УДК 616.127-005.8

DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-44-49

КОПЕПТИН И БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ВАРИАНТАМИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

И.А. СУКМАНОВА^{1,2}, О.С. ТАНАНА², И.В. ПОНОМАРЕНКО², А.П. КОСОУХОВ²

¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия

²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия

Резюме

Цель. Оценить динамику концентрации копептина, биомаркеров воспаления и определить их взаимосвязь у больных с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией.

Материалы и методы. В исследование было включено 49 мужчин с острым коронарным синдромом (ОКС), в первую группу вошли больные с инфарктом миокарда (ИМ) – 26 человек в возрасте $64,2 \pm 1,6$ лет, во вторую – с нестабильной стенокардией – 23 человека в возрасте $62,1 \pm 2,2$ лет, группу контроля составили 20 пациентов без ИБС в возрасте $57,5 \pm 3,3$ лет. У пациентов обеих групп, кроме стандартных обследований, проводилась динамическая оценка уровня копептина, эндотелина 1, провоспалительных цитокинов (интерлейкин ИЛ1b, ИЛ 6, ФНО α) с оценкой их взаимосвязи с различными клиническими, морфофункциональными и лабораторными показателями.

Результаты и обсуждение. У обследованных

пациентов с инфарктом миокарда концентрация копептина через 1 час от поступления была выше, чем в группе контроля. Достоверный прирост концентрации копептина наблюдался при динамической оценке через 12 часов в группе больных с ИМ, в связи с чем необходимо для исключения некроза миокарда определение копептина при поступлении и в динамике. Уровень ИЛ 1b и ИЛ 6 в первые сутки госпитализации превышал норму у пациентов с обоими вариантами ОКС с дальнейшим приростом ИЛ 1b к 6-м суткам госпитализации при инфаркте миокарда.

Заключение. Полученные данные подтверждают возможность применения копептина для исключения или подтверждения повреждения миокарда, особенно дополнительно к тропонину и при исследовании в динамике.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, копептин, провоспалительные цитокины, эндотелин 1.

Для цитирования: Сукманова И.А., Танана О.С., Пономаренко И.В., Косоухов А.П. Копептин и биомаркеры воспаления у пациентов с разными вариантами острого коронарного синдрома. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(4):44-49. DOI:10.17802/2306-1278-2017-6-4-44-49

Eng

COPEPTIN AND BIOMARKERS OF INFLAMMATION IN PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF ACUTE CORONARY SYNDROME

I. A. SUKMANOVA^{1,2}, O. S. TANANA², I. V. PONOMARENKO², A. P. KOSOUHOV²

¹Regional Government Budgetary Healthcare Institution «Altai Regional Cardiology Dispensary», Barnaul, Russia

²Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education «Altai State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Barnaul, Russia

Abstract

Aims. To assess levels of copeptin, inflammatory biomarkers and determine the relationships in patients with myocardial infarction and unstable angina.

Methods. 49 male patients with acute coronary syndrome were included in the study. Patients

with myocardial infarction (n=26) aged 64.2 ± 1.6 years were included in Group 1. Patients with unstable angina (n=23) aged 62.1 ± 2.2 years were included in Group 2. The control group (n=20, mean age 57.5 ± 3.3) is represented by healthy subjects without coronary artery disease. Levels of copeptin,

endothelin 1, proinflammatory cytokines (IL1 b, IL-6, TNF) were measured in the study groups. The relationships between different clinical, morphological and laboratory parameters were assessed.

Results. Levels of copeptin increased 1 hour after hospital admission in patients with myocardial infarction compared to the control group. Significant increase in copeptin levels was observed 12 hours after hospital admission in patients with myocardial infarction. Therefore, copeptin levels should be measured at a time of hospital admission and 12 hours after it.

Levels of IL 1b and IL 6 on day 1 of hospital admission in patients with acute coronary syndrome exceeded reference values. Moreover, a further increase in IL 1b levels on day 6 after myocardial infarction has been observed.

Conclusions. The obtained data confirm the possibility of using copeptin to exclude or confirm myocardial damage, in addition to troponin and serial assessments.

Keywords: myocardial infarction, unstable angina, copeptin, pro-inflammatory cytokines, endothelin 1.

For citation: Sukmanova I. A., Tanana O. S., Ponomarenko I. V., Kosouhov A. P. Copeptin and biomarkers of inflammation in patients with different types of acute coronary syndrome. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(4): 44-49. (In Russ.) DOI:10.17802/2306-1278-2017-6-4-44-49

Список сокращений:

NTproBNP - предшественник предсердного натрийуретического пептида
АВП - аргинин-вазопрессин
АГ - артериальная гипертензия
ЕТ - эндотелиин
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИЛ - интерлейкин

ИМ - инфаркт миокарда
КФК - креатинфосфокиназа
НС - нестабильная стенокардия
ОКС - острый коронарный синдром
ФНО - фактор некроза опухоли
ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН - хроническая сердечная недостаточность

Актуальность

Повсеместная распространенность, часто непредсказуемый исход и отсутствие четких прогностических критериев обеспечивают острому коронарному синдрому (ОКС) одно из центральных мест в реестре наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире [1]. Прогноз больных, госпитализированных с подозрением на ОКС, в высокой степени определяется тем, насколько своевременно поставлен диагноз и начато адекватное лечение. В настоящее время для диагностики широко применяются методы, основанные на выявлении очагов некроза или переходящих нарушений функции миокарда [2, 3]. Одной из важных современных задач является поиск таких показателей, которые бы позволили предсказывать развитие ОКС или диагностировать его до того, как возникнут необратимые изменения в миокарде [4]. Несмотря на успешное применение в клинической практике тестов для определения тропонинов, являющихся чувствительными и высокоспецифичными маркерами повреждения миокарда, сохраняется необходимость в новых маркерах, которые позволили бы провести раннюю диагностику ОКС или выявить признаки ишемии миокарда при отсутствии очагов некроза кардиомиоцитов [2, 5]. Известно что при инфаркте миокарда (ИМ) изменяется уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1(ИЛ), ФНО α , ИЛ 6) и эндотелиина (ЕТ), являющихся независимыми предикторами смерти и развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) после инфаркта миокарда [6]. Содержание ЕТ 1 увеличивается с первых часов ИМ, возвращаясь к нормальным значениям при неосложненном течении заболевания через 24 часа.

Степень повышения ЕТ1 зависит от тяжести заболевания, достигая максимума у больных с кардиогенным шоком [5].

Впервые в 2007 г. Khan S.Q. и соавт. предложили определять концентрацию копептина, гликопептида из 39 аминокислот, являющегося стабильным С-концевым фрагментом – предшественником аргинин-вазопрессина (АВП) [7]. В исследовании LAMP оценивалась прогностическая значимость копептина по сравнению с предшественником предсердного натрийуретического пептида (NTproBNP) [8]. Результаты исследования LAMP показали, что у больных ИМ отмечается активация системы вазопрессина, а копептин является независимым от традиционных факторов риска предиктором смерти и развития сердечной недостаточности. С помощью копептина можно стратифицировать больных ИМ в группы низкого, промежуточного и высокого риска [9]. По другим данным, у больных с подозрением на инфаркт миокарда определение уровня копептина может позволить исключить этот диагноз уже в ранние сроки, особенно в сочетании с отрицательным тестом на тропонин Т [3]. Диагностические признаки копептина актуальны при сердечно-сосудистых и почечных заболеваниях, определение копептина является прогрессивной методикой по сравнению с определением АВП [6, 7]. Несмотря на известные данные о роли копептина, необходима дальнейшая оценка динамики уровня данного маркера у пациентов с различными формами ОКС, определение его чувствительности и специфичности в сравнении с существующими маркерами повреждения, оценка взаимосвязи с различными клинико-гемодинамическими, структурно-функциональными параметрами сердца, биомар-

керами воспаления для расширения представления о его роли в патогенезе ОКС и уточнения сроков для его оценки.

Цель исследования

Оценить динамику концентрации копептина, биомаркеров воспаления и определить их взаимосвязь у больных с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией.

Материалы и методы

В исследование было включено 49 мужчин с ОКС, поступивших в КГБУЗ «АККД» в конце 2014 - 2015 и 2016 гг. методом случайной выборки (каждый 10-й пациент, соответствующий критериям включения и исключения и подписавший информированное согласие). После оценки маркеров повреждения миокарда пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли больные с инфарктом миокарда – 26 человек, средний возраст составил $64,2 \pm 1,6$ лет, во вторую – с нестабильной стенокардией (НС) – 23 человека в возрасте $62,1 \pm 2,2$ лет. Группу контроля составили 20 здоровых добровольцев в возрасте $57,5 \pm 3,3$ лет. Критерии включения: наличие клинических признаков ОКС, начало симптомов не более чем за 3 часа до госпитализации, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: наличие клинически значимой сопутствующей патологии (тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, почечная, печеночная недостаточность, аутоиммунные заболевания, известная онкология), отказ от участия в исследовании. Кроме оценки жалоб, анамнеза, объективного статуса всем пациентам проводились стандартные общеклинические и биохимические исследования с оценкой показателей липидного и углеводного обмена. Активность кардиоспецифических ферментов (МВ фракции креатинфосфокиназы и тропонина I) оценивалась спектрофотометрическим методом при поступлении в стационар с последующей динамической оценкой через 6-12 часов. Уровень копептина оценивался методом конкурентного ИФА набором Phoenix Pharmaceuticals, Inc, референсные значения – до 0,4 пг/мл при поступлении, через 12 часов и через 6 суток госпитализации. Интерлейкины 1b - 6, ФНО α определяли методом конкурентного ИФА наборами ELISA фирмы Bender Medsystems. Референсные значения ИЛ1b- до 2,0 пг/мл, ИЛ 6-до 3,5 мг/мл, ФНО - до 1,3 пг/мл. Эндотелиин 1 определяли методом ИФА набором Biomedica Mediziprodukte, референсные значения – до 1,8 пг/мл. Интерлейкины, эндотелиин 1 определялись при поступлении, через 12 часов и на 6-е сутки госпитализации. Неоднократно записывалась ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, проводилась ЭХО-КГ на аппарате Toshiba UTS19C, коронароангиография на аппарате General Electric для оценки степени поражения коронарных артерий и возможного проведения ЧКВ. Диагноз ИМ ставился на основании третьего универсального определения инфаркта миокарда согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC/AHA/ACC/WHF (2012г).

На основании данных анамнеза, анализа медицинской документации оценена медикаментозная терапия, принимаемая пациентами первой и второй групп. Значимых различий по медикаментозной терапии в сравниваемых группах не выявлено. Статины получали 15(57%) пациентов первой группы и 12(52%, $p=0,34$) – второй, аспирин – 5(19%) пациентов первой и 8(34%, $p=0,09$) – второй группы, кроме того, пациенты обеих групп примерно с одинаковой частотой принимали ИАПФ, бета-блокаторы, антагонисты кальция.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 20. Для оценки типа распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения. Распределение считали нормальным при значении данных показателей от -2 до 2. Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое и m – стандартная ошибка среднего. В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий, для сравнения выборок использовали t-критерий Стьюдента. Для сравнения связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента. В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен по методу Пирсона. Также использовали метод линейного пошагового регрессионного анализа с включениями. Уровень статистической значимости принимали соответствующий $p < 0,05$ и t более 2,0 для относительных величин. Обработку данных проводили с помощью компьютерных программ и Excel 2007.

Результаты и обсуждение

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, у большинства из обследованных имелась АГ. Курильщиками были 30% пациентов второй группы и 61,5% первой ($p=0,04$). В обеих группах было примерно одинаковое количество пациентов с сахарным диабетом 2-го типа – 5 (19,2%) в первой и 3 (13,0%) во второй), пациентов с дислипидемиями в анамнезе было 24 (92,3%) в первой и 15 (65,2%) во второй группах. Большинство из пациентов второй группы имели ранее ИБС (34,8%) (табл. 1). У 38,5 % пациентов первой группы и 26,1 % второй ИМТ был выше 30 г/м². У 4 (15,4%) пациентов первой группы при поступлении диагностирована ОСН выше I по Killip (3 пациента имели Killip II, у одного пациента при поступлении были признаки кардиогенного шока) (табл. 1).

В первой группе 16 (65,5%) пациентов были с ОКСП ST. Большинство – 17 (65,3%) пациентов первой группы имели однососудистое поражение коронарных артерий, у 9 (34,7%) имелся многососудистый характер поражения коронарных артерий, 20 (76,9%) пациентам выполнено стентирование инфарктсвязанной артерии. В таблице 1 представлена клиническая характеристика первой и второй групп обследованных пациентов.

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов первой и второй группы
Table 1. Clinical and demographic data of the study population

ПАРАМЕТРЫ	1-я группа	2-я группа
ОКСП ST,%	16 (65,5%)	-
САД, мм рт.ст	139±5,0	148±0,7
ДАД, мм рт.ст	86,5± 4,0	89± 3,4
ЛП, мм	46,3±1,3	45,7±1,0
КДР, мм	54,4±1,0	52±1,0
КСР, мм	37,5±1,0	36 ±1,1
ФВ,%	58±1,5	61,8±1,6
ИММЛЖ	157±9,3	179,3± 9,5
Однососудистое поражение КА	17 (65,3%)	14 (60,8%)
Многососудистое поражение КА	9 (34,7%)	9 (39,1%)
ЧКВ	20 (76,9%)	18(78,2%)

При оценке динамики маркеров повреждения выявлено, что у пациентов первой группы уровень МВ КФК и тропонина I исходно и через 12 часов госпитализации значительно превышал соответствующие показатели второй группы и группы контроля. Пик концентрации как МВ КФК, так и тропонина I был определен через 12 часов в первой группе, во второй группе в динамике прироста концентрации данных показателей не было, что вполне закономерно. Концентрация копептина уже в первый час после госпитализации у пациентов первой группы превышала референсные значения и была значительно выше, чем в группе контроля, что связано с активацией системы вазопрессина уже в первые часы повреждения миокарда (LAMB). В группе с нестабильной стенокардией в первый час концентрация копептина значительно не отличалась от соответствующего показателя группы контроля, но была несколько меньше, чем в группе с инфарктом. Так как достоверных различий между группами с ОКС по уровню копептина через 1 час госпитализации не было получено, и с учетом результатов исследования LAMB, свидетельствующих о том, что пик концентрации копептина приходится к концу первых суток, в дальнейшем для уточнения степени активности системы вазопрессина копептин определялся через 12 часов. Так как уже через 1 час у пациентов с повреждением миокарда концентрация копептина была достоверно выше, чем в группе контроля, данный факт может быть определяющим в выборе дальнейшей тактики ведения. Через 12 часов госпитализации отмечался значимый прирост уровня копептина до $0,7 \pm 0,1$ в группе с инфарктом, что достоверно превышало соответствующий показатель второй группы $0,4 \pm 0,01$, $p=0,04$. Концентрация копептина в

группе с нестабильной стенокардией в динамике в сравнении с группой контроля значительно не изменялась. По литературным данным, концентрация копептина в течение 3-5 дней находится на уровне плато, по нашим данным, лишь к 6-м суткам госпитализации концентрация копептина в первой группе приближалась к исходному уровню, но, тем не менее, была несколько выше нормы (табл. 2) [7]. Полученные данные свидетельствуют о сохранении активности системы вазопрессина при инфаркте миокарда минимум в течение первых 6-ти суток, что позволит применять определение копептина в качестве диагностического маркера повреждения на протяжении всего вышеуказанного периода.

Концентрация эндотелиина в 1-2 сутки госпитализации в первой и второй группах превышала референсные значения с некоторым приростом в обеих группах к 6-м суткам госпитализации, отражая внутрисосудистое воспаление и дисфункцию эндотелия у пациентов с разными вариантами ОКС. Отмечался незначительный прирост концентрации ФНО α у пациентов первой группы ($1,3 \pm 0,1$ и $1,4 \pm 0,1$, $p=0,21$) от первых к 6-м суткам госпитализации, вероятно, в ответ на повреждение миокарда. Во второй группе исходно и в динамике концентрация ФНО α не превышала референсные значения. У пациентов первой группы отмечался значимый прирост концентрации ИЛ 1b (с $2,2 \pm 0,1$ до $4,8 \pm 0,1$, $p=0,03$) и снижение концентрации ИЛ 6 - с $7,6 \pm 1,6$ при поступлении до $5,7 \pm 0,7$, $p=0,02$ к 6-м суткам госпитализации. Повышение активности провоспалительных цитокинов в первой группе связано с ранним ремоделированием миокарда в ответ на повреждение. У пациентов второй группы существенной динамики концентрации ИЛ 1b и ИЛ 6 в течение госпитального периода не наблюдалось (табл. 3,4).

Таблица 2. Динамика концентрации маркеров повреждения и копептина у обследованных пациентов
Table 2. Levels of copeptin and markers of myocardial damage

Параметры	Первая группа N=26	Вторая группа N=23	P1-2	Группа контроля N=20	P1-3	P 2-3
МВ КФК 1 час	32,8 ± 7,1	2,0±0,7	0,000	2,6± 1,3	0,000	0,892
МВ КФК 2 12 час	83,9 ± 20,6	1,1±0,1	0,001	2,2±0,9	0,000	0,495
Тропонин I 1 час	2,0 ± 0,6	0,1±0,0	0,006	0,1± 0,0	0,006	0,320
Тропонин I 12 час	17,9±2,1	0,1±0,1	0,000	0,1±0,0	0,000	0,189
Копептин, пг/мл 1 час	0,6±0,1	0,4±0,1	0,087	0,3± 0,0	0,00	0,992
Копептин, пг/мл 12 час	0,7±0,1	0,4±0,01	0,045	0,2±0,1	0,00	0,580
Копептин, пг/мл 6 суток	0,5±0,1	0,3±0,1	0,992	0,2±0,0	0,00	0,631

Таблица 3. Динамика концентрации воспалительных маркеров в течение госпитального периода у пациентов с инфарктом миокарда
Table 3. Levels of inflammatory markers in patients with myocardial infarction during the in-hospital period

Маркер N=26	1 сутки	6 суток	P
Эндотелиин, нг/мл	2,2±0,6	2,7±0,9	0,637
ФНОα, нг/мл	1,3±0,1	1,4±0,1	0,219
ИЛ- 1b, нг/мл	2,2±0,1	4,8±0,1	0,032
ИЛ- 6, нг/мл	7,6±1,6	5,7±0,7	0,026

Таблица 4. Динамика концентрации воспалительных маркеров в течение госпитального периода у пациентов с нестабильной стенокардией
Table 4. Levels of inflammatory markers in patients with unstable angina during the in-hospital period

Маркер N=23	1 сутки	6 суток	P
Эндотелиин, нг/мл	3,7±1,6	4,5±1,5	0,459
ФНО α, нг/мл	1,2±0,1	1,3±0,1	0,724
ИЛ- 1b, нг/мл	2,0±0,1	2,1±0,1	0,433
ИЛ- 6 нг/мл	3,5±0,1	2,2±0,3	0,136

Изучена взаимосвязь концентрации копептина с уровнем биомаркеров воспаления, показателями повреждения и рядом клинико-морфофункциональных параметров. У пациентов с ИМ выявлена прямая взаимосвязь уровня копептина при поступлении с ЧСС ($r=0,42$, $p=0,03$), КДР ($r=0,5$ $P=0,01$), креатинином ($r=0,46$, $p=0,01$), с уровнем КФК через 6 часов госпитализации ($r=0,45$, $p=0,02$), тропонином I ($r=0,16$, $p=0,04$), ФНОα ($r=0,38$, $p=0,04$). У пациентов второй группы выявлена прямая взаимосвязь уровня копептина при поступлении с креатинином ($r=0,49$, $p=0,01$), обратная взаимосвязь со СКФ ($r= -0,45$, $p=0,03$). Прямая связь копептина на 6-е сутки госпитализации с ФНОα ($r=0,80$, $p=0,000$), ИЛ1 b ($r=0,49$, $p=0,01$), ИЛ 6 — ($p=0,000$).

В дальнейшем в группе больных с инфарктом применен многофакторный регрессионный анализ, позволивший определить диагностическую ценность копептина и его взаимосвязь с рядом количественных и качественных переменных. Результаты анализа показали, что в совокупности исследуемые переменные оказывают статистически значимое влияние ($F=14,7$ $p<0,001$) на прогноз величины копептина. Предсказательная сила полученной зависимости высокая, так как значение скорректированного коэффициента детерминации выше 0,7 ($R^2 = 0,81$). Наиболее значимыми предикторами, определяющими зависимую переменную копептин, явились: ФНОα ($r=0,90$, $p=0,000$); эндотелиин ($r=0,38$, $p=0,001$) и ИЛ1b ($r=0,21$, $p=0,04$).

Заключение

У обследованных пациентов с инфарктом миокарда концентрация копептина через 1 час от поступления была достоверно выше, чем в группе контроля, и несколько превышала соответствующий показатель группы с нестабильной стенокардией, что вполне соотносится с имеющимися литературными данными. С учетом известных сведений о том, что пик концентрации копептина приходится к концу первых суток, в дальнейшем его динамика была оценена через 12 часов госпитализации. В первой группе через 12 часов выявлен значимый прирост концентрации копептина с достоверным превышением соответствующего показателя группы с нестабильной стенокардией. При этом у пациентов с нестабильной стенокардией какой-либо динамики концентрации копептина на протяжении госпитального периода не выявлено, что свидетельствует о возможности для более точного исключения повреждения миокарда определения его в динамике дополнительно к тропонину. Уровень провоспалительных маркеров (ИЛ 1b и ИЛ 6) уже

в первые сутки превышал норму у пациентов как с ИМ, так и с НС с дальнейшим значимым приростом ИЛ 1b к 6-м суткам госпитализации в первой группе, что является результатом миокардиального повреждения и воспаления. Выявленное повышение уровня эндотелина 1 исходно и в динамике вполне закономерно и является результатом внутрисосудистого воспаления и повреждения при ОКС.

Таким образом, полученные данные о копептине подтверждают имеющиеся представления о возможности его применения для исключения или подтверждения повреждения миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом начиная с первых часов возникновения клинических симптомов особенно дополнительно к тропонину, но если повреждение миокарда выявляется уже с первого часа, то для более точного его исключения необходимо исследование копептина в динамике. Выявлено, что как при инфаркте миокарда, так и при нестабильной стенокардии происходит активация системы провоспалительных цитокинов и маркеров внутрисосудистого воспаления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Charpentier S., Maupas-Schwalm F., Cournot M., Elbaz M., Botella J.M., Lauque D. Combination of copeptin and troponin assays to rapidly rule out non-ST elevation myocardial infarction in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2012 May;19(5):517-24. doi: 10.1111/j.1553-2712.2012.01350.
2. Prognostic Value of Undetectable hs Troponin T in Suspected Acute Coronary Syndrome Vafaie M., Slagman A., Möckel M., Hamm C., Huber K., Müller C., Vollert J.O., Blankenberg S., Katus H.A., Liebetrau C., Giannitsis E., Searle J. *Am J Med*. 2016 Mar;129(3):274-82.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.10.016.PMID.26524709
3. Сыркин А.Л., Новикова Н.А., Терехин С.А. Острый коронарный синдром. Москва: Медицинское информационное агентство; 2010. с. 440. [Sirkin A.L., Novikova N.A., Terekhin S.A. Acute coronary syndrome. Moscow: Medical Information Agency; 2010. (In Russ)].
4. Берестовская В.С., Ларичева. Е.С. Высокочувствительный тропонин: лабораторный критерий инфаркта миокарда или фактор риска? *Медицинский алфавит. Кардиология*. 2013; 2 (21): 59-62. [Berestovskaya V.S., Laricheva E.S. High-sensitivity troponin: laboratory criteria for myocardial infarction or a risk factor? *Medical alphabet. Cardiology*. 2013; 2(21): 59-62. (In Russ)].
5. Тепляков А.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Цитокиновая экспрессия, иммунная активация и защита органов-мишеней. Томск: Издательство Томского университе-

- та; 2012. 294 с. [Teplyakov A.T. Congestive heart failure. Cytokine expression, immune activation and protection of target organs. Tomsk: Publisher Tomsk University; 2012. 294p. (In Russ)].
6. Vargas K.G., Kassem M., Mueller C., Wojta J., Huber K. Copeptin for the early rule-out of non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 15; 223 :797-804. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.304. Epub 2016 Aug 23
7. O'Donoghue M.L., Morrow D.A., Cannon C.P., Jarolim P., Desai N.R. Multimarker Risk Stratification in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2016 May 20; 5(5): e002586. doi: 10.1161/JAHA.115.002586
8. Boeddinghaus J., Reichlin T., Nestelberger T., Twerenbold R., Meili Y., Wildi K., Hillinger P., Giménez M.R., Cupa J., Schumacher L. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with mild elevations of cardiac troponin. *Clin Res Cardiol*. 2017 Jun;106(6):457-467. doi: 10.1007/s00392-016-1075-9.
9. Smaradottir M.I., Ritsinger V., Gyberg V., Norhammar A., Nasman P., Mellbin L.G. Copeptin in patients with acute myocardial infarction and newly detected glucose abnormalities - A marker of increased stress susceptibility? A report from the Glucose in Acute Myocardial Infarction cohort. *DiabVasc Dis Res*. 2017 Mar;14(2):69-76. doi: 10.1177/1479164116664490. PMID: 28118730

Вклад авторов:

Набор и обработка материала: **О.С. Танана,**

И.В. Пономаренко.

Обработка и написание статьи: **И.А. Сукманова,**
О.С. Танана.

Оформление статьи **И.В. Пономаренко,**
А.П. Косоухов.

Для корреспонденции:

Сукманова Ирина Александровна

Адрес: 656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46

Тел. +7(3852)54-89-30, e-mail: vdovinai@yandex.ru

For correspondence:

Sukmanova Irina

Address: Barnaul, 46, Malakhova, 656055, Russian Federation

Tel: +7(3852)54-89-30, e-mail: vdovinai@yandex.ru

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования:

Лабораторные исследования по договору между лечебными учреждениями.

ПОСТУПИЛА В РЕДАКЦИЮ: 05.03.2017
ПРИНЯТА К ПЕЧАТИ: 26.09.2017