

КЛИНИЧЕСКОЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОПЕПТИНА И МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Сукманова И.А.¹, Танана О.С.², Пономаренко И.В.², Косоухов А.П.²

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, e-mail: vdovinai@yandex.ru;

²КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, e-mail: info@akkd.ru

Изучено клиническое и диагностическое значение копептина, матриксных металлопротеиназ - 1,2,3,7 и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 у пациентов с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. Концентрация копептина оценивалась в сопоставлении с известными маркерами повреждения миокарда (тропонин, МВ КФК) в первый час госпитализации и через 6 часов. Уровень тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 и матриксных металлопротеиназ 1,2,3,7 определялся на 1-е и 6-е сутки госпитализации. Выявлено, что концентрация копептина через час у пациентов с инфарктом миокарда значительно превышала показатели группы контроля и была выше, чем при нестабильной стенокардии. В динамике через 6 часов отмечен достоверный прирост концентрации копептина в группе с инфарктом миокарда без значимого изменения его уровня при нестабильной стенокардии. Из изученных металлопротеиназ, в большей степени реагирующими на повреждение миокарда, раннее ремоделирование и внутрисосудистое воспаление, оказались тканевой ингибитор металлопротеиназ 1, металлопротеиназы 1 и 7. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь в группе с инфарктом уровня копептина с тропонином I, МВ КФК, морфофункциональными параметрами сердца, металлопротеиназами 1,2,3 и 7, обратная с показателем СКФ. С учетом полученных данных регрессионного анализа определение металлопротеиназы 7 возможно в качестве дополнительного маркера повреждения миокарда. Полученные данные свидетельствуют о возможности диагностики или исключения повреждения миокарда использование определения копептина. В качестве дополнительного маркера повреждения миокарда возможно применение металлопротеиназы 7.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, копептин, матриксные металлопротеиназы.

COPEPTIN AND BIOMARKERS OF INFLAMMATION IN PATIENTS WITH DIFFERENT VARIANTS OF ACUTE CORONARY SYNDROME

Sukmanova I.A.¹, Tanana O.S.², Ponomarenko I.V.², Kosouhov A.P.²

¹Altai State Medical University (ASMU), Barnaul, e-mail: vdovinai@yandex.ru;

²KGBUZ Altai regional cardiological dispensary, Barnaul, e-mail: info@akkd.ru

We Investigated the clinical and diagnostic value of copeptin and matrix metalloproteinase 1,2,3,7 and TIMP1 in patients with mi and unstable angina. Copeptin concentration was estimated in comparison with known markers of myocardial damage (troponin, CPK MB) in the first hour of admission and after 6 hours. The level of MMP was determined in the 1st to 6th day of hospitalization. It is revealed that the concentration of copeptin in the patients with myocardial infarction was significantly higher than control group and was higher than in unstable angina. In the dynamics after 6 hours showed a significant increase of concentration of copeptin in the group with myocardial infarction without significant changes of its level in unstable angina. Of the studied metalloproteinases to a greater extent responsive to myocardial damage, earlier remodeling and intravascular inflammation appeared TIMP, MMP 1, MMP 7. Revealed a direct correlation interrelation in the group with infarction level copeptin with troponin I, CPK MB, morphofunctional parameters of the heart, MMP 1,2,3 and 7, the reverse with an index of GFR. Taking into account the obtained regression data determination of MMP 7 may as an additional marker of myocardial damage. The obtained data indicate the possibility for the diagnosis or exclusion of myocardial damage using the definition of copeptin in the first hour of hospitalization with the assessment of the initial absence of the increase in its level after 6 hours. As an additional marker of myocardial damage and possibly the use of MMP 7.

Keywords: myocardial Infarction, unstable angina, copeptin, matrix metalloproteinase.

Острый коронарный синдром (ОКС) занимает одно из центральных мест в реестре наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире [1]. Известно, что 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 [2,3]. Одной из важных современных задач является поиск новых специфичных маркеров, которые бы позволили предсказывать развитие ОКС или диагностировать его до того, как возникнут необратимые изменения в миокарде [4]. Несмотря на успешное применение в клинической практике исследования тропонинов, являющихся достаточно чувствительными маркерами повреждения миокарда, сохраняется необходимость в новых более специфичных маркерах, которые позволили бы провести раннюю диагностику ОКС или выявить признаки ишемии миокарда при отсутствии очагов некроза кардиомиоцитов [2,5]. 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) [6,7]. Результаты исследования LAMP показали, что у больных с инфарктом миокарда (ИМ) отмечается активация системы вазопрессина, а копептин является независимым от традиционных факторов риска предиктором смерти и развития сердечной недостаточности [1]. 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 [3,8,9]. Несмотря на известные данные о роли копептина необходима дальнейшая оценка динамики уровня данного маркера у пациентов с различными вариантами ОКС для расширения представления о его роли в патогенезе ОКС, уточнения сроков для его оценки. Кроме того, известно, что поражение миокарда сопровождается активацией протеолитических ферментов, способствующих деструкции экстрацеллюлярного матрикса (ЕСМ) соединительной ткани и последующего появления фиброзной ткани. Сегодня в системе протеолиза также ведется поиск новых специфичных маркеров, которые могут применяться в диагностике ОКС. Семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) рассматривается в качестве основных действующих ферментов системы протеолиза, участвующих в процессах развития воспаления и фиброза миокарда, имея особенности доменных структур и функций, оказывают воздействие на протеогликановый матрикс, разрушая основное вещество соединительной ткани [10,11]. Значение оценки различных представителей семейства ММП у пациентов с ОКС требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования. Изучить клиническое и диагностическое значение копептина и матриксных металлопротеиназ у больных с ИМ и нестабильной стенокардией.

Материалы и методы. В исследование было включено 49 мужчин с ОКС, поступивших в КГБУЗ «АККД» в конце 2014–2015 и 2016 гг., пациенты включались методом случайной выборки (каждый 10-й пациент соответствующий критериям включения и исключения и подписавший информированное согласие). После оценки маркеров повреждения миокарда (тропонин I) пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли больные с инфарктом миокарда – 26 человек, средний возраст составил $64,2 \pm 1,6$ лет, во вторую – с нестабильной стенокардией (НС) – 23 человека в возрасте $62,1 \pm 2,2$ лет. Группу контроля составили 20 пациентов в возрасте $57,5 \pm 3,3$ лет без доказанной ИБС. Критерии включения: наличие клинических признаков ОКС, начало симптомов не более чем за 3 часа до госпитализации, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: наличие клинически значимой сопутствующей патологии (тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, почечная, печеночная недостаточность, аутоиммунные заболевания, известная онкология), отказ от участия в исследовании. Кроме оценки жалоб, анамнеза, объективного статуса всем пациентам проводились стандартные общеклинические и биохимические исследования с оценкой показателей липидного и углеводного обмена, тропонина I. Уровень копептина оценивался методом конкурентного ИФА набором PhoenixPharmaceuticals, Inc, США, при поступлении и через 6 часов после госпитализации. Матриксные металлопротеиназы (MMP1,2,7) определялись методом ИФА наборами Quantikine RendD Systems, тканевой ингибитор металлопротеиназ (TIMP1) наборами Platinum ELISA фирмы eBioscience, США, методом конкурентного иммуноферментного анализа в первые и 6 сутки госпитализации. Записывалась ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, зачастую для оценки динамики течения ИМ неоднократно, проводилась ЭХО-КГ на аппарате Toshiba UTSH19C, коронароангиография на аппарате General Electric для оценки степени поражения коронарных артерий и возможного проведения ЧКВ. Диагноз ИМ ставился на основании третьего универсального определения инфаркта миокарда согласно рекомендациям европейского общества кардиологов (ESC/АНА/ACC/WHF (2012 г.)). На основании данных анамнеза, анализа медицинской документации оценена медикаментозная терапия, принимаемая пациентами первой и второй групп. Значимых различий по медикаментозной терапии в сравниваемых группах не выявлено. Статины (аторвастатин) получали 15(57 %) пациентов первой группы и 12(52 %, $p=0,34$) второй, аспирин – 5(19 %) пациентов первой и 8(34 %, $p=0,09$) второй группы, кроме того, пациенты обеих групп примерно с одинаковой частотой принимали ИАПФ (периндоприл, эналаприл), бета-блокаторы (метопролола сукцинат), антагонисты кальция для коррекции АД (амлодипин).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 20. Распределение считали нормальным при значении данных

показателей от -2 до 2. Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое и m – стандартная ошибка среднего. В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий, для сравнения выборок использовали t-критерий Стьюдента. Для сравнения связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента. В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий, использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Корреляционный анализ выполнен по методу Пирсона. Уровень статистической значимости принимали соответствующий $p < 0,05$ и t более 2,0 для относительных величин.

Обсуждение полученных результатов. Группы обследованных пациентов были сопоставимы по возрасту, большинство из пациентов первой и второй групп имели артериальную гипертонию (АГ), в основном гипертоническую болезнь, пациентов с симптоматическими гипертониями не было. Курильщиками были 30 % пациентов второй группы и 61,5 % первой ($p=0,04$). В обеих группах было примерно одинаковое количество пациентов с сахарным диабетом 2 типа (5 (19,2 %) в первой и 3(13,0 %) во второй), пациентов с дислипидемиями в анамнезе было 24(92,3 %) в первой и 15(65,2 %) во второй группах. Большинство из пациентов второй группы уже имели ранее ишемическую болезнь сердца (ИБС) (34,8 %), табл. 1 У 38,5 % пациентов первой группы и 26,1 % второй индекс массы тела (ИМТ) был выше 30 г/м². У 4-х (15,4 %) пациентов первой группы при поступлении диагностирована острая сердечная недостаточность (ОСН) выше I по Killip (3 пациента имели KillipII, у одного пациента при поступлении были признаки кардиогенного шока).

Таблица 1

Анамнестическая характеристика пациентов первой и второй группы

Показатели	Пациенты с ИМ (первая группа) n=26	Пациенты с нестабильной стенокардией (вторая группа) n=23
Возраст, лет	64,2±1,6	62,1±2,2
Анамнез ИБС	1(3,8 %)	8(34,8 %), $p < 0,01$
АГ	23(88,5 %)	15(65,2 %)
СД в анамнезе	5(19,2 %)	3(13,0 %)
Курение	16(61,5 %)	7(30 %), $p < 0,01$
Дислипидемия в анамнезе	24(92,3 %)	15(65,2 %)
ИМТ более 30 кг/м ²	10(38,5 %)	6(26,1 %)

В первой группе 16 (65,5 %) пациентов были с ОКС с подъемом сегмента ST.

Большинство – 17 (65,3 %) пациентов первой группы имели однососудистое поражение коронарных артерий, у 9 (39,1 %) имелся многососудистый характер поражения коронарных артерий, 20 (76,9 %) пациентам в текущую госпитализацию было выполнено стентирование инфарктсвязанной артерии. В таблице 2 представлена клиническая характеристика первой и второй групп обследованных пациентов.

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов первой и второй группы

Показатель	Первая группа	Вторая группа
ОКСП ST,%	16 (65,5%)	-
САД, мм рт. ст.	139±5,0	148±0,7
ДАД, мм рт. ст.	86,5± 4,0	89± 3,4
ЛП, мм	46,3±1,3	45,7±1,0
КДР, мм	54,4±1,0	52±1,0
КСР, мм	37,5±1,0	36 ±1,1
ФВ,%	58±1,5	61,8±1,6
ИММЛЖ	157±9,3	179,3± 9,5
Однососудистое поражение	17 (65,3%)	14 (60,9%)
Многососудистое поражение	9 (34,7%)	9 (39,1%)
ЧКВ	20 (76,9%)	18(78,2%)

Концентрация копептина через 1 час в группе с инфарктом миокарда несколько превышала соответствующий показатель группы с нестабильной стенокардией и была выше ($p=0,001$), чем в группе контроля. Через 6 часов отмечался прирост уровня копептина до $0,7\pm 0,1$ пг/мл в группе инфаркта, что достоверно превышало показатель группы с нестабильной стенокардий $0,4\pm 0,01$ пг/мл, $p=0,04$ и группы контроля ($p=0,001$). В группе с нестабильной стенокардий уровень копептина при исследовании через 1 час и через 6 часов не превышал соответствующий показатель группы контроля. Полученные данные соотносятся с известными литературными данными, подтверждая возможность уже через 1 час, а более точно, при отсутствии прироста уровня копептина, через 6 часов с высокой вероятностью исключить повреждение миокарда (табл. 3).

Таблица 3

Динамика концентрации копептина у обследованных пациентов

Параметры	Первая группа N=26	Вторая группа, N=23	P1-2	Группа контроля	P1-3	P 2-3
Копептин, пг/мл,1 час	0,6±0,1	0,4±0,1	0,087	0,3	0,00	0,992
Копептин, пг/мл,6 час	0,7±0,1	0,4±0,01	0,045	0,2	0,00	0,580

Металлопротеиназы по-разному реагируют на повреждение миокарда (табл. 4). Уровень MMP1 в 1-е сутки госпитализации у пациентов обеих групп с ОКС был несколько выше, чем в контроле, к 6-м суткам отмечался некоторый его прирост, но без значимых различий между первой, второй группами и контролем. По уровню MMP2 исходно и через 6 суток значимых различий между сравниваемыми группами не наблюдалось, что определяет отсутствие значения данной металлопротеиназы при диагностике ОКС. Уровень MMP7 у пациентов первой группы при поступлении значимо превышал соответствующий показатель группы с нестабильной стенокардией ($2,7 \pm 0,2$ и $1,9 \pm 0,1$, мг/мл, $p = 0,001$), соответственно, и группы контроля. К 6-м суткам госпитализации отмечается снижение концентрации MMP7 в обеих группах с ОКС и контроле, что свидетельствует о максимальной активности данной металлопротеиназы в первые сутки в ответ на повреждение и раннее ремоделирование миокарда. Уровень TIMP1 повышался с первых суток госпитализации, вероятно, в ответ на раннее постинфарктное ремоделирование, к 6-м суткам госпитализации его концентрация несколько снижалась, но все-таки была достоверно выше, чем в группе с нестабильной стенокардией и группе контроля.

Таблица 4

Динамика концентрации матриксных металлопротеиназ у обследованных пациентов

Маркер	1 группа (с ИМ) N=26	2 группа (с НС) N=23	P1-2	Контр. группа	P1-3	P2-3
MMP1-1 сутки, нг/мл	5,6± 0,7	7,0± 0,9	0,398	5,4± 0,7	0,398	0,914
MMP-1-6 сутки, нг/мл	7,4 ±0,9	6,7± 0,4	0,776	5,8± 0,3	0,776	0,941
MMP2-1 сутки, нг/мл	53,8 ±2,1	54,6± 2,0	0,955	52,2 ±2,0	0,955	0,986
MMP2- 6сутки, нг/мл	49,3± 2,0	54,7± 2,9	0,242	53,9± 2,3	0,242	0,997
MMP7-1 сутки, нг/мл	2,7± 0,2	1,9± 0,1	0,001	1,8± 0,2	0,000	0,494
MMP7- 6сутки,	2,3± 0,1	2,0± 0,2	0,09	2,1± 0,2	0,180	0,737

нг/мл						
ТИМР-1 сутки, нг/мл	87,7± 15,1	74,0± 5,7	0,61	65,4± 0,5	0,647	0,676
ТИМР-6 сутки, нг/мл	71,0 ±7,5	56,2± 9,1	0,02	50,1± 5,9	0,001	0,922

У пациентов с ИМ с помощью оценки коэффициента корреляции Пирсона выявлена прямая взаимосвязь уровня копептина с ЧСС ($r=0,42$, $p=0,03$), КДР ($r=0,5$ $P=0,01$), креатинином ($r=0,46$, $p=0,01$), с уровнем КФК через 6 часов госпитализации ($r=0,45$, $p=0,02$), тропонином I ($r=0,16$, $p=0,04$), ММР 1($r=0,43$, $p=0,02$), ММР 2($r=0,42$, $p=0,02$), ММР 3 ($r=0,40$, $p=0,04$), ММР 7 ($r=0,52$, $p=0,007$). Также дополнительно был применен метод многофакторного регрессионного анализа. Результаты анализа показали, что в совокупности исследуемые предикторы оказывают статистически значимое влияние ($F=14,7$ $p<0,001$) на прогноз величины «копептин». Предсказательная сила полученной зависимости высокая, так как значение скорректированного коэффициента детерминации выше 0,7 ($R^2 = 0,81$). В большей степени связанными показателями с переменной копептин оказались ММР 7 ($R=0,141$, $p=0,01$) и ТИМР ($R=0,01$, $p=0,01$).

Заключение. Концентрация копептина в 1-й час госпитализации у пациентов с инфарктом миокарда достоверно превышала соответствующие показатели группы контроля и была несколько выше, чем при нестабильной стенокардии. В динамике через 6 часов отмечен достоверный прирост концентрации копептина в группе с инфарктом миокарда без значимого изменения его уровня при нестабильной стенокардии. Из изученных металлопротеиназ, в большей степени реагирующими на повреждение миокарда, ранее ремоделирование и внутрисосудистое воспаление оказались ТИМР1, ММР 1, ММР 7, причем определение последней, с учетом данных проведенного регрессионного анализа, возможно в качестве маркера повреждения миокарда. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь в группе с инфарктом уровня копептина с маркерами повреждения (тропонин I, МВ КФК), морфофункциональными параметрами сердца, ММР 1,2,3 и 7, обратная с показателем СКФ. Полученные данные свидетельствуют о возможности для диагностики или исключения повреждения миокарда использования определения копептина в первый час госпитализации с дополнительной оценкой при первоначальном отсутствии прироста его уровня в динамике через 6 часов. В качестве дополнительного маркера повреждения миокарда возможно применение ММР 7, показавшей сильную прямую взаимосвязь с копептином.

Список литературы

1. Vafaie M., Slagman A., Möckel M., Hamm C., Huber K., Müller C., Vollert J.O., Blankenberg S., Katus H.A., Liebetrau C., Giannitsis E., Searle J. Prognostic Value of Undetectable hs Troponin T in Suspected Acute Coronary Syndrome// *Am J. Med.* 2016. Mar. № 129, vol. 3. P. 274-282.
2. Берестовская В.С. Высококчувствительный тропонин: лабораторный критерий инфаркта миокарда или фактор риска?// В.С. Берестовская // *Медицинский алфавит. Кардиология.* – 2013. – С. 59-62.
3. Сыркин А.Л., Новикова Н.А., Терехин С.А. Острый коронарный синдром / *Медицинское информационное агентство.* – Москва, 2010. – С.440.
4. Тепляков А.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Цитокиновая экспрессия, иммунная активация и защита органов-мишеней /А.Т. Тепляков. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 2012. – С. 294.
5. Vargas K.G., Kassem M., Mueller C., Wojta J., Huber K. Copeptin for the early rule-out of non-ST-elevation myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.* 2016, vol. 223. P. 797-804.
6. Boeddinghaus J., Reichlin T., Nestelberger T., Twerenbold R., Meili Y., Wildi K., Hillinger P., Giménez M.R., Cupa J., Schumacher L. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with mild elevations of cardiac troponin // *Clin. Res. Cardiol.* 2017, vol. 106. P. 457-467
7. Smaradottir M.I., Ritsinger V., Gyberg V., Norhammar A., Näsman P., Mellbin L.G. Copeptin in patients with acute myocardial infarction and newly detected glucose abnormalities a marker of increased stress susceptibility? A report from the Glucose in Acute Myocardial Infarction cohort // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2017. No. 14, vol. 2. P. 69-76.
8. Charpentier S., Maupas-Schwalm F., Cournot M., Elbaz M., Botella J.M., Lauque D. Combination of copeptin and troponin assays to rapidly rule out non-ST elevation myocardial infarction in the emergency department // *Acad Emerg Med.* 2012. No. 19, vol. 5. P. 517-524.
9. O'Donoghue M.L., Morrow D.A., Cannon C.P. Multimarker Risk Stratification in Patients With Acute Myocardial Infarction // *J. Am Heart. Assoc.* 2016. No. 20, vol. P. 5-10.
10. DeLeon-Pennell K.Y., Meschiari C.A., Jung M., Lindsey M.L. Matrix metalloproteinases in myocardial infarction and heart failure// *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017, vol.147. P. 75-100.
11. Lindsey M.L., Iyer R.P., Jung M., DeLeon-Pennell K.Y., Ma Y. Matrix metalloproteinases as input and output signals for post-myocardial infarction remodeling// *J. Mol. Cell Cardiol.* 2016, vol. 91. P.134-140.