

## ДИНАМІКА КОПЕПТИНУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет

(м. Харків)

Робота є фрагментом теми НДР кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом», № держ. реєстрації 0111U001395.

**Вступ.** Серцево-судинна патологія займає перше місце в загальній структурі хронічних захворювань і є причиною передчасної смерті серед населення України більше як у 60% випадків. Щорічно в Україні реєструється близько 25 млн хворих на серцево-судинні захворювання (ССЗ) (це більше ніж 50% населення, із них працездатного віку приблизно 9 млн), із яких приблизно 8,5 млн – на ішемічну хворобу серця (ІХС) [1]. При цьому з 1995 р. до сьогодні в Україні спостерігається прогресивне збільшення смертності від ССЗ, що досягла одного з найвищих рівнів у Європі – понад 65% усіх причин смерті, причому перше місце у структурі смертності від ССЗ займає ІХС – 66,8% [7].

ІХС є однією з найбільш важливих проблем сучасної кардіології. Особливу драматичність ІХС набуває при розвитку гострого інфаркта міокарда (ГІМ), який виникає внаслідок дестабілізації перебігу ІХС. Щорічно в світі відзначається більше 15 мільйонів нових випадків ГІМ. Віддалені наслідки ГІМ позначаються через місяці і роки. Так, за даними Американської Асоціації Серця протягом 6 років після ІМ, 18% чоловіків і 35% жінок переносять повторний інфаркт міокарда, 22% чоловіків і 46% жінок стають інвалідами через розвиток важкої серцевої недостатності (СН), а у 30-40% хворих розвивається дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) [3].

На сучасному етапі увага дослідників спрямована на виявлення впливу ожиріння (ОЖ) як фактора ризику розвитку ССЗ, і як фактора, який сприяє прогресуванню ІХС. За останні роки надлишкова вага стала одним з поширених й несприятливих явищ, темпи росту якого набувають загрозливих масштабів [6]. На ОЖ страждають 7% населення земної кулі, в індустріальних країнах – від 15 до 25% дорослих, такі дані дають змогу говорити про «епідемію надлишкової ваги» [9].

Слід зазначити, що у патогенезі ГІМ відіграє важливу роль активація нейрогуморальних систем. Більшість нейрогуморальних зрушень опосередковується

у вигляді дисбалансу роботи вазоконстрикторних і вазодилітаторних реакцій. І саме тому відкриття і розробка нових біомаркерів в галузі серцево-судинних захворювань, які залишаються основною причиною смертності в розвинених країнах, як і раніше є перспективним напрямком роботи вчених.

У зазначеному ключі зацікавленість дослідників привертає копептин, який є С-кінцевою частиною пептида-попередника вазопресину. Вазопресин несе відповідальність за різні гемодинамічні функції, які сприяють судинному тонуусу і підтримці об'єму крові [2]. Незважаючи на теоретичну діагностичну роль в розвитку та прогресуванні ССЗ, його клінічне застосування в якості корисного лабораторного теста була обмежена його коротким періодом напіврозпаду в циркуляції. На відміну від вазопресину копептин дуже стабільний у плазмі крові при кімнатній температурі, а ще легкий і надійний в вимірі [4]. Він вивільнюється з вазопресином після гемодинамічного або осмотичного стимулів, а також є гормоном ендокринного стресу [5, 8]. Збільшення концентрації копептину після ГІМ було вперше повідомлено Ханом і співавторами [5] з найвищими значеннями, зареєстрованими на перший день і подальшим зниженням протягом найближчих 2-х – 5 днів.

Існує думка про залучення даного маркеру до метаболічних порушень. Є дані про незалежний зв'язок копептину із компонентами метаболічного синдрому, включаючи ОЖ (високі окружність талії і ІМТ) і дисліпідемії (зниження рівня холестерину ЛПВЩ та високий рівень тригліцеридів) [10]. Проте дискусійним залишається динаміка копептину у хворих з ГІМ та супутнім ОЖ.

**Мета дослідження** – оптимізувати діагностику ГІМ у пацієнтів із супутнім ОЖ на підставі визначення динаміки копептину, а також оцінити наявність і характер зв'язків копептину з антропометричними показниками (об'єм шиї (ОШ), об'єм талії (ОТ), об'єм талії / об'єм стегон (ОТ / ОС)).

**Об'єкт і методи дослідження.** У дослідження було включено 80 пацієнтів з ГІМ, поміж яких 30 осіб мали нормальну вагу тіла, у 50 хворих було діагностовано ОЖ: ОЖ I ст. діагностовано у 25 осіб, ОЖ II ст. виявлено у 25 осіб.

Критеріями виключення були гострі та хронічні запальні процеси, дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, супутні

захворювання щитовидної залози, наявність симптоматичних гіпертензій. Всім хворим виконано клінічний та біохімічний аналізи крові, інструментальні дослідження.

ІМТ визначали за формулою:  
 $IMT (кг/м^2) = \text{маса тіла} / (\text{ріст})^2$

Копептин визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Human Coreptin» (Biological Technology, Shanghai). Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету статистичних програм «Microsoft Excel». Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F-Фішера. Аналіз взаємозв'язків проведено за допомогою кореляції Спірмена (r).

**Результати досліджень та їх обговорення.**

У хворих з ГІМ і ОЖ рівень копептину був вірогідно вищим ніж у хворих з ГІМ без ОЖ. Що стосується антропометричних показників, рівні ОТ, ОШ, ОТ/ОС також достовірно зростали у хворих з ГІМ за наявності ОЖ порівняно з пацієнтами без ОЖ на 22,2%, 24,4%, 14,3% відповідно (табл. 1).

Наступним етапом дослідження було порівняння рівня копептину і антропометричних показників згідно ступеню ОЖ за даними ІМТ: ОЖ I ст. діагностовано у 25 осіб, ОЖ II ст. виявлено у 25 осіб. Аналіз рівня копептину показав, що у хворих з ОЖ I ст. даний показник був вищим порівняно з пацієнтами без ОЖ на 33,8%, а у пацієнтів з ОЖ II ст. на 62,4% (табл. 2). У хворих з ОЖ II ст. концентрація даного маркера була вища на 43,2% при зіставленні з ОЖ I ст. Що стосується антропометричних показників, у хворих з ОЖ I ст. і II ст. порівняно з пацієнтами без ОЖ рівень ОШ, ОТ, ОТ/ОС був вище на 18% і 33%, 21% і 30%, 7% і 14% відповідно.

З метою визначення наявності та характеру зв'язків між антропометричними параметрами і копептином була використана кореляція. У хворих з ГІМ та ОЖ знайдено прямі зв'язки між копептином і ІМТ  $r=0,61$ , ОТ і копептином  $r=0,83$ , між ОШ і копептином  $r=0,86$ . Тобто рівень копептину зростає пропорційно ступеню тяжкості ОЖ. Нашу увагу привертала не тільки наявність, але і сила зв'язків. Якщо між ІМТ і копептином знайдено зв'язок середньої сили, то між ОТ і копептином сильний за силою зв'язок, що свідчить про вплив не тільки наявності ОЖ, а і розподілу жирової тканини за абдомінальним типом. Отримані результати підтверджуються сильним прямим зв'язком між ОЖ і копептином  $r=0,86$ .

Для виявлення факторів, які незалежним чином впливають на рівень копептину у пацієнтів з ГІМ і ОЖ, був проведений регресійний аналіз.

За даними багатфакторного регресійного аналізу найбільш валідними факторами щодо рівня копептину були ОШ ( $\beta=0,79$ ) та ІМТ ( $\beta=0,53$ ).

Найбільшою предикторною інформативністю володів параметр ОШ ( $\beta=0,798$ ,  $r=0,001$ ), Дещо меншу прогностичну силу

Таблиця 1

**Копептин та антропометричні показники у хворих на ГІМ залежно від наявності або відсутності ОЖ.**

|          | ГІМ із ОЖ    | ГІМ без ОЖ |
|----------|--------------|------------|
| Копептин | 175,63±8,15* | 96,43±6,17 |
| ІМТ      | 32,17±0,52*  | 21,96±0,47 |
| ОТ       | 110±1,45*    | 90±1,37    |
| ОТ/ОС    | 0,96±0,08*   | 0,84±0,03  |
| ОШ       | 56±2,7*      | 45±2,3     |

Примітка: \* –  $p < 0,05$  при порівнянні з групою пацієнтів з ГІМ без ОЖ.

мав рівень ІМТ ( $\beta=0,639$ ,  $r=0,001$ ). Предиктори прогнозу рівня копептину з відповідними коефіцієнтами наведені у формулі:

$$x = 120,1973 + 0,2175 \times \text{ОШ}$$

де x – копептин, мкмоль/л.

Коефіцієнти та константи рівняння відображують лінійну регресійну множину відповідних показників, що мають вплив на рівень копептину у хворих з ГІМ і супутнім ОЖ. Зазначене рівняння дозволяє за відомими значеннями предикторів (ОШ, ОТ, ОТ/ОС) прогнозувати розвиток ГІМ у пацієнтів за наявності коморбідної патології.

Отримані результати не суперечать даним світової медичної літератури. Так, за результатами [4, 5], рівень копептину асоціювався з наявністю метаболічного синдрому. Наявність ОЖ у кластері метаболічних порушень асоціювався з рівнем підвищеного копептину.

Результати дослідження показали вплив ОЖ, що більш вірогідно спостерігалися при розподілі жирової тканини за вісцеральним типом, на рівень копептину у хворих з ГІМ. Поряд з визначенням ІМТ доцільно визначення рівня ОШ як фактора, що володіє високою предикторною цінністю щодо рівня маркера ураження міокарда копептину. Використання запропонованого регресійного рівняння з залученням ОШ дозволяє прогнозувати рівень копептину, що привертає увагу дослідників внаслідок можливості використання на практиці у комунальних закладах охорони здоров'я всіх рівнів.

**Висновки.** У хворих з ГІМ і ОЖ спостерігалось вірогідне зростання рівня копептину порівняно з пацієнтами без ОЖ. У пацієнтів з ГІМ зростання ступеня

Таблиця 2

**Копептин та антропометричні показники у хворих на ГІМ залежно від ступеню ОЖ**

| Копептин | Нормальна маса тіла | ОЖ1         | ОЖ2          | p                                                     |
|----------|---------------------|-------------|--------------|-------------------------------------------------------|
|          | 1                   | 2           | 3            | p1 и p2 < 0,001<br>p1 и p3 < 0,001<br>p2 и p3 < 0,001 |
|          | 96,43±6,17          | 145,86±3,76 | 256,73±11,37 |                                                       |
| ОТ       | 90±1,37             | 109±1,43    | 117±1,46     |                                                       |
| ОТ/ОС    | 0,84±0,03           | 0,90±0,08   | 0,96±0,09    |                                                       |
| ОШ       | 45±2,3              | 53±2,1      | 60±3,1       |                                                       |

ОЖ асоціювалося із зростанням рівня копептину, що особливо виразно визначалося за наявності абдомінального типу розподілу жирової тканини. ОШ володіє високими предикторними властивостями, що дозволяє використовувати його у складі регресійного

рівняння для прогнозу рівня копептину у хворих з ГІМ і ОЖ у закладах охорони здоров'я.

**Перспективами подальших досліджень** є аналіз наявності зв'язків між копептином і ускладненим перебігом ГІМ у хворих із супутнім ОЖ.

### Література

1. Коваленко В. М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз. (Аналітично-статистичний посібник) / Під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – К., 2013. – 239 с.
2. Коваленко В. М. Сердечно-сосудистые заболевания и ренин-ангиотензиновая система / В. Н. Коваленко, Т. В. Талалаева, В. В. Братусь. – К.: Морион, 2013. – 232 с.
3. Кокорин В. А. Прогностическая значимость повышения активности нейрогуморальных систем у больных инфарктом миокарда / В. А. Кокорин, В. А. Люсов, О. Ю. Шайдюк // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2011. – № 10 (105), Вып. 14. – С. 37.
4. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin / N. G. Morgenthaler, J. Struck, C. Alonso [et al.] // Clin. Chem. – 2006. – № 52. – P. 112 – 119.
5. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study / S. Q. Khan, O. S. Dhillon, R. J. O'Brien [et al.] // Circulation. – 2007. – № 115. – P. 2103 – 2110.
6. Grundy S. M. Metabolic syndrome pandemic / S. M. Grundy // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 28. – P. 629–636.
7. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. / V. Roger, A. Go, D. Lloyd-Jones [et al.] // Circulation. – 2012. – № 125. – P. 2–220.
8. Morgenthaler N. G. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function / N. G. Morgenthaler // Congest. Heart Fail. – 2010. – № 16, Suppl. 1: S. – P. 37–44.
9. The metabolic syndrome / M. A. Cornier, D. Dabelea, T. L. Hernandez [et al.] // Endoc. Rev. – 2008. – № 29. – P. 777–822
10. Umer Saleem. Plasma Carboxy-Terminal Provasopressin (Copeptin): A Novel Marker of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome / Saleem Umer, Khaleghi Mahyar // Clin Endocrinol Metab. – 2009. – № 94 (7). – P. 2558–2564.

УДК 616. 127. -005. 8-056. 52:577. 175. 349

### ДИНАМІКА КОПЕПТИНУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЮ ОЖИРІННЯ

**Кравчун П. Г., Єрмак О. С., Риндіна Н. Г., Литвиненко О. Ю.**

**Резюме.** Копептин – новий біомаркер в області серцево-судинних захворювань (ССЗ), за допомогою якого можна оптимізувати діагностику гострого інфаркту міокарда (ГІМ) у пацієнтів із супутнім ожирінням (ОЖ). Метою дослідження було визначити динаміку копептина, а також оцінити наявність і характер зв'язків копептину з антропометричними показниками (об'єм шиї (ОШ), об'єм талії (ОТ), об'єм талії / об'єм стегон (ОТ / ОС)).

У хворих з ГІМ і ОЖ спостерігалось вірогідне зростання рівня копептину порівняно з пацієнтами без ОЖ. У пацієнтів з ГІМ зростання ступеня ОЖ асоціювалось із зростанням рівня копептину, що особливо виразно виражається за наявності абдомінального типу ОЖ. ОШ володіє високими предикторними властивостями, що дозволяє використовувати його у складі регресійного рівняння для прогнозу рівня копептину у хворих з ГІМ і ОЖ у закладах охорони здоров'я.

**Ключові слова:** гострий інфаркт міокарда, ожиріння, копептин, об'єм шиї.

УДК 616. 127. -005. 8-056. 52:577. 175. 349

### ДИНАМІКА КОПЕПТИНА У БОЛЬНИХ ОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА В ЗАВИСИМОСТІ ОТ СТЕПЕНІ ОЖИРЕННЯ

**Кравчун П. Г., Єрмак А. С., Риндіна Н. Г., Литвиненко Е. Ю.**

**Резюме.** Копептин – новый биомаркер в области сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), с помощью которого можно оптимизировать диагностику острого инфаркта миокарда (ОИМ) у пациентов с сопутствующим ожирением (ОЖ). Целью исследования было определить динамику копептина, а также оценить наличие и характер связей копептина с антропометрическими показателями (объем шеи (ОШ), объем талии (ОТ), объем талии /объем бедер (ОТ/ОБ)).

У больных с ОИМ и ОЖ наблюдалось достоверное повышение уровня копептина в сравнении с пациентами без ОЖ. У пациентов с ОИМ рост степени ОЖ ассоциировался с ростом уровня копептина, что особенно отчетливо определялось при наличии абдоминального типа ОЖ. ОШ обладает высокими предикторными свойствами, что позволяет использовать его в составе регрессионного уравнения для прогноза уровня копептина у больных с ОИМ и ОЖ в учреждениях здравоохранения.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, ожирение, копептин, объем шеи.

UDC 616. 127. -005. 8-056. 52:577. 175. 349

### **Copeptin's Dynamics in Patients with Acute Myocardial Infarction According to the Degree of Obesity Kravchun P. G., Iermak O. S., Rindina N. G., Lytvynenko O. Yu.**

**Abstract.** Cardiovascular diseases (CVD) took first place in the overall structure of chronic diseases and are the cause of premature death of Ukraine's population of more than 60% of cases. Every year in Ukraine there are nearly 25 million patients with cardiovascular disease, of which approximately 8.5 million – have coronary heart disease (CHD). CHD is one of the most important problems of modern cardiology. Special drama in the development of coronary artery disease becomes acute myocardial infarction (AMI), which arises as a result of destabilization CHD.

At the present stage the attention of researchers aimed at identifying the effect of obesity as a risk factor for CVD, and as a factor that contributes to the progression of coronary artery disease. In recent years, obesity has become one of the most common adverse events and the growth rate is becoming rampant.

In the pathogenesis of AMI neurohumoral system's activation plays an important role. Most neurohormonal changes mediated by an imbalance of vasoconstrictor and vasodilator work reactions. And that is why the discovery and development of new biomarkers in the field of CVD is a promising area of work of scientists.

The purpose of research – to optimize the diagnosis of AMI in patients with concomitant obesity on the basis of determining the dynamics of copeptin, and to assess the presence and nature of the changes copeptin's relations with anthropometric measurements (neck's volume, waist circumference, waist circumference / hips ratio).

The study includes 80 patients with AMI, among which 30 people have normal body index, 50 patients – increased body index. Obesity I stage diagnosed in 25 people and obesity II stage was found in 25 people. These patients were treated at the department of intensive care of the Kharkiv City Clinical Hospital №27.

Exclusion criteria were acute and chronic inflammations, diffuse connective tissue diseases, cancer, concomitant thyroid disease, the presence of symptomatic hypertension.

To conduct the study we applied subjective (complaints, medical history and life's history), objective methods (inspection, palpation, percussion, auscultation, blood pressure measurement), laboratory, and instrumental methods of examination.

The presence of obesity was adjusted according to the definition body mass index which is determined by the formula by Kettler:

$$\text{BMI (kg / m}^2\text{)} = \text{body weight / (height)}^2$$

Copeptin determined by ELISA using a reagent kit «Human Copeptin» (Biological Technology, Shanghai). Statistical data processing was carried out using the statistical software package «Microsoft Excel». Data are presented as mean values and the average error. Statistical significance was determined by a variety of criterion Fisher. Analysis of the relationship is performed using Spearman correlation (*r*).

In patients with AMI and obesity there was a significant increase copeptin's level compared with patients without obesity. In patients with AMI obesity's level increasing was associated with an increased copeptin's level of that most clearly defined in the presence of abdominal type of adipose tissue distribution. Neck's volume has a high predictor properties, it can be used as a part of the regression equation for the forecast of copeptin in patients with AMI and obesity in health care.

**Keywords:** acute myocardial infarction, obesity, copeptin, neck's volume.

*Рецензент – проф. Катеренчук І. П.*

*Стаття надійшла 22. 09. 2014 р.*