

## МОДЕЛЬ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГНОЗУ РЕЦИДИВУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРИХ ІЗ ОЖИРІННЯМ ІЗ УРАХУВАННЯМ РІВНІВ КОПЕПТИНУ І ТРОПОНІНУ I\*

Єрмак О. С.

*Харківський національний медичний університет, м. Харків  
Кафедра внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології і алергології  
golubovskaya88@mail.ru*

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) займає провідне місце в структурі ішемічної хвороби серця (ІХС) протягом багатьох років [1–3]. 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) [4]. Не дивлячись на успіхи в лікуванні, дуже часто прогноз залишається несприятливим, зважаючи на наявність у більшості випадків коморбідності. Супутньою патологією, яка найчастіше зустрічається у хворих серцево-судинними захворюваннями, є ожиріння (ОЖ). Наприклад, серед жінок з інфарктом міокарда хворі з надмірною масою тіла та ОЖ складають 74,6%, а з нормальною масою тіла —

усього 25,4% [5]. Все більше досліджень свідчать на користь необхідності розробки та випробування нових біомаркерів для своєчасної діагностики цих захворювань та попередження розвитку повторних кардіальних подій протягом першого тижня після епізоду ГІМ.

Підвищення концентрації тропоніну I, який вивільнюється при незворотньому пошкодженні міокарда, є діагностичним критерієм STEMI (ST Segment Elevation Myocardial Infarction) й nonSTEMI згідно європейським і українським рекомендаціям [6]. Плато активності даного маркера, яке зберігається протягом 3-х тижнів, істотно знижує його діагностичну цінність стосовно рецидиву ГІМ протягом більш короткого періоду, що обумовлює необхідність пошуку нових специфічних параметрів в діагностиці повторних кардіальних подій протягом 1–2 тижнів після епізоду ГІМ. У цьому відношенні цікавість привертає копептин — стабільна С-кінцева частина прогормону ва-

\*Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології і алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Профібротичні імунозапальні фактори і анемічний синдром, як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет, в рамках кардіоренального континуума» (№ держреєстрації 0111U003389).

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автор гарантує відповідальність за все, що опубліковано в статті. Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 05.02.2015.

зопресину. Він вивільнюється з вазопресинном після гемодинамічного або осмотичного стимулів, а також є гормоном ендокринного стресу [7]. Копептин володіє вазоконстрикторними властивостями, бере участь в активації процесів фіброзу міокарда, впливає на збільшення ступеня гіпертрофії міокарда ЛШ, збільшує агрегацію тромбоцитів, а також є прогностичним маркером смертності у пацієнтів з ГІМ [8]. Концентрація копептину підвищується з першої години ГІМ, досягає піку протягом 6–8 годин; елевація зберігається протягом 5 днів з подальшим поступовим зниженням до нормального рівня [7]. Дослідження, яке включало велику частину пацієнтів STEMІ, показало, що по-

єднання копептину і тропоніну мають високу прогностичну цінність [9]. Копептин виявив прогностичні властивості щодо рецидиву ГІМ у хворих із ОЖ протягом семиденного періоду захворювання, що детально описано нами у попередній роботі [10].

Метою дослідження є побудова моделі прогнозу рецидиву ГІМ у хворих із ОЖ протягом першого тижня захворювання з урахуванням рівня копептину, а також оцінка ефективності залучення уніфікованих лабораторних маркерів, що використовуються в рамках стандартів діагностики хворих на ГІМ у лікувальних закладах охорони здоров'я, зокрема, кількісне визначення тропоніну І.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 50 пацієнтів з ГІМ та ОЖ, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії та інфарктному відділенні Харківської міської клінічної лікарні № 27, серед яких 10 пацієнтів мали повторний ГІМ протягом першого тижня захворювання. Середній вік склав  $66,64 \pm 1,31$  років. Діагноз верифікували згідно чинних критеріїв МОЗ України (наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Програма надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом без елевації ST», «Програма надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією ST (інфарктом міокарда з зубцем Q)»).

Наявність ОЖ встановлювали згідно рівня індексу маси тіла (ІМТ) ( $> 30$  кг/м<sup>2</sup>), який визначали за формулою:

$$\text{ІМТ (кг/м}^2\text{)} = M/L^2,$$

де М — маса тіла, кг; L — ріст, м.

Критеріями виключення були гострі та хронічні запальні процеси, дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, супутні захворювання щитоподібної залози, наявність симптоматичних гіпертензій. Копептин визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Human Coreptin» (Biological

Technology, Shanghai). Тропонін І визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Tropoin I» (ХЕМА, Москва).

Отримані дані представлені як середнє арифметичне значення та статистична похибка середнього арифметичного ( $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ ). Оцінку розбіжностей між групами проводили за допомогою t-критерію Ст'юдента. Для аналізу кореляційних зв'язків вираховували коефіцієнти кореляції Пірсона. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

З метою побудови моделі використано обчислення діагностичних коефіцієнтів (ДК) на кожному інтервалі змін показників за формулою Гублера [10]:

$$\text{ДК} = 100lg(PA/PB),$$

де PA — частота (ймовірність) потрапляння спостережень в даний діапазон взятої ознаки при стані А (повторний ГІМ); PB — те ж для стану В (без повторного ГІМ).

З метою оцінки предикторних властивостей використано ROC-криву (Receiver Operator Characteristic) [11].

Дослідження виконані з дотриманням норм медичної етики та захисту прав пацієнтів.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно дизайну нашого дослідження, ми розрахували можливість використання копептину у якості маркера рецидиву ГІМ у хворих із ОЖ.

За даними ROC-кривої копептин виявив предикторні властивості відносно рецидиву ГІМ у хворих із ОЖ при рівні  $> 150,5$  нг/мл, що обумовлює можливість його використання в якості маркера повторної гострої коронарної події в семиденний період після ГІМ у хворих із ОЖ (рис. 1).

Обчислення діагностичних коефіцієнтів (ДК) на кожному інтервалі змін показників проводили за вище наведеною формулою Гублера.

Наведемо приклад обчислення ДК для параметра копептину (табл. 1): частота потрапляння значення копептину в діапазон  $> 150,5$  нг/мл в разі розвитку повторного ГІМ дорівнює:

$$PA = \frac{a}{a + c}.$$

Якщо нема повторного ГІМ:

$$PB = \frac{b}{b + d}.$$

У першому випадку діагностичний коефіцієнт згідно рівняння:

$$ДК = 100 \log \frac{a(b + d)}{b(a + c)}.$$

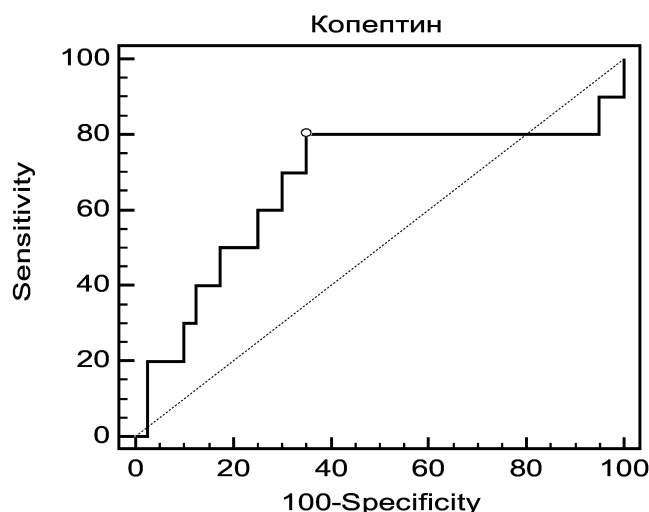


Рис. 1. Прогностична цінність копептину відносно рецидиву гострого інфаркту міокарда у хворих із ожирінням.

Вісь  $x$  — специфічність, %, вісь  $y$  — чутливість, %.

Т а б л и ц я 1

Таблиця спряженості параметра копептину та повторного гострого інфаркту міокарда

Тест	Повторний ГІМ (А)	Без повторного ГІМ (В)
Копептин $> 150,5$ нг/мл	8 (а)	14 (b)
Копептин $\leq 150,5$ нг/мл	2 (с)	26 (d)

П р и м і т к а. ГІМ — гострий інфаркт міокарда; А — повторний ГІМ; В — без повторного ГІМ; а, b — кількість пацієнтів з рівнем копептину  $> 150,5$  нг/мл залежно від наявності або відсутності рецидиву ГІМ; в, с — кількість пацієнтів з рівнем копептину  $\leq 150,5$  нг/мл залежно від наявності або відсутності рецидиву ГІМ.

## Значення діагностичних коефіцієнтів та привласнені їм бали

Копептин, нг/мл	ДК Копептин	Тропонін, нг/мл	ДК тропонін
> 150,5	36	> 1,7	16
≤ 150,5	-51	≤ 1,7	-57

П р и м і т к а. ДК — діагностичний коефіцієнт.

Обчислюється як:

$$\begin{aligned} \text{ДК} &= 100 \log \frac{8(14 + 26)}{14(8 + 2)} = 100 \log \frac{8 \cdot 40}{14 \cdot 10} = \\ &= 100 \log(2,29) = 36. \end{aligned}$$

Аналогічно для діапазону копептину ≤ 150,5 нг/мл:

$$\text{ДК} = 100 \log \frac{c(b + d)}{d(a + c)} = -51.$$

З метою можливості використання стандартних лабораторних маркерів ГІМ до моделі було залучено тропонін І. При об'єднанні в моделі рівнів копептину та тропоніну І отримано більш значимі прогностичні результати. Значення діагностичних коефіцієнтів для досліджуваних нами параметрів наведені в табл. 2.

Робота алгоритму класифікації відбувається наступним чином: для кожного пацієнта визначаємо ДК (бали) за всіма показниками, що входять у модель в залежності від їх потрапляння у відповідний діапазон; на наступному етапі, підсумовуючи ці бали, знаходимо сумарний діагностичний коефіцієнт, що характеризує прогноз пацієнта. Пацієнтів відносять до групи високого ризику при позитивних значеннях ДК. Ризик повторного ГІМ: ДК > 0 — високий, ДК < 0 — низький.

Розглядаючи обчислене значення ДК як самостійний інтегральний коефіцієнт, можна оцінити його прогностичні можливості. Отримана модель володіє високою чутливістю (80 %) і специфічністю (80 %), що дозволяє використовувати її для прогнозу рецидиву ГІМ у хворих із ОЖ протягом першого тижня захворювання.

Отримані результати узгоджуються з даними медичної світової літератури. Дослідження, яке включало велику частину пацієнтів STEMІ, показало, що поєднання копептину і тропоніну мають високу прогностичну цінність [10]. Voors і співавт. [11] показали, що копептин є сильним маркером смертності та захворюваності у пацієнтів із серцевою недостатністю після ГІМ. Згідно Afzali та співавт. [12] копептин забезпечує цінну прогностичну інформацію для стратифікації ризику та середньострокового результату у пацієнтів із гострим коронарним синдромом.

Отримані результати про предикторні властивості копептину і тропоніну щодо рецидиву ГІМ у хворих із ОЖ дають можливість розглядати їх як індикатори рецидиву ГІМ у хворих із ОЖ.

## ВИСНОВКИ

1. З метою прогнозування рецидиву гострого інфаркту міокарда у хворих із ожирінням доцільно використання моделі з урахуванням рівня копептину.
2. Об'єднання у моделі прогнозу ре-

цидиву гострого інфаркту міокарда концентрації копептину и тропоніну І дозволяє підвищити специфічність до 80 % в умовах високої чутливості (80 %).

**ЛІТЕРАТУРА  
(REFERENCES)**

1. Zalevskaia NG. Nauchnye Vedomosti Belgorod Gos Un-ta. Serija: Medicina. *Farmacija* 2011; 14(10):260-267.
2. Semjonova IA, Semjonov AV, Ivanova TN, Golubev MJu. *Jekologija Cheloveka* 2011; 5:31-35.
3. Fu G, Jia L, Wang Y, et al. *J Int Cardiol* 2012; 25(3):223-234.
4. Kokorin VA, Ljusov VA, Shajdjuk OJu. Nauchnye Vedomosti. Serija: Medicina. *Farmacija* 2011; 10(105):37.
5. Kisljak OA, Starodubova AV, Hautieva FM, et al. *Consilium Medicum* 2010; 12(10):6-11.
6. Steg PhG, James SK, Atar D, et al. *Europ Heart J* 2012; 33:2569-2619.
7. Morgenthaler NG. *Congest Heart Fail* 2010; 16(1):37-44.
8. Belovol AN, Knjaz'kova II. *Serceva Nedostatnist'* 2010; 3:46-57.
9. Keller T, Tzikas S, Zeller T, et al. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2096-2106.
10. Ermak AS, Kravchun PG, Ryndina NG. *Medicina* 2015; 1(151):25-32.
11. Voors AA, von Haehling S, Anker SD, et al. *Eur Heart J* 2009; 30:1187-1194.
12. Afzali D, Erren M, Pavenstädt HJ, et al. *Clin Res Cardiol* 2013; 102(10):755-763.

**МОДЕЛЬ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГНОЗУ РЕЦИДИВУ ГОСТРОГО  
ИНФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРИХ ІЗ ОЖИРІННЯМ ІЗ УРАХУВАННЯМ  
РІВНІВ КОПЕПТИНУ І ТРОПОНІНУ I**

**Єрмак О. С.**

*Харківський національний медичний університет, м. Харків  
Кафедра внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології і алергології  
golubovskaya88@mail.ru*

Обстежено 50 пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) та ожирінням (ОЖ), серед яких 10 пацієнтів мали повторний ГІМ протягом першого тижня захворювання. Встановлено доцільність використання моделі з урахуванням рівня копептину з метою прогнозування рецидиву ГІМ у хворих із ОЖ. Об'єднання у моделі прогнозу концентрації копептину та тропоніну I дозволяє підвищити специфічність до 80 % в умовах високої чутливості (80 %). Отримані результати про предикторні властивості копептину і тропоніну I щодо рецидиву ГІМ у хворих із ОЖ дають можливість розглядати їх в якості індикаторів рецидиву ГІМ у хворих із супутнім ОЖ.

**К л ю ч о в і с л о в а:** прогноз, гострий інфаркт міокарда, ожиріння, копептин, тропонін I.

**МОДЕЛЬ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОГНОЗА РЕЦИДИВА ОСТРОГО  
ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ С УЧЕТОМ  
УРОВНЕЙ КОПЕПТИНА И ТРОПОНИНА I**

**Єрмак А. С.**

*Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков  
Кафедра внутренней медицины №2 и клинической иммунологии и аллергологии  
golubovskaya88@mail.ru*

Обследовано 50 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и ожирением (ОЖ), среди которых 10 пациентов имели повторный ОИМ в течение первой недели заболевания. Установлено, что целесообразно использование модели с учетом уровня копептина с целью прогнозирования рецидива ОИМ у больных с ОЖ. Объединение в модели прогноза концентрации копептина и тропонина I позволяет повысить специфичность до 80 % в условиях высокой чувствительности (80 %). Полученные результаты о предикторных свойствах копептина и тропонина в отношении рецидива ОИМ у больных с ОЖ позволяют рассматривать их в качестве индикаторов рецидива ОИМ у больных с сопутствующим ОЖ.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** прогноз, острый инфаркт миокарда, ожирение, копептин, тропонин I.

**MODEL TO DETERMINE THE FORECAST OF ACUTE MYOCARDIAL  
INFARCTION IN PATIENTS WITH OBESITY GIVEN THE COPEPTIN'S AND  
TROPONIN'S I LEVEL**

**A. S. Iermak**

*Kharkiv National Medical University  
golubovskaya88@mail.ru*

It was examined 50 patients with acute myocardial infarction (AMI) and obesity, among which in 10 patients developed recurrent AMI during the first week of illness. It was established that it is advisable to use a model according to the level of copeptin to predict recurrence of AMI in patients with obesity. Combining in model of prognosis of copeptin and troponin I concentration and allows to increase the specificity of 80 % in terms of high sensitivity (80 %). Obtained results on the predictor properties of copeptin and troponin in the ratio of relapse of AMI in patients with obesity can be considered as indicators of recurrence of AMI in patients with accompanying obesity.

**Key words:** prognosis, acute myocardial infarction, obesity, copeptin, troponin I.