

УДК 616.127-005.8-036.11-036.65-056.52:57.083.3'175.349

А.С. ЕРМАК, П.Г. КРАВЧУН, Н.Г. РЫНДИНА

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ КОПЕПТИНА И MRproADM В ОТНОШЕНИИ РЕЦИДИВА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ



Ермак А.С.

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) занимает ведущее место в структуре ишемической болезни сердца (ИБС) на протяжении многих лет. Наиболее часто встречаемой сопутствующей патологией является ожирение (ОЖ). Все больше исследований свидетельствуют в пользу необходимости разработки и испытания новых биомаркеров для своевременной диагностики этих заболеваний и предупреждения развития повторных кардиальных событий в течение 1-2 недель после эпизода ОИМ. В этом отношении интерес привлекает маркер вазоконстрикции – копептин и вазодилатации – MRproADM.

Целью исследования является анализ динамики копептина и MRproADM у пациентов с ОИМ и ОЖ в течение первых 7 дней болезни в зависимости от наличия или отсутствия рецидива ОИМ, а также оценка прогностической информативности данных показателей в отношении рецидива ОИМ при коморбидности ОИМ и ОЖ.

Материал и методы. В исследование было включено 80 пациентов с ОИМ, среди которых 30 человек имели нормальный вес тела, у 50 больных было диагностировано ОЖ. Копептин определяли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов «Human Copertin» (Biological Technology, Shanghai). MRproADM определяли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов «Human mid-regional pro-adrenomedullin (MRproADM)» (Biological Technology, Shanghai).

Выводы. Наличие рецидива ОИМ у больных с ОЖ ассоциируется с истощением ресурсов вазодилататорных адаптационных механизмов, представленными MRproADM, в условиях избыточной активности маркера вазоконстрикции коронарных артерий и индуктора тромбообразования копептина. Неосложненное рецидивом течение ОИМ у больных с ОЖ сопровождается достоверным снижением концентрации копептина и MRproADM, свидетельствующим о слаженной работе вазоконстрикторной и вазодилататорной систем. Копептин при уровне выше 150,5 нг/мл выявил предикторную ценность в отношении прогноза рецидива ОИМ в течение 7-дневного периода болезни у больных с ОЖ.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, рецидив, ожирение, копептин, MRproADM.

Для ссылки: Ермак А.С., Кравчун П.Г., Рындина Н.Г. Прогностическая ценность копептина и MRproADM в отношении рецидива острого инфаркта миокарда у больных с ожирением // Журн. Медицина. – 2015. – №2(152). – С. 26-29

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) занимает ведущее место в структуре ишемической болезни сердца (ИБС) на протяжении многих лет [3, 5, 6]. Несмотря на успехи в лечении, в ряде случаев прогноз остается неблагоприятным, что обусловлено в значительной степени наличием коморбидности. Наиболее часто встречаемой сопутствующей патологией является ожирение (ОЖ). Современные эпидемиологические исследования показали взаимосвязь между ОЖ и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Например, среди женщин с инфарктом миокарда больные с избыточной массой тела и ОЖ составляют 74,6%, а с нормальной массой тела – всего 25,4% [4]. Со временем стало ясно, что для того, чтобы терапия была максимально успешной, очень важна своевременная диагностика в виде разработки и испытания новых биомаркеров.

Повышение концентрации тропонина I – специфического и чувствительного индикатора некроза миокарда – является диагностическим критерием STEMI и nonSTEMI согласно европейским и украинским рекомендациям [7, 8]. Сохраняющееся плато активности данного маркера в течение 3-х недель существенным образом снижает его диагностическую ценность в отношении рецидива ОИМ в течение более короткого периода, что обуславливает необходимость поиска новых специфических параметров в диагностике повторных кардиальных событий в течение 1-2 недель после эпизода ОИМ. В этом отношении интерес привлекает копептин – специфическая часть молекулы вазопрессина. Копептин обладает вазоконстрикторными свойствами, участвует в активации процессов фиброза миокарда, влияет на увеличение степени гипертрофии миокарда левого желудочка, а также увеличивает агрегацию тромбоцитов [1].

Контакты: Ермак Александра Сергеевна, аспирант кафедры внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета, г. Харьков. Тел. 0509024847, e-mail: golubovskaya88@mail.ru

Contact: Alexandra Sergeyevna Yermak, a postgraduate student of the Department of Internal Medicine №2, Clinical Immunology and Allergology of Kharkov National Medical University, Kharkov c. Tel. 0509024847, e-mail: golubovskaya88@mail.ru

Эффекты копептина обуславливают его участие в дестабилизации течения ИБС. Концентрация копептина повышается с 1-го часа ОИМ, достигает пика в течение 6-8 часов; элевация сохраняется в течение 5 дней с последующим постепенным снижением до нормального уровня [9]. Высокая чувствительность и раннее появление нарастающей активности маркера делают возможным использование его в прогнозе последствий острых коронарных событий. Также интерес представляет среднерегionalный участок молекулы проадреномедулина – MRproADM. Продемонстрировано, что уровень MRproADM в плазме крови существенно увеличивается у пациентов с ОИМ на 2-й день от начала заболевания ($p < 0,001$) по сравнению со здоровыми людьми [10].

Цель исследования – анализ динамики копептина и MRproADM у пациентов с ОИМ и ОЖ в течение первых 7 дней болезни в зависимости от наличия или отсутствия рецидива ОИМ, а также оценка прогностической информативности данных показателей в отношении рецидива ОИМ при коморбидности ОИМ и ОЖ.

Материал и методы

В исследование было включено 80 пациентов с ОИМ, среди которых 30 человек имели нормальный вес тела, у 50 больных было диагностировано ОЖ. Средний возраст составил $66,64 \pm 1,31$ года. Критериями исключения были острые и хронические воспалительные процессы, диффузные заболевания соединительной ткани, онкологические заболевания, сопутствующие заболевания щитовидной железы, наличие симптоматических гипертензий. Копептин определяли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов «Human Copeptin» (Biological Technology, Shanghai). MRproADM определяли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов «Human mid-regional pro-adrenomedullin (MRproADM)» (Biological Technology, Shanghai). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ «Microsoft Excel». Данные представлены в виде средних величин и погрешности среднего. Анализ взаимосвязей проведен с помощью корреляции Спирмена (r).

Результаты и обсуждение

Уровень копептина у пациентов с коморбидностью ОИМ и ОЖ достоверно превышает активность данного маркера у больных с ОИМ без ОЖ [2].

У пациентов с ОИМ и ОЖ на 7-й день болезни уровень копептина достоверно не отличался от концентрации в 1-й день ($p > 0,05$) (результаты представлены в таблице 1). Учитывая концентрацию копептина в 5-7-дневный период после ОИМ, следующим этапом исследования было разделение больных на 2 подгруппы. В первую группу вошли пациенты с рецидивом ОИМ в течение 7-дневного периода ОИМ, во вторую – больные с неосложненным течением ОИМ в течение того же периода наблюдения. Выявлено достоверное повышение уровня копептина на 33% ($p < 0,01$) у пациентов

Таблица 1 – Динамика копептина и MRproADM у пациентов с острым инфарктом миокарда и ожирением в зависимости от наличия рецидива

Показатель	ОИМ и ОЖ	ОИМ и ОЖ	Рецидив	ОИМ и ОЖ
	1-й день	7-й день	ОИМ и ОЖ	без рецидива
	1	2	3	4
Копептин нг/мл	$144,66 \pm 22,84$	$168,18 \pm 10,64$	$192,6 \pm 9,74$	$101,22 \pm 9,35$
				$p_{1 и 2} > 0,05$ $p_{1 и 3} < 0,01$ $p_{1 и 4} < 0,01$ $p_{3 и 4} < 0,01$
MRproADM нг/мл	$670 \pm 18,47$	$563,56 \pm 36,69$	$582,03 \pm 10,2$	$449,03 \pm 6,49$
				$p_{1 и 2} < 0,05$ $p_{1 и 3} = 0,05$ $p_{1 и 4} < 0,01$ $p_{3 и 4} = 0,05$

с рецидивом ОИМ в течение 1-й недели по сравнению с 1-м днём ОИМ, при этом в группе больных с неосложненным течением ОИМ на 7-й день болезни уровень копептина достоверно снизился на 43% ($p < 0,01$) по сравнению с 1-м днём болезни. Сопоставление уровней копептина в группах с рецидивом ОИМ и без него на 7-й день показало достоверное повышение концентрации данного маркера при рецидиве ОИМ у больных с ОЖ на 91% ($p < 0,01$).

Оценка динамики уровня MRproADM у больных с ОИМ и ОЖ с 1-го по 7 день показала достоверное снижение данного показателя на 19% ($p < 0,05$). Уровень MRproADM выявил тенденцию к повышению у пациентов с рецидивом ОИМ в течение первой недели болезни по сравнению с группой больных с неосложненным течением ОИМ при наличии ОЖ ($p = 0,05$). Сопоставление значений данного показателя у больных 1-й и 2-й группы на 7-й день болезни (с рецидивом и без него, соответственно) с 1-м днём болезни выявило различия. Концентрация MRproADM у больных с ОИМ без рецидива и ОЖ на 7-й день болезни достоверно снижалась на 49,2% ($p < 0,01$), а у пациентов с рецидивом ОИМ выявлена тенденция к снижению, не достигающая уровня достоверности ($p = 0,05$).

Проведённое исследование показало, что активность копептина, как маркера вазоконстрикции коронарных артерий и индуктора агрегации тромбоцитов, возрастала у пациентов с рецидивом ОИМ при ОЖ в течение 7-дневного периода наблюдения. В то время как концентрация MRproADM выявила лишь тенденцию к снижению у больных с рецидивом ОИМ при ОЖ, что свидетельствует в пользу истощения вазодилаторных адаптационных ресурсов у данной категории пациентов. Подтверждает разобщенность работы вазоконстрикторных и вазодилаторных систем отсутствие корреляционных связей между копептином и MRproADM ($r = 0,01$).

В отличие от группы с осложненным течением ОИМ при ОЖ, в группе больных с ОИМ без рецидива в течение 7-дневного периода наблюдения обнаруживается снижение активности как копептина, так и MRproADM, что обуславливает более благоприятное течение ОИМ. Подтверждением данного факта служит характер корреляционных связей в данной группе пациентов. Найдена прямая сильная связь ($r = 0,87$, $p < 0,01$) между копептином и MRproADM, что

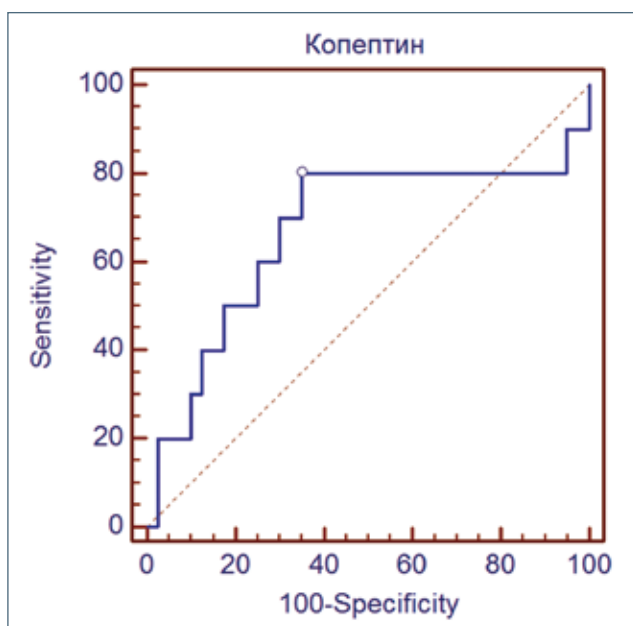


Рисунок 1 – Прогностическая ценность копептина в отношении рецидива острого инфаркта миокарда у больных с ожирением

свидетельствует о слаженности работы противоположных по действию систем.

Следующим этапом в дизайне нашего исследования явился анализ предикторных возможностей копептина в отношении развития рецидива ОИМ у больных с ОЖ в течение 7-дневного периода наблюдения (рис. 1).

По данным ROC-кривой копептин обнаружил предикторные свойства в отношении рецидива ОИМ у больных с ОЖ при увеличении его уровня $>150,5$ нг/мл, что обуславливает возможность его использования как маркера повторного острого коронарного события в 7-дневный период после ОИМ у больных с ОЖ с учётом высокой чувствительности (80%) и специфичности (75%).

Выводы

1. Наличие рецидива ОИМ у больных с ОЖ ассоциируется с истощением ресурсов вазодилаторных адаптационных механизмов, представленных MRproADM, в условиях избыточной активности маркера вазоконстрикции коронарных артерий и индуктора тромбообразования копептина.

2. Неосложнённое рецидивом течение ОИМ у больных с ОЖ сопровождается достоверным снижением концентрации копептина и MRproADM, свидетельствующим о слаженной работе вазоконстрикторной и вазодилаторной систем.

3. Копептин при уровне выше 150,5 нг/мл выявил предикторную ценность в отношении прогноза рецидива ОИМ в течение 7-дневного периода болезни у больных с ОЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Беловол А.Н., Князькова И.И. Патофизиологическая роль вазопрессина при сердечной недостаточности / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Серцева недостатність. – 2010. – № 3. – 46-57 с.

2 Динаміка копептину у хворих з гострим інфарктом міокарда залежно від ступеню ожиріння / Кравчун П.Г., Єрмак О.С., Риндіна Н.Г., Литвиненко О.Ю. // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Випуск 4. том 4 (116). – С. 91-94

3 Залевская Н.Г. Современные методы лабораторного под-тверждения инфаркта миокарда / Н.Г. Залевская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 14, №10. – С. 260–267

4 Инфаркт миокарда у женщин с избыточной массой тела и ожирением. Кисляк О.А., Стародубова А.В., Хаутиева Ф.М. [и др.] // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, №10. – С. 6–11

5 Семёнова И.А. Формирование функциональной активности сердечной мышцы в условиях острого инфаркта миокарда в зависимости от наличия модифицированных факторов риска / И.А. Семёнова, А.В. Семёнов, Т.Н. Иванова, М.Ю. Голубев // Экология человека. – 2011. – №5. – С. 31–35

6 Fu G. A Comparison of Intracoronary with Intravenous Glyco-protein IIb/IIIa Inhibitors During Percutaneous Coronary Intervention in 157 Patients with Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / G. Fu, L. Jia, Y. Wang [et al.] // Journal of Interventional Cardiology. – 2012. – Vol. 25, N3. – P. 223–234

7 Steg Ph.G. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / Ph.G. Steg, S.K. James, D. Atar [et al.] // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – P. 2569–2619

8 Hamm C.W. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting without persistent ST-segment elevation / C.W. Hamm, Jean-Pierre Bassand, S. Agewall [et al.] // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – P. 2569–2619

9 Morgenthaler N.G. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function / N.G. Morgenthaler // Congest Heart Fail. – 2010. – 16 Suppl 1: S 37–44

10 Kataoka Y. The first clinical pilot study of intravenous adrenomedullin administration in patients with acute myocardial infarction / Y. Kataoka, S. Miyazaki, S. Yasuda [et al.] // J. Cardiovasc Pharmacol. – 2010. – Vol. 56 (4). – P. 413

Т У Ж Ы Р Ы М

А.С. ЕРМАК, П.Г. КРАВЧУН, Н.Г. РЫНДИНА
Харьков Ұлттық медицина университеті,
Харьков қ., Украина

СЕМІЗДІКПЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА ЖЕДЕЛ МИОКАРД ИНФАРКТЫСЫНЫҢ ҚАЙТАЛАНУЫНА ҚАТЫСТЫ КОПЕПТИН МЕН MRproADM-дың БОЛЖАМАЛЫ ҚҰНДЫЛЫҒЫ

Жедел миокард инфаркты (ЖМИ) көп жылдар бойы жүректің ишемиялық ауруының (ЖИА) құрылымында жетекші орын алады. Аса жиі кездесетін ілеспе патологиясы семіздік (СМ) болып табылады. Зерттеулердің көбі осы ауруларды уақытында диагностикалау үшін және ЖМИ эпизодынан кейін 1-2 апта ішінде қайталанатын кардиалды оқиғалар дамуының алдын алу үшін жаңа биомаркерлерді әзірлеу және сынау қажеттігін куәландырады. Осыған қатысты вазоконстрикция маркері қызығушылық тудырады – копептин және вазодилатация – MRproADM.

Зерттеу мақсаты. ЖМИ қайталануы немесе қайталанбауына тәуелді аурудың алғашқы 7 күні ішінде ЖМИ және СМ ауыратын емделушілерде копеппин мен MRproADM динамикасын талдау, сонымен қатар ЖМИ және СМ коморбидтігі кезінде ЖМИ қайталануына қатысты осы көрсеткіштердің болжамалы ақпараттығын бағалау болып табылады.

Материал және әдістері. Зерттеуге ЖМИ-мен ауыратын 801 емделуші қатыстырылды, олардың арасында 30 адамның дене салмағы қалыпты, 50 науқаста семіздік тіркелді. Копеппин «Human Copeptin» (Biological Technology, Shanghai) реагенттер жинағы арқылы иммуноферменттік әдіс болып белгіленді. MRproADM «Human mid-regional pro-adrenomedullin (MRproADM)» (Biological Technology, Shanghai) реагенттер жинағы арқылы иммуноферменттік әдіс болып белгіленді.

Нәтижелер және талқылауы. ЖМИ және СМ ауыратын емделушілерде 7-нші күні копеппин деңгейі 1-нші күнгі концентрациядан ерекшеленген жоқ ($p > 0,05$). ЖМИ қайталанған емделушілерде ЖМИ-дің 1 күнімен салыстырғанда 1 апта ішінде копеппин деңгейі 33 %-ға ($p < 0,01$) жоғарылағаны анықталды, бұл ретте ЖМИ ағымы асқынбаған аурулар тобында 7-нші күні копеппин деңгейі 1-нші күнмен салыстырғанда 43 %-ға ($p < 0,01$) төмендеді. ЖМИ қайталанатын және онсыз топтарда копеппин деңгейлерін салыстыру 7-нші күні СМ-мен ауыратын науқастарда ЖМИ қайталанған кезде осы маркердің концентрациясының 91 %-ға ($p < 0,01$) жоғарылағанын көрсетті. ЖМИ және СМ ауыратын науқастардағы MRproADM деңгей динамикасының бағасы 1 – 7 күн аралығында осы көрсеткіштің 19 %-ға ($p < 0,05$) төмендегенін көрсетті. MRproADM концентрациясы қайталанбаған ЖМИ және СМ ауыратын науқастарда 7-нші күні 49,2 %-ға ($p < 0,01$) төмендеді, ал ЖМИ қайталанған емделушілерде 1-нші күнмен салыстырғанда нақтылық деңгейіне жетпейтін ($p = 0,05$), төмендеуге беталысы анықталған. Копеппин деңгейі $> 150,5$ нг/мл жоғарылаған кезде СМ-мен ауыратын науқастардағы ЖМИ қайталануына қатысты предикторлық қасиеттерді байқады.

Қорытынды. СМ-пен ауыратын науқастарда ЖМИ-дің қайталануы жүрекке қан апаратын қан тамырларының вазоконстрикция маркерінің және копеппиннің қан ұйығын түзу индукторының артық белсенділігі жағдайында, MRproADM ұсынған вазодилляторлы бейімделу механизмдерінің ресурстарының таусылуымен байланыстырылады. ЖМИ қайталануымен асқынбаған СМ ауыратын науқастарда копеппин мен MRproADM концентрациясының нақты төмендеуімен сүйемелденеді, бұл вазоконстрикторлы және вазодилляторлы жүйелер жұмысының тәртіпке салынғанын куәландырады. Деңгейі 150,5 нг/мл жоғары копеппин СМ ауыратын науқастардың 7 күндік науқастану кезеңі ішінде ЖМИ-дің қайталану болжамына қатысты предикторлық қандылықты анықтады.

Негізгі сөздер: жедел миокард инфаркты, қайталануы, семіздік, копеппин, MRproADM.

SUMMARY

A.S. IERMAK, P.G. KRAVCHUN, N.G. RINDINA

Kharkov national medical university, Kharkov c., Ukraine

COPEPTIN'S AND MRproADM'S PREDICTIVE VALUE IN RELATION OF RECURRENCE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH OBESITY

Abstract. Acute myocardial infarction (AMI) is a leader in the structure of coronary heart disease (CHD) for many years. The most frequently encountered comorbidities is obesity. Growing body of research evidence in favor of the need to develop and test new biomarkers for timely diagnosis of these diseases and the prevention of recurrent cardiac events within 1-2 weeks after an episode of acute myocardial infarction. This attitude attracts interest marker vasoconstriction – copeptin and vasodilation – MRproADM.

The aim of the study is to analyze the copeptin's dynamic in patients with AMI and obesity within the first 7 days of illness, depending on the presence or absence of recurrent myocardial infarction, as well as evaluation of the prognostic information content of these indicators in relation with recurrence of AMI and concomitant obesity.

Material and methods. The study included 80 patients with AMI, among which 30 patients have normal body weight, 50 patients were diagnosed with obesity. Copeptin determined by ELISA using a kit of reagents «Human Copeptin» (Biological Technology, Shanghai, China). MRproADM determined by ELISA using a kit of reagents «Human mid-regional pro-adrenomedullin (MRproADM)» (Biological Technology, Shanghai, China).

Conclusions. The presence of recurrent myocardial infarction in patients with obesity associated with resource depletion of adaptation vasodilator mechanisms presented by MRproADM, in conditions of excessive activity marker of coronary artery vasoconstriction and inducer of thrombosis – copeptin. A course of AMI and obesity uncomplicated by recurrence of AMI is accompanied by a significant decrease copeptin's and MRproADM's concentration, testifying to the coordinated work of vasoconstrictive and vasodilator systems. Copeptin at a level higher than 150.5 ng/ml showed predictive value in prediction of recurrence of AMI during the 7-day period of the disease in patients with obesity.

Key words: copeptin, MRproADM, recurrent, acute myocardial infarction, obesity.

Статья поступила в редакцию 09.02.2015 г.