

Определение копептина для стратификации риска и оценки среднесрочной летальности у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST

А. В. Жукова², Г. Г. Арабидзе¹

- ¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия.
- ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Авторы:

Жукова Анна Владимировна, врач-кардиолог, ГБУ здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Арабидзе Григорий Гурамович*, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия.

В данном исследовании нами проведена оценка прогностического значения показателей копептина в оценке риска развития летальности в среднесрочный период наблюдения у пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), измеренным в первые 3 часа от манифестации болевого синдрома в сравнении с тропонином T. Анализ проводился в группе пациентов, в количестве 128 человек (из них 52 человека с верифицированным диагнозом ОИМбпST, 58 человек с диагнозом нестабильная стенокардия (НС), 18 человек с неподтвержденным коронарным событием), получивших информацию об исследовании и давших добровольное письменное согласие на свое участие в исследовании, отобранных по критериям включения и исключения. За время госпитализации всем больным проводились лечебно-диагностические обследования, лабораторно-диагностические исследования, включавшие определение уровня количественного тропонина T, а также дополнительное специфическое определение количественного уровня человеческого пептида копептина. Использование расширенного за счет копептина набора предикторов позволяет увеличить точность оценки краткосрочного и среднесрочного прогноза риска развития фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий практически до 100 % и является независимым от пола, возраста и тяжести состояния индикатором риска летального исхода у пациентов с ОКСбпST до 180 дней наблюдения.

Ключевые слова: копептин, ОКС без подъема сегмента ST, острый инфаркт миокарда, летальный исход, тропонин T.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 21.12.2019 г.

Принята: 19.01.2020 г.

Copeptin for risk stratification and medium-term mortality prediction in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome

A. V. Zhukova², G. G. Arabidze¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

² City Clinical Hospital № 1 named after N. I. Pirogov, Moscow City Health Department, Moscow, Russia.

Authors:

A. V. Zhukova, M.D., cardiologist of the City Clinical Hospital № 1 named after N. I. Pirogov, Moscow City Health Department, Moscow, Russia.

G. G. Arabidze*, M.D., doctor of sciences, professor of the Department of Internal Medicine № 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Summary. *The study estimates prognostic value of copeptin level in assessing medium-term mortality risk in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (NSTEMI) measured during first 3 hours from pain syndrome manifestation compared with troponin T.*

The study included 128 patients (52 patients with non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI), 58 with unstable angina (UA), 18 with unconfirmed coronary event), who were selected using inclusion and exclusion criteria and voluntarily signed written informed consent in order to participate in the study. All patients underwent diagnostic examinations, laboratory tests, including the determination of quantitative troponin T level and quantitative human peptide copeptin level. The use of extended set of predictors including copeptin increases the accuracy of short-term and medium-term prognosis of fatal and non-fatal cardiovascular events up to almost 100%. At the same time, it does not depend on gender, age and condition severity and can indicate mortality in patients with NSTEMI up to 180 days of follow-up.

Key words: *copeptin, non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, mortality, troponin T.*

Conflict of interests: none declared.

Список сокращений

АДГ	— антидиуретический гормон	ОКСбпСТ	— острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ИМ	— инфаркт миокарда	ОШ	— отношение шансов
АКШ	— аортокоронарное шунтирование	СН	— сердечная недостаточность
МНП	— мозговой натрийуретический пептид	ССО	— сердечно-сосудистые осложнения
НС	— нестабильная стенокардия	ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
НРС	— нарушение ритма сердца	ЧКВ	— чрескожное коронарное вмешательство
ОИМ	— острый инфаркт миокарда	ЭКГ	— электрокардиография
ОКС	— острый коронарный синдром		

По данным крупных эпидемиологических исследований ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной заболеваемости, смертности и инвалидизации взрослого населения [1,2]. Одними из самых тяжёлых проявлений ИБС являются острые расстройства коронарного кровообращения — инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильная стенокардия (НС) — именно с ними связано большинство летальных исходов при ИБС. В течении ряда лет разрабатывается концепция острого коронарного синдрома (ОКС) — наднозоло-

гического понятия, введенного в практических целях для унификации лечебных и диагностических мероприятий на этапе, когда точный диагноз установлен быть не может [3,4]. Согласно определению ВОЗ, ОКС — это любая группа клинических признаков или симптомов, которые позволяют заподозрить острый инфаркт миокарда (ОИМ) или НС, и включает в себя ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST (ОКСбпСТ), а также ИМ, диагностированный по изменению ферментов, по наличию биомаркеров и поздних ЭКГ-признаков

[2,5]. Среди пациентов с ОКСбпСТ, важным является выявление групп больных с некрозом миокарда, которые имеют повышенный риск развития осложнений и смерти. У этой группы больных показана наиболее агрессивная тактика лечения, включающая использование чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или аортокоронарного шунтирования (АКШ). Биомаркеры играют важную роль в диагностике и прогнозировании рисков неблагоприятных событий у пациентов с ОКСбпСТ и влияют на выбор диагностических и терапевтических стратегий ведения пациента. Определение уровня тропонина Т и I в настоящее время является наиболее предпочтительным в виду высокой чувствительности и специфичности. Повышение уровня тропонина определяется как значение, превышающее 99 перцентиль нормального референсного значения для популяции, однако его применение ограничено относительно поздним повышением его уровня в крови после начала ИМ (через 3–6 часов от начала некроза), а также повышением его уровня, не связанным с ишемией миокарда, например, при сепсисе, тромболии легочной артерии (ТЭЛА), субарахноидальном кровоизлиянии, тяжелой сердечной и почечной недостаточности [2,6]. В связи с этим, необходим поиск новых биомаркеров с целью оптимизации лечебной тактики. Одним из таких биомаркеров рассматривается Копептин (Copeptin), состоящая из 39 аминокислот гликопептидная кислота, являющаяся С-концевой частью про-вазопрессина. Копептин секретируется задней долей гипофиза вместе с вазопрессином и отражает количество участвующего в биохимических процессах вазопрессина.

В условиях эндогенного стресса происходит активация системы антидиуритического гормона (АДГ), а также выброс копеptина независимо от возникновения некроза кардиомиоцитов [7,8]. В исследовании, проведенном S. Neuhold и M. Huelsmann [2008] [9], продемонстрировано, что копеptин является наиболее мощным прогностическим фактором по сравнению с мозговым натриуритическим пептидом (МНП) в предсказании риска смерти у пациентов со II–III функциональным классом СН по NYHA. В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании у 1273 пациентов с СН показано, что уровень копеptина является независимым прогностическим фактором исхода при медиане наблюдения до 3,9 лет [4]. Измерение концентрации копеptина у больных с СН независимо или в сочетании с широким диапазоном био-

маркеров [10], в том числе с МНП и тропонинами, может играть важную роль в прогнозировании исходов у таких пациентов [11,12].

Материалы и методы

В исследование включено 128 пациентов, поступивших в приемное отделение с направительным диагнозом ОКСбпСТ в первые 3 часа от манифестации болевого синдрома, имеющие факторы риска развития ИБС, давшие письменное информированное согласие на участие, разделенные в ходе исследования на 3 группы в зависимости от исхода ОКС: 1 группа — с развитием ОИМ, 2 группа — с НС, 3 группа — с исключенной коронарной патологией. Статистически значимых различий между возрастом в группах не обнаружено ($p > 0,05$), средний возраст обследуемой выборки составил $64,4 \pm 10,8$. Распределение по полу в группах было примерно одинаковое, женщины составили 42,3% в 1 группе, 51,7% — во 2-й группе и 33,3% — в 3-й, однако статистически значимых различий между женщинами и мужчинами в группах не обнаружено ($p > 0,05$). Все группы обследованы по рекомендованным стандартам с определением уровня копеptина и тропонина Т в момент поступления с повторным тестированием на тропонин Т через 12–72 часов в случаях отрицательных или сомнительных значений. Для количественного определения уровня сердечного тропонина Т использовали диагностический набор TnT Test Kit, предназначенный для использования с анализатором AQT90 FLEX фирмы RADIOMETR. Исследование образцов плазмы крови на копеptин проводили с помощью набора реагентов производства Phoenix pharmaceuticals согласно инструкции и протоколу производителя методом конкурентного иммуноферментного анализа.

Статистический анализ

Для статистического анализа данных использовали программу SPSS, версия 10/11, STATISTIKA 10. Количественная переменная выражалась как средняя (стандартное отклонение) или в виде медианы; в зависимости от распределения, качественные переменные, как частоты, абсолютные и относительные. Две независимые выборки и определение значимости различий между ними оценивали с помощью критерия Манна-Уитни и Т-тест Стьюдента. Для сравнения двух независимых выборок по качественным признакам использовали критерий (Хи-квадрат). Анализ взаимосвязи признаков проводили с помощью таблиц сопряженности с исполь-

зованием критерия Хи-квадрат, корреляционного регрессионного анализа. Корреляционную связь между копептином и непараметрическими переменными оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена. Анализ функции выживаемости цензурированных данных осуществлялся с применением процедуры Каплана-Мейера. Оценка чувствительности, специфичности, положительной прогностической и отрицательной ценности проводилась путем анализа площади под кривой Receiver Operating Characteristics (AUC ROC); точка отсечения для расчета эффективности копептина в прогнозировании риска развития СН определена с помощью AUC ROC при анализе всех показателей. Уровень значимости считался достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Оценку рисков развития повторных острых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и летальности проводили в период госпитализации (краткосрочный прогноз) и в отдаленные сроки наблюдения (среднесрочный прогноз, период наблюдения — 180 дней). В обследованной выборке пациентов с ОКСбпСТ повышение уровня копептина при поступлении $>2,95$ нг/мл было ассоциировано с достоверным увеличением риска смерти и развития повторных острых сердечно-сосудистых событий, относительным риском (ОР) $96,86$ [13,60; 689,68 $p < 0,00001$], с положительным прогностическим значением $100,00\%$ (95% ДИ $75,75\% - 100,00\%$).

Достоверно значимые показатели госпитальной летальности отмечались в 1-й группе ($p < 0,0001$), то время как во 2-й и 3-й группе летальных исходов не зарегистрировано, (рис. 1). Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем копептина и развитием повторных острых коронарных событий в краткосрочный и среднесрочный период наблюдения ($r_s = +1$, $p < 0,0001$) и госпитальной летальностью ($r_s = +0,7$, $p < 0,0001$). Количество умерших пациентов за период стационарного лечения в 1 группе составило 12 человек (23,1%), из них у 6 диагностирован повторный ИМ, 5 пациентов умерли в результате острой левожелудочковой недостаточности, у 1 пациента развился кардиогенный шок. Все умершие пациенты имели значительное повышение уровня копептина по сравнению с остальными пациентами 1 группы. Среднее значение копептина у данных больных составило $5,1 \pm 2,28$ нг/мл (медиана — 4,12; 2,91–9,24).

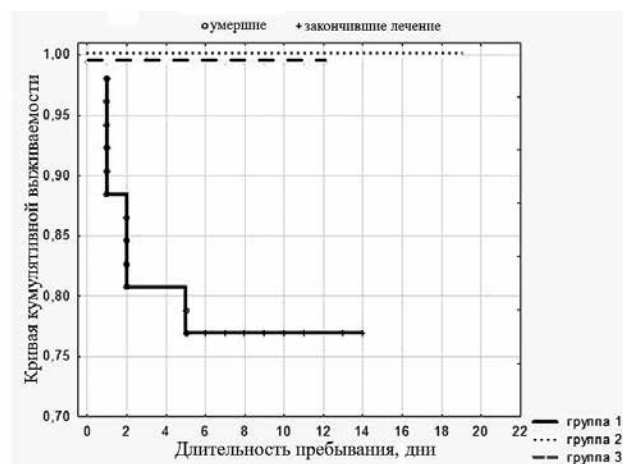


Рис. 1. Анализ выживаемости за период стационарного лечения

После окончания стационарного лечения общая выживаемость по группам составила $90,6\%$ (116 человек). В отдаленный период наблюдения жестких конечных точек (смерть, развитие повторных острых ССО) достигли 31% (36 человек) респондентов. К концу 180 дня наблюдения общая летальность составила $6,9\%$ (8 человек). Анализ летальности показал, что причиной смерти у 6 участников исследования явился повторный ОИМ с развитием тяжелой СН, еще у 2-х пациентов смерть наступила в результате острой левожелудочковой недостаточности. Отмечалось равное соотношение летальных исходов в 1-й (4 человека) и 2-й группе (4 человека), в то время как в 3-й группе ни одного летального исхода на момент окончания исследования не зарегистрировано, (рис. 2).

Анализ выживаемости в отдаленные сроки наблюдения показал статистически значимые различия в кривых выживаемости групп ($p < 0,00022$).

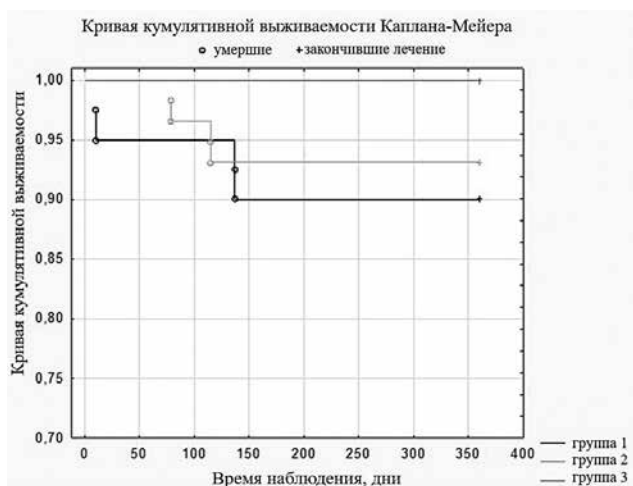


Рис. 2. Кривые выживаемости в отдаленный период наблюдения

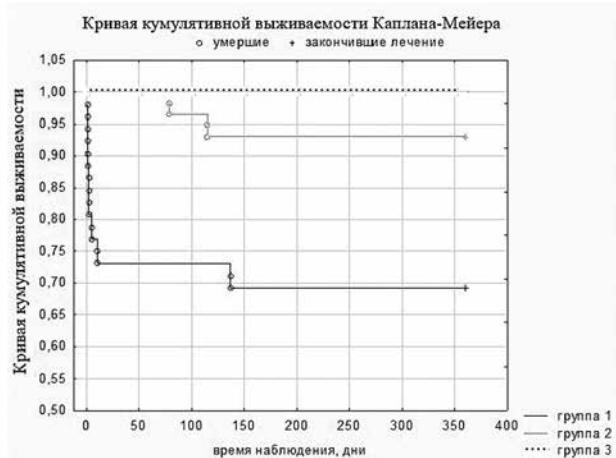


Рис. 3. Кривые выживаемости исследуемых групп за весь период наблюдения (180 дней)

При сопоставлении расчетных рисков внутригоспитальной смертности и 6-месячной летальности у пациентов, включенных в исследование, выявлено, что, единственным различием, достигавшим степени статистической значимости в сформированной выборке, был риск внутригоспитальной смертности. Используя критерий Гехана, в настоящем исследовании выявлены достоверные различия между 1-й и 2-й группой ($p < 0,00063$), а также 1-й и 3-й группой ($p < 0,00858$); между 2-й и 3-й группами статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$), (рис. 3).

В многофакторном анализе (логистическая регрессия) копептин в первые 3 часа от манифестации болевого синдрома (отношение шансов (ОШ) 5,27 [1,13–2,46]), выступал более сильным независимым предиктором достижения первичных конечных точек в течение периода госпитализации после ИМ по сравнению с тропонином Т в тот же временной промежуток ОШ — 1,02 [0,99;1,04], (рис. 4).

Прогностическая положительная ценность тропонина Т, как предиктора госпитальной летальности и повторного ИМ, значительно повышалась через 12–72 часа, ОШ — 4,93, а значения тропонина Т $> 147,5$ нг/л, взятые за точку отсечения, определенную с помощью ROC-анализа, увеличивали риск госпитальной летальности практически в 18 раз (ОР 17,8 [2,38–131, $p < 0,0001$]) с чувствительностью 24% [95% ДИ 14,3–37,4], специфичностью 100% [95% ДИ 95–100], положительным прогностическим значением 100% [95% ДИ 75,8–100] и точностью 69,4% [95% ДИ 59–78,1], (рис. 5).

Площади под операторскими характеристическими кривыми (ROC) в первые 3 часа от возникновения болевого синдрома составили: для

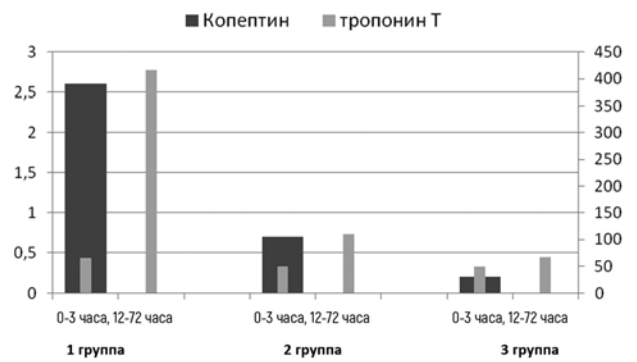


Рис. 4. Влияние показателей уровня копептина (нг/мл) и тропонина Т (нг/л) на госпитальную летальность, среднее значение

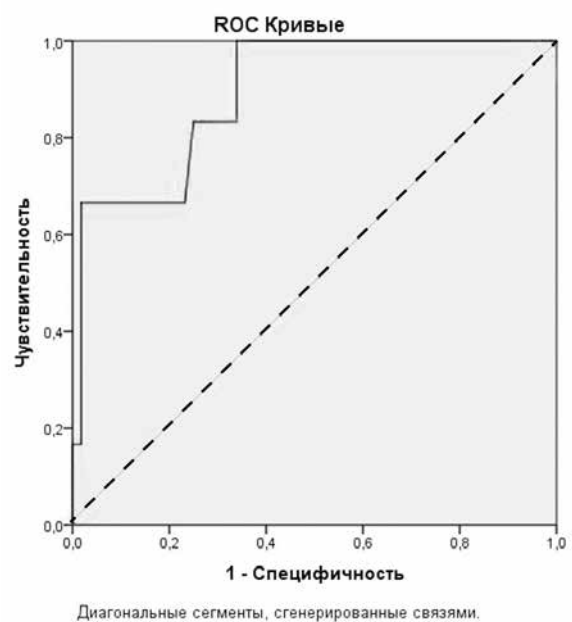


Рис. 5. ROC-кривые значения тропонина Т 12–72 часа нг/л (для чувствительности и специфичности)

копептина 0,99 [95% ДИ 0,99–1,0] и 0,67 [95% ДИ 0,5–0,83] для тропонина Т соответственно (рис. 6, 7). Комбинированная стратегия использования тропонина Т (тестирование в динамике 12–72 часа) и копептина в первые 3 часа от начала болевого синдрома, в качестве маркеров риска возникновения повторного ИМ и острых ССО повышала операторские характеристические кривые ROC-анализа до 0,9 [95% ДИ 0,81–1].

Анализ предикторных возможностей копептина в отношении риска развития рецидива ОИМ в течение 7-дневного периода наблюдения показал, что у пациентов, имеющих при поступлении значительно высокие показатели копептина (медиана — 4,12 нг/мл, 2,91–9,24) достоверно увеличивался риск развития повторного ИМ ($p < 0,01$), тогда как, концентрация копептина у пациентов без рециди-

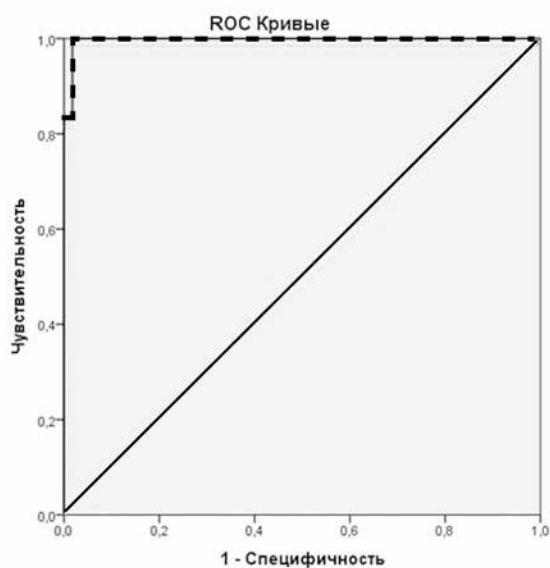
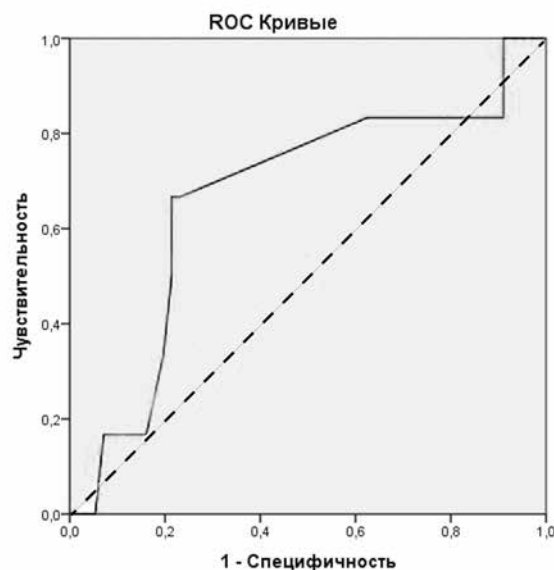


Рис. 6. ROC-кривые значений копептина (ng/ml) в первые 3 часа от начала болевого синдрома (для чувствительности и специфичности)

ва ОИМ на 7-й день болезни при поступлении была достоверно ниже.

По данным ROC-анализа копептин обнаружил независимые от других факторов риска предикторные свойства в отношении рецидива ОИМ, риска развития повторных острых ССО и смерти при увеличении его уровня $>2,95$ нг/мл, что обуславливает возможность его использования как маркера повторного острого коронарного события в 7-дневный период после ОИМ с учётом 85,7%, чувствительности (95% ДИ 60,06–95,9) и 100% специфичности (95% ДИ 96,74–100,00). Высокая чувствительность и специфичность в данном исследовании, вероятно, обусловлена небольшой выборкой респондентов.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рис. 7. ROC-кривые значений тропонина Т (ng/l) в первые 3 часа от начала болевого синдрома (для чувствительности и специфичности)

С целью прогнозирования летальности были разработаны несколько моделей бинарной логистической регрессии, а также алгоритмы обработки полученных результатов, и, кроме того, вычислены коэффициенты для копептина, необходимые для расчета показателей и их интерпретации.

Согласно результатам логистического регрессионного анализа, для расчета риска летальности более значимыми оказались показатели копептина, определенные в первые 3 часа от момента возникновения болевого синдрома ($p \leq 0,00001$), чем показатели тропонина Т, определенного в тот же временной промежуток (табл. 1).

Таблица 1

Многофакторная модель анализа факторов, влияющих на летальность пациентов исследования

Критерий	Константа B0	Тропонин Т 0–3 часа, ng/l	Копептин при поступлении 0–3 часа, ng/ml
Оценка коэффициента	- 5,723252	0,11580045	1,661931E+00
Стандартная ошибка коэффициента	1,137556	0,01380812	3,854260E-01
t [121] критерий Стьюдента	- 5,031182	1,844287	4,311931E+00
p	0,000001714155	0,0547633	3,320181E-05
- 95 %CL	- 7,975345	0,01153637	8,988780E-01
+95 %CL	- 3,471159	0,04313727	2,424983E+00
χ^2 -критерий Вальда	25,31279	1,309392	1,859275E+01
p-значение	0,000000490102	0,06525132	1,623186E-05
ОШ (единицы измерения)	0,003269062	1,015926	5,269474E+00
- 95 %CL	0,0003438363	0,9885299	2,456845E+00
+95 %CL	0,03108097	1,044081	1,130204E+01
ОШ (диапазон)		5,254304	3,760968E+06
- 95 %CL		0,9978044	3,600323E+03
+95 %CL		92,7042	3,928781E+09

Вероятность наступления события (летальности) рассчитывалась по формуле,

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где $z = b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n + a$,

X_1 — значения независимых переменных;

b_1 — коэффициенты, расчёт которых является задачей бинарной логистической регрессии;

a — некоторая константа.

В полученной в результате построения уравнения бинарной логистической регрессии классификационной таблице наблюдаемые показатели принадлежности к группе (1=болен, 0=здоров) противопоставляются предсказанным (p) на основе рассчитанной модели. Принадлежность к группе с негативным прогнозом принималась при $p > 0,5$, с положительным прогнозом — при $p < 0,5$.

Разработанный в ходе клинического исследования метод бинарной логистической регрессии может быть использован в клинической практике для прогнозирования летальности по уровню копептина и тропонина, определенному при поступлении.

Заключение

По результатам настоящего исследования выявлено, что плазменный уровень копептина является

значимым индикатором риска наступления летального исхода и повторных острых ССО при ОКСбпСТ. Использование расширенного за счет копептина набора предикторов позволяет увеличить точность оценки краткосрочного и долгосрочного прогноза риска развития фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий практически до 100% и является независимым от пола, возраста и тяжести состояния индикатором риска летального исхода. Полученные значения копептина, а также рассчитанные коэффициенты методом бинарной логистической регрессии могут быть использованы в стратификации пациентов в группы низкого, промежуточного и высокого риска. Разработанные в ходе исследования методики прогнозирования рисков развития летальности и повторных острых ССО являются приблизительными и требуют валидации на более расширенной группе пациентов, с включением полученных параметров логистической регрессии в стратификационную шкалу GRACE для большей достоверности.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература / References

1. Saygıtoğlu R.T., Glezer M.G., Sementsov D.P., Sokolova I.N., Malygina N.A. Predicting post-hospital lethality in males and females with acute coronary syndrome. *Russian J. of Cardiology*. 2006. 3: 24–32. Russian (Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенов Д.П., Соколова И.Н., Малыгина Н.А. Прогнозирование постгоспитальной летальности у мужчин и женщин, наблюдавшихся по поводу острого коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2006;3:24–32.)
2. Gu J.L., Voors A.A., Zijlstra F. Comparison of the temporal release pattern of copeptin with conventional biomarkers in acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2011;Vol.100;12:1069–76.
3. Jiang M., J. L. Mao, J. Pu Timing of early angiography in non-ST elevation acute coronary syndrome. *J Invasive Cardiol*. 2014; Vol. 26;2:47–54.
4. Masson S., R. Latini, E. Carbonieri The predictive value of stable precursor fragments of vasoactive peptides in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-heart failure (GISSI-HF) trial. *Eur. J. Heart Fail*. 2010; Vol. 12;4:338–347.
5. Bassand J.P., C.W. Hamm, D. Ardissino Guidelines for the diagnosis and treatment of non-STsegment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007; Vol. 28:1598–1660.
6. Mancini G.B., G. Gosselin, B. Chow Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and management of stable ischemic heart disease. *Can J Cardiol*. 2014; Vol. 30; 8: 37–49.
7. Maisel A., C. Mueller, S.X. Neath Copeptin Helps in the Early Detection of Patients With Acute Myocardial Infarction: Primary Results of the CHOPIN Trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial Infarction). *J Am CollCardiol*. 2013; Vol.62 (2): 150–60.
8. Meune C., S. Zully, K. Wahbi Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: A pilot study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011; Vol.104: 4–10.
9. Neuhold S., M. Huelsmann, G. Strunk Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; Vol.52; 4: 266–272.

10. Lippi G., G. Cervellin Risk assessment of post-infarction heart failure. Systematic review on the role of emerging biomarkers. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2014; Vol.51;1: 13–29.
11. Lipinski M.J., R.O. Escárcega, F. D'Ascenzo A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2014; Vol.113;9:1581–91.
12. Möckel M., J. Searle Copeptin-marker of acute myocardial infarction. *Curr. Atheroscler Rep.* 2014; Vol.16; 7: 421.