—	$r = 0,40$ , $p = 0,000$	—
	через 6 суток	$r = 0,24$ , $p = 0,03$	—	$r = 0,31$ , $p = 0,004$	—
ММП7	при поступлении	—	—	$r = 0,22$ , $p = 0,04$	—
	через 6 суток	—	$r = 0,23$ , $p = 0,04$	—	$r = -0,28$ , $p = 0,01$
Примечание: $r$ – коэффициент корреляции, $p$ – статистическая значимость результатов, статистически значимо при $p < 0,05$ .					

Выявлена корреляционная взаимосвязь уровня ТИМП1 (таблица 3.9) с величиной ФВ ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,005$ ), ЭТ1 ( $r = -0,29$ ,  $p = 0,01$ ), показателями липидного обмена: ТГ ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,01$ ), ЛПНП ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,001$ ), ХС ( $r = 0,30$ ,  $p = 0,005$ ), наличием ожирения ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,02$ ).

Таблица 3.9 – Корреляционные связи ТИМП1 с лабораторными, клиническими и морфофункциональными показателями у пациентов с ИМ

Показатель	ФВ по Тейхольцу	ХС	ЛПНП	ТГ	Ожирение	ЭТ1
ТИМП1	r = 0,31, p = 0,005	r = 0,30, p = 0,005	r = 0,35, p = 0,001	r = 0,37, p = 0,01	r = 0,25, p = 0,02	r = -0,29, p = 0,01
Примечание: r – коэффициент корреляции, p – статистическая значимость результатов. Статистически значимо при p < 0,05.						

Таким образом, при анализе активности биомаркеров воспаления и эндотелиальной функции в исследуемых группах показано, что концентрация провоспалительных цитокинов, ЭТ1, СРБ у пациентов, как с ИМ так и с НС превышает норму, причем у пациентов с ИМ уровень вышеуказанных биомаркеров достоверно превышает соответствующие показатели группы контроля при поступлении с динамическим приростом и сохранением повышенного их уровня в течение всего госпитального периода наблюдения. Уровень ИЛ6, ФНО $\alpha$ , ЭТ1, СРБ в первые сутки госпитализации в группе ИМ был выше, чем у пациентов с НС, это объясняется, наряду с внутрисосудистым воспалением, наличием зоны повреждения миокарда.

Выявлены положительные и отрицательные корреляционные взаимосвязи копептина матриксных металлопротеиназ с традиционными маркерами повреждения миокарда и внутрисосудистого воспаления и эндотелиальной функции.

### **3.3 Динамика уровня копептина и матриксных металлопротеиназ у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от наличия факторов сердечно-сосудистого риска, степени выраженности коронарного атеросклероза**

При сравнении уровней копептина у пациентов с ИМ, в зависимости от наличия анамнеза ИБС, различий в концентрации копептина с учетом данного фактора выявлено не было (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Уровень копептина у пациентов первой группы в зависимости от наличия ИБС в анамнезе,  $M \pm m$

Показатель		С анамнезом ИБС, n = 62	Без ИБС в анамнезе, n = 22	p
Копептин, пг/мл	при поступлении	1,2 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,097
	через 6 часов	1,5 ± 0,1	1,4 ± 0,2	0,523
	через 6 суток	1,0 ± 0,1	0,7 ± 0,2	0,320
Примечание: p – статистическая значимость различий в группах с анамнезом ИБС и без ИБС в анамнезе. Различия статистически значимы p < 0,05.				

Таблица 3.11 – Уровень копептина у пациентов первой группы в зависимости от наличия АГ,  $M \pm m$

Показатель		С анамнезом АГ, n = 74	Без АГ в анамнезе, n = 10	p
Копептин, пг/мл	при поступлении	1,1 ± 0,1	1,3 ± 0,3	0,656
	через 6 часов	1,5 ± 0,1	1,4 ± 0,3	0,726
	через 6 суток	0,9 ± 0,1	0,7 ± 0,2	0,402
Примечание: p – статистическая значимость различий в группах с анамнезом АГ и без АГ в анамнезе. Различия статистически значимы p < 0,05.				

В дальнейшем уровень копептина был сопоставлен в группах, в зависимости от наличия АГ. Как представлено в таблице 3.11, динамика концентрации копептина, в зависимости от наличия АГ, сопровождалась низкой статистической значимостью.

Таблица 3.12 – Уровень копептина у пациентов группы инфаркта миокарда в зависимости от отягощенной наследственности,  $M \pm m$

Показатель		С отягощенной наследственностью, n = 16	Без отягощенной наследственности, n = 68	p
Копептин, пг/мл	при поступлении	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,1	0,600
	через 6 часов	1,7 ± 0,3	1,4 ± 0,1	0,434
	через 6 суток	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,1	0,986
Примечание: p – статистическая значимость различий в группах с отягощенной наследственностью и без. Различия статистически значимы p < 0,05.				

Таблица 3.13 – Уровень копептина у пациентов группы инфаркта миокарда в зависимости от ФВ,  $M \pm m$

Показатель		ФВ по Тейхольцу > 50 %, n = 66	ФВ по Тейхольцу < 50 %, n = 17	p
Копептин, пг/мл	при поступлении	1,2 ± 0,1	1,0 ± 0,2	0,388
	через 6 часов	1,4 ± 0,1	1,8 ± 0,4	0,392
	через 6 суток	0,8 ± 0,1	1,2 ± 0,3	0,139
Примечание: p – статистическая значимость различий в группах с ФВ по Тейхольцу > 50 % и ФВ по Тейхольцу < 50 %. Различия статистически значимы p < 0,05.				

Концентрации копептина в группе с ИМ, в зависимости от наличия отягощенной наследственности по ССЗ, были сопоставлены на всех временных промежутках. Значимых отличий уровней копептина у пациентов, в зависимости от наличия отягощенной наследственности, не выявлено (таблица 3.12). Различий уровня копептина в зависимости от величины ФВ ЛЖ, наличия ХБП также неопределено (таблицы 3.13 и 3.14).

Таблица 3.14 – Уровень копептина у пациентов группы инфаркта миокарда в зависимости от наличия ХБП в анамнезе,  $M \pm m$

Показатель		С анамнезом ХБП, n = 8	Без ХБП в анамнезе, n = 76	p
Копептин, пг/мл	при поступлении	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,1	0,791
	Через 6 часов	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,2	0,776
	Через 6 суток	0,8 ± 0,1	1,0 ± 0,2	0,609
Примечание: p – статистическая значимость различий в группах с отягощенной наследственностью и без. Различия статистически значимы p < 0,05.				

Таблица 3.15 – Уровень копептина у пациентов ИМ в зависимости от степени выраженности коронарного атеросклероза,  $M \pm m$

Показатель		Однососудистое поражение при КАГ, n = 55	Многососудистое поражение при КАГ, n = 29	p
Копептин, пг/мл	при поступлении	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,1	0,438
	через 6 часов	1,4 ± 0,2	1,6 ± 0,2	0,477
	через 6 суток	0,8 ± 0,1	1,0 ± 0,2	0,421
Примечание: p – статистическая значимость различий в группах с однососудистым поражением коронарных артерий и многососудистым поражением. Различия статистически значимы p < 0,05.				

В группе ИМ пациенты с многососудистым поражением коронарных артерий (n = 29) имели тенденцию к более высоким уровням копептина во все временные промежутки с тенденцией его роста при поступлении и постепенным снижением к 6-м суткам госпитализации, в отличие от пациентов с однососудистым поражением (n = 55) коронарных артерий (таблица 3.15). Максимальный уровень копептина у пациентов группы с многососудистым поражением коронарных артерий зафиксирован через 6 часов госпитализации (1,6 ± 0,2) пг/мл, на 6 е сутки сохранялось повышение более чем в 2 раза, в отличие от показателя группы с однососудистым поражением коронарных артерий (0,8 ± 0,1) пг/мл против (1,0 ± 0,2) пг/мл, p = 0,421). Статистически

значимых различий по уровню копептина между группами с различной степенью выраженности коронарного атеросклероза не получено.

Таблица 3.16 – Уровень матричных металлопротеиназ у пациентов с ИМ в зависимости от наличия анамнеза ИБС,  $M \pm m$

Показатель		С анамнезом ИБС, n = 62	Без ИБС в анамнезе, n = 22	p
ММП1, нг/мл	при поступлении	6,3 ± 0,5	5,5 ± 0,6	0,347
	через 6 часов	5,2 ± 0,4	6,2 ± 0,8	0,226
	через 6 суток	7,6 ± 0,5	7,2 ± 0,8	0,673
ММП2, нг/мл	при поступлении	54,9 ± 1,2	51,2 ± 2,3	0,133
	через 6 часов	51,0 ± 1,2	48,4 ± 2,5	0,304
	через 6 суток	54,6 ± 1,1	50,6 ± 2,2	0,070
ММП7, нг/мл	при поступлении	2,3 ± 0,1	1,9 ± 0,1	0,005
	через 6 часов	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	0,244
	через 6 суток	4,6 ± 0,3	4,0 ± 0,5	0,364
ММП9, нг/мл	при поступлении	10,9 ± 0,6	11,5 ± 1,2	0,600
	через 6 часов	11,0 ± 0,7	12,4 ± 1,5	0,339
	через 6 суток	10,7 ± 0,6	10,2 ± 1,0	0,595
ТИМП1, нг/мл	при поступлении	100,4 ± 10,0	97,3 ± 16,0	0,873
	через 6 часов	130,9 ± 15,4	103,0 ± 15,8	0,211
	через 6 суток	61,4 ± 6,0	65,0 ± 8,9	0,747
Примечание: p – статистическая значимость различий в группах с ИБС в анамнезе и без. Различия статистически значимы при $p < 0,05$ .				

В дальнейшем для оценки клинической и диагностической значимости изучаемых ММП в разные временные промежутки госпитального периода данные показатели были проанализированы в зависимости от имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска и сократительной функции миокарда.

Как представлено в таблице 3.16, уровень ММП7 при поступлении был статистически значимо выше в группе с ранее выявленной ИБС ( $2,3 \pm 0,1$ ) нг/мл против ( $1,9 \pm 0,1$ ) нг/мл,  $p = 0,005$ ), чем в группе без ИБС в анамнезе и сохранялся

повышенным на 6 сутки госпитализации, что подтверждает реакцию данной ММП на наличие атеросклероза, в большей степени выраженного у пациентов с ранее имеющимся анамнезом ИБС.

Таблица 3.17 – Уровень матриксных металлопротеиназ у пациентов с ИМ в зависимости от наличия АГ в анамнезе,  $M \pm m$

Показатель		С анамнезом АГ, n = 62	Без АГ в анамнезе, n = 22	p
ММП1, нг/мл	при поступлении	5,8 ± 0,4	7,3 ± 1,2	0,188
	через 6 часов	5,3 ± 0,4	6,4 ± 0,9	0,306
	через 6 суток	7,7 ± 0,5	6,6 ± 0,7	0,209
ММП2, нг/мл	при поступлении	53,2 ± 1,2	58,2 ± 3,2	0,105
	через 6 часов	49,8 ± 1,2	53,3 ± 3,2	0,295
	через 6 суток	53,4 ± 1,1	54,2 ± 2,9	0,790
ММП7, нг/мл	при поступлении	2,1 ± 0,1	2,4 ± 0,2	0,150
	через 6 часов	2,2 ± 0,1	2,6 ± 0,2	0,034
	через 6 суток	4,4 ± 0,3	4,6 ± 0,7	0,819
ММП9, нг/мл	при поступлении	11,3 ± 0,6	9,8 ± 1,1	0,856
	через 6 часов	11,6 ± 0,7	10,1 ± 1,6	0,454
	через 6 суток	10,5 ± 0,5	11,3 ± 1,2	0,561
ТИМП1, нг/мл	при поступлении	102,3 ± 9,5	83,3 ± 14,7	0,436
	через 6 часов	127,3 ± 13,9	98,7 ± 9,0	0,088
	через 6 суток	59,1 ± 5,6	82,0 ± 5,7	0,007
Примечание: p – статистическая значимость различий в группах с АГ в анамнезе и без. Статистически значимо при $p < 0,05$ .				

Статистически значимых различий по концентрации ММП1, ММП2, ММП9, а также ТИМП1 в группе с ИБС в анамнезе при поступлении ( $100,4 \pm 10,0$ ) нг/мл против ( $97,3 \pm 16,0$ ) нг/мл, при  $p = 0,873$ ) и к 6-ти часам госпитализации ( $130,9 \pm 15,4$ ) нг/мл против ( $103,0 \pm 15,8$ ) нг/мл,  $p = 0,211$ ) не выявлено.

Таблица 3.18 – Уровень матричных металлопротеиназ у пациентов с ИМ в зависимости от наличия ХБП в анамнезе,  $M \pm m$

Показатель		С анамнезом ХБП, n = 8	Без ХБП в анамнезе, n = 76	p
ММП1, нг/мл	при поступлении	6,9 ± 0,5	5,4 ± 0,5	0,048
	через 6 часов	6,8 ± 0,5	4,3 ± 0,5	0,001
	через 6 суток	8,2 ± 0,7	6,9 ± 0,6	0,155
ММП2, нг/мл	при поступлении	54,7 ± 1,6	53,0 ± 1,5	0,422
	через 6 часов	51,5 ± 1,6	48,8 ± 1,5	0,233
	через 6 суток	55,2 ± 1,3	51,9 ± 1,4	0,101
ММП7, нг/мл	при поступлении	2,3 ± 0,1	2,0 ± 0,1	0,026
	через 6 часов	2,4 ± 0,1	2,1 ± 0,1	0,026
	через 6 суток	5,0 ± 0,5	4,0 ± 0,3	0,074
ММП9, нг/мл	при поступлении	13,0 ± 0,9	9,3 ± 0,6	0,001
	через 6 часов	12,7 ± 1,0	10,3 ± 0,8	0,067
	через 6 суток	10,4 ± 0,8	10,7 ± 0,6	0,708
ТИМП1, нг/мл	при поступлении	96,6 ± 12,5	100,8 ± 11,4	0,802
	через 6 часов	102,3 ± 14,1	139,0 ± 18,0	0,113
	через 6 суток	59,8 ± 5,3	64,4 ± 7,9	0,633
Примечание: p – статистическая значимость различий в группах с ХБП в анамнезе и без. Статистически значимо при $p < 0,05$ .				

При оценке уровня матричных металлопротеиназ в зависимости от наличия АГ (таблица 3.17), выявлена более высокая концентрация ММП7 через 6 часов госпитализации ( $2,2 \pm 0,1$ ) нг/мл против ( $2,6 \pm 0,2$ ) нг/мл,  $p = 0,034$ ). Статистической значимостью в вышеуказанных группах так же отличались различия уровней ТИМП1 через 6 суток ( $59,1 \pm 5,6$ ) нг/мл против ( $82,0 \pm 5,7$ ) нг/мл, при  $p = 0,007$ ).

При анализе влияния наличия ХБП на уровень ММП (таблица 3.18), выявлено, что уровень ММП1 при поступлении ( $p = 0,048$ ) и через 6 часов госпитализации ( $p = 0,001$ ) в группе с наличием ХБП в анамнезе статистически значимо выше, чем у пациентов без ХБП в анамнезе. При нарушении функции

почек ММП9 показала значимый прирост при поступлении ( $13,0 \pm 0,9$ ) нг/мл против ( $9,3 \pm 0,6$ ) нг/мл,  $p = 0,001$ ).

Таблица 3.19 – Уровень матричных металлопротеиназ у пациентов с ИМ в зависимости от ФВ ЛЖ,  $M \pm m$

Показатель		ФВ по Тейхольцу > 50 %, n = 66	ФВ по Тейхольцу < 50 % n = 17	p
ММП1, нг/мл	при поступлении	$6,0 \pm 0,4$	$6,3 \pm 0,6$	0,782
	через 6 часов	$5,4 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,7$	0,840
	через 6 суток	$7,4 \pm 0,5$	$7,8 \pm 1,0$	0,761
ММП2, нг/мл	при поступлении	$52,6 \pm 1,3$	$59,1 \pm 1,2$	0,000
	через 6 часов	$49,9 \pm 1,3$	$52,2 \pm 2,1$	0,399
	через 6 суток	$52,8 \pm 1,2$	$56,5 \pm 1,3$	0,036
ММП7, нг/мл	при поступлении	$2,1 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,1$	0,119
	через 6 часов	$2,2 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1$	0,983
	через 6 суток	$4,5 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,5$	0,412
ММП9, нг/мл	при поступлении	$11,0 \pm 0,6$	$11,0 \pm 1,1$	0,987
	через 6 часов	$11,4 \pm 0,8$	$10,8 \pm 1,3$	0,694
	через 6 суток	$11,0 \pm 0,6$	$9,2 \pm 0,8$	0,136
ТИМП1, нг/мл	при поступлении	$106,8 \pm 10,1$	$68,8 \pm 6,5$	0,002
	через 6 часов	$130,6 \pm 14,1$	$114,7 \pm 27,7$	0,614
	через 6 суток	$65,5 \pm 6,0$	$47,0 \pm 5,7$	0,029
Примечание: p – статистическая значимость различий в группах с ФВ по Тейхольцу > 50 % и ФВ по Тейхольцу < 50 %. Статистически значимо при $p < 0,05$ .				

Уровень ММП7 при поступлении ( $2,3 \pm 0,1$ ) нг/мл против ( $2,0 \pm 0,1$ ) нг/мл,  $p = 0,026$ ), через 6 часов также был статистически значимо выше ( $2,4 \pm 0,1$ ) нг/мл против ( $2,1 \pm 0,1$ ) нг/мл,  $p = 0,026$ ), чем при нормальной функции почек, таблица 3.18.

Таблица 3.20 – Уровень матриксных металлопротеиназ у пациентов с ИМ в зависимости от степени атеросклеротического поражения коронарных артерий,  $M \pm m$

Показатель		Однососудистое поражение, n = 55	Многососудистое поражение, n = 29	p
ММП1, нг/мл	при поступлении	5,5 ± 0,5	6,6 ± 0,5	0,168
	через 6 часов	4,6 ± 0,5	6,2 ± 0,5	0,028
	через 6 суток	6,7 ± 0,6	8,3 ± 0,7	0,093
ММП2, нг/мл	при поступлении	53,9 ± 1,8	53,9 ± 1,3	0,990
	через 6 часов	50,0 ± 1,8	50,5 ± 1,4	0,812
	через 6 суток	50,5 ± 1,6	56,3 ± 1,1	0,003
ММП7, нг/мл	при поступлении	2,0 ± 0,1	2,3 ± 0,1	0,018
	через 6 часов	2,2 ± 0,1	2,3 ± 0,1	0,439
	через 6 суток	3,8 ± 0,3	5,0 ± 0,4	0,028
ММП9, нг/мл	при поступлении	9,6 ± 0,7	12,5 ± 0,8	0,010
	через 6 часов	10,1 ± 0,9	12,6 ± 1,0	0,060
	через 6 суток	10,2 ± 0,6	11,0 ± 0,7	0,430
ТИМП1, нг/мл	при поступлении	98,3 ± 11,6	100,8 ± 12,4	0,881
	через 6 часов	151,6 ± 20,4	96,7 ± 12,0	0,024
	через 6 суток	62,3 ± 5,8	62,5 ± 8,0	0,981
Примечание: p – статистическая значимость различий в группах с однососудистым и многососудистым поражением коронарных артерий. Статистически значимо при $p < 0,05$ .				

Далее оценена связь металлопротеиназ с сократительной способностью миокарда в группе ИМ (таблица 3.19). Концентрация ММП2 оказалась выше при снижении ФВ менее 50 % по Тейхольцу при поступлении ( $52,6 \pm 1,3$ ) нг/мл против ( $59,1 \pm 1,2$ ) нг/мл,  $p = 0,000$ ) и на 6 сутки госпитализации ( $52,8 \pm 1,2$ ) нг/мл против ( $56,5 \pm 1,3$ ) нг/мл,  $p = 0,036$ ). Уровень ТИМП1 был выше у пациентов с ФВ > 50 % при поступлении ( $106,8 \pm 10,1$ ) нг/мл против ( $68,8 \pm 6,5$ ) нг/мл,  $p = 0,002$ ) с сохранением статистически значимых различий между группами на 6 сутки госпитализации ( $65,5 \pm 6,0$ ) нг/мл против ( $47,0 \pm 5,7$ ) нг/мл,  $p = 0,029$ ).

При сравнении уровней ММП в группах пациентов с различными

вариантами атеросклеротического поражения коронарного русла (таблица 3.20), значимые различия выявлены по уровню ММП1 через 6 часов, ММП2 на 6 сутки госпитализации ( $50,5 \pm 1,6$ ) нг/мл против ( $56,3 \pm 1,1$ ) нг/мл, при  $p = 0,003$ ), в свою очередь ММП9 показала наиболее значимый прирост при многососудистом поражении ( $9,6 \pm 0,7$ ) нг/мл против ( $12,5 \pm 0,8$ ) нг/мл,  $p = 0,010$ ) при поступлении.

Отмечен повышенный уровень ММП7 при многососудистом поражении коронарных артерий: при поступлении ( $2,0 \pm 0,1$ ) нг/мл против  $2,3 \pm 0,1$ ,  $p = 0,018$ , через 6 суток: ( $3,8 \pm 0,3$ ) нг/мл против ( $5,0 \pm 0,4$ ) нг/мл,  $p = 0,028$ . Уровень ТИМП1 был значимо выше в группе с однососудистым поражением коронарного русла при оценке через 6 часов госпитализации ( $151,6 \pm 20,4$ ) нг/мл против ( $96,7 \pm 12,0$ ) нг/мл,  $p = 0,024$ ).

У пациентов с отягощенной наследственностью по ССЗ уровень ММП1 в группе с ИМ (таблица 3.21) был выше во все оцениваемые промежутки времени с максимальным ростом к 6 часу госпитализации ( $7,1 \pm 1,0$ ) нг/мл против ( $5,1 \pm 0,4$ ) нг/мл,  $p = 0,027$ ). Уровень ММП9 у больных с отягощенной наследственностью статистически значимо превышал соответствующий показатель группы с НС при поступлении ( $13,9 \pm 1,5$ ) нг/мл против ( $10,4 \pm 0,6$ ) нг/мл,  $p = 0,011$ ) и через 6 часов госпитализации ( $14,7 \pm 1,8$ ) нг/мл против ( $10,6 \pm 0,7$ ) нг/мл,  $p = 0,014$ ).

Таблица 3.21 – Матриксные металлопротеиназы у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от наличия отягощенной наследственности по ССЗ,  $M \pm m$

Показатель		С отягощенной наследственностью, n = 16	Без отягощенной наследственности, n = 68	p
ММП1, нг/мл	при поступлении	$7,1 \pm 0,9$	$5,8 \pm 0,4$	0,172
	через 6 часов	$7,1 \pm 1,0$	$5,1 \pm 0,4$	0,027
	через 6 суток	$8,3 \pm 1,2$	$7,3 \pm 0,5$	0,422

## Продолжение таблицы 3.21

Показатель		С отягощенной наследственностью, n = 16	Без отягощенной наследственности, n = 68	p
ММП2, нг/мл	при поступлении	49,1 ± 3,5	55,0 ± 1,0	0,123
	через 6 часов	47,5 ± 3,1	50,9 ± 1,2	0,224
	через 6 суток	51,6 ± 2,7	54,0 ± 1,1	0,340
ММП7, нг/мл	при поступлении	2,0 ± 0,1	2,2 ± 0,1	0,108
	через 6 часов	2,2 ± 0,1	2,3 ± 0,1	0,696
	через 6 суток	5,2 ± 0,7	4,2 ± 0,3	0,167
ММП9, нг/мл	при поступлении	13,9 ± 1,5	10,4 ± 0,6	0,011
	через 6 часов	14,7 ± 1,8	10,6 ± 0,7	0,014
	через 6 суток	9,5 ± 1,2	10,8 ± 0,5	0,262
ТИМП1, нг/мл	при поступлении	123,5 ± 27,8	93,9 ± 8,1	0,321
	через 6 часов	130,9 ± 30,6	121,4 ± 13,0	0,756
	через 6 суток	54,3 ± 7,3	64,3 ± 5,9	0,294
Примечание: p – статистическая значимость различий в группах с отягощенной наследственностью и без. Статистически значимо при p < 0,05.				

Таким образом, согласно полученным данным, у пациентов с ИМ повышение концентрации копептина при поступлении и через 6 суток госпитализации выявлено у большего числа пациентов, чем повышение уровня тропонина I. При сравнении активности маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у обследованных пациентов выявлена взаимосвязь их с уровнем копептина в различные периоды госпитализации. Анализ зависимости уровня копептина от факторов сердечно-сосудистого риска, сопутствующей патологии, степени выраженности атеросклеротического поражения коронарного русла не выявил статистически значимых различий.

ММП реагируют на повреждение миокарда, раннее постинфарктное ремоделирование и атеросклеротический процесс в целом. Уровень ММП1 и ММП9 повышается не только при инфаркте миокарда, но и при нестабильной стенокардии, что связано с их реакцией на повреждение миокарда и

внутрисосудистое воспаление в целом, хотя при повреждении миокарда уровень ММП1 сохраняется повышенным до 6 суток госпитализации. Концентрации ММП2 и ММП7 были значимо выше именно у пациентов с ИМ, по сравнению с группой с НС, что в большей степени подтверждает их взаимосвязь с повреждением миокарда, при этом в группе с НС уровень ММП1 и ММП7 не превышал соответствующий показатель группы контроля. Концентрация ТИМП1 повышалась при ИМ через 6 часов заболевания и была значительно выше, чем при НС ( $123,2 \pm 12,1$ ) нг/мл против ( $94,2 \pm 8,4$ ) нг/мл;  $p = 0,049$ ), но в дальнейшем разницы по концентрации данного протеина в группах с ОКС и контроле не наблюдалось. В связи с чем, убедительная его реакция на повреждение миокарда сомнительна, но ТИМП1 и ММП9 – независимые предикторы сердечно-сосудистых заболеваний, уровень которых повышается не только при повреждении миокарда, но и при атеросклеротическом процессе и внутрисосудистом воспалении.

Концентрации ММП7 у пациентов с ИБС в анамнезе были значимо выше, чем без нее. Значимые различия концентраций ММП, в зависимости от наличия АГ, прослежены в отношении ММП7 и ТИМП1 на различных временных отрезках. Более высокие концентрации ММП1, ММП7 и ММП9 выявлены у пациентов с ХБП. При с многососудистом поражении коронарных артерий выявилась наибольшая активность ММП, так значимые отличия наблюдались при сравнении концентраций ММП1, ММП2, ММП7, ММП9 и ТИМП1, что характеризует их связь с атеросклеротическим процессом. На снижение ФВ в большей степени реагирует ММП2, а ММП1 и ММП9 – на наличие отягощенной по ССЗ наследственности.

### **3.4 Концентрация копептина и матриксных металлопротеиназ у мужчин с инфарктом миокарда в зависимости от наличия острой сердечной недостаточности**

Пациенты с ИМ были разделены на две группы, в зависимости от наличия острой сердечной недостаточности, оцененной по Killip. Согласно имеющимся данным, у 33 пациентов (39,2 %) 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). Распределение пациентов в зависимости от степени ОСН по Killip представлено на рисунке 3.2.

В обеих группах пациентов с ИМ оценивали уровни копептина и матриксных металлопротеиназ на 1-е и 6-е сутки госпитализации. Как показано на рисунке 3.3, концентрация копептина у пациентов с ИМ и ОСН при поступлении была статистически значимо выше, чем у больных без ОСН ( $1,43 \pm 0,14$ ) пг/мл против ( $1,02 \pm 0,08$ ) пг/мл,  $p = 0,025$ ), на 6-е сутки госпитализации уровень копептина в группе с ОСН также статистически значимо превышал показатель группы без ОСН в анамнезе ( $1,51 \pm 0,20$ ) пг/мл против ( $0,53 \pm 0,02$ ) пг/мл,  $p < 0,000$ ).

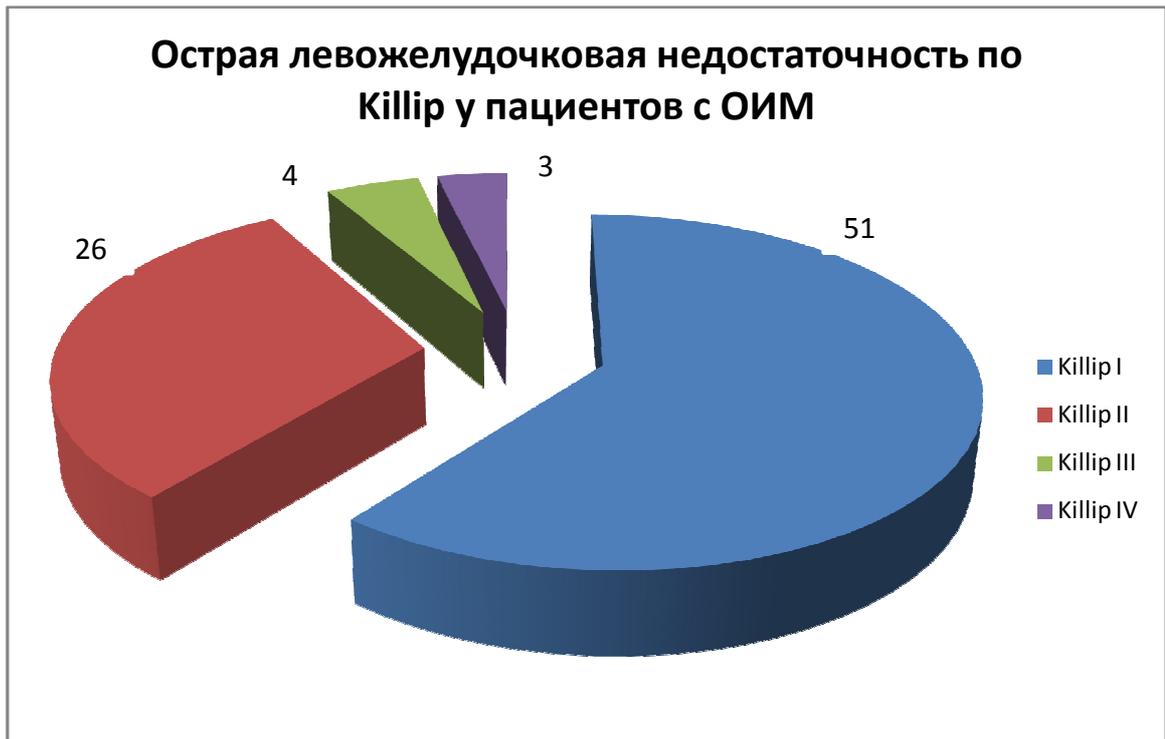
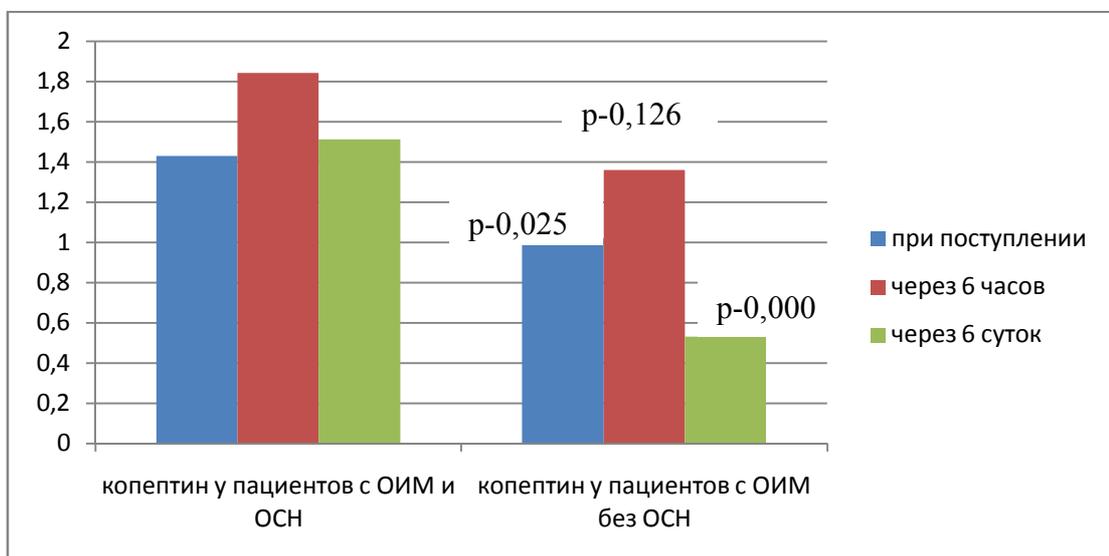


Рисунок 3.2 – Распределение пациентов группы ОИМ в зависимости от степени ОЖН по Killip, n



Примечание: p – статистическая значимость различий между группами пациентов с ОЖН и без нее. Статистически значимо при  $p < 0,05$ .

Рисунок 3.3 – Уровень копептина у пациентов с ИМ в зависимости от наличия ОЖН в анамнезе, М

Наиболее значимые изменения уровней ММП у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 3.22. Концентрации ММП1 в группе с ИМ и ОСН на 6-е сутки госпитализации были выше, чем у пациентов без ОСН ( $7,73 \pm 0,69$ ) нг/мл против ( $7,6 \pm 0,48$ ) нг/мл при  $p = 0,004$ ). Уровень ММП9, ТИМП1 при поступлении не различался у пациентов в зависимости от наличия ОСН.

Таблица 3.22 – Уровни матриксных металлопротеиназ у пациентов с ИМ в зависимости от наличия ОСН,  $M \pm m$

Маркер	Пациенты с ОИМ и ОСН, n = 33	Пациенты с ОИМ без ОСН, n = 51	$P_{1,2}$
ММП1, нг/мл, при поступлении	$6,75 \pm 0,56$	$5,9 \pm 0,48$	0,602
ММП1, нг/мл, 6-е сутки	$7,73 \pm 0,69$	$7,6 \pm 0,48$	0,004
ММП9, нг/мл, при поступлении	$12,4 \pm 0,9$	$10,6 \pm 0,68$	0,304
ММП9, нг/мл, 6-е сутки	$13,2 \pm 1,5$	$8,3 \pm 0,88$	0,012
ТИМП1, нг / мл, при поступлении	$120,2 \pm 15,7$	$110,9 \pm 13,2$	0,960
ТИМП1, нг/мл, 6-е сутки	$71,8 \pm 8,4$	$65,4 \pm 16,7$	0,988
Примечание: p – статистическая значимость различий между группами пациентов с ОСН и без нее. Статистически значимо при $p < 0,05$ .			

Таким образом, уровень копептина у пациентов с ИМ значимо различался в группах, в зависимости от наличия ОСН, где он был выше, в сравнении с соответствующим показателем группы без ОСН на протяжении всего анализируемого периода госпитализации.

Матриксные металлопротеиназы 1 и 9 при определении через 6 суток были статистически значимо выше у пациентов с ИМ, осложненным явлениями ОСН по сравнению с пациентами, течение заболевания у которых не характеризовалось данным осложнением.

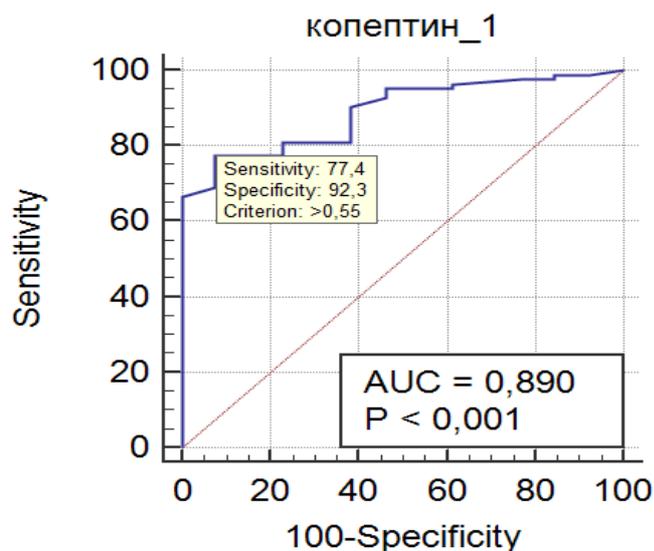
### 3.5 Оценка значимости копептина и матриксных металлопротеиназ как маркеров повреждения миокарда у мужчин с инфарктом миокарда

Для определения диагностической эффективности копептина и ММП в отношении повреждения миокарда выполнен ROC-анализ. На рисунке 3.4 представлен анализ диагностической эффективности копептина при поступлении в стационар (копепти\_1). Площадь под ROC-кривой (AUC) равна 0,890, что указывает на очень хорошее качество данного классификатора, так как больше 0,8, но меньше 0,9. Стандартная ошибка AUC равна 0,037. Доверительный интервал AUC для вероятности 95 % имеет границы от 0,810 до 0,944 при  $p = 0,95$ . Полученное значение AUC статистически значимо отличается от площади над диагональю (0,5) с  $p < 0,001$  (таблица 3.23).

Таблица 3.23 – Оценка адекватности модели ROC-анализа для оценки повреждения миокарда с помощью копептина при поступлении (копептин\_1)

Площадь под ROC-кривой (AUC)	Стандартная ошибка AUC	Доверительный интервал AUC для вероятности 95 %		p
		нижняя граница	верхняя граница	
0,890	0,037	0,810	0,944	$p < 0,001$
Примечание: p – статистическая значимость отличия площадей над и под диагональю. Статистически значимо при $p < 0,05$ .				

Чувствительность ROC-модели (доля истинно положительных результатов классификации – наличие ОИМ) составляет 77,4 %, специфичность (доля истинно отрицательных результатов классификации – отсутствие ОИМ) составляет 92,3 %, что является хорошим и отличным результатом, так как больше 70 % и 80 % соответственно. Точка отсечения (cut-off value), позволяющая разделить больных на 2 группы, соответствует значению 0,55 пг/мл.



Примечание:  $p$  – статистическая значимость отличия площадей над и под диагональю. Статистически значимо при  $p < 0,05$ .

Рисунок 3.4 – График ROC-кривой для модели оценки повреждения миокарда с помощью копептина при поступлении (копептин\_1)

Таблица 3.24 – Оценка адекватности модели ROC-анализа для оценки повреждения миокарда с помощью копептина через 6 часов (копептин\_2)

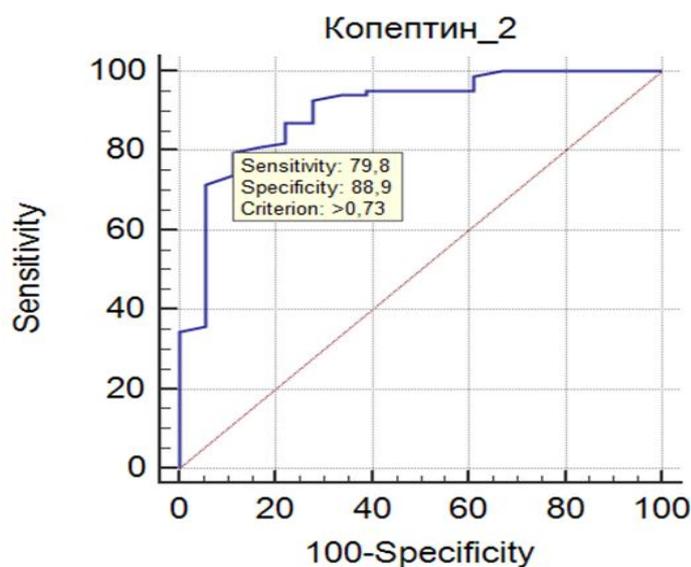
Площадь под ROC-кривой (AUC)	Стандартная ошибка AUC	Доверительный интервал AUC для вероятности 95 %		$p$
		нижняя граница	верхняя граница	
0,902	0,041	0,828	0,952	$p < 0,001$

Примечание:  $p$  – статистическая значимость отличия площадей над и под диагональю. Статистически значимо при  $p < 0,05$ .

Площадь под ROC-кривой (AUC) равна 0,902, что указывает на высокое качество данного классификатора, так как больше 0,90. Стандартная ошибка AUC равна 0,041. Доверительный интервал AUC для вероятности 95 % имеет границы от 0,828 до 0,952 при  $p = 0,95$ . Полученное значение AUC статистически значимо отличается от площади над диагональю (0,5) с  $p < 0,001$  (таблица 3.24).

Чувствительность ROC-модели при оценке показателя через 6 часов (доля

истинно положительных результатов классификации – наличие ОИМ) составила 79,8 %, специфичность (доля истинно отрицательных результатов классификации – отсутствие ОИМ) составляет 88,9 %, что является высоким результатом, так как больше 80 %. Точка отсечения (cut-off value), позволяющая разделить больных на 2 группы, соответствует значению 0,73 пг/мл (рисунок 3.5).



Примечание:  $p$  – статистическая значимость отличия площадей над и под диагональю. Статистически значимо при  $p < 0,05$ .

Рисунок 3.5 – График ROC-кривой для модели оценки повреждения миокарда с помощью копептина через 6 часов госпитализации (копептин\_2)

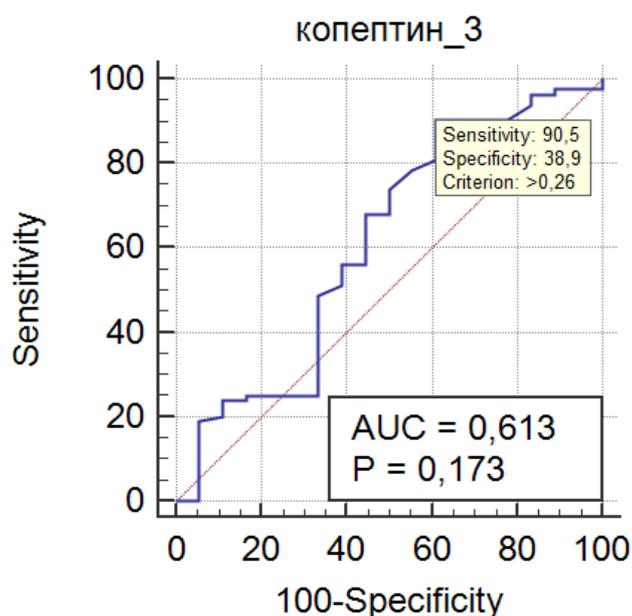
Таблица 3.25 – Оценка адекватности модели ROC-анализа для оценки повреждения миокарда с помощью копептина через 6 часов (копептин\_3)

Площадь под ROC-кривой (AUC)	Стандартная ошибка AUC	Доверительный интервал AUC для вероятности 95 %		$p$
		нижняя граница	верхняя граница	
0,613	0,083	0,512	0,708	$p = 0,173$
Примечание: $p$ – статистическая значимость отличия площадей над и под диагональю. Статистически значимо при $p < 0,05$ .				

Площадь под ROC-кривой (AUC) равна 0,613, что указывает на среднее

качество данного классификатора, так как больше 0,6, но меньше 0,7. Стандартная ошибка AUC равна 0,083. Доверительный интервал AUC для вероятности 95 % имеет границы от 0,512 до 0,708 при  $p = 0,95$ . Полученное значение AUC статистически значимо не отличается от площади над диагональю (0,5) с  $p = 0,173$  (таблица 3.25).

При определении уровня копептина на 6 сутки (рисунок 3.6) чувствительность ROC-модели (доля истинно положительных результатов классификации – наличие ОИМ) составляет 90,5 %, специфичность (доля истинно отрицательных результатов классификации – отсутствие ОИМ) составляет 38,9 %, что является отличным и низким результатом, так как больше 90 % и меньше 60 % соответственно. Точка отсечения (cut-off value), позволяющая разделить больных на 2 группы, соответствует значению 0,26 пг/мл.



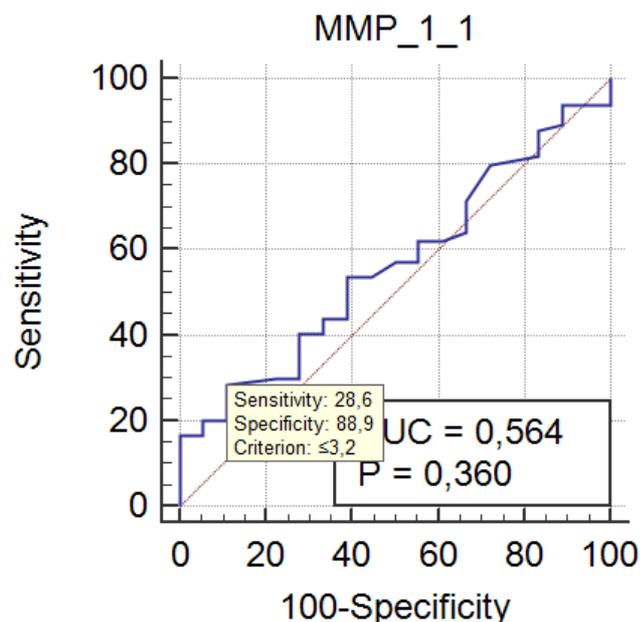
Примечание:  $p$  – статистическая значимость отличия площадей над и под диагональю. Статистически значимо при  $p < 0,05$ .

Рисунок 3.6 – График ROC-кривой для модели оценки повреждения миокарда с помощью копептина на 6-е сутки госпитализации (копептин\_3)

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой

эффективности копептина в отношении оценки повреждения миокарда при поступлении, через 6 часов и на 6-е сутки госпитализации, что позволяет его рекомендовать в качестве маркера повреждения миокарда, как при раннем обращении, так и в отсроченном периоде.

При проведении ROC-анализа для оценки эффективности матриксных металлопротеиназ как маркеров диагностики инфаркта миокарда, получены низкие и неудовлетворительные результаты. Чувствительность ROC моделей для ММП1 при поступлении составляет 28,6 %, специфичность (доля истинно отрицательных результатов классификации – отсутствие ОИМ) составляет 88,9 %, что является низким и хорошим результатом, так как меньше 60 % и больше 80 % соответственно (рисунок 3.7).



Примечание: p – статистическая значимость отличия площадей над и под диагональю. Статистически значимо при  $p < 0,05$ .

Рисунок 3.7 – График ROC-кривой для модели оценки повреждения миокарда с помощью ММП1 при поступлении (MMP\_1\_1)

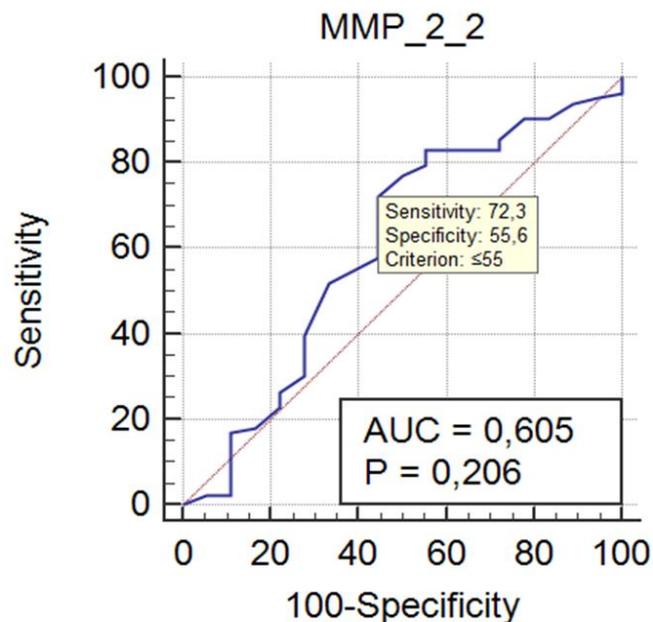
Точка отсечения (cut-off value), позволяющая разделить больных на 2 группы, соответствует значению 3,2 нг/мл. Площадь под ROC-кривой (AUC) равна 0,564,

что указывает на низкое качество данного классификатора, так как меньше 0,6. Стандартная ошибка AUC равна 0,070. Доверительный интервал AUC для вероятности 95 % имеет границы от 0,462 до 0,662 при  $p = 0,95$ . Полученное значение AUC статистически значимо не отличается от площади над диагональю (0,5) с  $p = 0,360$  (таблица 3.26).

Таблица 3.26 – Оценка адекватности модели ROC-анализа для оценки повреждения миокарда с ММП1 при поступлении (ММП\_1\_1)

Площадь под ROC-кривой (AUC)	Стандартная ошибка AUC	Доверительный интервал AUC для вероятности 95 %		p
		нижняя граница	верхняя граница	
0,564	0,070	0,462	0,662	p = 0,360

Примечание: p – статистическая значимость отличия площадей над и под диагональю. Статистически значимо при  $p < 0,05$ .



Примечание: p – статистическая значимость отличия площадей над и под диагональю. Статистически значимо при  $p < 0,05$ .

Рисунок 3.8 – График ROC-кривой для модели оценки повреждения миокарда с помощью ММП2 через 6 часов госпитализации (ММП\_2\_2)

На рисунке 3.8 представлена ROC-модель для оценки ММП2, оцененной через 6 часов, где чувствительность (доля истинно положительных результатов классификации – наличие ОИМ) составляет 72,3 %, специфичность (доля истинно отрицательных результатов классификации – отсутствие ОИМ) составляет 55,6 %, что является средним и низким результатом, так как больше 70 % и меньше 60 % соответственно. Точка отсечения (cut-off value), позволяющая разделить больных на 2 группы, соответствует значению 55 пг/мл.

Полученные результаты построения ROC моделей свидетельствуют о меньшей эффективности вышеуказанных металлопротеиназ в отношении диагностики повреждения миокарда, но определяют возможность их использования в качестве дополнительных маркеров некроза миокарда.

### **3.6 Оценка значимости копептина и матриксных металлопротеиназ как маркеров развития острой сердечной недостаточности в течение госпитального периода у мужчин с инфарктом миокарда**

Для показателя копептина при поступлении чувствительность ROC-модели в отношении прогнозирования развития ОСН (доля истинно положительных результатов классификации) составляет 100,0 %, специфичность (доля истинно отрицательных результатов классификации – отсутствие ОСН) составляет 31,4 %, что является отличным и низким результатом, так как больше 90 % и меньше 60 % соответственно (рисунок 3.9).

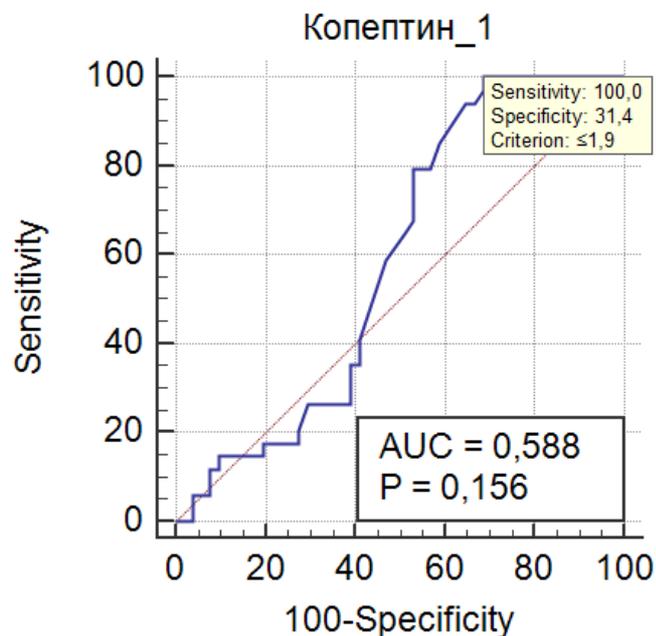
Таблица 3.27 – Оценка адекватности модели ROC-анализа модели прогнозирования ОСН у пациентов с ОИМ с помощью копептина при поступлении (копептин\_1)

Площадь под ROC-кривой (AUC)	Стандартная ошибка AUC	Доверительный интервал AUC для вероятности 95 %		p
		нижняя граница	верхняя граница	
0,588	0,062	0,476	0,694	p = 0,156

Примечание: p – статистическая значимость отличия площадей над и под диагональю. Статистически значимо при  $p < 0,05$ .

Точка отсечения (cut-off value), позволяющая разделить больных на 2 группы, соответствует значению 1,9 пг/мл.

Площадь под ROC-кривой (AUC) равна 0,588 (таблица 3.27), что указывает на низкое качество данного классификатора, так как меньше 0,6. Стандартная ошибка AUC равна 0,062. Доверительный интервал AUC для вероятности 95 % имеет границы от 0,476 до 0,694 при  $p = 0,95$ . Полученное значение AUC статистически значимо не отличается от площади над диагональю (0,5) с  $p = 0,156$ .



Примечание:  $p$  – статистическая значимость отличия площадей над и под диагональю. Статистически значимо при  $p < 0,05$ .

Рисунок 3.9 – График ROC-кривой для модели прогнозирования ОЧН у пациентов с ОИМ с помощью копептина при поступлении (копептин\_1)

Построенные ROC-модели для оценки прогностического значения ММП в отношении развития ОЧН показали низкую чувствительность и специфичность. Применение их на практике в данном спектре не представляется перспективным.

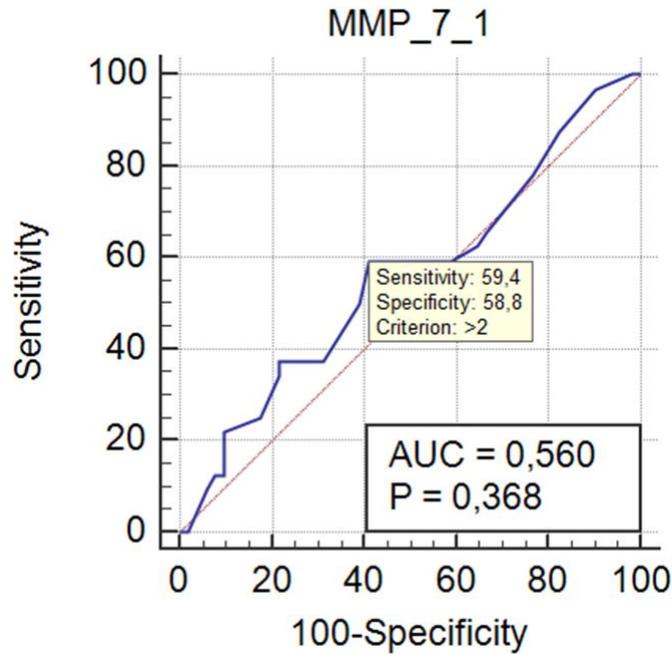
Так, ММП7 при поступлении (рисунок 3.10) по выполненной ROC-модели показала чувствительность (доля истинно положительных результатов

классификации – наличие ОСН) 59,4 %, специфичность (доля истинно отрицательных результатов классификации – отсутствие ОСН) 58,8 %, что является низким результатом, так как меньше 60 %. Точка отсечения (cut-off value), позволяющая разделить больных на 2 группы, соответствует значению 2 нг/мл.

Таблица 3.28 – Оценка адекватности модели ROC-анализа модели прогнозирования ОСН у пациентов с ОИМ с помощью ММП7 при поступлении (ММП\_7\_1)

Площадь под ROC-кривой (AUC)	Стандартная ошибка AUC	Доверительный интервал AUC для вероятности 95 %		p
		нижняя граница	верхняя граница	
0,560	0,066	0,446	0,669	p = 0,368
Примечание: p – статистическая значимость отличия площадей над и под диагональю. Статистически значимо при p < 0,05.				

Площадь под ROC-кривой (AUC) равна 0,560, что указывает на низкое качество данного классификатора, так как меньше 0,6. Стандартная ошибка AUC равна 0,066. Доверительный интервал AUC для вероятности 95 % имеет границы от 0,446 до 0,669 при p = 0,95. Полученное значение AUC статистически значимо не отличается от площади над диагональю (0,5) с p = 0,368 (таблица 3.28).



Примечание:  $p$  – статистическая значимость отличия площадей над и под диагональю. Статистически значимо при  $p < 0,05$ .

Рисунок 3.10 – График ROC-кривой для модели прогнозирования ОСН у пациентов с ОИМ с помощью ММП7 при поступлении (MMP\_7\_1)

Таким образом, выявлена высокая диагностическая эффективность коллагена в отношении подтверждения некроза миокарда на всех этапах госпитализации, что позволяет предполагать его пользу для оценки повреждения миокарда у пациентов с ОКС как при раннем обращении, так и в отсроченном периоде, для выбора оптимальной стратегии в отношении них. Выявлен повышенный уровень коллагена у пациентов с ИМ и наличием ОСН, что определяет возможность использования его как маркера диагностики ОСН с целью выбора оптимальной тактики ведения данной категории пациентов.

По результатам проведенного ROC-анализа диагностическая эффективность матричных металлопротеиназ как маркеров диагностики повреждения миокарда и развития ОСН оказалась менее значимой.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на все прилагаемые усилия, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе от ИМ, сохраняет лидирующие позиции в структуре смертности от неинфекционных заболеваний [11]. Актуальность дальнейшего изучения ОКС подтверждается множеством разноплановых исследований, направленных на повышение качества диагностики и лечения данной категории больных [2, 25, 33, 50]. Инвалидизация пациентов, перенесших ОКС, даже с учетом применения существующих высокотехнологичных методик реваскуляризации, так же остается значительной [32].

Наряду с известными клиническими и морфофункциональными показателями, такими как, например, характер и длительность болевого синдрома, выраженность атеросклеротического поражения коронарного русла, снижение сократительной способности миокарда, его электрическая нестабильность и вариабельность ритма, для уточнения диагноза и выбора оптимальной тактики ведения, используются различные кардиоспецифические маркеры [36]. В настоящее время достаточно подробно изучен ряд маркеров некроза миокарда (тропонин I, T и МВ КФК), эндотелиальной дисфункции (эндотелины, NO, простагландины), а также нейрогормональной активации (МНУП, релаксин) и провоспалительные маркеры (СРБ, интерлейкины и ФНО), участвующие в основных патогенетических звеньях при ОКС [70, 137, 148, 150, 182, 186]. Но, учитывая ряд особенностей изученных показателей повреждения миокарда (возможность повышения их уровня при ряде других заболеваний и состояний и отсутствие достижения диагностического титра МВКФК у 30 % пациентов с ИМ), применяемых на практике, поиск новых лабораторных маркеров диагностики острых форм ИБС является особенно актуальным и востребованным [36, 51].

Согласно имеющимся литературным данным, для повышения уровня диагностики и, соответственно, улучшения качества оказания помощи пациентам и снижения смертности от ССЗ представляет интерес копептин, нейропептид, синтезируемый гипоталамусом. Физиологическая актуальность копептина до

конца не исследована, но описаны высокие уровни АВП в плазме у пациентов с кардиогенным шоком, при остановке сердца, изменения его уровня при ИМ [180]. Триггер быстрого высвобождения АВП/копептина после ИМ до сих пор является дискуссионным [20]. Также копептин исследован как маркер прогноза патологии углеводного обмена, в ряде исследований оценивались прогностические качества в отношении острых цереброваскулярных событий, диспноэ и почечной недостаточности различного генеза [139, 144, 169, 190, 221]. В целом данный биомаркер зарекомендовал себя как перспективный диагностический и прогностический маркер сосудистых катастроф [128, 147, 190].

Копептин показал наибольшую чувствительность и специфичность как прогностический маркер смертности в течение 24 месяцев с чувствительностью 100 % и специфичностью 83 %. Регрессионный анализ идентифицировал копептин как единственный независимый предиктор смертности [169]. В исследовании LAMP 2007 года похожие результаты прогнозирования долгосрочной выживаемости копептин показал в сравнении с NT-pro-BNP [102, 109].

Несмотря на имеющиеся данные, необходимо дальнейшее уточнение клинического значения копептина при различных вариантах ОКС (ИМ и НС), детальная оценка сроков его повышения, возможностей использования, как для ранней, так и отсроченной диагностики повреждения миокарда, применения для прогнозирования осложнений ИМ с целью выбора оптимальной тактики ведения пациента.

Кроме того, перспективными для дальнейшего исследования у пациентов с ОКС являются матриксные металлопротеиназы ММП1, ММП2, ММП7, ММП9 и их ингибитор ТИМП1, так как все они выявлены во внеклеточном матриксе миокарда, однако исследованы в основном у больных ХСН и кардиомиопатиями, когда фиброз уже является основным патогенетическим аспектом [54, 58, 111]. Данные об изменениях концентрации вышеуказанных металлопротеиназ при ОКС и их роли в оценке повреждения миокарда и возможности использования для оценки прогноза не конкретизированы и не детализированы [48].

Таким образом, необходимость поиска новых маркеров диагностики повреждения миокарда и оценки прогноза при ОКС, с целью улучшения качества диагностики и оптимизации тактики ведения пациентов, определяет актуальность выбранной нами темы исследования.

Целью данного исследования явилось изучение клинической значимости копептина и матриксных металлопротеиназ у пациентов мужского пола с различными вариантами ОКС, в отношении возможностей их практического применения в качестве маркера некроза миокарда и прогноза развития ОНУ у пациентов с подтвержденным ИМ.

Согласно дизайну, в исследование включено 152 мужчины, поступивших в стационар с ОКС при начале симптомов не позднее, чем за 1 час до госпитализации, в период с 2014 по 2016 гг. в возрасте 35–79 лет, средний возраст их составил ( $58,6 \pm 0,8$ ) лет. Группу контроля составили 20 пациентов в возрасте от 41 до 78 лет, без ИБС в возрасте ( $57,5 \pm 3,3$ ) лет. Критериями включения были наличие типичных клинических и/или электрокардиографических признаков ОКС, мужской пол, возраст старше 18 лет, но моложе 80 лет, У всех пациентов осуществлялся сбор жалоб, демографических, клинических и анамнестических данных. Выполнялся стандартный набор общеклинических и биохимических анализов крови. Определение уровня кардиоспецифических ферментов (МВ КФК и тропонина I), а также СРБ, интерлейкинов 1b, 6; альфа-ФНО, копептина, ММП1, ММП2, ММП7, ММП9, ТИМП1, ЭТ1 проводилось непосредственно при поступлении, некоторых показателей в динамике через 6 часов и на 6-е сутки госпитализации, выполнялся ряд инструментальных исследований, предусмотренных существующими стандартами и протоколом исследования.

Одной из задач исследования явилось определение динамики концентрации копептина у мужчин с ОКС в разные периоды госпитализации и оценить ее взаимосвязь с маркерами повреждения миокарда и внутрисосудистого воспаления, клиничко-анамнестическими показателями и степенью выраженности коронарного атеросклероза. По результатам полученных данных показано значимое повышение концентрации копептина у пациентов ИМ с первого часа

госпитализации с последующим приростом и медленной динамикой снижения его активности. Кроме того, выявлено, что показатель копептина у больных группы ИМ при поступлении был выше, чем в группе с НС ( $1,2 \pm 1,0$ ) пг/мл против ( $0,33 \pm 0,02$ ) пг/мл,  $p = 0,000$ ) и превышал соответствующий показатель группы контроля ( $0,3 \pm 0,02$ ) пг/мл, против ( $1,2 \pm 1,0$ ) пг/мл,  $p = 0,000$ ). В дальнейшем в группе ИМ отмечен рост уровня копептина со статистически значимым превышением соответствующего показателя группы НС ( $0,29 \pm 0,03$ ) пг/мл против ( $1,5 \pm 0,1$ ) пг/мл,  $p = 0,000$ ) и контроля ( $0,25 \pm 0,03$ ) пг/мл,  $p = 0,000$ ) через 6 часов госпитализации. Уровень копептина в группе ИМ при поступлении в 3 раза превышал референсные значения и составил ( $1,2 \pm 1,0$ ) пг/мл, в дальнейшем, к 6 часам госпитализации отмечался значимый рост его концентрации до ( $1,5 \pm 0,1$ ) пг/мл, что в 3,5 раза превышало референсные показатели. У пациентов с ИМ при поступлении уровень тропонина был повышен до диагностического титра у 61 (72,1 %) пациента, копептина – у 74 (88,4 %) пациентов,  $p < 0,001$ . При оценке на 6-е сутки госпитализации уровень копептина сохранялся повышенным у (79,1 %) пациентов, тогда как тропонин I оставался повышенным только у (20,2 %) пациентов,  $p < 0,001$ , что свидетельствует о возможности диагностики повреждения миокарда с использованием копептина в раннем и в отсроченном периоде, например, при позднем обращении пациента или при рецидивах ОИМ.

Известно, что в механизмах активации атеросклеротической бляшки, следствием которой является дестабилизация течения ИБС и развитие клиники нестабильной стенокардии и ИМ, большое значение имеют факторы регуляции продукции про- и противовоспалительных цитокинов: дисбаланс в цитокиновой сети приводит к активации иммуновоспалительных реакций [3, 6]. Обострение ИБС характеризуется ингибированием активности противовоспалительных цитокинов на фоне гиперэкспрессии ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6 и ФНО- $\alpha$ , повышенного синтеза СРБ. Выраженность иммуновоспалительных реакций ассоциируется с тяжестью течения ОКС [9].

Задачей нашего исследования была оценка взаимосвязи копептина с маркерами внутрисосудистого воспаления и функции эндотелия. Согласно

полученным данным при анализе активности биомаркеров воспаления и эндотелиальной функции в исследуемых группах показано, что концентрация провоспалительных цитокинов, ЭТ1, СРБ у пациентов, как с ИМ, так и с НС, превышает норму, но у пациентов с ИМ уровень вышеуказанных биомаркеров достоверно превышает соответствующие показатели группы НС при поступлении с динамическим приростом и сохранением повышенного их уровня в течение всего госпитального периода наблюдения. Концентрация ИЛ 6 в группе ИМ при поступлении и через 6 часов госпитализации была выше, чем в группе с НС ( $9,6 \pm 1,1$ ) пг/мл,  $p = 0,0001$  и ( $14,5 \pm 1,8$ ) пг/мл,  $p = 0,0001$  соответственно), уровень ФНО- $\alpha$  при поступлении составил ( $2,0 \pm 0,1$ ) пг/мл, что было выше, чем в группе с НС ( $1,7 \pm 0,1$ ) пг/мл,  $p = 0,04$ ) и контроле ( $p = 0,0001$ ); кроме того, при поступлении уровень ЭТ1 был выше, чем в группе контроля ( $p = 0,0001$ ) и группе с НС и составил ( $1,2 \pm 0,2$ ) фмоль/мл,  $p = 0,005$ ), повышение уровня ЭТ1, в сравнении с группой контроля ( $p = 0,0001$ ) и группой с НС, сохранялось на 6-е сутки госпитализации ( $0,9 \pm 0,1$ ) фмоль/мл,  $p = 0,0001$ ). В дальнейшем проведенный анализ уровня копептина, в зависимости от наличия факторов сердечно-сосудистого риска, степени выраженности атеросклеротического поражения коронарного русла, не выявил статистически значимых различий.

Для оценки взаимосвязей копептина с различными изученными биомаркерами проведен корреляционный анализ, согласно которому выявлена прямая связь уровня копептина МВ КФК ( $r = 0,22$ ,  $p = 0,04$ ), тропонином I в первые сутки госпитализации ( $r = 0,65$ ,  $p = 0,000$ ), копептина с ФНО- $\alpha$  как при поступлении ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,000$ ), так и на 6 е сутки госпитализации ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,004$ ). Определена положительная связь копептина с СРБ ( $r = 0,23$ ,  $p = 0,03$ ) и ЭТ1 в первые ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,01$ ) и на 6-е сутки госпитализации ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,004$ ).

Третьей задачей исследования было определение активности матриксных металлопротеиназ и их ингибитора ТИМП1 у пациентов ИМ и НС в разные периоды госпитализации в сопоставлении их с клинико-anamnestическими показателями и степенью выраженности коронарного атеросклероза. Ранее уже

было показано, что уровень ММП повышается при атеросклеротическом процессе в целом, раннем постинфарктном ремоделировании [54]. По полученным данным уровень ММП1 у пациентов в обеих группах с ОКС при поступлении был выше, чем в группе контроля, причем при ИМ статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $6,0 \pm 0,4$ ) нг/мл против ( $5,6 \pm 0,9$ ) нг/мл;  $p = 0,000$ ), и в сравнении с соответствующим показателем группы НС ( $6,0 \pm 0,4$ ) нг/мл против ( $5,9 \pm 0,5$ ) нг/мл;  $p = 0,04$ ). На 6-е сутки заболевания сохранялось повышение уровня ММП1 у пациентов с ИМ и НС, в сравнении с группой контроля ( $7,5 \pm 0,5$ ) нг/мл против ( $5,1 \pm 1,0$ ) нг/мл, и ( $7,4 \pm 0,4$ ) нг/мл против ( $5,1 \pm 1,0$ ) нг/мл,  $p = 0,000$  соответственно), а у пациентов с ИМ отмечалось повышение ММП1 и на 6-е сутки госпитализации, что свидетельствует о реакции ММП1 на повреждение миокарда и в отсроченном периоде, что подтверждается выявленной взаимосвязью ММП1 на 6 е сутки госпитализации с тропонином I ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,03$ ). Также выявлена взаимосвязь ММП1 при поступлении с ИЛ6 ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,03$ ), через 6 часов и на 6 сутки с креатинином ( $r = 0,40$ ,  $p = 0,000$  и  $r = 0,31$ ,  $p = 0,004$  соответственно). Концентрация ММП2 у пациентов с ИМ также была выше, чем в группе контроля на всех этапах госпитального периода, а при оценке через 6 часов – выше, чем в группе с НС ( $53,7 \pm 1,1$ ) нг/мл против ( $50,3 \pm 1,2$ ) нг/мл;  $p = 0,042$ ), что также может свидетельствовать о ММП2, как о лабораторном показателе, повышающемся при повреждении миокарда. Уровень ММП2 был выше, в группе с ФВ менее 50 % по Тейхольцу: при поступлении ( $52,6 \pm 1,3$ ) нг/мл против ( $59,1 \pm 1,2$ ) нг/мл,  $p = 0,000$  и на 6 сутки госпитализации: ( $52,8 \pm 1,2$ ) нг/мл против ( $56,5 \pm 1,3$ ) нг/мл,  $p = 0,036$ . Уровень ММП7 у пациентов группы ИМ был выше, чем в группе контроля ( $2,6 \pm 0,1$ ) нг/мл против ( $2,1 \pm 0,1$ ) нг/мл,  $p = 0,000$ ) и у пациентов с НС при поступлении ( $2,6 \pm 0,1$ ) нг/мл против ( $2,0 \pm 0,1$ ) нг/мл,  $p = 0,001$ ), оценке через 6 часов ( $2,5 \pm 0,1$ ) нг/мл против ( $2,3 \pm 0,1$ ) нг/мл,  $p = 0,02$ ) и на 6 сутки госпитализации ( $4,4 \pm 0,1$ ) нг/мл против ( $2,3 \pm 0,1$ ) нг/мл,  $p = 0,000$ ). При этом у пациентов с НС статистически значимые различия концентрации ММП7 с группой контроля не выявлены. Выявлена взаимосвязь ММП7 при поступлении с креатинином ( $r = 0,22$ ,  $p = 0,04$ ), на 6 сутки с ЭТ1 ( $r = -0,28$ ,

$p = 0,01$ ) и ИЛ6 ( $r = 0,23$ ,  $p = 0,04$ ). Уровень ММП9 в группе ИМ был выше, чем в группе контроля при поступлении, через 6 часов и на 6 сутки госпитализации, но не имел статистически значимых различий с группой пациентов с НС, в связи с чем показательность ММП9 в отношении некроза миокарда сомнительна, но очевидна реакция на внутрисосудистое воспаление и повреждение. Концентрация ТИМП1 при поступлении не превышала соответствующий показатель группы с НС, а через 6 часов была выше, чем в группе с НС ( $123,2 \pm 12,1$ ) нг/мл против ( $94,7 \pm 19,4$ ) нг/мл;  $p = 0,04$ ), к 6 м суткам госпитализации концентрации ТИМП1 в группе ИМ была выше, чем в контрольной ( $62,4 \pm 5,0$ ) нг/мл против ( $58,5 \pm 19,1$ ) нг/мл;  $p = 0,000$ ) без статистических различий с группой с НС. Уровень ТИМП1 был выше у пациентов с ФВ  $> 50\%$  при поступлении ( $106,8 \pm 10,1$ ) нг/мл против ( $68,8 \pm 6,5$ ) нг/мл,  $p = 0,002$ ) с сохранением высоких показателей и  $p < 0,05$  на 6 сутки госпитализации ( $65,5 \pm 6,0$ ) нг/мл против ( $47,0 \pm 5,7$ ) нг/мл,  $p = 0,029$ ).

Выявлена корреляционная взаимосвязь уровня ТИМП1 с величиной ФВ ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,005$ ), ЭТ1 ( $r = -0,29$ ,  $p = 0,01$ ), показателями липидного обмена: ТГ ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,01$ ), ЛПНП ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,001$ ), ХС ( $r = 0,30$ ,  $p = 0,005$ ), наличием ожирения ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,02$ ).

Динамика ММП в разные временные промежутки госпитального периода проанализирована у пациентов с ИМ, в зависимости от имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска и сократительной функции миокарда. Выявлено, что уровень ММП7 при поступлении статистически значимо выше в группе с ранее выявленной ИБС ( $2,3 \pm 0,1$ ) нг/мл против ( $1,9 \pm 0,1$ ) нг/мл,  $p = 0,005$ ) и при наличии АГ в анамнезе – значимый прирост через 6 часов ( $p < 0,05$ ).

При разделении пациентов с ИМ на группы, в зависимости от наличия ХБП выявлено, что уровень ММП1 при поступлении ( $p = 0,048$ ) и через 6 часов госпитализации ( $p < 0,0001$ ) в группе с наличием ХБП был статистически значимо выше, чем у пациентов без ХБП в анамнезе. Подобная закономерность прослеживается в отношении ММП7 при поступлении и через 6 часов госпитализации ( $p = 0,02$ ) и ММП9, уровень которой был статистически значимо

выше у пациентов с ХБП при поступлении ( $p = 0,001$ ). Уровень ММП1 через 6 часов госпитализации ( $p = 0,002$ ), ММП2 на 6 сутки ( $p = 0,003$ ), ММП7 и 9 при поступлении ( $p = 0,01$ ) и на 6 сутки ( $p = 0,02$ ) был выше при многососудистом поражении коронарных артерий, чем однососудистом. Показатель же ТИМП1 оказался значимо выше в группе с однососудистым поражением коронарного русла при оценке через 6 часов от начала госпитализации ( $151,6 \pm 20,4$ ) нг/мл против ( $96,7 \pm 12,0$ ) нг/мл,  $p = 0,024$ ), чем при многососудистом.

При наличии отягощенного наследственного анамнеза по ССЗ выявлена значимая активность ММП1 и ММП9 в первые 6 часов госпитализации. Так же показано повышение уровня ММП2: ( $52,6 \pm 1,3$ ) нг/мл против ( $59,1 \pm 1,2$ ) нг/мл,  $p = 0,000$  при поступлении, ( $52,8 \pm 1,2$ ) нг/мл против ( $56,5 \pm 1,3$ ) нг/мл,  $p = 0,036$  на 6-е сутки, а также и ТИМП1 у пациентов с ФВ менее 50 % – при поступлении.

Таким образом, согласно полученным нами данным, концентрации ММП повышаются у пациентов как с НС, реагируя, вероятно, на атеросклеротические поражение и внутрисосудистое воспаление и повреждение, ММП 1, 2, 7 и 9 статистически значимо выше в разные временные периоды, повышаются при наличии миокардиального повреждения. При этом уровень ММП 1, 7, 9 в большей степени повышается при ХБП, ММП2 при снижении ФВ, что подтверждается наличием соответствующих корреляционных связей, ММП1, 7 и 9 при многососудистом поражении коронарных артерий.

После разделения пациентов с ИМ на группы, в зависимости от наличия ОСН выявлено, что концентрация копептина у пациентов с ИМ и ОСН статистически значимо выше при поступлении, чем у больных с ИМ без ОСН ( $1,43 \pm 0,14$ ) пг/мл против ( $1,02 \pm 0,08$ ) пг/мл,  $p = 0,025$ ). Концентрации ММП1 в группе с ИМ и ОСН на 6-е сутки госпитализации также была значимо выше, чем у пациентов без ОСН ( $7,73 \pm 0,69$ ) нг/мл против ( $7,6 \pm 0,48$ ) нг/мл при  $p = 0,004$ ). Сходная тенденция прослеживалась и в отношении ММП9, которая к 6 суткам от поступления характеризовалась статистически значимым повышением также и при сравнении группы пациентов с инфарктом миокарда без ОСН с группой НС ( $8,3 \pm 0,88$ ) нг/мл против ( $10,5 \pm 0,3$ ) нг/мл,  $p = 0,031$ ).

Для определения чувствительности и специфичности копептина и матриксных металлопротеиназ, в отношении диагностики повреждения миокарда, выполнен ROC-анализ. Выявлено, что чувствительность ROC-модели для копептина при поступлении (доля истинно положительных результатов классификации – наличие ИМ) составляет 77,4 %, специфичность (доля истинно отрицательных результатов классификации – отсутствие ИМ) составляет 92,3 %, точка отсечения соответствует значению 0,55 пг/мл. Чувствительность ROC-модели при оценке показателя через 6 часов составила 79,8 %, специфичность составляет 88,9 %, точка отсечения соответствует значению 0,73 пг/мл. При определении уровня копептина на 6 сутки чувствительность ROC-модели составляет 90,5 %, специфичность составляет 38,9 %, точка отсечения – 0,26 пг/мл. Чувствительность ROC-модели в отношении оценки повреждения миокарда для ММП1 оказалась менее значимой – 28,6 %, специфичность 80 %.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности копептина в отношении оценки повреждения миокарда через 1 час, 6 часов и на 6 сутки госпитализации, что позволяет его рекомендовать в качестве маркера повреждения миокарда как в раннем, так и в отсроченном периоде. С высокой эффективностью определение копептина при поступлении выше 1,9 нг/мл может свидетельствовать о риске развития ОН у пациента с ИМ в текущую госпитализацию, что позволит определить оптимальный план лечебно-диагностических мероприятий. Согласно полученным ROC-моделям при оценке матриксных металлопротеиназ как маркеров диагностики инфаркта миокарда получены низкие и неудовлетворительные результаты, что обуславливает их меньшую информативность в отношении диагностики некроза миокарда и прогнозирования риска ОН у пациентов с ИМ в течение госпитального периода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что прогноз больных, госпитализированных с подозрением на ОКС, в большей степени определяется тем, насколько своевременно поставлен диагноз и начато адекватное лечение. Используемые современные биомаркеры тропонин I, T и МВКФК имеют ряд недостатков, определяющих актуальность поиска новых лабораторных маркеров диагностики повреждения миокарда и прогноза развития ОСН при ИМ. Одними из наиболее перспективных для исследования в данном направлении оказались копептин и семейство матриксных металлопротеиназ (изученных ранее в большей степени у больных с ХСН).

Целью нашего исследования явилось изучение клинической значимости копептина и матриксных металлопротеиназ у пациентов мужского пола с различными вариантами ОКС. Согласно полученным результатам, выявлено повышение концентрации копептина у пациентов ИМ с первого часа госпитализации с статистически значимым превышением данного показателя у больных с ИМ при поступлении через 6 часов и на 6 сутки, в сравнении с группой с НС и контролем ( $p < 0,0001$ ). Уровень копептина в группе ИМ при поступлении в 3 раза превышал референсные значения и составил  $(1,2 \pm 1,0)$  пг/мл, в дальнейшем, к 6 часам госпитализации отмечался значимый рост его концентрации до  $(1,5 \pm 0,1)$  пг/мл ( $p < 0,0001$ ), что в 3,5 раза превышало референсные показатели. Исходно уровень копептина был повышен у 74 (88,4 %) пациентов с ИМ, что было статистически значимо выше в сравнении с тропонином I – 61 (72,1 %),  $p < 0,001$ . В динамике к 6 часу госпитализации повышение уровня копептина выявлено у 83 (98,8 %) пациентов, тогда как уровень тропонина I был повышен через 6 часов у 82 (97,6 %) пациентов. К 6-м суткам госпитализации повышение тропонина сохранялось у 17 (20,2 %) пациентов, а концентрация копептина сохранялась повышенной у 66 (79,1 %) пациентов, данное сравнение характеризовалось  $p < 0,001$ .

После разделения пациентов с ИМ на группы в зависимости от наличия ОСН выявлено, что концентрация копептина у пациентов с ИМ и ОСН

статистически значимо выше при поступлении, чем у больных с ИМ без ОН (p = 0,025).

Согласно полученным данным при анализе активности биомаркеров воспаления и эндотелиальной функции в исследуемых группах, изученных для возможности сопоставления с копептином, показано, что концентрация провоспалительных цитокинов, ЭТ1, СРБ у пациентов, как с ИМ, так и с НС, превышает норму, но у пациентов с ИМ уровень вышеуказанных биомаркеров достоверно превышает соответствующие показатели группы НС при поступлении с динамическим приростом и сохранением повышенного их уровня в течение всего госпитального периода наблюдения. Концентрация ИЛ 6 в группе ИМ при поступлении и через 6 часов госпитализации была выше, чем в группе с НС ( $9,6 \pm 1,1$ ) пг/мл,  $p = 0,0001$  и ( $14,5 \pm 1,8$ ) пг/мл,  $p = 0,0001$  соответственно), уровень ФНО- $\alpha$  при поступлении составил ( $2,0 \pm 0,1$ ) пг/мл, что было выше, чем в группе с НС ( $1,7 \pm 0,1$ ) пг/мл,  $p = 0,04$ ) и контроле ( $p = 0,0001$ ); кроме того, при поступлении уровень ЭТ1 был выше, чем в группе контроля ( $p = 0,0001$ ) и группе с НС и составил ( $1,2 \pm 0,2$ ) фмоль/мл,  $p = 0,005$ ), повышение уровня ЭТ1, в сравнении с группой контроля ( $p = 0,0001$ ) и группой с НС, сохранялось на 6 сутки госпитализации ( $0,9 \pm 0,1$ ) фмоль/мл,  $p = 0,0001$ ). Показано, что уровень копептина не зависит от наличия факторов сердечно-сосудистого риска, степени выраженности атеросклеротического поражения коронарного русла. Доказана прямая связь уровня копептина с МВ КФК ( $r = 0,22$ ,  $p = 0,04$ ), тропонином I в первые сутки госпитализации ( $r = 0,65$ ,  $p = 0,000$ ), копептина с ФНО- $\alpha$  как при поступлении ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,000$ ), так и на 6-е сутки госпитализации ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,004$ ), положительная связь копептина с СРБ ( $r = 0,23$ ,  $p = 0,03$ ) и ЭТ1 в первые ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,01$ ) и на 6-е сутки госпитализации ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,004$ ).

По результатам проведенного ROC-анализа выявлено, что чувствительность ROC-модели составляет 77,4 %, специфичность – 92,3 % с точкой отсечения 0,55 нг/мл. Чувствительность ROC-модели при оценке показателя через 6 часов составила 79,8 %, специфичность – 88,9 %, точка отсечения – 0,73 нг/мл. При

определении уровня копептина на 6-е сутки чувствительность ROC-модели составляет 90,5 %, специфичность составляет 38,9 %, точка отсечения – 0,26 нг/мл.

В соответствии со следующей поставленной задачей определялись характеристики активности матриксных металлопротеиназ и их ингибитора ТИМП1 у пациентов ИМ и НС в разные периоды госпитализации в сопоставлении их с клинико-anamнестическими показателями и степенью выраженности коронарного атеросклероза. Согласно полученным данным, уровень ММП1 повышается при поступлении, как при НС, так и при ИМ, но при ИМ ее уровень статистически значимо выше, чем в группе с НС ( $p = 0,04$ ), через 6 часов и на 6-е сутки госпитализации, что определяет реакцию ММП1 на повреждение миокарда в раннем и в отсроченном периоде и подтверждается выявленной взаимосвязью ММП1 на 6-е сутки госпитализации с тропонином I ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,03$ ). Концентрация ММП2 у пациентов с ИМ также была выше, чем в группе контроля на всех этапах госпитального периода, а при оценке через 6 часов – выше, чем в группе с НС ( $p = 0,042$ ), что также может свидетельствовать о ММП2 как о лабораторном показателе, повышающемся при повреждении миокарда. Уровень ММП2, кроме того, был статистически значимо выше в группе с ФВ менее 50 % по Тейхольцу при поступлении и на 6 сутки госпитализации ( $p = 0,036$ ). Уровень ММП7 у пациентов с ИМ был выше, чем в группе с НС во все периоды госпитализации, показатель ММП9 в группе ИМ был выше, чем в группе контроля, не имел статистически значимых различий с группой пациентов с НС, что определяет ее реакцию на внутрисосудистое воспаление и повреждение. Концентрация ТИМП1 при поступлении не превышала соответствующий показатель группы с НС, а через 6 часов была выше, чем в группе с НС ( $p = 0,04$ ), к 6 м суткам госпитализации концентрации ТИМП1 в группе ИМ была выше, чем в контрольной ( $p = 0,000$ ) без статистических различий с группой с НС. Уровень ТИМП1 был выше у пациентов с ФВ > 50 % при поступлении ( $p = 0,002$ ) с сохранением высоких показателей на 6 сутки госпитализации ( $p = 0,029$ ). Выявлена взаимосвязь уровня ТИМП1 с величиной ФВ ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,005$ ), ЭТ1

( $r = -0,29$ ,  $p = 0,01$ ), показателями липидного обмена: ТГ ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,01$ ), ЛПНП ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,001$ ), ХС ( $r = 0,30$ ,  $p = 0,005$ ), наличием ожирения ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,02$ ).

Уровень ММП7 в группе с ИБС ( $p = 0,005$ ) и АГ в анамнезе был выше в первые часы госпитализации, что подтверждает ее реакцию на атеросклеротический процесс и эндотелиальную дисфункцию.

Выявлено, что концентрация ММП1 при поступлении ( $p = 0,048$ ) и через 6 часов госпитализации ( $p < 0,0001$ ) в группе с наличием ХБП статистически значимо выше, чем у пациентов без ХБП в анамнезе. Подобная закономерность прослеживается и в отношении ММП7 и ММП9, уровень которой был статистически значимо выше у пациентов с ХБП при поступлении ( $p = 0,001$ ).

Показатель ММП1 и ТИМП1 через 6 часов госпитализации ( $p = 0,002$ ), ММП2 на 6 сутки ( $p = 0,003$ ), ММП7 и 9 при поступлении ( $p = 0,01$ ) и на 6 сутки ( $p = 0,02$ ) был статистически значимо выше при многососудистом поражении коронарных артерий, чем при однососудистом.

При наличии отягощенного наследственного анамнеза по ССЗ выявлена значимая активность ММП1 и ММП9 в первые 6 часов госпитализации. Также в ранние часы обследования показано повышение уровня ММП2 и ТИМП1 у пациентов с ФВ менее 50 %.

Концентрации ММП1 в группе с ИМ и ОСН на 6-е сутки госпитализации также была значимо выше, чем у пациентов без ОСН ( $p = 0,004$ ). Сходная тенденция прослеживалась и в отношении ММП9, которая к 6-м суткам от поступления характеризовалась статистически значимым повышением также и при сравнении группы пациентов с инфарктом миокарда без ОСН с группой НС ( $p = 0,031$ ).

Согласно полученным нами данным, концентрации ММП повышаются у пациентов как с НС, реагируя, вероятно, на атеросклеротические поражение и внутрисосудистое воспаление и повреждение эндотелия, так и при ИМ, о чем свидетельствует статистически значимое повышение концентрации ММП 1, 2, 7 и 9 в разные временные периоды в данной группе.

Таким образом, обобщенные результаты свидетельствуют о высокой эффективности копептина в отношении оценки повреждения миокарда через 1 час, 6 часов и на 6 сутки госпитализации, доказанной высокой чувствительностью и специфичностью ROC-модели и полученными конкретными значениями точек отсечения. Это позволяет его рекомендовать в качестве маркера повреждения миокарда, как в раннем, так и в отсроченном периоде (частота повышения уровня копептина при поступлении и на 6 сутки госпитализации статистически значимо выше, чем тропонина I).

Кроме того, определено, что при ИМ имеется взаимосвязь с риском развития ОСН при уровне копептина выше 1,9 мг/мл. Учитывая тот факт, что ММП1 и ММП9 на 6-е сутки также оказались выше у пациентов с ИМ, осложненным явлениями ОСН, по сравнению с пациентами без ОСН, повышение их уровня отражает активность ремоделирования миокарда при более тяжелом повреждении сердечной мышцы. Однако, при проведении ROC-анализа чувствительность и специфичность ROC-модели для изученных матриксных металлопротеиназ, как маркеров диагностики ИМ и прогноза ОСН, обуславливает их меньшую информативность в отношении диагностики как повреждения миокарда, так и прогнозирования риска развития ОСН при ИМ в течение госпитального периода.

**ВЫВОДЫ**

1. Уровень копептина у больных с инфарктом миокарда при поступлении, через 6 часов и на 6 сутки заболевания был выше, чем в группе с нестабильной стенокардией ( $1,2 \pm 1,0$ ) пг/мл,  $p = 0,0001$ ; ( $1,5 \pm 0,1$ ) пг/мл,  $p = 0,0001$ ; ( $0,9 \pm 0,1$ ) пг/мл,  $p = 0,0001$ ) и превышал показатели группы контроля ( $p = 0,0001$ ); повышение уровня копептина у пациентов с инфарктом миокарда при поступлении (88,4 % и 79,1 %,  $p = 0,03$ , соответственно) и на 6-е сутки госпитализации определялось чаще, чем тропонина I (72,1 %, 20,2 %,  $p = 0,0001$ , соответственно).

2. Концентрация ИЛ6, ФНО- $\alpha$  в группе инфарктом миокарда выше, чем с нестабильной стенокардией при поступлении ( $9,6 \pm 1,1$ ) пг/мл и ( $2,0 \pm 0,1$ ) пг/мл,  $p = 0,0001$ ; ( $2,0 \pm 0,1$ ) пг/мл и ( $1,7 \pm 0,1$ ) пг/мл,  $p = 0,04$  соответственно), ИЛ6 через 6 часов госпитализации ( $14,5 \pm 1,8$ ) пг/мл и ( $4,9 \pm 0,4$ ) пг/мл,  $p = 0,0001$ ), ЭТ1 при поступлении ( $1,2 \pm 0,2$ ) фмоль/мл и ( $0,7 \pm 0,1$ ) фмоль/мл,  $p = 0,005$ ) и на 6-е сутки заболевания ( $0,9 \pm 0,1$ ) фмоль/мл и ( $0,5 \pm 0,1$ ) фмоль/мл,  $p = 0,0001$ ).

3. Выявлена положительная корреляционная связь уровня копептина через 6 часов госпитализации с сердечной фракцией креатинфосфокиназы ( $r = 0,22$ ,  $p = 0,04$ ), тропонином I ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,0001$ ), при поступлении с ММП9 ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,0001$ ), ММП1 ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,02$ ), ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,0001$ ), ЭТ1 ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,01$ ), на 6-е сутки заболевания с ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,004$ ), СРБ ( $r = 0,23$ ,  $p = 0,03$ ) и ЭТ1 ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,004$ ).

4. В группе с инфарктом миокарда уровень ММП1, ММП2, ММП7 и ММП9 был выше, чем в контроле во все периоды заболевания, ТИМП1 через 6 часов ( $p = 0,05$ ) и на 6-е сутки ( $p = 0,0001$ ); показатель ММП1 при инфаркте миокарда был статистически значимо выше, чем в группе с нестабильной стенокардией при поступлении ( $6,0 \pm 0,4$ ) нг/мл,  $p = 0,04$ ), ММП2 через 6 часов ( $53,7 \pm 1,1$ ) нг/мл,  $p = 0,04$ ) госпитализации, ММП7 при поступлении ( $2,6 \pm 0,1$ ) нг/мл,  $p = 0,001$ ), через 6 часов ( $2,5 \pm 0,1$ ) нг/мл,  $p = 0,02$ ), на 6 сутки ( $4,4 \pm 0,3$ ) нг/мл  $p < 0,0001$ ) заболевания.

5. Наличие хронической болезни почек, многососудистого поражения коронарных артерий у пациентов с инфарктом миокарда характеризуются более высокими уровнями ММП 1, 7, 9 снижение ФВ менее 50 % – ММП2 и ТИМП1 в различные периоды госпитализации по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, однососудистым поражением коронарных артерий и сохраненной фракцией выброса.

6. Повышение уровня копептина связано с повреждением миокарда при поступлении (чувствительность 77,4 %; специфичность 92,3 %, точка отсечения 0,55 пг/мл), через 6 часов (чувствительность 79,8 %; специфичность 88,9 %, точка отсечения 0,73 пг/мл) и на 6-е сутки (чувствительность 90,5 %, специфичность 38,9 %, точка отсечения 0,26 пг/мл) госпитализации; уровень копептина более 1,9 пг/мл (чувствительность 100 %, специфичность 31,4 %) показал взаимосвязь с риском развития острой сердечной недостаточности в течение госпитального периода.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с подозрением на острый коронарный синдром определение уровня копептина через 1 час от начала болевого синдрома более 0,55 пг/мл, через 6 часов – более 0,73 пг/мл, через 6 суток – более 0,26 пг/мл рекомендовано в качестве дополнительного маркера диагностики повреждения миокарда.

2. У больных с инфарктом миокарда определение уровня копептина более 1,9 пг/мл при поступлении рекомендовано для прогнозирования развития острой сердечной недостаточности в госпитальный период с целью проведения своевременных лечебно-профилактических мероприятий.

3. У пациентов с ОКС определение уровня металлопротеиназ 1, 2 ,7 рекомендовано в качестве дополнительных маркеров повреждения миокарда, чаще свидетельствующих о многососудистом поражении коронарных артерий.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АВП	аргинин-вазопрессин
АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АДГ	антидиуретический гормон
АДМ	адреномедуллин
АДФ	аденозиндифосфат
АИТ	аутоиммунный тиреоидит
АКТГ	адренокортикотропный гормон
АКШ	аорто-коронарное шунтирование
БА	бронхиальная астма
ГБ	гипертоническая болезнь
ДГПЖ	доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДПК	двенадцатиперстная кишка
ДЭ	дисциркуляторная энцефалопатия
ЖКБ	желчнокаменная болезнь
ЗМЖА	задняя межжелудочковая артерия
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ (IL)	интерлейкин
ИЛ-10	интерлейкин 10
ИЛ-1 $\beta$	интерлейкин 1 $\beta$
ИЛ-4	интерлейкин 4
ИЛ-6	интерлейкин 6
ИМ	инфаркт миокарда
ИМ <sub>бп</sub> ST	инфаркт миокарда без стойкого подъема сегмента ST
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМ <sub>п</sub> ST	инфаркт миокарда с подъемом ST
ИМТ	индекс массы тела

ИФН- $\gamma$	интерферон $\gamma$
КАГ	коронароангиография
КДР	конечно-диастолический размер
КСР	конечно-систолический размер
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
ЛПВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
ЛПНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
МВ КФК	сердечная фракция креатинфосфокиназы
МЖП	межжелудочковая перегородка
МКБ	мочекаменная болезнь
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
ММП	матриксная металлопротеиназа(ы)
ММП1	матриксная металлопротеиназа 1
ММП2	матриксная металлопротеиназа 2
ММП7	матриксная металлопротеиназа 7
ММП9	матриксная металлопротеиназа 9
мРНК	митохондриальная рибонуклеиновая кислота
НС	нестабильная стенокардия
ОА	огибающая артерия
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОКС	острый коронарный синдром
ОКСбПСТ	острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОКСсПСТ	острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОСН	острая сердечная недостаточность
ОТС	относительная толщина стенок
ПЖ	правый желудочек
ПКА	правая коронарная артерия
ПНА (ПМЖА)	передняя нисходящая артерия

ПП	правое предсердие
СД	сахарный диабет.
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
СтЛКА	ствол левой коронарной артерии
ТГ	триглицериды
ТИМПП1	тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ – 1
ТЛТ	тромболитическая терапия
Тп I	тропонин I
Тп С	тропонин С
Тп Т	тропонин Т
ФВ	фракция выброса
ХБП	хроническая болезнь почек
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ХС	общий холестерин
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
ЧДД	частота дыхательных движений
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭЗФР-NO	эндотелий-зависимый фактор релаксации оксид азота
ЭКГ	электрокардиография
ЭТ1	эндотелин 1
ЭХО-КГ	эхокардиография
АI	ангиотензин 1
АII	ангиотензин 2
BNP	мозговой натрий уретический пептид
СТproET1	С-концевой фрагмент проэндотелина 1

ICAM-1	молекула клеточной адгезии мембран лейкоцитов и эндотелиальных клеток 1
LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II	белокострого инфаркта миокарда Лейсестера II
MRproADM	средний фрагмент прогормона адреномедуллина
MRproADM	оксидазота
NtproBNP	Nt фрагмент мозгового натрий уретического пептида
ROC-кривая	Receiver Operator Characteristic (рабочая характеристика приемника)
t-PA	тканевой активатор плазминогена
URL	Uniform Resource Locator (единый указатель ресурса)
Va-фактор	проакцелерин (Ac- глобулин, лабильный фактор) активный
VCAM-1	молекула клеточной адгезии сосудистой стенки 1
$\alpha$ -ФНО	альфа-фактор некроза опухолей

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ассоциация генных полиморфизмов матриксных металлопротеиназ (-9, -12 и -20) и продуктов деградации коллагена I типа с постинфарктным ремоделированием левого желудочка / Н. А. Соколова [и др.] // Кардиология. – 2018. – № 58 (3). – С. 13–19.
2. Ассоциированность ряда гомозиготных генотипов генов регуляции воспаления, деструкции и ангиогенеза с лабораторными маркерами течения атеросклероза у мужчин со стабильной стенокардией напряжения / А. В. Шевченко [и др.] // Кардиология. – 2016. – № 3. – С. 5–11.
3. Бражник, В. А. Использование маркеров некроза для диагностики инфаркта миокарда в современных условиях / В. А. Бражник, Д. А. Затеищikov // Кардиология. – 2016. – № 56 (1). – С. 93–98.
4. Взаимосвязь динамики некоронарного атеросклероза с концентрацией С-реактивного белка в течение года после инфаркта миокарда / О. Л. Барбараш [и др.] // Сердце. – 2013. – Т. 12, № 5. – С. 287–294.
5. Возможности использования N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида как маркера мультифокального атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / О. Л. Барбараш [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 3. – С. 12–18.
6. Воспаление и эндотелиальная дисфункция у пациентов с ОКСбпST / С. А. Бернс [и др.] // Кардиология. – 2015. – № 55 (4). – С. 14–18.
7. Воспалительные реакции у больных инфарктом миокарда с зубцом Q в сочетании с метаболическим синдромом / Т. А. Малькова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2014. – Т. 34, № 2. – С. 50–55.
8. Генетические маркеры неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома / Н. Г. Ложкина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19. – № 10. – С. 19–22.
9. Государственная программа Российской Федерации "Развитие здравоохранения" дата обращения 15 марта 2018 г. (с изм. и доп.) [Электронный

ресурс]. – URL : <https://www.rosminzdrav.ru>

10. Дюжева, Е. В. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди населения разных стран [Электронный ресурс] / Е. В. Дюжева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – URL : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26898> (дата обращения: 06.11.2017).

11. Здоровоохранение в России. 2017 : статистический сборник / Л. И. Агеева [и др.]. – Москва : Росстат, 2017. – 170 с.

12. Значимость мультифокального атеросклероза для модификации шкалы риска отдаленной смертности GRACE у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / М. В. Зыков [и др.] // Атеросклероз. – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 14–20.

13. Изменения неспецифических протеиназ и провоспалительных цитокинов при остром инфаркте миокарда различной степени тяжести / О. В. Солдатова [и др.] // Кардиология. – 2018. – № 58 (3). – С. 5–12.

14. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме / Р. Г. Оганов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 5. – С. 15–19.

15. Ипатов, С. А. Диспансеризация определенных групп взрослого населения : методические рекомендации. / С. А. Ипатов, П. В. Калинина, А. М. Вергазова. – М., 2015. – 111 с.

16. Использование генетических маркеров ишемической болезни сердца в клинической практике: реальность или отдаленная перспектива? / П. А. Шестерня [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19. – № 10. – С. 7–12.

17. Качковский, М. А. Оценка системной воспалительной реакции при остром инфаркте миокарда: современное состояние проблемы / М. А. Качковский, Е. Ю. Рагозина // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 6. – С. 690–697.

18. Клиническое и диагностическое значение копептина и матриксных металлопротеиназ у пациентов с острым коронарным синдромом [Электронный

ресурс] / И. А. Сукманова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – URL : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26907> (дата обращения: 01.12.2017).

19. Комитет экспертов по разработке национальных рекомендаций «Кардиоваскулярная профилактика 2017» под пред. С. А. Бойцова, Н. В. Погосова [Электронный ресурс] // Национальные рекомендации «Кардиоваскулярная профилактика 2017». – URL : [http://scardio.ru/content/Guidelines/project/Proekt\\_Kardiovascular\\_prof\\_2017.pdf](http://scardio.ru/content/Guidelines/project/Proekt_Kardiovascular_prof_2017.pdf).

20. Комплексный подход при оценке информативности в российской популяции генетических маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда и его факторами риска / В. Н. Максимов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 22 (10). – С. 33–41.

21. Копептин и биомаркеры воспаления у пациентов с разными вариантами острого коронарного синдрома / И. А. Сукманова [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – № 6 (4). – С. 44–49.

22. Крикунова, О. В. Сердечные тропонины в практике врача / О. В. Крикунова, Р. В. Висков. – М. : МЕДпресс-информ, 2016. – 240 с.

23. Куликов, В. П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний / В. П. Куликов. – 2-е изд. – М. : Стром, 2011. – 512 с.

24. Кущ, О. В. Организационные технологии повышения качества специализированной медицинской помощи при остром коронарном синдроме (на примере Кемеровской области) / О. В. Кущ, Г. В. Артамонова, Л. С. Барбараш // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2015. – № 23 (5). – С. 39–42.

25. Маркеры неблагоприятного прогноза при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST : монография / Л. С. Барбараш [и др.]. ; под ред. Л. С. Барбараш, О.Л. Барбараш. – Кемерово : Кузбассвузиздат, 2012. – 347 с.

26. Михайлова, З. Д. Уровень и роль биомаркеров в госпитальном периоде острого коронарного синдрома / З. Д. Михайлова, М. А. Шаленкова,

Е. Т. Манюкова // Клиническая Медицина. – 2015. – № 93 (2). – С. 47–52.

27. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST / Н. Г. Ложкина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 9 (125). – С. 25–31.

28. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST / Н. Г. Ложкина [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 8. – С. 28–33.

29. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ / М. А. Руда [и др.]. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (8), Приложение 1. – С. 415–500.

30. Национальные рекомендации РКО. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А. В. Смирнов [и др.] // Нефрология. – 2012. – Т. 16. – № 1. – С. 89–115.

31. Никитина, С. Ю. Здоровоохранение в России 2015 : стат. сб. / С. Ю. Никитина. – М., 2015. – 174 с.

32. Острый коронарный синдром / А. Л. Сыркин [и др.]. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2010. – С. 16–28.

33. Острый коронарный синдром. Возможности диагностики и лечения : монография / Л. А. Бокерия [и др.] ; под ред. Л. А. Бокерия // Москва, 2014. – С. 249–275.

34. Предикторы осложненного течения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST в госпитальном периоде / З. Д. Михайлова [и др.] // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2016. – 15 (2). – С. 104–110.

35. Прилуцкая, Ю. А. Оптимизация инвазивной тактики лечения больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / Ю. А. Прилуцкая, Л. И. Дворецкий // Кардиология. – 2018. – № 58 (1). – С. 5–10.

36. Прогностическая значимость эритропоэтина у пациентов с острым коронарным синдромом / М. В. Мензоров [и др.] // Кардиология. – 2016. – № 56 (9). – С. 15–20.

37. Прогностические факторы у пациентов с ОКСбпST и сопутствующим СД 2 типа по результатам регистра / А. П. Голиков [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – № 89 (3). – С. 65–71.
38. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Российской популяции больных АГ / И. Е. Чазова [и др.] // Кардиология – 2014. – Т. 54, № 10. – С. 4–6.
39. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015 / Рабочая группа ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 3 (131). – С. 9–63.
40. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC / Рабочая группа по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 3 (107). – С. 6–60.
41. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии 2013 / М. Giuseppe [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 1 (105). – С. 7–94.
42. Российский статистический ежегодник 2017 : статистический сборник / А. Е. Суринов [и др.]. – М. : Росстат., 2017 – 686 с.
43. Связь остеоонектина с воспалительными, окислительными и липидными биомаркерами при коронарном атеросклерозе и его осложнениях / Ю. И. Рагино [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – № 4 (17). – С. 20–24.
44. Скворцов, В. В. Тропонины в диагностике инфаркта миокарда / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко // Лаборатория ЛПУ, спецвыпуск. – 2015. – № 6. – С. 15–16.
45. Содержание в крови матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 и биомаркеров коллагена у больных острым трансмуральным инфарктом миокарда, осложненным аневризмой / А. В. Говорин [и др.] // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2015. – № 14 (1). – С. 30–33.

46. Стребкова, Н. А. Современные принципы лечения центрального несахарного диабета у детей и подростков [Электронный ресурс] / Н. А. Стребкова, Е. А. Пигарова // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2012. – № 1. – URL : [http://www.umedp.ru/articles/endokrinologiya/endokrinologiya\\_2012/endo\\_1/sovremennye\\_printsipy\\_lecheniya\\_tsentralnogo\\_nesakharnogo\\_diabeta\\_u\\_detey\\_i\\_podrostkov.html/](http://www.umedp.ru/articles/endokrinologiya/endokrinologiya_2012/endo_1/sovremennye_printsipy_lecheniya_tsentralnogo_nesakharnogo_diabeta_u_detey_i_podrostkov.html/) (дата обращения 29.04.2016).
47. Танана, О. С. Современные лабораторные маркеры диагностики повреждения миокарда и оценки прогноза при остром коронарном синдроме / О. С. Танана, И. А. Сукманова // Цитокины и воспаление. – 2015. – № 14 (2). – С. 17–25.
48. Тепляков, А. Т. Хроническая сердечная недостаточность. Цитокиновая экспрессия, иммунная активация и защита органов-мишеней / А. Т. Тепляков. – Томск : Издательство Томского университета, 2012. – С. 24–54.
49. Третье универсальное определение инфаркта миокарда, русский перевод / Kristian Thygesen [и др.] ; пер. А. англ. Н. А. Кочергин, А. М. Кочергина // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 2 (100), приложение 1. – С. 3–16.
50. Умеренное и тяжелое поражение коронарного русла по шкале SYNTAX как предиктор осложнений госпитального этапа у пациентов с инфарктом миокарда после эндоваскулярного лечения / И. А. Урванцева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 20. – № 3. – С. 89–92.
51. Уровень циркулирующей митохондриальной ДНК как предиктор смертности при остром коронарном синдроме / Н. П. Судаков [и др.] // Европейский журнал медицинских исследований. – 2017. – № 22 (1). – С. 1.
52. Уровни глюкозы крови как маркер прогноза у пациентов с ОКСспST: исследование случай-контроль / В. Каретникова [и др.] // ВМС Эндокринные расстройства. – 2016. – № 16 (1). – С. 31.
53. Федеральная служба государственной статистики. [Электронный ресурс]. – URL : <http://gks.ru/> Дата обращения 11.02.2018.

54. Чистяков, Д. А. АпоА1 и АпоА1-специфичные антитела при сердечно-сосудистой патологии / Д. А. Чистяков, А. Н. Орехов // Лабораторные исследования. – 2016. – № 96 (7). – С. 708–718.
55. Эндогенный эритропоэтин, острая почечная недостаточность и прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом / М. В. Мензоров [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – № 87 (6). – С. 23–28.
56. Эхокардиография в практике кардиолога / Е. В. Резник [и др.] // М., «Практика», 2013. – С. 55–65.
57. Ярмолинская, М. И. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия [Электронный ресурс] / М. И. Ярмолинская, А. С. Молотков, В. М. Денисова // Акуш. и жен. болезн. – 2012. – № 1. – URL : <https://cyberleninka.ru/article/n/matriksnyye-metalloproteinazy-i-ingibitory-klassifikatsiya-mehanizm-deystviya> (дата обращения: 30.04.2016).
58. Ярошно, Н. Н. Особенности различных кардиомаркеров в диагностике острого коронарного синдрома / Н. Н. Ярошно // Атеросклероз. – 2014. – Т. 10. – № 4. – С. 57–61.
59. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension / M. Gysappa [et al.] // European heart Journal, Journal of hypertension. – 2013. – Vol. 31 (7). – P. 1281–1357.
60. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of Dyslipidaemias / A. L. Catapano [et al.] // European heart Journal. – 2016. – Vol. 37 (39). – P. 2999–3058.
61. A novel peptide of endothelin family, 31 amino-acid length endothelin in patients with acute myocardial infarction / M. Oka [et al.] // J. Med. Invest. – 2014. – Vol. 61 (3–4). – P. 298–305.
62. A plan for an early ultrasound-clinical integrated approach in patients with acute heart failure. A proactive comment on the ESC Guidelines on heart failure 2016 / G. Tavazzi [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 245. – P. 207–210.
63. A positive feedback loop between IL-1 $\beta$ , LPS and NAU1 may promote atherosclerosis by enhancing a pro-inflammatory state in monocytes and macrophages / I. Siava [et al.] // Vascul. Pharmacol. – 2018. – Vol. 31. – P. 1537–1891.

64. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction / M. Jaguszawske [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35 (15). – P. 999–1006.
65. Acute heart failure following myocardial infarction: complement activation correlates with the severity of heart failure in patients developing cardiogenic shock / H. L. Orram [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2018. – Vol. 5 (3). – P. 292–301.
66. Adlingar, C. Analysis of ambient influences affecting interleukin-6 secretion in the context of clinical trials of stem cell therapy for myocardial infarction / C. Adlingar // *Clin.Lab.* – 2016. – Vol. 62 (6). – P. 1061–1068.
67. Allanbroak, G. H. J. M. Leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor-1 is regulated in human myocardial infarction but its absence does not effect infarct size in mice / G. H. J. M. Allanbroak [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7 (1). – P. 18039.
68. Analyzing the release of copeptin from the heart in acute myocardial infarction using a transcoronary gradient model [Electronic resource] / J. N. Boackal [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – URL : <https://www.nature.com/articles/srep20812.pdf>.
69. Anhörning, S. Plasma copeptin as a predictor of kidney disease / S. Anhörning, A. Christansson, O. Malandar // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2018. – Vol. – P. 1–9.
70. Anzai, T. Inflammatory mechanisms of cardiovascular remodeling / T. Anzai // *Circ J.* – 2018. – № 82 (3). – P. 629–635.
71. Assessment of myocardial fibrosis by late gadolinium enhancement imaging and biomarkers of collagen metabolism in chronic rheumatic mitral regurgitation / R. Maal [et al.] // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2018. – № 6 (29). – P. 1–5.
72. Association between matrix metalloproteinase 9 C-1562T polymorphism and the risk of coronary artery disease: an update systematic review and meta-analysis / M. M. Zhang [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 9 (10). – P. 9468–9479.
73. Association of serum ADAMTS-7 levels with left ventricular reverse remodeling after ST-elevation myocardial infarction / W. Wu [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* – 2018. – Vol. 23 (1). – P. 15.

74. Associations of tumor necrosis factor alpha receptor type 1 with kidney function decline, cardiovascular events, and mortality risk in persons with coronary artery disease: Data from the Heart and Soul Study / M. Park [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2017. Vol. 263. – P. 68–73.
75. Assessment of the link between endothelin K 198 nSnp, endothelin concentration and acute myocardial infarction in Egyptians / Abdel Rahman MF [et al.] // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. – 2017. – № 44 (1). – P. 132–134.
76. Atherosclerosis and cardiovascular involvement in systemic disease: the role of autoimmunity and inflammation / L. Santoro [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. – 2017. – Vol. 21 (23). – P. 5437–5444.
77. Background and design of the ACCA-AAPCI registry on ST-segment elevation myocardial infarction of the European Society of Cardiology / Y. Zaymar [et al.] // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*. – 2018. – Vol. 42 (16). – P. 3596–3609.
78. Biomarkers identification for acute myocardial infarction detection via weighted gene co-expression network analysis / S. Zhang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96 (47). – P. 8375.
79. Body, R. Cardiac biomarkers in emergency care / R. Body, C. Hendry // *Cardiol Clin*. – 2018. – № 36 (1). – P. 27–36.
80. British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis (BSRBR-RA) and the BSRBR control centre consortium. Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis / A. S. Low [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. – 2017. – Vol. 76 (4). – P. 654–660.
81. Buckley, L. F. Interleukin-1 blockade in cardiovascular diseases: a clinical update / L. F. Buckley, A. Abbate // *Eur. Heart J*. – 2018. – Vol. 39 (22). – P. 2063–2069.
82. Cardiac troponin releases associated with biomarkers of inflammation and ventricular dilatation during critical illness / M. Ostarmann [et al.] // *Shock*. – 2017. – Vol. 47 (6). – P. 702–708.
83. Cardioprotection by an anti-MASP-2 antibody in a murine model of myocardial infarction / J. A. Clark [et al.] // *Open Heart*. – 2018. – № 5 (1). – P. 1–6. –

<https://openheart.bmj.com/content/openhrt/5/1/e000652.full.pdf>

84. Cardiovascular mortality in chest pain patients: comparison of natriureticpeptides with novel biomarkers of cardiovascular stress / S. Sinning [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 32 (12). – P. 1470–1477.

85. Carlsson, A. C. Levels of soluble tumor necrosis factor receptor 1 and 2, gender, and risk of myocardial infarction in Northern Sweden / A. C. Carlsson [et al.] // *J. Atharosclerosis.* – 2018. – Vol. 272. – P. 41–46.

86. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections / B. Muller [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 37 (2). – P. 145–152.

87. Circulating levels of IL-6 receptor and gp130 and long-term clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction / V. N. Ritschal [at al.] // *J. Am. Haart Assoc.* – 2016. – Vol. 5 (6). – P. 1–8.

88. CKD Work Group. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) 2012 clinical practiceguideline for theevaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney International Supplements.* – 2013. – № 3. – P. 1–150.

89. Clinically significant noval biomarkers for prediction of first ever myocardial infarction: the Tromsø Study / T. Wilsgaard [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2015. – Vol. 8 (2). – P. 363–371.

90. Copeptin and peroxiredoxin-4 independently predict mortality in patients with nonspecific complaints presenting to theemergency department / C. H. Neckal [et al.] // *Ecad. Emerg. Med.* – 2015. – Vol. 18 (8). – P. 851–859.

91. Copeptin for theearly rule-out of non-ST-elevation myocardial infarction / K. G. Vargas [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 223. – P. 797–804.

92. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction / T. Kallar [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55 (19). – P. 2096–2106.

93. Copeptin in patients with acute myocardial infarction and newly detected glucose abnormalities – a marker of increased stress suscptibility? A report from theglucose in acutemyocardial infarction cohort / M. I. Smaradottir [et al.] // *Diab. Vass. Dis. Res.* – 2017. – Vol. 14 (2). – P. 69–76.

94. Copeptin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury / X. Q. Dong [et al.] // *J. Trauma*. – 2011. – Vol. 71 (5). – P. 1194–1198.
95. Copeptin levels and kidney function in ADPKD: case-control study / V. Corradi [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2016. – Vol. 86 (9). – P. 147–53.
96. Copeptin predicts coronary artery disease cardiovascular and total mortality / I. Tasavska [et al.] // *Heart*. – 2016. – Vol. 102 (2). – P. 127–32.
97. Copeptin and high-sensitivity cardiac troponin to exclude severe coronary stenosis in patients with chest pain and coronary artery disease / M. Akodad [et al.] // *Am J Emerg Med*. – 2016. – № 34 (3). – P. 493–498.
98. C-terminal provasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker In Acute Myocardial Infarction – Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study / S. Q. Khan [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 15. – P. 2103–2110.
99. Devarakonda. T. Heart disease and relaxin: new actions for an old hormone / T. Devarakonda, F. N. Salloum // *Trends Endocrinol Metab*. – 2018. – Vol. 29 (5). – P. 338–348.
100. Diagnostic and prognostic biomarkers in acute coronary syndrome / P. Kuběna [et al.] // *Vnetr. Lak*. – 2018. – Vol. 63 (12). – P. 935–944.
101. Diagnostic value of copeptin in acute myocardial infarction / M. O. Ay [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2017. – №21 (7). – P. 1576–1582.
102. Diagnostic accuracy of functional, imaging and biochemical tests for patients presenting with chest pain to the emergency department: a systematic review and meta-analysis / M. Iannaccona [et al.] // *Eur. Heart. J. Acute Cardiovasc.Care*. – 2018. – Vol. 1 (1). – P. 3–4.
103. Does plasma copeptin level at admission predict final infarct size in ST-elevation myocardial infarction / A. Alquézar [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2016. – № 219. – P. 326–330.
104. Dungan, H. D. Epoxide hydrolasa 1 (APHX1) hydrolysis epoxyaicosanoids and impairs cardiac recovery after ischemia / H. D. Dungan // *J. Biol. Chem*. – 2018. – Vol. 293 (9). – P. 3281–3292.

105. Early change in invasive measures of microvascular function can predict myocardial recovery following PCI for ST-elevation myocardial infarction / F. Cuculi [et al.] // *Aur.Heart J.* – 2014. – Vol. 35 (29). – P. 1971–80.

106. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with mild elevations of cardiac troponin / S. Corbièra [et al.] // *Clin.Res.Cardiol.* – 2017. – Vol. 106 (6). – P. 457–467.

107. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocelezumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial / O. Klavaland [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (30). – P. 2406–2413.

108. Effect of increased water intake on plasma copeptin in healthy adults / G. Lamataes [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2017. – Vol. 57 (5). – P. 1883–1890.

109. Effect of interleukin-6 inhibition on coronary microvascular and endothelial function in myocardial infarction / A. Holta [et al.] // *Heart.* – 2017. – Vol. 103 (19). – P. 1521–1527.

110. Effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on vascular endothelial growth factor and IL-6 expression in tissue of AMI rats / H. Xu, H. Dong, M. Zhao // *Zhonghua Wai Zhong Bing Ji Jiy Yi Xue.* – 2017. – Vol. 29 (6). – P. 511–514.

111. Effects of ivabradine on endothelial function, aortic properties and ventricular-arterial coupling in chronic systolic heart failure patients / I. Bonadai [et al.] // *Cardiovasc. Ther.* – 2018. – Vol. 36, Iss. 3. – P. e12323

112. Effects of tumor necrosis factor and A-selectin on coronary artery flow / W. B. Leu [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2017. – Vol. 21 (8). – P. 1843–1849.

113. EL-1 family cytokines in cardiovascular disease / S. Pfaelar [et al.] // *Cytokine.* – 2017. – № 30. – P. 1–6.

114. Elevated plasma levels of interleukin-16 in patients with acute myocardial infarction / S. Scharnthanar [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – Vol. 96 (44). – P. 396.

115. Elevated serum tryptase and endothelin in patients with ST segment elevation myocardial infarction: preliminary report / L. Lawecke [et al.] // *Mediators*

Inflamm. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–7.

116. Elevated EL-27 in patients with acute coronary syndromes associated with adverse ventricular remodeling and increased risk of recurrent myocardial infarction and cardiovascular death / H. Grufman [et al.] // *Cytokine*. – 2018. – Vol. 595 (12). – P. 4027–4036.

117. Endothelin B-receptors and sympathetic activation: impact on ventricular arrhythmogenesis during acute myocardial infarction / T. M. Kolattes [et al.] // *Life Sci*. – 2014. – Vol. 118 (2). – P. 281–287.

118. Endothelin-1 mediates intermittent hypoxia-induced inflammatory vascular remodeling through HIF-1 activation / A. Gras [et al.] // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2016. – Vol. 120 (4). – P. 437–43.

119. Endothelial dysfunction mediated by interleukin-18 in patients with ischemic heart disease undergoing coronary artery bypass grafting surgery / S. Jadranko [et al.] // *Med. Hypotheses*. – 2017. – Vol. 104. – P. 20–24.

120. Enlarged size and impaired elastic properties of the ascending aorta are associated with endothelial dysfunction and elevated plasma matrix metalloproteinase-2 level in patients with bicuspid aortic valve / Y. B. Wang [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2018. – Vol. 44 (5). – P. 955–962.

121. ESC Guidelines 2016 – Heart Failure / L. Adrian [et al.] // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2017. – Vol. 142 (15). – P. 1123–1127.

122. Essential cardiac biomarkers in myocardial infarction and heart failure / M. Muallar [et al.] // *Herz*. – 2014. – Vol. 39 (6). – P. 727–39.

123. ET (Endothelin)-1 and ischemic heart disease: a randomization study / S. M. Schooling [et al.] // *Sirc.Ganom Practic.Med.* – 2018. – Vol. 11 (3). – P. 256–264.

124. Falk, M. Biomechanical stress in myocardial infarctions: can endothelin-1 and growth differentiation factor 15 serve as immunohistochemical markers? / M. Falk // *Int. J. Legal Med.* – 2018. – Vol. 132 (2). – P. 509–518.

125. Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals / S. S. Bhandari [et al.] // *Clin Sci (Lond)*. – 2009. – № 116 (3). – P. 257–263.

126. GRACE score among sex risk scoring systems (CADILLAC, PAME, TIME, Dynamic TIME, ZWOLLA) demonstrated the best predictive value for prediction of long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction [Electronic Resource] / S. Lettnarova [et al.] // PloS One. – 2015. – Vol. 10 (163), № 4. – P. 2137–48.

127. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction / S. Q. Khan [et al.] // Eur. Heart. J. – 2015. – Vol. 30 (9). – P. 1057–1065.

128. Guidelines in review: Comparison of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes and the 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / S. P. Prajaan [et al.] // J. Nucl. Cardiol. – 2017. – Vol. 25 (3). – P. 769–776.

129. Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction / X. Zhoy [et al.] // Microbioma. – 2018. – Vol. 6 (1). – P. 66.

130. High plasma levels of endothelin-1 enhance the predictive value of preclinical atherosclerosis for future cerebrovascular and cardiovascular events: a 20-year prospective study / G. Novo [et al.] // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). – 2014. – Vol. 15 (9). – P. 696–701.

131. High-sensitivity troponin and novel biomarkers for the early diagnosis of non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with atrial fibrillation / N. A. Söransan [et al.] // Eur. Heart. J. Acute Cardiovasc. Care. – 2016. – Vol. 5 (6). – P. 419–427.

132. Holm, J. Copeptin release in cardiac surgery – a new biomarker to identify risk patients? / J. Holm // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2018. – Vol. 32 (1). – P. 245–250.

133. Hypomethylation of interleukin-6 promoter is associated with the risk of coronary heart disease / H. P. Zyo [et al.] // Arq. Bras. Cardiol. – 2016. – Vol. 107 (2). – P. 131–136.

134. Hamad, G. M. Clinical relevance of matrix metalloproteinase 9 in patients with acute coronary syndrome / G. M. Hamad, M. F. Fattah // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2015. – Vol. 21 (8). – P. 705–711.
135. Hausch, G. Coronary microembolization and microvascular dysfunction / G. Hausch, A. Skyschally, P. Klaenbongard // *Ent. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 258. – P. 17–23.
136. Identification of microRNAs as potential cellular monocytic biomarkers in the early phase of myocardial infarction: a pilot study / S. M. Parahulava [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7 (1). – P. 15974.
137. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction / T. Raichlin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 54 (1). – P. 60–68.
138. Inhibition of Interleukin-6 receptor in amuren model of myocardial ischemia-reperfusion / M. H. Hartman [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11 (12). – P. 1–11.
139. Injectable hyaluronic acid based microrods provide local micromechanical and biochemical cues to attenuate cardiac fibrosis after myocardial infarction / L. V. La [et al.] // *Biomaterials.* – 2018. – Vol. 169. – P. 11–21.
140. Instrumental value of copeptin in suspected acute myocardial infarction very early after symptom onset / F. Stallona [et al.] // *Eur. Heart. J. Acute Cardiovasc. Care.* – 2016. – Vol. 5 (5). – P. 407–415.
141. Interleukin-1 genotypes modulate the long-term effect of lipoprotein(a) on cardiovascular events: the ioannin study / K. K. Naka [et al.] // *J. Clin. Lipidol.* – 2018. – Vol. 12 (2). – P. 338–347.
142. Interleukin-2/Anti-Interleukin-2 immune complex attenuates cardiac remodeling after myocardial infarction through expansion of regulatory T cells / Z. Zang [et al.] // *J. Immunol. Res.* – 2016. – Vol. 2016 – P. 1–13.
143. Interleukin-6 and the risk of adverse outcomes in patients after an acute coronary syndrome: observations from the SOLID-TIMI 52 (Stabilization of Plaque Using Darapladib – Thrombolysis in Myocardial Infarction 52) Trial / C. L. Fanola [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – № 6 (10). – P. 1–18.

144. Intra-cardiac release of extracellular vesicles shapes inflammation following myocardial infarction / X. Loyer [et al.] // *Circ. Res.* – 2018. – Vol. 123 (1). – P. 100–106.
145. Kolattes, T. M. Ventricular tachyarrhythmias during acute myocardial infarction: the role of endothelin-1 / T. M. Kolattes // *Life Sci.* – 2014. – Vol. 118 (2). – P. 136–40.
146. Lawandowske, K. C. Potential clinical utility of copeptin (C-terminal provasopressin) measurements in clinical medicine/ K. C. Lawandowske, G. Brabant // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2016. – Vol. 124 (3). – P. 173–177.
147. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and coronary heart disease / A. Sofogianni [at al.] // *Surr. Pharm. Das.* – 2018. – Vol. 471. – P. 32–45.
148. Matrix Metalloproteinases MMP-1 and MMP-9 and their inhibitor TIMP-1 as markers of dilated cardiomyopathy in patients of different age / I. B. Antonov [et al.] // *Bull Exp Biol Med.* – 2018. – T. 164, № 4. – P. 550–553
149. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PREDA (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study / J. L. Januzzi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50 (7). – P. 607–613.
150. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial / A. Maasal [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55 (19). – P. 2062–2076.
151. Molecular imaging of cardiac remodeling after myocardial infarction / D. Curly [et al.] // *Basic. Res. Cardiol.* – 2018. – Vol. 113 (2). – P. 10.
152. Moreare, M. L. Interleukin-6 "Trans-Signaling" and ischemic vascular disease: the important role of soluble gp130 / M. L. Moreare, A. Passaro, G. Zuleane // *Mediators Inflamm.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–6.
153. Mouton, A. J. Myocardial infarction remodeling that progresses to heart failure: a signaling misunderstanding / A. J. Mouton, O. J. Revara, M. L. Lendsay // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2018. – Vol. 315 (1) – P. 71–79.
154. Multimarker risk stratification in patients with acute myocardial infarction /

M. L. O'Donoghua [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5 (5). – P. 1–28.

155. Myocardial ischemia-reperfusion enhances transcriptional expression of endothelin-1 and vasoconstrictor ATB receptors via the proteinkinase MAK-ARK1/2 signaling path way in rat / G. F. Skovstad [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12 (3). – P. 1–18.

156. Myocardial protection of remote ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction / N. Wang [et al.] // *Baijing Da Xya Xya Bao Yi Xya Ban.* – 2014. – Vol. 46 (6). – P. 838–43.

157. Naer, N. Correlations of GDF-15 with sST2, MMP, and worsening functional capacity in idiopathic dilated cardiomyopathy: can we gain new insights into the pathophysiology? / N. Naer, A. Gongora // *J. Circ. Biomark.* – 2018. – Vol. 19. – P. 7.

158. Necessity of hospitalization and stress testing in low risk chest pain patients / N. Bari [et al.] // *Am J Amarg Med.* – 2017. – № 35 (2). – P. 274–280.

159. Necroptosis in cardiovascular disease – a new therapeutic target / K. Gupta [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2018. – Vol. 118. – P. 26–35.

160. Neutrophil-to-lymphocyteratio and its relation with markers of inflammation and myocardial necrosis in patients with acytec coronary syndrome / A. Tahto [et al.] // *Med. Arch.* – 2017. – Vol. 71 (5). – P. 312–315.

161. New secretory peptide of natriuretic peptidefamily, osteocrin, suppresses theprogression of congestiveheart failureafter myocardial infarction / T. Meyazake [et al.] // *Circ. Res.* – 2018. – Vol. 122 (5). – P. 742–751.

162. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction / J. Wang [et al.] // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2017. – Vol. 14 (2). – P. 135–150.

163. Novel biomarkers of heart failure / A. Savis-Radojavis [et al.] // *Adv. Clin. Chem.* – 2017. – Vol. 79. – P. 93–152.

164. Novel biomarkers predicting cardiac function after acute myocardial infarction / H. J. Faistritzar [et al.] // *Br. Med. Bull.* – 2016. – Vol. 119 (1). – P. 63–74.

165. Nucleolin mediated pro-angiogenic role of Hydroxysafflor Yellow A in ischemic cardiac dysfunction: post-transcriptional ragulation of VAGF-A and MMP-9

/ J. Zoy [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2018. – Vol. 22 (5). – P. 2692–2705.

166. Overexpression of prostaglandin A2, AP4 receptor improves cardiac function after myocardial infarction / T. D. Bryson [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2018. – № 118. – P. 1–12.

167. Padmanabhan, A. Plasma microRNA clusters in human left ventricular remodeling: biomarker and discovery platform / A. Padmanabhan, S. M. Haldar // Circ. Heart Fail. – 2018. – Vol. 11 (2). – P. 1–3.

168. Plasma big endothelin-1 levels at admission and future cardiovascular outcomes: a cohort study in patients with stable coronary artery disease / B. Y. Zhoy [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 230. – P. 76–79.

169. Plasma glial fibrillary acidic protein, copeptin, and matrix metalloproteinase-9 concentrations among west african stroke subjects compared with stroke-free controls / F. S. Sarfo [et al.] // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2018. – Vol. 27 (3). – P. 633–644.

170. Plasma N-terminal B-Type natriuretic peptide as an indicator of long-term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma midregional pro-atrial natriuretic peptide: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) study / S. Q. Khan [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 1857–1864.

171. Ponikowski, P. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A. A. Voors // Russ. J. Cardiol. – 2017. – № 1 (141). – P. 7–81.

172. Predictors of left ventricular remodeling after myocardial infarction in patients with apical infarct related coronary artery after percutaneous coronary intervention (from the post-myocardial infarction remodeling prevention therapy [PROMPT] Trial) / L. Garbar [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2018. – Vol. 121 (11). – P. 1293–1298.

173. Preliminary study of beta-blocker therapy on modulation of interleukin-33/ST2 signaling during ventricular remodeling after acute myocardial infarction / J. Xia [et al.] // Cardiol. J. – 2017. – Vol. 24 (2). – P. 188–194.

174. Prognostic performance of serial in-hospital measurements of copeptin and multiple novel biomarkers among patients with worsening heart failure: results from the MOLITOR study / A. Tahirovic [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2018. – Vol. 5 (2). – P. 288–296.

175. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin levels taken on admission and discharge in non-ST-elevation myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II study / O. S. Dhillon [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56 (2). – P. 125–33.

176. Prognostic Value of undetectable hs troponin T in suspected acute coronary syndrome / M. Vafaia [et al.] // *Am. J. Med.* – 2016. – Vol. 129 (3). – P. 274–282.

177. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with acute myocardial infarction. Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study / S. Q. Khan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiology.* – 2007. – Vol. 49. – P. 1525–1532.

178. Prognostic Value of Copeptin in Chronic Kidney Disease: From General population to end-stage renal disease / A. Golambeawska [et al.] // *Curr. Protein Pept. Sci.* – 2017. – Vol. 18 (12). – P. 1232–1243.

179. Peri-interventional endothelin-a receptor blockade improves long-term outcome in patients with ST-elevation acute myocardial infarction / C. Adlbrecht [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2014. – № 112 (1). – P. 176–82.

180. Relationship between serum endothelin-1 level and spontaneous reperfusion in patients with acute myocardial infarction / K. O. Keleckasmaz [et al.] // *Coron. Artery. Dis.* – 2015. – Vol. 26 (1). – P. 37–41.

181. Relationship between site of myocardial infarction, left ventricular function and cytokine levels in patients undergoing coronary artery surgery / E. Keres [et al.] // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2016. – Vol. 27 (5). – P. 299–306.

182. Release of mitochondrial DNA correlates with peak inflammatory cytokines in patients with acute myocardial infarction / C. Qen [et al.] // *Anatol. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 17 (3). – P. 224–228.

183. Renocardiovascular biomarkers: from the perspective of managing chronic kidney disease and cardiovascular disease / S. Neezuma [et al.] // *Front Cardiovasc.*

Med. – 2017. – № 4. – P. 10.

184. Role of the endothelin system in sexual dimorphism in cardiovascular and renal diseases / A. Y. Gohar [et al.] // *Life Sci.* – 2016. – Vol. 159. – P. 20–29.

185. Rapidly rule out acute myocardial infarction by combining copeptin and heart-type fatty acid-binding protein with cardiac troponin / L. H. Jacobs [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2015. – Vol. 52 (Pt 5). – P. 550–561.

186. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) concentration is independently associated with mortality in patients with acute coronary syndrome / S. H. Nymo [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 262. – P. 79–84.

187. Severe depressive symptoms are associated with elevated endothelin-1 in younger patients with acute coronary syndrome / L. Yammina [et al.] // *J. Psychosom. Res.* – 2014. – Vol. 77 (5). – P. 430–434.

188. Severe mitral regurgitation is associated with increased copeptin levels in heart failure with reduced ejection fraction / A. Kilicgadic [et al.] // *Kardeol Pol.* – 2017. – 75 (12). – P. 1307–1314.

189. Short term doxycycline treatment induces sustained improvement in myocardial infarction border zone contractility / K. Spaulding [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13 (2). – P. 1–17.

190. Short-term mortality risk in emergency department acute heart failure / W. F. Peacock [et al.] // *Acad. Emerg. Med.* – 2015. – 18 (9). – P. 947–958.

191. Single and multiple cardiovascular biomarkers in subjects without a previous cardiovascular event / M. Paraak [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2017. – Vol. 24 (15). – P. 1648–1659.

192. Stress hormones predict cerebrovascular re-events after transient ischemic attacks / M. Katan [et al.] // *Neurology.* – 2016. – Vol. 76 (6). – P. 563–566.

193. Szakaly, Y. A Review of interleukin-1 in heart disease: where do we stand today? / Y. Szakaly, Y. Arbal // *Cardiol. Ther.* – 2018. – Vol. 7 (1). – P. 25–44.

194. Task force for the 2016 guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Main messages for primary care from the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / M. F. Peapole [et al.] // *Eur. J.*

Gen. Pract. – 2018. – Vol. 24 (1). – P. 51–56.

195. Thalin, J. Early rule-out of acute coronary syndrome using undetectable levels of high sensitivity troponin T / J. Thalin, O. Malandar, B. Öhlin // Eur. Heart. J. Acute Cardiovasc. Care. – 2015. – № 4 (5). – P. 403–409.

196. The impact of different doses of atorvastatin on plasma endothelin and platelet function in acute ST-segment elevation myocardial infarction after emergency percutaneous coronary intervention / X. R. Xu [et al.] // Zhonghua Nai Ka Za Zhi. – 2016. – Vol. 55 (12). – P. 932–936.

197. The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia / M. D. de Kruif [et al.] // Intensive Care Med. – 2008. – Vol. 34 (3). – P. 518–522.

198. The new 2017 European society of cardiology (ESC) guidelines: important changes for introduction into clinical practice / V. V. Fomin [et al.] // Tar. Arkh. – 2017. – Vol. 89 (12). – P. 4–9.

199. The potential of optimizing prehospital triage of patients with suspected acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T and copeptin / S. Stangaard [et al.] // Biomarkers. – 2017. – Vol. 22 (3-4). – P. 351–360.

200. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes / J. A. de Lemos [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345 (14). – P. 1014–1021.

201. The risk of cardiovascular events in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors versus phototherapy: an observational cohort study / J. J. Wu [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2018. – Vol. 79 (1). – P. 60–68.

202. The rs2228145 polymorphism in the interleukin-6 receptor and its association with long-term prognosis after myocardial infarction in a pilot study / A. Szpakowicz [et al.] // Arsh. Med. Sci. – 2017. – Vol. 13 (1). – P. 93–99.

203. The significance of circulating endothelin-1 as a predictor of coronary artery disease status and clinical outcomes following coronary artery catheterization / F. Mayyas [et al.] // Cardiovasc. Pathol. – 2015. – Vol. 24 (1). – P. 19–25.

204. The value of gammaglutamyltransferasa in predicting myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome / A. Valjavac [et al.] // *Future Cardiol.* – 2018. – Vol. 14 (1). – P. 37–45.
205. TheMMP-9 -1562 C/Tpolymorphism in the presence of metabolic syndromeincreases the risk of clinical events in patients with coronary artery disease / T. B. Opstad [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (9). – P. 106–816.
206. Thiala, H. Acute myocardial infarction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction : ESC guidelines 2017 / H. Thiala, S. Dasch, S. da Waha // *Harz.* – 2017. – Vol. 42 (8). – P. 728–738.
207. The copeptin response after physical activity is not associated with cardiac biomarker sore symptomatic coronary artery disease: The North Sea Race Endurance Exercise Study (NEEDED) 2013 / K. M. Aakre [et al.] // *Clin Biochem.* – 2018. – № 52. – P. 8–12.
208. Treatment of hypertension: TheASH/ASC guidelines recommendations / C. Cuspidi [et al.] // *Pharmacol. Ras.* – 2018. – Vol. 128. – P. 315–321.
209. Troponin as ischemic biomarker as related with all threeechocardiographic risk factors for sudden death in hypertrophic cardiomyopathy (ASC Guidelines 2014) / P. Hellengar [et al.] // *Cardiovasc. Ultrasound.* – 2017. – Vol. 15 (1). – P. 24.
210. Transcription factor PAX1 modulates extracellular matrix turnover through regulation of MMP-9 expression / A. Jurado Acosta [et al.] // *Cell Tissue Res.* – 2017. – Vol. 367 (2). – P. 369–385.
211. Transletional overview of cytokineinhibition in acute myocardial infarction and chronic heart failure / M. H. T. Hartman [et al.] // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2018. – Vol. 28 (6). – P. 369–379.
212. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and hypoxia-induced secretometherapy for myocardial repair / K. Salvasandran [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2018. – Vol. 105 (3). – P. 715–723.
213. Use of copeptin in emergency patients with cardiacchief complaints / J. Saarla [et al.] // *Eur. Heart. J. Acutecardiovasc. Care.* – 2015. – Vol. 4 (5). – P. 393–402.
214. 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 / M. M. Kep [et al.] // *J. Eval. Clin. Pract.* – 2018. – Vol. 24 (1). – P. 31–41.

215. Van Camp, G. Summary of 2017 ESC guidelines on valvular heart disease, peripheral artery disease, STEMI and on dual antiplatelet therapy / G. Van Camp // *Acta Cardiol.* – 2017. – Vol. 11. – P. 1–7.

216. Van Tassall, B. W. Interleukin-1 blockade in recently decompensated systolic heart failure: results from RADHART (Recently Decompensated Heart Failure Anakinra Response Trial) / B. W. Van Tassall // *Circ. Heart Fail.* – 2017. – Vol. 10 (11). – P. 1–11.

217. van Yngarn-Starnborg, S. N. I. Extracellular matrix metalloproteinase inducer AMMPRIN (CD147) in cardiovascular disease / S. N. I. van Yngarn-Starnborg, A. Zarnacka, P. Saizar // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19 (2). – P. 507.

218. Yang, T. C. L5-LDL from ST-elevation myocardial infarction patients induces IL-1 $\beta$  production via LOX-1 and NLRP3 inflammasome activation in macrophages / T. C. Yang, P. Y. Chang, S. C. Ly // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2017. – Vol. 312 (2). – P. 265–274.

219. Zhy, R. Interleukin-37 and dendritic cells treated with interleukin-37 plus troponin I ameliorate cardiac remodeling after myocardial infarction / R. Zhy [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5 (12). – P. 1–28.

220. Activin A inhibition attenuates sympathetic neural remodeling following myocardial infarction in rats / J. Hu [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2018. – Vol. 17 (4). – P. 5074–5080.

221. Apstain, S. A. Persistent inflammation, stem cell-induced systemic anti-inflammatory effects, and need for repeated stem cell injections: critical concepts influencing optimal stem cell strategies for treating acute myocardial infarction and heart failure / S. A. Apstain, M. J. Lipinski, D. Lugar // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018. – № 7 (4). – P. 1–4.

222. Asmaaili Pourfarhangi, K. Construction of scaffolds composed of cellular cardiac extracellular matrix for myocardial tissue engineering /

K. Asmaaili Pourfarhangi // *Biologicals*. – 2018. – Vol. 33 (13). – P. 3539–3547.

223. Effects of left ventricular assist device support on biomarkers of cardiovascular stress, fibrosis, fluid homeostasis, inflammation, and renal injury / T. Ahmad [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2015. – № 3 (1). – P. 30–39.

224. Effects of endothelin A receptor blockade in patients with ST-elevation acute coronary syndrome arrhythmologic substudy / C. Adlbrecht [et al.] // *Life Sci.* – 2014. – № 24, 118 (2). – P. 430–434.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 2.1 – Дизайн исследования. . . . . С. 42
2. Рисунок 2.2 – Распространенность сопутствующей патологии в группе пациентов с инфарктом миокарда. . . . . С. 47
3. Рисунок 2.3 – Распределение пациентов по степени атеросклеротического поражения коронарного русла в группах ИМ и НС по результатам экстренной КАГ, п. . . . . С. 52
4. Рисунок 3.1 – Частота повышения уровня традиционных маркеров повреждения и копептина у пациентов с ИМ в различные сроки госпитального периода, п. . . . . С. 69
5. Рисунок 3.2 – Распределение пациентов группы ОИМ в зависимости от степени ОСН по Killip, п. . . . . С. 90
6. Рисунок 3.3 – Уровень копептина у пациентов с ИМ в зависимости от наличия ОСН в анамнезе, М. . . . . С. 90
7. Рисунок 3.4 – График ROC-кривой для модели оценки повреждения миокарда с помощью копептина при поступлении (копептин\_1). . . . . С. 93
8. Рисунок 3.5 – График ROC-кривой для модели оценки повреждения миокарда с помощью копептина через 6 часов госпитализации (копептин\_2). . . . . С. 94
9. Рисунок 3.6 – График ROC-кривой для модели оценки повреждения миокарда с помощью копептина на 6-е сутки госпитализации (копептин\_3). . . . . С. 95
10. Рисунок 3.7 – График ROC-кривой для модели оценки повреждения миокарда с помощью ММП1 при поступлении (ММП\_1\_1). . . . . С. 96
11. Рисунок 3.8 – График ROC-кривой для модели оценки повреждения миокарда с помощью ММП2 через 6 часов госпитализации (ММП\_2\_2). . . . . С. 97

12. Рисунок 3.9 – График ROC-кривой для модели прогнозирования ОСН у пациентов с ОИМ с помощью копептинапри поступлении (копептин\_1). . . . . С. 99
13. Рисунок 3.10 – График ROC-кривой для модели прогнозирования ОСН у пациентов с ОИМ с помощью ММП7 при поступлении (ММП\_7\_1). . . . . С. 101
14. Таблица 2.1 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с ОИМ. . . . . С. 44
15. Таблица 2.2 – Тактика ведения пациентов в группе ОИМ, n (%). . . С. 45
16. Таблица 2.3 – Ангиографическая картина коронарного русла у пациентов первой группы среди пациентов с примененной КАГ(n = 82), n (%). . . . . С. 45
17. Таблица 2.4 – Осложнения, зарегистрированные у пациентов группы с инфарктом миокарда. . . . . С. 46
18. Таблица 2.5 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с нестабильной стенокардией;  $M \pm m$ , n (%). . . . . С. 48
19. Таблица 2.6 – Ангиографическая картина коронарного атеросклероза в группе пациентов с нестабильной стенокардией, n (%). . . . . С. 49
20. Таблица 2.7 – Структура чрескожных коронарных вмешательств в группе с НС. . . . . С. 49
21. Таблица 2.8 – Сопутствующая патология у пациентов второй группы, n (%). . . . . С. 50
22. Таблица 2.9 – Клинико-anamнестические данные пациентов первой и второй групп,  $M \pm m$ , n (%). . . . . С. 51
23. Таблица 2.10 – Клинико-биохимические показатели пациентов первой и второй групп,  $M \pm m$ . . . . . С. 53
24. Таблица 2.11 – Морфофункциональные параметры сердца пациентов первой и второй групп,  $M \pm m$ . . . . . С. 54
25. Таблица 2.12 – Терапия пациентов первой и второй групп на

- догоспитальном этапе, n (%). . . . . С. 54
26. Таблица 2.13 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов группы контроля,  $M \pm m$ , n (%). . . . . С. 56
27. Таблица 2.14 – Морфофункциональные параметры пациентов группы контроля,  $M \pm m$ . . . . . С. 56
28. Таблица 2.15 – Референтные диапазоны биохимических показателей периферической крови клинико-диагностической лаборатории КГБУЗ АККД. . . . . С. 60
29. Таблица 2.16 – Референтные диапазоны показателей сыворотки крови, определяемых в иммунологической лаборатории КГБУЗ ДЦАК. . . . . С. 61
30. Таблица 3.1 – Динамика концентрации традиционных маркеров повреждения миокарда и копептина у пациентов исследуемых групп,  $M \pm m$ . . . . . С. 67
31. Таблица 3.2 – Динамика концентрации МВ КФК, тропонина I и копептина у пациентов с инфарктом миокарда в течение госпитального периода,  $M \pm m$ . . . . . С. 68
32. Таблица 3.3 – Корреляционные связи копептина с маркерами некроза миокарда у пациентов группы ИМ. . . . . С. 69
33. Таблица 3.4 – Динамика концентрации матриксных металлопротеиназ у пациентов с ИМ и НС в течение госпитального периода,  $M \pm m$ . . . . . С. 71
34. Таблица 3.5 – Корреляционные связи копептина с изученными матриксными металлопротеиназами и у пациентов группы ИМ. . . . С. 72
35. Таблица 3.6 – Динамика концентрации биомаркеров воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов трех групп в течение госпитального периода,  $M \pm m$ . . . . . С. 74
36. Таблица 3.7 – Корреляционные связи копептина с изученными лабораторными показателями у пациентов группы ИМ. . . . . С. 75
37. Таблица 3.8 – Корреляционные связи ММП1, ММП7 с изученными

- лабораторными показателями у пациентов с ИМ. . . . . С. 76
38. Таблица 3.9 – Корреляционные связи ТИМП1 с лабораторными, клиническими и морфофункциональными показателями у пациентов с ИМ. . . . . С. 77
39. Таблица 3.10 – Уровень копептина у пациентов первой группы в зависимости от наличия ИБС в анамнезе,  $M \pm m$ . . . . . С. 78
40. Таблица 3.11 – Уровень копептина у пациентов первой группы в зависимости от наличия АГ,  $M \pm m$ . . . . . С. 78
41. Таблица 3.12 – Уровень копептина у пациентов группы инфаркта миокарда в зависимости от отягощенной наследственности,  $M \pm m$ . С. 79
42. Таблица 3.13 – Уровень копептина у пациентов группы инфаркта миокарда в зависимости от ФВ,  $M \pm m$ . . . . . С. 79
43. Таблица 3.14 – Уровень копептина у пациентов группы инфаркта миокарда в зависимости от наличия ХБП в анамнезе,  $M \pm m$ . . . . . С. 80
44. Таблица 3.15 – Уровень копептина у пациентов ИМ в зависимости от степени выраженности коронарного атеросклероза,  $M \pm m$ . . . . . С. 80
45. Таблица 3.16 – Уровень матриксных металлопротеиназ у пациентов с ИМ в зависимости от наличия анамнеза ИБС,  $M \pm m$ . . . . . С. 81
46. Таблица 3.17 – Уровень матриксных металлопротеиназ у пациентов с ИМ в зависимости от наличия АГ в анамнезе,  $M \pm m$ . . . . . С. 82
47. Таблица 3.18 – Уровень матриксных металлопротеиназ у пациентов с ИМ в зависимости от наличия ХБП в анамнезе,  $M \pm m$ . . . . . С. 83
48. Таблица 3.19 – Уровень матриксных металлопротеиназ у пациентов с ИМ в зависимости от ФВ ЛЖ,  $M \pm m$ . . . . . С. 84
49. Таблица 3.20 – Уровень матриксных металлопротеиназ у пациентов с ИМ в зависимости от степени атеросклеротического поражения коронарных артерий,  $M \pm m$ . . . . . С. 85
50. Таблица 3.21 – Матриксные металлопротеиназы у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от наличия отягощенной наследственности по ССЗ,  $M \pm m$ . . . . . С. 86

51. Таблица 3.22 – Уровни матриксных металлопротеиназ у пациентов с ИМ в зависимости от наличия ОСН,  $M \pm m$ . . . . . С. 91
52. Таблица 3.23 – Оценка адекватности модели ROC-анализа для оценки повреждения миокарда с помощью копептина при поступлении (копептин\_1). . . . . С. 92
53. Таблица 3.24 – Оценка адекватности модели ROC-анализа для оценки повреждения миокарда с помощью копептина через 6 часов (копептин\_2). . . . . С. 93
54. Таблица 3.25 – Оценка адекватности модели ROC-анализа для оценки повреждения миокарда с помощью копептина через 6 часов (копептин\_3). . . . . С. 94
55. Таблица 3.26 – Оценка адекватности модели ROC-анализа для оценки повреждения миокарда с ММП1 при поступлении (ММП\_1\_1). . . . . С. 97
56. Таблица 3.27 – Оценка адекватности модели ROC-анализа модели прогнозирования ОСН у пациентов с ОИМ с помощью копептина при поступлении (копептин\_1). . . . . С. 98
57. Таблица 3.28 – Оценка адекватности модели ROC-анализа модели прогнозирования ОСН у пациентов с ОИМ с помощью ММП7 при поступлении (ММП\_7\_1). . . . . С. 100