

УДК 616.127-005.8-036.11-056.52-005-07:577.175.349

*О.С. Єрмак, П.Г. Кравчун, Н.Г. Риндіна, П.І. Ринчак***КОПЕПТИН, MRproADM І ПОКАЗНИКИ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ
У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ЗАЛЕЖНО
ВІД НАЯВНОСТІ ОЖИРІННЯ**

Харківський національний медичний університет

Резюме. Метою дослідження було оцінити зміни вазоконстрикторних та вазодилаторних систем на підставі вивчення копептину і MRproADM у хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ) залежно від наявності ожиріння (ОЖ), а також проаналізувати взаємозв'язки між даними показниками, параметрами ліпідного профілю та показниками кардіогемодинаміки. Обстежено 80 пацієнтів з ГІМ, поміж яких 30 осіб мали нормальну масу тіла, у 50 хворих було діагностовано ОЖ.

Наявність ОЖ супроводжується зростанням активності як копептину, так і MRproADM у хворих на

ГІМ. У хворих на ГІМ та супутнє ОЖ визначалася гіперактивність копептину на відміну від MRproADM, що свідчить на користь переважання вазоконстрикторної активності. Підвищена концентрація копептину асоціює з дилатацією порожнин лівих відділів серця і зниженням міокардіальної контрактильності у хворих на ГІМ та супутнім ОЖ.

Ключові слова: копептин, MRproADM, гострий інфаркт міокарда, ожиріння.

Вступ. Провідною нозологічною формою в структурі ішемічної хвороби серця (ІХС) протягом багатьох років залишається гострий інфаркт міокарда (ГІМ) [4, 7, 8]. Щорічно у світі відзначається більше 15 мільйонів нових випадків ГІМ. Так, за даними Американської Асоціації Серця, протягом шести років після ГІМ 18 % чоловіків і 35 % жінок переносять повторний ГІМ, 22 % чоловіків і 46 % жінок стають інвалідами через розвиток тяжкої серцевої недостатності [10]. У середньому щорічно реєструється 254 випадки ГІМ, що становить 60,6 % серед усіх захворювань серцево-судинної системи.

Сучасні епідеміологічні дослідження показали взаємозв'язок між ожирінням (ОЖ) і серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). За оцінками ВООЗ, ОЖ визнано неінфекційною "епідемією XXI століття" і відноситься до числа п'яти основних факторів ризику смерті. Наприклад, серед жінок з інфарктом міокарда хворі з надмірною масою тіла та ОЖ становить 74,6 %, а з нормальною масою тіла – всього 25,4 % [5]. 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 [3]. ОЖ є не тільки незалежним чинником ризику серцево-судинних ускладнень, але й пусковим механізмом розвитку ССЗ. У людей із підвищеною масою тіла адаптація серцевої діяльності призводить до ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка, яка є важливим прогностичним фактором для формування ГІМ, раптової смерті і застійної серцевої недостатності.

Активізація нейрогормональних систем відіграє важливу роль у патогенезі ГІМ та його ускладнень і спочатку носить компенсаторний характер для підтримки адекватної насосної функції серця у відповідь на гемодинамічне перевантаження та зменшення маси функціонуючого

міокарда, проте в подальшому може набувати дезадаптивного характеру [6]. Більшість нейрогормональних зрушень відбувається у вигляді вазоконстрикторних і вазодилаторних реакцій. І незважаючи на те, що стандартним діагностичним критерієм ГІМ є тропонін, у вищезазначеному ключі цікавим є вивчення нових біомаркерів, таких, як копептин та MRproADM.

Копептин є глікозильованою, 39-амінокислотою довжиною С-кінцевою частиною прогормону вазопресину і виробляється разом із вазопресином у процесі обробки попередника. На відміну від вазопресину копептин дуже стабільний у плазмі крові при кімнатній температурі, легкий і надійний у вимірі [1]. Він викликає вазоконстрикцію коронарних і периферичних артерій, збільшує післянавантаження й сприяє розвитку гіпертрофії міокарда.

Біологічна активність адреномедуліну (АМД) у серцево-судинній системі заключається в розширенні судин через виробництво оксиду азоту, збільшенні серцевого викиду й індукуванні діурезу та натрійурезу [2]. Але більш точним прогностичним маркером порівняно з АМД є середній фрагмент його прогормону – Midregional Pro – Adrenomedullin (MRproADM). Дискусійним питанням залишаються зміни копептину і MRproADM у хворих на ГІМ за наявності метаболічних порушень.

Мета дослідження. Оцінити зміни вазоконстрикторних та вазодилаторних систем на підставі вивчення копептину і MRproADM у хворих на ГІМ залежно від наявності ОЖ, а також проаналізувати взаємозв'язки між даними показниками, параметрами ліпідного профілю та показниками кардіогемодинаміки.

Матеріал і методи. У дослідження включено 80 пацієнтів із ГІМ, поміж яких 30 осіб мали нормальну масу тіла, у 50 осіб – діагностовано ОЖ. Середній вік склав $66,64 \pm 1,31$ року. Критеріями виключення були гострі та хронічні запальні про-

цеси, дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, супутні захворювання щитоподібної залози, наявність симптоматичних гіпертензій. Копептин визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Human Cortepin» (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 «Tropoin I» (ХЕМА, Москва). Показники ліпідного профілю визначалися за стандартною біохімічною методикою. Усім пацієнтам провели ехокардіографію. Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакета 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 дослідження та їх обговорення.

У хворих на ГІМ та ОЖ спостерігалось вірогідне підвищення копептину на 129,6 %, MRproADM на 49,3 % порівняно з хворими без ОЖ (табл.).

Що стосується тропоніну, то він вірогідно не відрізнявся у досліджуваних групах хворих. За показниками ліпідного профілю також виявили відмінності у хворих на ГІМ залежно від наявності або відсутності ОЖ. У пацієнтів першої групи, до якої увійшли пацієнти з ГІМ та ОЖ, рівень ЗХ був вищим на 33,3 %, ТГ – на 34,3 %, КА – на

25,5 %, ЛПНЩ – на 41 % при зіставленні з другою групою, представленою хворими на ГІМ без ОЖ. За параметрами ЛПДНЩ та ЛПВЩ вірогідних змін не було. Параметри гемодинаміки також виявили відмінності у хворих на ГІМ та ОЖ: рівень КДО був вищим на 20,4 %, КСО – на 28,5 %, КДР – на 15,5 %, КСР – на 17,6 %, а рівень ФВ нижчим на 15,1 % порівняно з хворими без ОЖ. За параметрами ТЗС, ТМШП вірогідних змін не було.

Ранжування за ступенем відмінностей копептину і MRproADM у хворих на ОЖ порівняно з хворими без ОЖ за F-критерієм показало, що перше рангове місце належить копептину ($F=52,49$), друге – MRproADM ($F=41,5$). Незважаючи на зростання рівня копептину і MRproADM за наявності ОЖ у хворих на ГІМ, увагу привертає більш виразна активність копептину згідно з результатами ранжування, що вказує на невідповідність вазодилататорної відповіді на гіперактивність системи вазоконстрикторів. Наявність ОЖ у хворих на ГІМ асоціювалося з дисбалансом роботи вазодилататорних і вазоконстрикторних систем із переважанням останніх.

Виявлено прямі кореляції між копептином і КДО ($r=0,25$, $p<0,05$), КСО ($r=0,36$, $p<0,05$), КДР ($r=0,47$, $p<0,05$), і зворотна кореляція з ФВ ($r=-0,23$, $p<0,05$). Тобто, зростання активності копептину асоціювалося з дилатацією порожнин чи стоншенням стінки міокарда і зниженням інотропної функції серця. Отримані результати не суперечать даним світової медичної літератури. Так, за даними Kelly, зростання рівня копептину в пацієнтів після перенесеного ГІМ асоціювалося зі

Таблиця

Копептин, MRproADM, тропонін I, показники ліпідного профілю та кардіогемодинаміки у хворих на гострий інфаркт міокарда залежно від наявності або відсутності ожиріння

Показник	ГІМ із ОЖ	ГІМ без ОЖ	p
Копептин нг/мл	192,6±9,74	83,9±5,38	<0,01
MRproADM нг/мл	670,69±18,47	449,03±6,49	<0,01
Тропонін I нг/мл	5,56±1,02	7,55±1,89	>0,05
ЗХ моль/л	6,32±0,15	4,74±0,14	<0,01
ТГ моль/л	2,11±0,12	1,57±0,16	<0,05
ХСЛПНЩ ммоль/л	3,54±0,14	2,51±0,18	<0,01
КА	3,69±0,17	2,94±0,15	<0,05
КДО мл	257,88±5,34	131,09±5,93	<0,01
КСО мл	94,88±3,99	73,84±4,48	<0,01
КДР см	5,66±0,09	4,9±0,11	<0,01
КСР см	4,81±0,09	4,09±0,13	<0,01
ФВ %	36,2±1,26	42,79±1,45	<0,01

Примітка. MRproADM – midregional pro-adrenomedullin, ЗХ – загальний холестерин, ТГ – тригліцериди, ХСЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності, КА – коефіцієнт атерогенності, КДО – кінцевий діастолічний об'єм, КСО – кінцевий систолічний об'єм, КДР – кінцевий діастолічний розмір, КСР – кінцевий систолічний розмір, ФВ – фракція викиду

зниженою ФВ, що особливо виразно проявлялося в когорті пацієнтів при зниженні ФВ < 40 % [9]. Виявлені результати можуть бути пов'язані з ефектами системи аргініну-вазопресину, до складу якої входить коцептин, на процеси ремоделювання міокарда в пацієнтів із ГІМ шляхом стимуляції синтезу фібробластів [1].

Висновки

1. Наявність ожиріння супроводжується зростанням активності як маркера вазоконстрикції – коцептину, так і показника вазодилатації – MRproADM у хворих на гострий інфаркт міокарда.

2. У хворих на гострий інфаркт міокарда та супутнє ожиріння визначається гіперактивність коцептину порівняно з MRproADM, що свідчить на користь переважання вазоконстрикторної активності.

3. Підвищена концентрація коцептину асоціюється з дилатацією порожнин лівого серця і зниженням контрактильності у хворих на гострий інфаркт міокарда та супутнє ожиріння.

Перспективи подальших досліджень.

Перспективами подальших досліджень є аналіз предикторної інформативності коцептину і MRproADM у процесах формування певного типу ремоделювання міокарда.

Література

1. Беловол А.Н. Патологическая роль вазопресина при сердечной недостаточности / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Серц. недостатність. – 2010. – № 3. – С. 46-57.
2. Беловол А.Н. Адренемедуллин: биологические свойства и участие в патогенезе постинфарктной сердечной недостаточности / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Кровообіг та гемостаз. – 2013. – № 3-4. – С. 87-93.

3. Донцов А.В. Лептин и ишемическая болезнь сердца / А.В. Донцов // Вестн. нов. мед. технологий. – 2010. – Т. 17, № 2. – С. 115-117.
4. Залевская Н.Г. Современные методы лабораторного подтверждения инфаркта миокарда / Н.Г. Залевская // Науч. вестн. Белгород. гос. ун-та. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 14, № 10. – С. 260-267.
5. Инфаркт миокарда у женщин с избыточной массой тела и ожирением / О.А. Кисляк, А.В. Стародубов, Ф.М. Хаутиева [и др.] // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, № 10. – С. 6-11.
6. Кокорин В.А. Прогностическая значимость повышения активности нейрогуморальных систем у больных инфарктом миокарда / В.А. Кокорин, В.А. Люсов, О.Ю. Шайдюк // Науч. вестн. Белгород. гос. ун-та. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 14, № 10. – С. 37-43.
7. 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.
8. A Comparison of Intracoronary with Intravenous Glycoprotein 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, № 3. – P. 223-234.
9. C-terminal proasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction / D. Kelly, I.B. Squire, S.Q. Khan [et al.] // J. Card Fail. – 2008. – № 14. – P. 739-745.
10. Red versus white thrombi in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: clinical and angiographic outcomes / A. S. Quadros, E. Cambuzzi, J. Sebben [et al.] // American Heart Journal. – 2012. – Vol. 164, № 4. – P. 553-560.

КОПЕПТИН, MRPROADM И ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ОЖИРЕНИЯ

А.С. Ермак, П. Г. Кравчун, Н.Г. Рындина, П.И. Рыначак

Резюме. Цель исследования – оценить изменения вазоконстрикторных и вазодилаторных систем на основе изучения коцептина и MRproADM у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) в зависимости от наличия ожирения (ОЖ), а также проанализировать взаимосвязи между данными показателями, параметрами липидного профиля и показателями кардиогемодинамики. Обследовано 80 пациентов с ОИМ, среди которых 30 больных имели нормальный вес тела, у 50 оставшихся больных было диагностировано ОЖ. Наличие ОЖ сопровождалось ростом активности как коцептина, так и MRproADM у больных с ОИМ. У больных ОИМ и сопутствующим ОЖ определялась гиперактивность коцептина в сравнении с MRproADM, что свидетельствует в пользу преобладания вазоконстрикторной активности. Повышенная концентрация коцептина ассоциировалась с дилатацией полостей левого сердца и снижением контрактильности у больных с ОИМ и сопутствующим ОЖ.

Ключевые слова: коцептин, MRproADM, острый инфаркт миокарда, ожирение.

COPEPTIN, MRPROADM AND CARDIAC HEMODYNAMIC INDICATORS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION DEPENDING ON OBESITY OCCURRENCE

A.S. Yermak, P.G. Kravchun, N.G. Ryndina, P.I. Rynchak

Abstract. The aim of the study was to evaluate the changes of vasodilator and vasoconstrictive systems on the basis of copeptin and MRproADM studying in patients with AMI, depending on obesity presence, as well as to analyze the relationship between these indicators, parameters of lipid profiles and markers of cardiac hemodynamics. A total of 80 patients with AMI, among which 30 patients had a normal body weight; the remaining 50 patients were diagnosed with obesity. The presence of obesity was accompanied by increased copeptin and MRproADM activity in patients with AMI. In patients

with AMI with concomitant obesity copeptin hyperactivity was determined compared to MRproADM, which suggests the predominance of vasoconstrictive activity. Increased copeptin concentration was associated with dilatation of the left heart chambers and decreased contractility in patients with AMI and concomitant obesity.

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

National Medical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. Л.П. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 1 (73). – P. 65-68

Надійшла до редакції 15.01.2015 року

© О.С. Єрмак, П.Г. Кравчун, Н.Г. Риндіна, П.І. Ринчак, 2015

УДК 616-008.8-097+616.12-007.61]:615.273.53:616.127-005.8

С.М. Кисельов

ЗМІНИ ГУМОРАЛЬНИХ ФАКТОРІВ, ПОКАЗНИКІВ РАНЬОГО ПІСЛЯІНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ ПІД ВПЛИВОМ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА

Запорізький державний медичний університет

Резюме. Роль гуморальних факторів у процесах постінфарктного ремоделювання серця, формування аневризми та внутрішньопорожнинних тромбів лівого шлуночка в гострому періоді Q-інфаркту міокарда є актуальною проблемою сучасної кардіології. З ціллю дослідити стан коагуляційної та агрегаційної ланок гемостазу, системи матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів, показників ремоделювання серця під впливом різних антикоагулянтів обстежено 97 хворих на Q-інфаркт міокарда. Під впливом лікування виявлено

зниження концентрації матриксної металопротеїнази-9 та підвищення сироваткового вмісту тканинного інгібітору металопротеїнази-1, зниження прокоагулянтної активності сироватки крові та активацію фібринолітичних процесів, зниження активності імунозапальних реакцій та поліпшення функції ендотелію.

Ключові слова: екстрацелюлярний матрикс, протеїн С, фактор Віллебранда, молекули адгезії.

Вступ. У розвинутих країнах світу, зокрема в Україні, інфаркт міокарда (ІМ) відіграє ключову роль у зменшенні тривалості та якості життя пацієнтів [5]. Завдяки сучасним підходам до лікування хворого в гострому періоді ІМ відмічається значуще зниження життєво небезпечних ускладнень [3], але адаптивне ремоделювання серця, при наявності дилатації та стоншення міокарда в зоні інфаркту, збільшує ризик розвитку серцевої недостатності, аневризми та тромбоутворення у порожнині серця [4]. Ремоделювання міокарда та формування аневризми лівого шлуночка (ЛШ) у ранньому післяінфарктному періоді відбувається здебільшого за участі екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ). Основним регулятором ЕЦМ є матриксні металопротеїнази (ММП), вміст яких підвищується в гострому періоді ІМ [8]. Формування внутрішньопорожнинних тромбів супроводжує розвиток аневризми ЛШ у більш ніж 30 % випадків, незважаючи на подвійну антиагрегантну та антикоагулянтну терапію, яка має найвищий рівень доказів на сьогодні [8].

Тому актуальним є вивчення ролі гуморальних факторів у процесах постінфарктного ремоделювання ЛШ та пошук оптимальних підходів для проведення профілактики формування аневризми та внутрішньопорожнинних тромбів ЛШ у гострому періоді Q-ІМ.

Мета дослідження. Дослідити стан коагуляційної та агрегаційної ланок гемостазу, системи матриксних металопротеїназ (ММП-9) та їх інгібіторів (ТІМР-1), показників ремоделювання серця під впливом різних антикоагулянтів у хворих на Q-інфаркт міокарда.

Матеріал і методи. Під спостереженням знаходилося 97 пацієнтів (57 чоловіків та 40 жінок, середній вік – 64,2±3,9 року), з діагнозом гострий Q-інфаркт міокарда передньої стінки лівого шлуночка (ЛШ), що надходили до відділення інтенсивної терапії для лікування хворих на гостру коронарну недостатність КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя». Діагноз встановлювали відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України (2013). Медикаментозне лікування хворих проводили згідно з наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006 «Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST (інфаркт міокарда з зубцем Q)». У дослідження включали пацієнтів, що були доставлені до 12 годин від початку гострого Q-інфаркту міокарда та отримали тромболітичну терапію (ТЛТ) за допомогою Стрептокінази та базисну терапію, яка включала статини, антикоагулянти (нефракціонований або низькомолекулярний гепарин), антиагреганти (аспірин)