

8. *Interaction of Interceed oxidized regenerated cellulose with macrophages: a potential mechanism by which Interceed may prevent adhesions* / S. I. Reddy, N. Santanam, P. P. Reddy [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 1997. – Vol. 177, N 6. – P. 1315–1320.

REFERENCES

1. Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreyeva E.N. *Endometriosis: rukovodstvo dlya vrachey* [Endometriosis: guidance for doctors]. Izdanie 2-e, pererab. I dop. Moscow, OAO Izdatelstvo "Meditsina", 2006. 416 p.

2. Gasparov A.S., Dubinskaya E.D. *Tazoviye peritonealniye spaiki: etiologiya, patogenez, diagnostika, profilaktika* [Pelvic peritoneal adhesions: etiology, pathogenesis, diagnostics, prevention]. Moscow, OOO Izdatelstvo "Medi-

tsinskoye informatsionnoye agentstvo", 2013. 168 p.

3. Zaporozhan V.M., Gladchuk I.Z., Rozhkovska N.M., Volyanska A.G., Kozhakov V.L. *New technologies in surgical treatment of deep infiltrative and superficial peritoneal endometriosis*. *Reproduktivnaya endokrinologiya* 2014; 2 (16): 7-9.

4. Makhmudova G.M., Yugay S.Yu. *Rol tsitokinov peritonealnoy zhidkosti v rasprostraneniye spaychnogo protsesa* [A role of cytokines of peritoneal liquid is in distribution of adhesive process]. Moscow, 2006. P. 248-249.

5. Binda M.M., Molinas C.R., Koninckx P.R. *Reactive oxygen species and adhesion formation. Clinical implications in adhesion prevention*. *Human Reproduction* 2003; 18 (12): 2503-2507.

6. Berker B., Hsu S., Nezhat C.H., Nezhat F., Nezhat C. *Laparoscopic adhesiolysis and adhesion prevention*. In: Nezhat C., Nezhat F., Nezhat C.H., eds. *Nezhat's Operative Gynecologic Laparoscopy and Hysteroscopy*. 3rd edition. New York: Cambridge University Press, 2008: 304-315.

7. Charles A. Dinarello *Proinflammatory Cytokines*. *Chest* 2000; 118 (2): 503-508. doi:10.1378/chest.118.2.503

8. Reddy S., Santanam N., Reddy P.P., Rock J.A., Murphy A.A., Parthasarathy S. *Interaction of Interceed oxidized regenerated cellulose with macrophages: a potential mechanism by which Interceed may prevent adhesions*. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Dec; 177 (6): 1315-1320.

Надійшла 17.12.2014

УДК 616.127-005.8-036.11-056.52-06:[616.124.2-008.64+616.24-005.98]:577.175.349

О. С. Єрмак, П. Г. Кравчун, Н. Г. Риндіна, О. В. Глебова

ДИНАМІКА КОПЕПТИНУ ТА MRproADM У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ІЗ СУПРОВІДНИМ ОЖИРІННЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ УСКЛАДНЕНЬ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 616.127-005.8-036.11-056.52-06:[616.124.2-008.64+616.24-005.98]:577.175.349

А. С. Єрмак, П. Г. Кравчун, Н. Г. Риндіна, О. В. Глебова

ДИНАМИКА КОПЕПТИНА И MRproADM У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Цель исследования — оценить работу вазоконстрикторной и вазодилаторной нейрогормональных систем на основании определения копептина и MRproADM у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) и ожирением (ОЖ) с учетом осложнений и проанализировать прогностические свойства данных маркеров в отношении развития острой сердечной недостаточности (ОСН).

Наличие ОИМ, осложненного развитием ОСН, у больных с ОЖ ассоциировалось с высоким уровнем MRproADM по сравнению с больными без осложнений, что свидетельствует о повышенной активности вазодилаторной нейрорегуляторной системы. Уровень копептина достоверно не отличался при наличии или отсутствии осложнений у больных с ОИМ и ОЖ, что свидетельствует об отсутствии значимых различий в исследуемых группах больных в работе вазоконстрикторной системы. MRproADM у больных с ОИМ и ОЖ обладает предикторной информативностью, что обуславливает возможность его использования в качестве маркера прогноза развития и тяжести ОСН в данной когорте пациентов.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, ожирение, острая сердечная недостаточность, копептин, MRproADM.

UDC 616.127-005.8-036.11-056.52-06:[616.124.2-008.64+616.24-005.98]:577.175.349

O. S. Yermak, P. G. Kravchun, N. G. Ryndina, O. V. Glebova

COPEPTIN'S AND MRproADM'S DYNAMICS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH CONCOMITANT OBESITY DEPENDING ON THE PRESENCE OF COMPLICATIONS

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The aim of research is to evaluate the work of vasoconstrictive and vasodilative neurohormonal systems based on the copeptin's and MRproADM's definition in patients with acute myocardial infarction (AMI) and concomitant obesity with the complications and to analyse the prognostic properties of these markers on the development of acute heart failure (AHF).



Materials and methods. The study included 70 patients with AMI and concomitant obesity, whose average age was (66.64±1.31) years. Patients were divided into groups depending on the presence of complications of AMI — AHF (acute left ventricular failure). The first group included patients with AHF on the background of AMI with a concomitant obesity (n=38). The second group included patients with AMI and concomitant obesity without AHF (n=32).

Results and discussion. The presence of AMI complicated by AHF in patients with concomitant obesity associated with MRproADM's high levels compared with patients without complications, indicating increased vasodilatory activity of neuroregulative system. Copeptin's level did not differ significantly in the presence or absence of complications in patients with AMI and obesity, suggesting no significant differences in the studied groups of patients in the work of vasoconstrictional system. MRproADM in patients with AMI and obesity showed improved performance, which makes the possibility of its using as a marker of prognosis and severity of AHF in this cohort of patients.

Key words: acute myocardial infarction, obesity, congestive heart failure, copeptin, MRproADM.

Вступ

Дестабілізація перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС) у вигляді розвитку гострого інфаркту міокарда (ГІМ) залишається важливою причиною інвалідизації та смертності в усьому світі. Каскад тромботичних подій, який виникає після розриву атеросклеротичної бляшки, викликає оклюзію коронарної артерії, результатом чого є переривання кровопостачання і доставки кисню до міокарда. Некроз міокарда тягне за собою розвиток ускладнень — серцевої недостатності, розриву міокарда або аритмії. Незважаючи на успіхи в лікуванні з використанням тромболітизму, шунтування та черезшкірного коронарного втручання, звичайно, значно поліпшили результати, але з часом стало зрозуміло, що для того, щоб такі види терапії були максимально вдалими, дуже важливою є своєчасна діагностика у вигляді розробки та випробування нових біомаркерів. У деяких випадках прогноз залишається несприятливим, що зумовлено значною мірою наявністю коморбідності.

Ожиріння (ОЖ) — фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), прогресування та дестабілізації перебігу ІХС. За оцінками ВООЗ, ОЖ визнане неінфекційною «епідемією XXI століття» і належить до п'яти основних факторів ризику смерті. Відомо, що жирова тканина секретує велику кількість біологічно активних речовин — адипоцитокінів, які здатні надавати

як місцевий авто- і паракринний вплив, так і системну ендокринну дію, а також як сприяти, так і протидіяти розвитку ССЗ [1].

Стандартним діагностичним критерієм ГІМ є тропонін, який вивільняється при необоротному ушкодженні міокарда. Позитивний тропонін пов'язаний з підвищеним ризиком несприятливого перебігу ГІМ протягом 30 днів (HR 1,96; p=0,003). Проте зацікавленість дослідників привертають нові маркери для ранньої оцінки розвитку можливих ускладнень у хворих на ГІМ. У цьому зв'язку цікавими є адреномедулін (АДМ) і система аргініну — вазопресину, які характеризуються низкою ефектів [8].

Виділення АДМ можна знайти у багатьох тканинах і системах органів, у тому числі серцево-судинній, нирковій, легеневій, судинах головного мозку, шлунково-кишкового тракту та ендокринної тканини, де він функціонує як циркулюючий гормон, а також місцевий автокринний і паракринний ефектор. Біологічна активність АДМ у серцево-судинній системі полягає у розширенні судин унаслідок виробництва оксиду азоту, збільшення серцевого викиду й індукування діурезу. Втім, точне вимірювання АДМ до недавнього часу було утруднене через його дуже обмежену стабільність у пробірці, і, таким чином, було відсутнє повне розуміння його діагностичного та терапевтичного потенціалу, що зумовило пошук більш стабільного метаболіту даного параметра, яким

стала середньорегіональна ділянка молекули проадреномедуліну — MRproADM. Продемонстровано, що рівень MRproADM у плазмі крові істотно збільшується у пацієнтів із ГІМ на 2-й день від початку захворювання (p<0,001) порівняно зі здоровими людьми [9]. Відзначено підвищення вмісту MRproADM у плазмі крові при дисфункції лівого шлуночка (ЛШ). Експериментально встановлено, що стимулювальний вплив на синтез MRproADM *in vitro* спричиняють цитокіни, зокрема, інтерлейкін-1β і ФНП-α, вміст яких при ГІМ збільшується паралельно з ушкодженням міокарда [3]. Ці результати припускають, що і дисфункція ЛШ, і зміни периферичного судинного опору беруть участь у підвищенні концентрації MRproADM у плазмі крові пацієнтів з ГІМ [9].

Крім цього, у дослідженні BACH MRproADM порівняно з мозковим натрійуретичним пептидом виявляв більш високу чутливість (73 % проти 62 %) щодо рівня 90-денної смертності у пацієнтів із гострою серцевою недостатністю (ГСН) [6].

Система аргініну — вазопресину відповідає за різні гемодинамічні функції, які сприяють судинному тонусу та підтримці об'єму крові. Вазопресин є нестабільним, унаслідок чого знижується його прогностична цінність. Копептин є стабільною С-кінцевою частиною прогормону вазопресину. На відміну від вазопресину, копептин дуже стабільний у плазмі крові при кімнатній температурі та легкий і надійний у вимі-



руванні [2]. Він вивільняється з вазопресином після гемодинамічного або осмотичного стимулу, а також є гормоном ендокринного стресу [7]. Копептин виділяється в циркуляцію після ГІМ із негайним підвищенням, а потім швидким зниженням у межах 5 днів [7]. Він є прогностичним маркером смертності у пацієнтів із ГІМ [3]. Дослідження, яке включало велику частину пацієнтів STEMI, показало, що поєднання копептину і тропоніну мають високу прогностичну цінність [4]. Voors et al. [5] показали, що копептин є сильним маркером смертності та захворюваності у пацієнтів із серцевою недостатністю після ГІМ.

Залишається дискусійним питання участі копептину та MRproADM у розвитку ГІМ, ускладненого ГСН, у хворих із супровідним ОЖ.

Мета дослідження — оцінити роботу вазоконстрикторної та вазодилататорної нейрогуморальних систем на підставі визначення копептину та MRproADM у хворих на ГІМ і ОЖ з урахуванням ускладнень та проаналізувати прогностичні властивості даних маркерів щодо розвитку ГСН.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження було залучено 70 хворих на ГІМ і ОЖ (60 % жінок та 40 % чоловіків). Середній вік становив $(66,64 \pm 1,31)$ року. Хворих розподілили на групи згідно з наявністю ускладнень ГІМ — ГСН (а саме гостра лівошлуночкова недостатність — ГЛШН). До першої групи увійшли хворі на ГСН на тлі ГІМ у осіб із супровідним ОЖ ($n=38$). Друга група включала хворих на ГІМ та ОЖ без ГСН ($n=32$). Гостру серцеву недостатність оцінювали за класом Killip. У хворих ГСН I класу за Killip відмічалася у 23 % випадків, II — у 27 %, III — у 50 %, IV клас не виявлено у жодного пацієнта.

Критеріями виключення були гострі та хронічні запальні

процеси, дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, супровідні захворювання щитоподібної залози, наявність симптоматичних гіпертензій. Кров брали протягом першої доби захворювання.

Копептин визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів “Human Copeptin” (Biological Technology, Shanghai); MRproADM визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів “Human mid-regional pro-adrenomedullin (MRproADM)” (Biological Technology, Shanghai). Тропонін I визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів “Troponin I” (ХЕМА, Москва). Статистичну обробку одержаних даних проводили з використанням пакета статистичних програм “Microsoft Excel”. Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистичну значущість різних середніх визначали за критерієм F Фішера. Аналіз взаємозв'язків проведено за допомогою кореляції Спірмена (r).

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих з ускладненим перебігом ГІМ за наявності ОЖ, які увійшли до першої групи, виявлено вірогідно більш високий рівень MRproADM (на 19,85 %) порівняно з пацієнтами другої групи, представленої хворими на ГІМ і ОЖ без ускладнень (табл. 1). Що стосується рівня копептину, то концентрація даного показника виявила тенденцію до зростання

за наявності ГСН у хворих на ГІМ та ОЖ, що не досягало рівня вірогідності при зіставленні з пацієнтами з ОЖ і неускладненим перебігом ГІМ. Рівень тропоніну I вірогідно не відрізнявся у хворих на ГІМ і ОЖ за наявності або відсутності ГСН.

З метою удосконалення аналізу отриманих результатів використано ранжування (за F критерієм) ступеня відмінності результатів у хворих на ГСН порівняно із хворими без ГСН на тлі ГІМ та ОЖ. Перше рангове місце посів MRproADM ($F=6,19$), друге — копептин ($F=1,37$), третє — тропонін I ($F=0,8$).

З метою оцінки наявності та характеру взаємозв'язків між АДМ і ГСН використана кореляція. Отримана пряма кореляційна залежність між MRproADM і класом за Killip ГСН ($r=0,51$; $p<0,05$), тобто зростання рівня MRproADM супроводжувалося розвитком ГСН у хворих на ГІМ та ОЖ. Такі результати узгоджуються з даними світової медичної літератури — зростання рівня MRproADM спостерігалось при еквівалентах ГЛШН — кардіальній астмі, набряку легень [10].

Одержані результати свідчать, що наявність ускладнень у вигляді ГСН у хворих на ГІМ і ОЖ асоціювалася з підвищеною активністю MRproADM, що дає можливість використовувати його як маркер прогнозу.

Для виявлення факторів, які незалежним чином впливають на розвиток ГСН у хворих на ГІМ і ОЖ, був проведений регресійний аналіз.

Таблиця 1

Копептин, MRproADM та тропонін I у хворих на гострий інфаркт міокарда залежно від наявності або відсутності ожиріння, нг/мл

Показник	Ускладнений перебіг ГІМ (ГЛШН)	Неускладнений перебіг ГІМ	p
Копептин	179,29±13,04	149,59±13,85	0,05
MRproADM	649,21±26,38	559,77±24,49	<0,01
Тропонін I	5,42±1,35	7,06±1,13	>0,05



Найбільшу предикторну інформативність виявляв параметр MRproADM ($v=0,587$; $p=0,001$).

Предиктори прогнозу Killip класу ГСН із відповідними коефіцієнтами наведені у формулі:

$$x = 1,1499 + 0,0004 \text{ MRproADM},$$

де x — Killip клас ГСН.

Коефіцієнти та константи рівняння відображують лінійну регресійну множину відповідних показників, що мають вплив на розвиток ГСН певного Killip класу у хворих на ГІМ і супровідне ОЖ. Зазначене рівняння дозволяє за відомими значеннями предикторів прогнозувати розвиток Killip класу у хворих з коморбідним перебігом ГІМ та ОЖ.

Висновки

Наявність ГІМ, ускладненого розвитком ГСН, у хворих на ОЖ асоціювалася з високими рівнями MRproADM порівняно із хворими без ускладнень, що свідчить про підвищену активність вазодилататорної нейрорегуляторної системи. Рівень копептину вірогідно не відрізнявся за наявності або відсутності ускладнень у хворих на ГІМ та ОЖ, що свідчить про відсутність значущих відмінностей між досліджуваними групами хворих у роботі вазоконстрикторної системи. MRproADM у хворих на ГІМ та ОЖ виявив підвищену ефективність, що зумовлює можливість його використання як маркера прогнозу розвитку та тяжкості ГСН у даної когорти хворих.

Перспективами дослідження є аналіз предикторної інформативності копептину та MRproADM у розвитку рецидиву ГІМ у хворих на ОЖ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Донцов А. В. Лептин и ишемическая болезнь сердца / А. В. Донцов // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, № 2. – 115–117 с.
2. Беловол А. Н. Патологическая роль вазопрессина при сер-

дечной недостаточности / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Серцева недостатність. – 2010. – № 3. – С. 46–57.

3. Беловол А. Н. Аденомедуллин: биологические свойства и участие в патогенезе постинфарктной сердечной недостаточности / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Кровообіг та гемостаз. – 2013. – № 3/4. – С. 87–93.

4. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction / T. Keller, S. Tzikas, T. Zeller [et al.] // J. Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 2096–2106.

5. C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study / A. A. Voors, S. von Haehling, S. D. Anker [et al.] // Eur Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P. 1187–1194.

6. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in acute heart failure) trial / A. Maisel, C. Mueller, R. Nowak [et al.] // J. Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 2062–2076.

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

8. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction / T. Keller, T. Zeller, D. Peetz [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 868–877.

9. 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.

10. Value of Biomarkers in Patients with Heart Failure / D. Tousoulis, E. Oikonomou, G. Siasos; C. Chrysohoou // Predictive Current Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 19, N 16. – P. 2534–2547.

REFERENCES

1. Dontsov A.V. Leptin and coronary heart disease. *Vestnik novikh meditsinskikh technology*. 2010. 17 (2): 115–117.
2. Belovol A.N., Knyazkova I.I. Vasopressin's pathophysiological role in heart failure. *Sertseva nedostatnist*. 2010. 3: 46-57.
3. Belovol A.N., Knyazkova I.I. Adrenomedullin: biological properties and involvement in the pathogenesis of post-infarction heart failure. *Krovoobig ta haemostaz*. 2013. 3/4: 87-93.
4. Keller T., Tzikas S., Zeller T. et al. Copeptin improves early diagnosis

of acute myocardial infarction. *J. Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2096–106.

5. Voors A.A., von Haehling S., Anker S.D. et al. C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J*. 2009; 30: 1187-1194.

6. Maisel A., Mueller C., Nowak R., Peacock W.F., Landsberg J.W., Ponikowski P. et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in acute heart failure) trial. *J. Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2062–2076.

7. Morgenthaler N. G. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congest Heart Fail*. 2010; 16 (1): 37-44.

8. Keller T., Zeller T., Peetz D., Tzikas S., Roth A. et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009; 361: 868-877.

9. Kataoka Y., Miyazaki S., Yasuda S. et al. The first clinical pilot study of intravenous adrenomedullin administration in patients with acute myocardial infarction. *J. Cardiovasc Pharmacol*. 2010; 56 (4): 413.

10. Tousoulis D., Oikonomou E., Siasos G., Chrysohoou C. Value of Biomarkers in Patients with Heart Failure. *Predictive Current Medicinal Chemistry*. 2012. 19 (16): 2534-2547.

Надійшла 28.01.2015

