

На правах рукописи

Танана Ольга Сергеевна

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

14.01.05 – кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Барнаул)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Сукманова Ирина Александровна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, доцент

**Кореннова Ольга Юрьевна**

(Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический кардиологический диспансер», заместитель главного врача по поликлиническому разделу работы)

доктор медицинских наук, профессор

**Марков Валентин Алексеевич**

(Сибирский государственный медицинский университет, профессор кафедры кардиологии, г. Томск)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.02 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, тел. (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, <http://www.ngmu.ru/dissertation/443>)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

**В. П. Дробышева**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность избранной темы.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются ведущей причиной смертности во всем мире и приносят ежегодно 17,3 млн смертей [Агеева Л. И., 2017]. 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 [Бокерия Л. А., 2014]. Прогноз больных, госпитализированных с подозрением на ОКС, в высокой степени определяется тем, насколько своевременно поставлен диагноз и начато адекватное лечение [Дюжева Е. В., 2017]. В литературе имеются данные, подтверждающие, что определение сразу нескольких нейrogормонов может повысить прогностическую значимость тестов, но их оптимальная комбинация для диагностики и лечения ИМ до сих пор не установлена [Бражник В. А., Затейщиков Д. А., 2016]. Наиболее перспективным для внедрения в ближайшем будущем в широкую клиническую практику нейrogормоном является копептин, представляющий собой С-концевой фрагмент предшественник аргинин-вазопрессина (АВП) и матриксные металлопротеиназы (ММП) [Михайлова З. Д., 2015, Рагино Ю. И., 2014, Говорин А. В., 2015].

Согласно результатам ряда исследований, копептин является независимым от традиционных факторов риска, предиктором смерти и развития сердечной недостаточности [Kilicgadik A., 2017]. 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 его роли в патогенезе заболевания, уточнения сроков для оценки [Akodad M., 2016]. Известно, что ММП участвуют в процессах развития воспаления и миокардиального фиброза [Maal R., 2018]. Определение значения и возможности использования различных представителей семейства ММП у пациентов с ОКС требуют дальнейшего изучения [Mouton A. J., 2018]. Несмотря на то, что доказана связь копептина и ММП с неблагоприятным прогнозом и смертностью от ОКС, необходимо дальнейшее изучение диагностической значимости данных

маркеров в оценке повреждения миокарда и прогнозировании развития ОН для улучшения качества оказания помощи данной категории больных на различных этапах [Akodad M., 2016; Alquézar A., 2016; Dong X. Q., 2011].

**Степень разработанности темы диссертации.** Впервые в 2007 г. S. Q. Khan и соавт. предложили определять концентрацию копептина, гликопептида из 39 аминокислот, являющегося стабильным С-концевым фрагментом предшественником аргинин-вазопрессина (АВП) [Khan S. Q., 2007].

В 2010 году в исследовании LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II оценивалась прогностическая значимость копептина по сравнению с NTproBNP у 980 больных ИМ с подъемом или без подъема сегмента ST [Dhillon O. S., 2010]. 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 [Dhillon O. S., 2010]. По другим данным, у больных с подозрением на ИМ определение уровня копептина может позволить исключить этот диагноз уже в ранние сроки, особенно в сочетании с отрицательным тестом на тропонин Т (Reichlin et al., JACC, 2009; Keller et al. JACC, 2010, Giannitsis et al. Clin Chem 2011), VIC-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).

**Цель исследования.** Оценить клиническое значение копептина и ММП у мужчин с острым коронарным синдромом.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить динамику концентрации копептина у мужчин с ИМ и НС в разные сроки заболевания (при поступлении, через 6 часов и на 6-е сутки госпитализации) и определить его взаимосвязь с традиционными маркерами повреждения миокарда и внутрисосудистого воспаления (ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ФНО $\alpha$ , ЭТ1, СРБ).

2. Определить связь уровня копептина с клинико-anamнестическими показателями и степенью выраженности коронарного атеросклероза у пациентов с ИМ.

3. Изучить динамику концентрации ММП1, ММП2, ММП7, ММП9 и ТИМП1 у мужчин с ИМ и НС в разные сроки заболевания в сопоставлении с клинико-anamnestическими параметрами, уровнем ФВ, наличием ХБП, степенью выраженности коронарного атеросклероза.

4. Оценить возможность использования копептина и ММП для диагностики повреждения миокарда и прогнозирования развития ОСН 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 ИМ при поступлении и на 6-е сутки госпитализации определяется чаще, чем повышение уровня тропонина I.

Впервые определено, что концентрация копептина не зависит от наличия АГ, наследственности, отягощенной по ССЗ, анамнеза ИБС 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 ОСН у пациентов с ИМ.

Впервые выявлено, что у пациентов с ИМ концентрация ММП1, ММП2, ММП7 и ТИМП1 выше, чем у пациентов с НС; а у пациентов с ХБП и многососудистым поражением коронарных артерий уровень ММП1, ММП7, ММП9 и ТИМП1 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 ОКС, 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 ОН 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 ИМ 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, провоспалительных маркеров эндотелиальной дисфункции и маркеров некроза миокарда у пациентов с различными типами ОКС. Объект исследования – пациент мужского пола с ОКС.

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

1. Концентрация копептина у пациентов с ИМ выше, чем при НС при поступлении, через 6 часов и на 6-е сутки госпитализации, не различается в зависимости от наличия анамнеза ИБС, отягощенной наследственности, АГ, степени выраженности коронарного атеросклероза и связана с традиционными маркерами повреждения миокарда и внутрисосудистого воспаления.

2. У пациентов с ИМ концентрация ММП1 и ММП7 при поступлении, ММП2, ММП7 и ТИМП1 – через 6 часов, ММП7 – на 6-е сутки госпитализации выше, чем при НС, при этом показатели ММП1, ММП7, ММП9 выше при наличии ХБП, ММП2 при ФВ менее 50 %, ММП1, ММП7, ММП9 и ТИМП1 – 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 ИМ; уровень копептина более 1,9 пг/мл может быть использован как маркер прогнозирования развития ОСН при ИМ 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), на краевой кардиологической конференции «Ишемическая болезнь сердца. Новые песни о старом» (Барнаул, 2018), на краевой фармацевтической конференции «Современная диагностика и лечение ОКС» (Барнаул, 2018), на 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 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.** Автором работы лично проведены разработка дизайна исследования, сбор материала, курирование пациентов-участников исследования в течение запланированного срока. Также проведены анализ и статистическая обработка материалов, интерпретированы 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 проведены также непосредственно ее автором.

## **ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Настоящее исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practices), на включение больных в исследование получено добровольное информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Алтайского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В исследование включено 152 пациента (мужчины), поступивших в Алтайский краевой кардиологический диспансер с ОКС 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. Первую группу пациентов составили

больные с ИМ в возрасте от 35 до 79 лет, средний возраст составил  $(59,6 \pm 1,0)$  лет. Во вторую группу вошли пациенты с нестабильной стенокардией 68 (44,7 %), средний возраст  $(61,4 \pm 1,2)$  год. Группу контроля составили 20 пациентов в возрасте от 41 до 78 лет, без ИБС, средний возраст –  $(57,5 \pm 3,3)$  лет (см. рисунок 1).

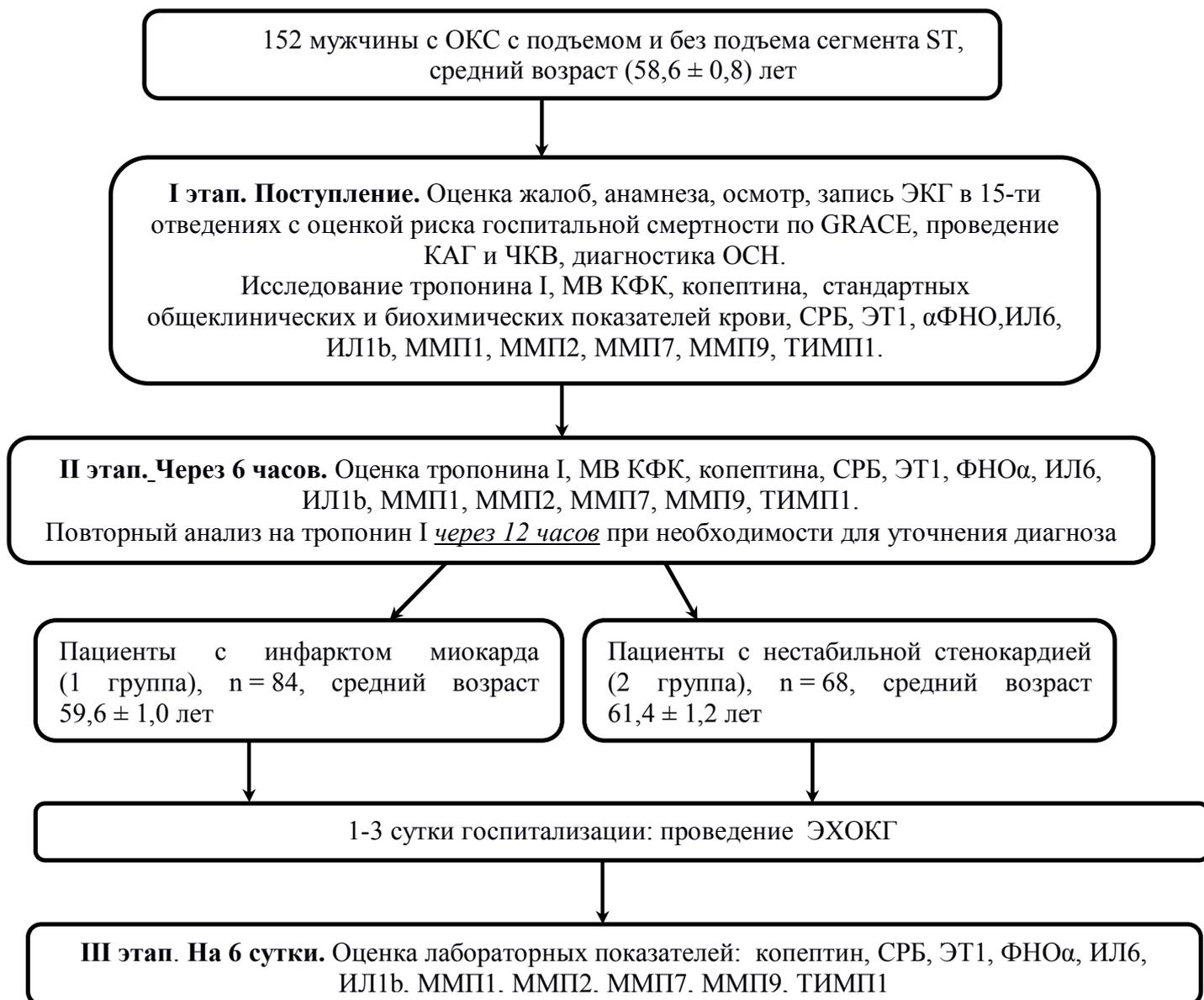


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения: клинические и/или электрокардиографические признаки ОКС, мужской пол, возраст старше 18 лет, но моложе 80 лет, начало симптомов не позднее, чем за 1 час до госпитализации, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения:

возраст старше 80 и моложе 18 лет; женский пол; клинически значимая тяжелая сопутствующая патология в стадии обострения (ХОБЛ, почечная, печеночная недостаточность, аутоиммунные заболевания, психические заболевания); прием ГКС, цитостатической, иммуномодулирующей терапии; известный активный онкологический и/или воспалительный процесс.

Всем пациентам назначалась комбинированная дезагрегантная терапия, статины, часть пациентов получала антикоагулянты, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (или сартаны), бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция согласно современным рекомендациям и стандартам.

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

Определение высокочувствительного тропонина I (количественно) проводилось иммунохемифлюорисцентным методом, диагностическая кардио-панель Triage Meter Plus. Кат.№97000HS. ММП1, ММП2, ММП7 определялись методом ИФА наборами Quantikine RendD Systems. ММП9, ТИМП1 определялись наборами Platinum ELISA фирмы eBioscience методом конкурентного ИФА. Интерлейкины 1b, 6, альфа-ФНО определялись методом конкурентного ИФА наборами ELISA фирмы Bender Medsystems, эндотелин-1 исследовался набором Biomedica Mediziprodukte GmbH end Co KG ИФА методом. Для определения копептина в сыворотке крови использовали систему Soriptin (Human) EIA, Phoenix Pharmaceuticals, Inc, США (Кат. № EK-065-32).

Инструментальное обследование включало запись ЭКГ, ЭХОКГ, селективной КАГ, части пациентов проведена ВЭМ.

Клинико-анамнестическая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

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 использовался ROC-анализ (*receiver operating characteristic*) с построением ROC-кривых и оценкой площади под ROC-кривой (AUC).

Таблица 1 – Клинико-anamнестические данные пациентов первой и второй групп

Параметр	Группа 1 (пациенты с ОИМ), n = 84.	Группа 2 (пациенты с НС), n = 68.	p
Возраст, лет,	59,6 ± 1,0	61,4 ± 1,2	0,762
ИБС в анамнезе	22 (26,1)	35 (51,4)	0,002
ЧКВ в анамнезе	9 (10,7)	16 (23,5)	0,050
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
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

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

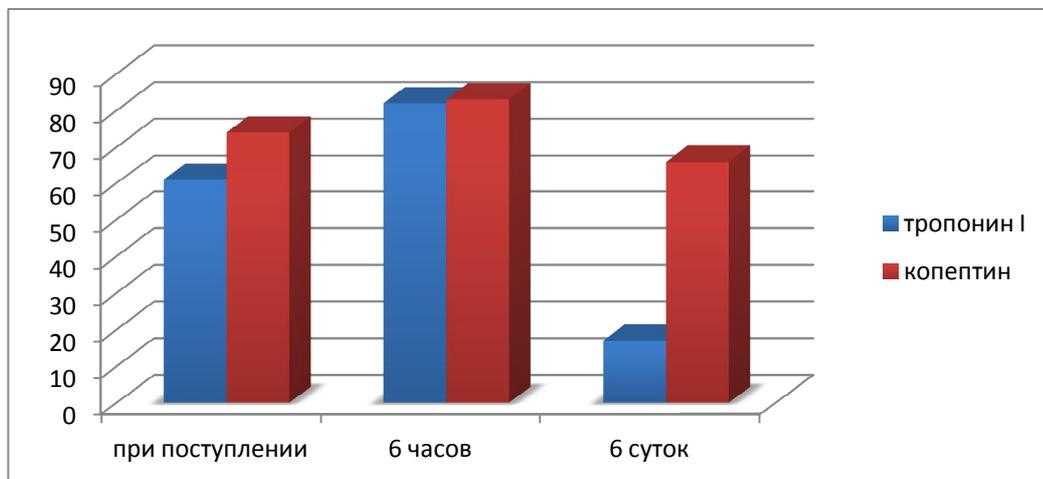
**Динамика концентрации копептина у мужчин с ИМ и НС в различные периоды госпитализации и его взаимосвязи.** На первом этапе у обследованных пациентов изучен уровень копептина при поступлении, через 6 часов и на 6-е сутки госпитализации. Концентрация копептина у больных группы ИМ при поступлении была значительно выше, чем в группе с НС ( $1,2 \text{ пг/мл} \pm 1,0 \text{ пг/мл}$  против  $0,33 \text{ пг/мл} \pm 0,02 \text{ пг/мл}$ ,  $p = 0,000$ ) и превышала соответствующий показатель группы контроля ( $1,2 \text{ пг/мл} \pm 1,0 \text{ пг/мл}$  против  $0,3 \text{ г/мл} \pm 0,0 \text{ пг/мл}$ ,  $p = 0,000$ ) (таблица 2). В дальнейшем в группе ИМ отмечен рост уровня копептина со статистически значимым превышением соответствующего показателя через 6 часов в сравнении с группой НС ( $0,29 \text{ пг/мл} \pm 0,03 \text{ пг/мл}$  против  $1,5 \text{ пг/мл} \pm 0,1 \text{ пг/мл}$ ,  $p = 0,000$ ) и контрольной группой ( $0,25 \text{ пг/мл} \pm 0,03 \text{ пг/мл}$ ,  $p = 0,000$ ). На 6-е сутки госпитализации концентрация копептина в группе ИМ была в 3,5 раза выше по сравнению с контролем ( $0,9 \text{ пг/мл} \pm 0,1 \text{ пг/мл}$  против  $0,25 \text{ пг/мл} \pm 0,05 \text{ пг/мл}$ ,  $p = 0,000$ ) и группой с НС ( $0,9 \text{ пг/мл} \pm 0,1 \text{ пг/мл}$  против  $0,26 \text{ пг/мл} \pm 0,06 \text{ пг/мл}$ ,  $p = 0,000$ ). У пациентов с НС исходно и в динамике уровень копептина статистически значимо не превышал показатели группы контроля.

Таблица 2 – Динамика концентрации копептина у пациентов исследуемых групп,  $M \pm m$

Маркер	Время забора	Группа ОИМ, n = 84	Группа НС, n = 68	$P_{1,2}$	Контроль n = 20	$P_{1,3}$	$P_{2,3}$
Копептин (пг/мл)	поступление	$1,2 \pm 1,0$	$0,33 \pm 0,02$	0,000	$0,3 \pm 0,02$	0,000	0,783
	6 часов	$1,5 \pm 0,1$	$0,29 \pm 0,03$	0,000	$0,25 \pm 0,03$	0,000	0,715
	6 суток	$0,9 \pm 0,1$	$0,26 \pm 0,06$	0,000	$0,25 \pm 0,05$	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 $p < 0,05$ .							

Исходно уровень копептина был повышен у большего числа пациентов с ИМ 74 (88,4 %), чем тропонина I – 61 (72,1 %),  $p < 0,001$  (рисунок 2). В динамике к 6 часу госпитализации повышение уровня копептина выявлено у

83 (98,8 %) пациентов, тропонина I у 82 (97,6 %) пациентов. К 6-м суткам госпитализации повышение уровня тропонина сохранялось у 17 (20,2 %), а копептина у 66 (79,1 %) пациентов,  $p < 0,001$ .



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

Рисунок 2 – Частота повышения уровня тропонина I и копептина у пациентов с ИМ в различные сроки госпитального периода,  $n$

По данным проведенного корреляционного анализа выявлена прямая связь уровня копептина с МВ КФК ( $r = 0,22$ ,  $p = 0,04$ ), тропонином I в первые сутки госпитализации ( $r = 0,65$ ,  $p = 0,000$ ), прямая связь копептина с ФНО- $\alpha$  при поступлении ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,000$ ) 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 ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,004$ ).

Анализ зависимости уровня копептина у пациентов с ИМ от наличия факторов сердечно-сосудистого риска, сопутствующей патологии, степени выраженности коронарного атеросклероза не выявил статистически значимых различий.

**Динамика концентрации ММП у мужчин с ИМ и НС в разные периоды госпитализации и их взаимосвязи. Зависимость концентрации ММП от наличия факторов сердечно-сосудистого риска, степени выраженности коронарного атеросклероза и уровня ФВ. Показатель ММП1**

у пациентов с ИМ при поступлении был статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $6,0 \text{ нг/мл} \pm 0,4 \text{ нг/мл}$  против  $5,6 \text{ нг/мл} \pm 0,9 \text{ нг/мл}$ ;  $p = 0,000$ ) и группе с НС ( $5,9 \text{ нг/мл} \pm 0,9 \text{ нг/мл}$ ;  $p = 0,04$ ). На 6-е сутки госпитализации уровень ММР1 у пациентов с ИМ и НС был выше, чем в группе контроля ( $7,5 \text{ нг/мл} \pm 0,5 \text{ нг/мл}$  против  $5,1 \text{ нг/мл} \pm 1,0 \text{ нг/мл}$ , и  $7,4 \text{ нг/мл} \pm 0,4 \text{ нг/мл}$  против  $5,1 \text{ нг/мл} \pm 1,0 \text{ нг/мл}$ ,  $p = 0,000$  соответственно), без статистически значимых различий между группами с ОКС.

Концентрация ММП2 у пациентов с ИМ была выше, чем в группе контроля на всех этапах госпитального периода, а при оценке через 6 часов – выше, чем в группе с НС ( $53,7 \text{ нг/мл} \pm 1,1 \text{ нг/мл}$  против  $50,3 \text{ нг/мл} \pm 1,2 \text{ нг/мл}$ ;  $p = 0,042$ ).

Концентрация ММП7 у пациентов с ИМ была выше, чем в группе контроля ( $2,6 \text{ нг/мл} \pm 0,1 \text{ нг/мл}$  против  $2,1 \text{ нг/мл} \pm 0,1 \text{ нг/мл}$ ,  $p = 0,000$ ) и у пациентов с НС при поступлении ( $2,6 \text{ нг/мл} \pm 0,1 \text{ нг/мл}$  против  $2,0 \text{ нг/мл} \pm 0,1 \text{ нг/мл}$ ,  $p = 0,001$ ), оценке через 6 часов ( $2,5 \text{ нг/мл} \pm 0,1 \text{ нг/мл}$  против  $2,3 \text{ нг/мл} \pm 0,1 \text{ нг/мл}$ ,  $p = 0,02$ ) и на 6-е сутки госпитализации ( $4,4 \text{ нг/мл} \pm 0,1 \text{ нг/мл}$  против  $2,3 \text{ нг/мл} \pm 0,1 \text{ нг/мл}$ ,  $p = 0,000$ ). У пациентов с НС статистически значимые различия концентрации ММП7 с группой контроля не выявлены.

Уровень ММП9 в группе ИМ был выше референсных значений при поступлении, через 6 часов и на 6-е сутки госпитализации, но не имел статистически значимых различий с показателем группы с НС.

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

Выявлено, что уровень ММП7 при поступлении был статистически значимо выше в группе с ранее имеющейся ИБС ( $2,3 \text{ нг/мл} \pm 0,1 \text{ нг/мл}$  против  $1,9 \text{ нг/мл} \pm 0,1 \text{ нг/мл}$ ,  $p = 0,005$ ), чем в группе без ИБС в анамнезе и сохранялся повышенным к 6-м суткам госпитализации. Определена более высокая концентрации ММП7 и ТИМП1 в группе без наличия АГ, в сравнении с группой

с наличием таковой, через 6 часов и на 6-е сутки ( $59,1 \text{ нг/мл} \pm 5,6 \text{ нг/мл}$  и  $82,0 \text{ нг/мл} \pm 7 \text{ нг/мл}$ , при  $p = 0,007$  и  $2,2 \text{ нг/мл} \pm 0,1 \text{ нг/мл}$  и  $2,6 \text{ нг/мл} \pm 0,2 \text{ нг/мл}$ ,  $p = 0,034$ ), соответственно). Концентрация ММП1 при поступлении ( $p = 0,048$ ) и через 6 часов госпитализации ( $p = 0,001$ ) в группе с наличием ХБП в анамнезе была статистически значимо выше, чем у пациентов без ХБП в анамнезе.

В группе с анамнезом ХБП концентрации ММП9, ММП7 при поступлении были выше, чем у пациентов без анамнеза ХБП ( $13,0 \text{ нг/мл} \pm 0,9 \text{ нг/мл}$  и  $9,3 \text{ нг/мл} \pm 0,6 \text{ нг/мл}$ ,  $p = 0,001$  и  $2,3 \text{ нг/мл} \pm 0,1 \text{ нг/мл}$  и  $2,0 \text{ нг/мл} \pm 0,1 \text{ нг/мл}$ ,  $p = 0,026$ ) соответственно.

Концентрация ММП2 была выше при ФВ менее 50 % по Тейхольцу при поступлении ( $52,6 \text{ нг/мл} \pm 1,3 \text{ нг/мл}$  и  $59,1 \pm 1,2 \text{ нг/мл}$ ,  $p = 0,000$ ) и на 6-е сутки госпитализации ( $52,8 \text{ нг/мл} \pm 1,2 \text{ нг/мл}$  и  $56,5 \text{ нг/мл} \pm 1,3 \text{ нг/мл}$ ,  $p = 0,036$ ), чем в группе сохраненной ФВ. Уровень ТИМП1 был выше у пациентов с ФВ > 50 % при поступлении ( $106,8 \text{ нг/мл} \pm 10,1 \text{ нг/мл}$  и  $68,8 \text{ нг/мл} \pm 6,5 \text{ нг/мл}$ ,  $p = 0,002$ ) с сохранением статистически значимых различий между соответствующими показателями на 6-е сутки госпитализации ( $65,5 \text{ нг/мл} \pm 6,0 \text{ нг/мл}$  и  $47,0 \text{ нг/мл} \pm 5,7 \text{ нг/мл}$ ,  $p = 0,029$ ).

У пациентов с ИМ и многососудистым поражением коронарных артерий показатели ММП1 через 6 часов, ММП2 на 6-е сутки госпитализации, ММП9 при поступлении ( $9,6 \text{ нг/мл} \pm 0,7 \text{ нг/мл}$  против  $12,5 \text{ нг/мл} \pm 0,8 \text{ нг/мл}$ ,  $p = 0,010$ ) статистически значимо превышали показатели группы с однососудистым поражением коронарных артерий. Определено более значимое повышение уровня ММП7 при многососудистом поражении коронарных артерий при поступлении ( $2,0 \text{ нг/мл} \pm 0,1 \text{ нг/мл}$  и  $2,3 \text{ нг/мл} \pm 0,1 \text{ нг/мл}$ ,  $p = 0,018$ ) и на 6-е сутки госпитализации ( $3,8 \text{ нг/мл} \pm 0,3 \text{ нг/мл}$  и  $5,0 \text{ нг/мл} \pm 0,4 \text{ нг/мл}$ ,  $p = 0,028$ ).

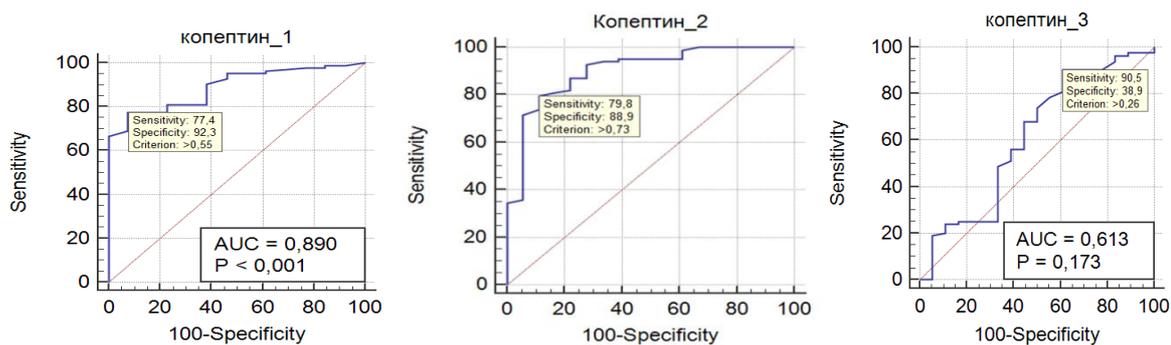
В свою очередь уровень ТИМП1 был выше в группе с однососудистым поражением коронарного русла при оценке через 6 часов госпитализации ( $151,6 \text{ нг/мл} \pm 20,4 \text{ нг/мл}$  и  $96,7 \text{ нг/мл} \pm 12,0 \text{ нг/мл}$ ,  $p = 0,024$ ).

У пациентов с отягощенной наследственностью по ССЗ уровень ММП1 был статистически значимо выше к 6-му часу госпитализации ( $7,1 \text{ нг/мл} \pm 1,0 \text{ нг/мл}$  и  $5,1 \text{ нг/мл} \pm 0,4 \text{ нг/мл}$ ,  $p = 0,027$ ), чем в группе без наличия данного фактора риска. Уровень ММП9 у больных с отягощенной

наследственностью по ССЗ превышал соответствующий показатель группы с НС при поступлении ( $13,9 \text{ нг/мл} \pm 1,5 \text{ нг/мл}$  против  $10,4 \text{ нг/мл} \pm 0,6 \text{ нг/мл}$ ,  $p = 0,011$ ) и через 6 часов госпитализации ( $14,7 \text{ нг/мл} \pm 1,8 \text{ нг/мл}$  против  $10,6 \text{ нг/мл} \pm 0,7 \text{ нг/мл}$ ,  $p = 0,014$ ).

Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь ММП1 при поступлении с ИЛ6 ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,03$ ), через 6 часов и на 6-е сутки госпитализации с креатинином ( $r = 0,40$ ,  $p = 0,000$  и  $r = 0,31$ ,  $p = 0,004$  соответственно), прямая взаимосвязь ММП7 при поступлении с креатинином ( $r = 0,22$ ,  $p = 0,04$ ), обратная на 6-е сутки с ЭТ1 ( $r = -0,28$ ,  $p = 0,01$ ), прямая с ИЛ6 ( $r = 0,23$ ,  $p = 0,04$ ). Прямая корреляционная связь ММП1 на 6-е сутки госпитализации определена с тропонином I ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,03$ ), ТИМП1 с ФВ ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,005$ ), уровнем триглицеридов ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,01$ ), ЛПНП ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,001$ ), общего холестерина ( $r = 0,30$ ,  $p = 0,005$ ), наличием ожирения ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,02$ ), обратная с ЭТ1 ( $r = -0,29$ ,  $p = 0,01$ ).

**Оценка значимости копептина и ММП как маркеров повреждения миокарда и прогнозирования развития ОСН у мужчин с ИМ.** Для определения значимости копептина и ММП в отношении диагностики повреждения миокарда выполнен ROC-анализ с построением кривых при поступлении в стационар, через 6 часов и на 6-е сутки госпитализации.



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

Рисунок 3 – Графики ROC-кривых для моделей оценки повреждения миокарда с помощью копептина при поступлении (копептин\_1), через 6 часов госпитализации (копептин\_2) и на 6-е сутки госпитализации (копептин\_3)

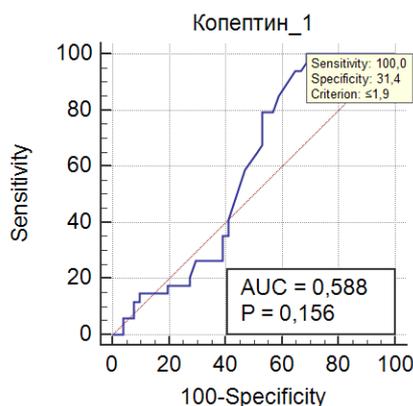
Чувствительность ROC-модели для оценки повреждения миокарда с помощью копептина при поступлении (копептин\_1) (доля истинно положительных результатов классификации – наличие ОИМ) составила 77,4 %, специфичность (доля истинно отрицательных результатов классификации – отсутствие ОИМ) – 92,3 %. Точка отсечения (cut-off value) соответствует значению 0,55 пг/мл.

Чувствительность ROC-модели при оценке показателя через 6 часов (копептин\_2) составила 79,8 %, специфичность 88,9 %. Точка отсечения соответствует значению 0,73 пг/мл (рисунок 3). При определении уровня копептина на 6-е сутки госпитализации (рисунок 3) чувствительность ROC-модели составила 90,5 %, специфичность 38,9 %, точка отсечения соответствует значению 0,26 пг/мл.

Для показателя копептин при поступлении чувствительность ROC-модели в отношении прогнозирования развития ОН составляет 100,0 %, специфичность составляет 31,4 % (рисунок 4). Точка отсечения соответствует значению 1,9 пг/мл.

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

Таким образом, выявлена высокая диагностическая эффективность копептина 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. Установлен повышенный уровень копептина у пациентов с ИМ и наличием ОН, что определяет возможность использования его как маркера прогнозирования развития ОН в течение госпитального периода с целью выбора оптимальной тактики ведения.



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

Рисунок 4 – График ROC-кривой для модели прогнозирования ОЧН у пациентов с ОИМ с помощью копептина при поступлении (копептин\_1)

Согласно полученным данным эффективность матриксных металлопротеиназ как маркеров диагностики повреждения миокарда и прогнозирования развития ОЧН оказалась менее значимой.

## 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 нг/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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **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. – Т. 14, № 2. – С. 17–25.

2. Копептин и биомаркеры воспаления у пациентов с разными вариантами острого коронарного синдрома / **О. С. Танана** [и др.] // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.** – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 44–49.

3. Клиническое и диагностическое значение копептина и матриксных металлопротеиназ у пациентов с острым коронарным синдромом / **О. С. Танана** [и др.] // **Современные проблемы науки и образования.** – 2017. – № 5. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26907> (дата обращения: 24.04.2018).

4. Клиническое значение копептина и матриксных металлопротеиназ у мужчин с острым коронарным синдромом / **О. С. Танана** [и др.] // **Кардиология.** – 2017. – 57 (S3). – С. 391–397.

5. **Танана, О. С.** Уровень матриксных металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов у пациентов с острым коронарным синдромом / **О. С. Танана, И. А. Сукманова** // **Российские дни сердца : сборник тезисов 5-го Международного образовательного форума.** – Москва, 2017. – С. 232 .

6. Клиническое и диагностическое значение копептина у пациентов с острым коронарным синдромом / **О. С. Танана** [и др.] // **Кардиология-2017:**

профессиональное образование наука и инновации : материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 679.

7. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ у пациентов с различными вариантами ОКС / **О. С. Танана** [и др.] // Кардиологи-2017: профессиональное образование наука и инновации : материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 678.

8. Сукманова, И. А. Уровень матриксных металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов у пациентов с острым коронарным синдромом / И. А. Сукманова, **О. С. Танана** // Кардиология-2017: профессиональное образование наука и инновации : материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 730.

9. Сукманова, И. А. Уровень копептина и маркеров воспаления у пациентов с разными вариантами острого коронарного синдрома / И. А. Сукманова, **О. С. Танана** // Кардиология-2017: профессиональное образование наука и инновации : материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 729.

10. Сукманова, И. А. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ у мужчин с острым коронарным синдромом / И. А. Сукманова, **О. С. Танана** // Будущее – за пациенториентированной кардиологией : материалы 7-го съезда кардиологов Сибирского федерального округа совместно с 7-й Всероссийской научно-практической конференцией «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани». – Омск, 2017. – С. 151–153.

11. Сукманова, И. А. Копептин и биомаркеры воспаления у мужчин с острым коронарным синдромом / И. А. Сукманова, **О. С. Танана** // Будущее – за пациенториентированной кардиологией : материалы 7-го съезда кардиологов Сибирского федерального округа совместно с 7-й Всероссийской научно-практической конференцией «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани». – Омск, 2017. – С. 148–150.

12. Сукманова, И. А. Клинико-диагностическое значение копептина как маркера повреждения миокарда у мужчин с острым коронарным синдромом / И. А. Сукманова, **О. С. Танана** // 7-й Международный форум кардиологов и

терапевтов : сборник научных трудов. – Москва, 2018. – С. 286.

13. Сукманова, И. А. Взаимосвязь уровня копептина с маркерами воспаления и прогноза у мужчин с острым коронарным синдромом / И. А. Сукманова, **О. С. Танана** // 7-й Международный форум кардиологов и терапевтов : сборник научных трудов. – Москва, 2018. – С. 287.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВП	– аргинин-вазопрессин
АГ	– артериальная гипертония
АДГ	– антидиуретический гормон
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИЛ1 $\beta$	– интерлейкин 1 $\beta$
ИЛ6	– интерлейкин 6
ИМ	– инфаркт миокарда
КАГ	– коронароангиография
МВ КФК	– сердечная фракция креатинфосфокиназы
ММП	– матриксная металлопротеиназа(ы)
НС	– нестабильная стенокардия
ОКС	– острый коронарный синдром
ОСН	– острая сердечная недостаточность
СД	– сахарный диабет
СРБ	– С-реактивный белок
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТИМП1	– тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1
ФВ	– фракция выброса
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ	– электрокардиография
ЭТ1	– эндотелин 1
ЭХО-КГ	– эхокардиография
$\alpha$ -ФНО	– альфа-фактор некроза опухолей