



Роль комбинированного определения тропонинов и копептина в диагностике и прогнозе при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST

А. В. Жукова, Г. Г. Арабидзе, О. В. Полякова

«Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва

Абстракт

В литературном обзоре представлены современные данные по проблеме клинической, лабораторной и инструментальной диагностики у больных с острым коронарным синдромом. Подробно представлена и роль нового изучаемого биохимического маркера копептина – С-концевая часть про-вазопрессина, в диагностике и прогнозе у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST. По литературным данным при остром инфаркте миокарда (ОИМ) уровень копептина повышается сразу после появления симптомов заболевания, достигая пиковых значений в течение 3–4 часов и предполагается, что измерение копептина вместе с тропонинами Т и I, может представлять ценную прогностическую информацию для стратификации риска и исхода у больных с ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, тропонин Т и I, копептин, сердечно-сосудистый риск, диагностика, прогноз.

Role of combined determination of troponin and copeptin in diagnosis and prognosis in acute coronary syndrome with non

A. V. Zhukova, G. G. Arabidze, O. V. Polyakova

Moscow State Medical-Stomatological University. AI Evdokimova »Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

This literary review are the modern data on the clinical, laboratory and instrumental diagnostics in patients with acute coronary syndrome. Presented in detail and the role of the new target biochemical marker copeptin (C-end part of the Pro-vasopressin), in the diagnosis and prognosis in patients with acute coronary syndrome (ACS) with Non-ST-Elevation. According to the literature data for acute myocardial infarction (AMI) copeptin level rises immediately after the onset of symptoms, reaching peak values during 3–4 hours and it is expected that together with copeptin measurement troponin T and I may constitute a valuable prognostic information for risk stratification and outcome in patients with Non-ST-Elevation ACS

st segment elevation

Keywords: acute coronary syndrome, myocardial infarction, troponin T and I, copeptin, cardiovascular risk, diagnosis, prognosis.

Введение

По данным большинства крупных эпидемиологических исследований ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смертности и инвалидизации взрослого населения, в том числе и в России [1, 2]. Под ИБС понимают поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям или же заболевание миокарда, обусловленное острым или хроническим несоответствием между коронарным кровоснабжением и потребностью миокарда в кислороде. Патоморфологические изменения в миокарде при ИБС в виде участков ишемического повреждения, некрозов и рубцовых изменений, проявляются в развитии острой или хронической систолической и/или диастолической сердечной недостаточности, а также в нарушениях ритма сердца [3, 4].

На основании рекомендации экспертов ВОЗ (1984), используется классификация ИБС по клиническим формам, предполагающая выделение таких вариантов заболевания, как внезапная коронарная смерть, стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ), постинфарктный кардиосклероз, нарушение сердечного ритма и сердечная недостаточность [5]. В течение последних лет разрабатывается концепция острого коронарного синдрома (ОКС) – наднормологического понятия, введенного в практических целях для унификации лечебных и диагностических мероприятий на этапе, когда точный диагноз установлен быть не может [6]. Согласно определению ВОЗ, ОКС – это любая группа клинических признаков или симптомов, которые позволяют заподозрить острый инфаркт миокарда (ОИМ) или нестабильную стенокардию (НС) и включает в себя ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST, а также ИМ, диагностированный по изменению ферментов, по наличию биомаркеров и поздних ЭКГ-признаков [7].

С целью максимально быстрого определения тактики ведения пациента, ИМ диагностируют в случае наличия ангинозной боли при условии подъема сегмента ST в двух последовательных отведениях и определяют, как ИМ с подъемом сегмента ST. При отсутствии вышеописанных изменений на ЭКГ ставится диагноз ИМ без подъема сегмента ST [8]. Кроме того, в соответствии с универсальной классификацией ИМ выделяют 5 типов – спонтанный (или типичный) ИМ (тип 1), ИМ вследствие ишемического дисбаланса в случае острого инфаркта помимо самой атеросклеротической коронарной болезни, к дисбалансу в доставке кислорода в миокард может привести, например, ишемическая эндотелиальная дисфункция, спазм коронарной артерии, тахи-бради аритмия, ишемическая эмболия в коронарных сосудах, анемия, дыхательная недостаточность, гипертония с или без гипертрофии левого желудочка (тип 2), ИМ, приведший к смерти, когда определение биомаркеров невозможно (тип 3), ИМ, связанный с ЧКВ (тип 4а),

ИМ, связанный с тромбозом стента (тип 4б) и ИМ, ассоциированный с АКШ (тип 5) [9].

По данным А. В. Концевой и соавт. [10] опубликованным в 2011 г., в России в год регистрируется в среднем 520 000 новых случаев ОКС, в 36,4% случаев представляющий собой ОИМ, а в 63,6% – НС. Смертность вследствие ОКС превышает 55 на 100 тыс. среди мужчин и 40 на 100 тыс. для женщин [11].

Необходимо отметить, что частота встречаемости ОКС без подъема сегмента ST выше, чем ОКС с подъемом ST и составляет около 3 на 1000 населения [12]. Смертность пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST в остром периоде выше, чем среди больных с ОКС без подъема ST (7% и 3% соответственно) [13], однако смертность через полгода у этих групп пациентов сопоставима (12% и 13%, соответственно) [14]. Смертность в отдаленном периоде у пациентов без подъема сегмента ST практически в 2 раза выше, чем среди больных с ОКС подъемом сегмента ST. Таким образом, результаты этих исследований свидетельствуют о том, что пациенты с ОКС без подъема сегмента ST нуждаются в интенсивной терапии не только в острый, но и отдаленный период заболевания [15, 16].

Современные методы диагностики острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST

Ведущим клиническим проявлением ОКС без подъема ST является боль или тяжесть за грудиной, которая иррадирует в левую руку, шею или челюсть, постоянного или интермиттирующего характера. Зачастую боль сопровождается тошнотой, одышкой, усиленным потоотделением или обмороками. У пациентов пожилого возраста и больных сахарным диабетом нередко наблюдаются атипичные проявления ОКС, такие как боль в эпигастрии, кинжальная боль в груди, одышка, плевральная боль и диарея. Иногда при ОКС боль в груди отсутствует, что приводит в несвоевременной диагностике и лечению заболевания [5, 7].

Важное значение имеет выяснение причин, спровоцировавших развитие клинических симптомов ОКС. Возникновение симптомов после физической нагрузки и уменьшение их интенсивности после приема нитратов свидетельствуют в пользу ОКС [17]. Наличие у пациента анемии, лихорадки, инфекционных заболеваний и эндокринных расстройств также может спровоцировать ОКС без подъема ST [8]. Кроме того, при диагностике ОКС важна оценка сопутствующих факторов риска, таких как пожилой возраст, наследственная предрасположенность, мужской пол, сахарный диабет, почечная недостаточность [18], а также анамнестические указания на наличие ИБС (перенесенный ИМ, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование (КШ) в анамнезе) [6]. При физикальном обследовании зачастую

не удастся выявить изменений, характерных для ОКС. Тем не менее, при осмотре можно обнаружить небольшой цианоз губ и подногтевых пространств, гипералгезию кожи в области сердца; при аускультации отмечается приглушенность тонов и нарушение ритма сердца [19]. Важно отметить, что основной целью физикального осмотра является исключение несердечных причин клинических симптомов, например тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), диссекции аорты, пневмоторакса, пневмонии и плеврита. Таким образом, тщательный физический осмотр пациента позволяет провести дифференциальную диагностику между ОКС и другими заболеваниями со схожей клинической симптоматикой [20, 21].

Первым инструментальным методом диагностики ОКС является электрокардиография (ЭКГ) в 12-ти отведениях. Изменения, регистрируемые на ЭКГ, зависят от характера патологического процесса (обратимая или необратимая ишемия миокарда), его продолжительности (острый или хронический), степени выраженности (трансмуральный или субэндокардиальный) и локализации (передняя или задняя стенка), а также от наличия других патологических процессов, например, гипертрофии левого желудочка, нарушения проводимости и т.д. [22]. Для трансмуральной ишемии миокарда характерен стойкий (более 20 минут) подъем сегмента ST, при субэндокардиальной ишемии миокарда наблюдается депрессия сегмента ST. При ОКС без подъема сегмента ST отмечается депрессия или преходящий подъем сегмента ST и/или изменение зубца Т [23]. Необходимо отметить, что выделение ОКС с подъемом и без подъема ST имеет большое значение для проведения реперфузионной терапии в остром периоде (механической или фармакологической), так как в первом случае эта стратегия лечения является предпочтительной [24].

Субэндокардиальная ишемия обычно характеризуется депрессией сегмента ST. Однако не всегда депрессия ST свидетельствует о субэндокардиальной ишемии. Сходные изменения можно выявить при гипертрофии левого желудочка, приеме сердечных гликозидов и гипокалиемии [25]. Тем не менее, несмотря на то, что ЭКГ является первым методом диагностики ОКС, полученные изменения могут приводить к неверной диагностике или попросту отсутствовать на ранних стадиях ОКС и в течение нескольких часов после ОИМ [26]. Блокада левой ножки пучка Гиса или наличие у пациента кардиостимулятора может маскировать изменения, характерные для ОИМ. В таких случаях необходима тщательная оценка клинической ситуации и в случае, когда боль в груди потенциально сердечного происхождения, но нет никаких изменений на ЭКГ, показано дальнейшее наблюдение, обследование и лечение таких больных. В ходе исследований выявлено, что примерно у 10% пациентов с клинической картиной ОКС, развивается ОИМ, несмотря на нормальную картину на ЭКГ [22].

Среди неинвазивных методов диагностики ОКС наиболее доступным является эхокардиография (Эхо-КГ). В острой фазе заболевания этот метод является полезным, поскольку позволяет оценить систолическую функцию левого желудочка сердца [8]. В этом контексте, Эхо-КГ имеет высокую чувствительность (>90%) и высокую отрицательную прогностическую ценность (>95%) для ИМ и ишемии миокарда [27]. Кроме того, Эхо-КГ позволяет диагностировать другие заболевания со сходной клинической симптоматикой, такие, как диссекцию стенки аорты, перикардиальный выпот и аортальный стеноз. Тем не менее, ОКС может протекать без формирования зоны гипокинеза и в таких случаях специфичность метода снижается [28, 29]. При сложной дифференциальной диагностике ОИМ у больных с ИБС и диффузным кардиосклерозом целесообразно включать в комплекс клинико-диагностических методов радионуклидную сцинтиграфию для выявления очагов некроза и точной локализации распространенности процесса [30]. Сравнительные исследования результатов перфузионной сцинтиграфии миокарда с Тс-99м пиррофосфатом и Тс-99м технетрилом (Тс-99м – МИБИ), а также сопоставление полученных данных с результатами других клинико-диагностических тестов выявили высокую корреляцию определяемых показателей в диагностике ишемического поражения миокарда [30]. Среди радионуклидных методов наибольшее внедрение получила сцинтиграфия миокарда с Тс-99м пиррофосфатом, который накапливается в зоне ОИМ. Достоверное локальное включение Тс-99м пиррофосфата определяется не ранее 20 часов от возникновения ИМ и в последующие 5–6 дней практически не изменяется, а затем интенсивность включения начинает снижаться. При неосложненном течении ИМ на сцинтиграммах исчезают патологические очаги накопления к 8–14 суткам в зависимости от величины и глубины поражения. По данным литературы, существует зависимость чувствительности перфузионной сцинтиграфии при ИМ от его давности (в 1-ые сутки – 88%, в последующие снижается до 72%), а также от объема некроза – выявляются 94% трансмуральных и лишь 57% мелкоочаговых ИМ [31]. Такая высокая чувствительность метода обусловлена наличием перинфарктной зоны, которая хорошо выявляется на перфузионных сцинтиграммах, но исчезает по мере восстановления в ней кровотока. По этой причине небольшие некрозы при перфузионной сцинтиграфии хорошо визуализируются лишь на ранних сроках ОИМ.

Крайне важным является выявление среди больных с ОКС пациентов с высоким риском развития ИМ. В настоящее время основным дифференциально-диагностическим маркером повреждения миокарда являются уровни кардиоспецифических ферментов, таких как МВ-КФК и тропонины Т и I [32]. Определение уровня тропонина Т и I в настоящее время является наиболее предпочтительным

в виду высокой чувствительности и специфичности. Таким образом, сердечные тропонины играют важную роль в стратификации риска у пациентов с ОКС, в особенности без подъема сегмента ST [7]. У больных с ОИМ уровень тропонина начинает расти в течение примерно 3–4-х часов после появления клинических симптомов, а его концентрация может оставаться повышенной в течение 2-х недель [33]. Согласно литературным данным диагностический уровень тропонина Т составляет 5 нг/мл для дифференциальной диагностики ОИМ с острыми некоронарогенными болезнями сердца (специфичность – 87,5%, чувствительность – 100%) [34]. При ОКС без подъема сегмента ST, уровень тропонина нормализуется уже через 48–72 часа после пика концентрации [12]. Необходимы повторные измерения уровня тропонина через 3 и 6 часов, с применением алгоритма, рекомендованного Группой по изучению применения биомаркеров в кардиологии Европейского общества кардиологов [35,36]. Инфаркт миокарда у пациентов с ОКС и с уровнем тропонина ниже 99-ой процентиля для данного метода (но не ниже 20% от неё) при первом измерении может подтверждаться, если через 3 или 6 часов уровень тропонина повышается на 50% от исходного, а у пациентов с повышением при первом измерении выше 99-ой процентиля, если через 3 или 6 часов он повышается на 20% от исходного. Может использоваться и сочетание сразу нескольких методов определения различных высокочувствительных тропонинов [37]. Для более точной и чувствительной диагностики острого инфаркта миокарда интервал до второго измерения тропонина может быть сокращен до 1 часа при применении анализов с высокой чувствительностью. Абсолютные изменения уровней в течение 1 ч могут быть использованы в качестве аналога абсолютных изменений в течение 3 ч или 6 ч, что обеспечивает дополнительную диагностическую значимость оценки сердечного тропонина. Полученные данные всегда должны быть интегрированы с подробной клинической оценкой и данными ЭКГ в 12 отведениях и повторный забор крови для анализа является обязательным в случае постоянной или рецидивирующей боли в грудной клетке [7]. Алгоритм определения высокочувствительного тропонина I (hs-cTnI) от 0 до 1 часа идентичен алгоритму определения высокочувствительного тропонина Т (hs-cTnT) от 0 до 1 часа – если абсолютный уровень hs-cTnI (DimensionVista) при первом измерении < 5 нг/л и абсолютное изменение в течение 1 часа < 2 нг/л – ОИМ может быть отвергнут, и подтвержден если абсолютный уровень hs-cTnI при первом измерении ≥ 107 нг/л или абсолютное повышение за 1 часа ≥ 19 нг/л.

Для сравнения, если абсолютный уровень hs-cTnT (Elecsys) при первом измерении < 12 нг/л и абсолютное изменение в течение 1 часа < 3 нг/л диагноз ОИМ также может быть отвергнут. Уровень hs-cTnT подтверждающий диагноз ОИМ ≥ 52 нг/л или абсолютное повышение за 1 часа ≥ 5 нг/л.

В исследовании, опубликованном в 2016 г. [38], данный часовой алгоритм измерения hs-cTnI (DimensionVista) оказался даже более оптимальным и достоверным чем алгоритм измерения hscTnT (Elecsys) (негативное предсказательное значение для инфаркта миокарда у пациентов с отвергнутым диагнозом ОИМ – 100% с 95% ДИ 98% – 100%, а для hs-cTnT – 80%, с 95% ДИ 78% – 82%). Но при этом у 4 пациентов из 750 с подтвержденным ОИМ применение алгоритма измерения hs-cTnI отвергло данный диагноз (алгоритм измерения hs-cTnT подтвердил его), что еще раз показало необходимость подтверждения диагноза клиническими данными и данными ЭКГ. В связи с этим, последние рекомендации Европейского общества кардиологов [7] предлагают применять при отсутствии изменения тропонинов в течении 3-х часов шкалу GRACE. Шкала GRACE 2.0 включает в себя возраст (лет), ЧСС (за минуту), АД сист. (мм. рт.ст.), креатинин (мкмоль/л), остановка сердца при поступлении (+1), отклонение сегмента ST (+1), повышенные кардиальные ферменты (+1), отсутствие хронической сердечной недостаточности (+1), хрипы в легких (+2), отек легких (+3), кардиогенный шок (+4) и определяет по баллам риск смерти при ОКС в течение 6 мес. При наборе менее 140 баллов по шкале GRACE (Таб. 1) у пациента на фоне отсутствия кардиалгии негативным тестом на hs-cTnT рекомендуется в дальнейшем использовать для дифференциальной диагностики стресс-тесты. В одном из ранних исследований стресс-эхокардиография с добутамином у 163 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST позволила в 98,5% исключить ОИМ, что также соответствовало окончательному диагнозу, который был в значительной степени основан на клиническом наблюдении [39]. По данным стресс-ЭХОКГ с добутамином критериям жизнеспособности миокарда соответствует улучшение сократимости в 2-х смежных диссинергичных сегментах левого желудочка при введении малых доз добутамина (10–15 мг/кг/мин) или выявление «двухфазного» ответа в виде улучшения сократимости на этой же дозе с последующим ухудшением функции в этих зонах на больших дозах препарата (20–40 мг/кг/мин). При выявлении преходящей ишемии у пациентов с исходными нарушениями локальной сократимости миокарда, появление «двухфазного» ответа сократимости миокарда способствует увеличению чувствительности пробы до 94% [40].

Измерение тропонина Т рекомендуется проводить высокочувствительным тестом (Roche Diagnostics Elecsys Troponin T high sensitive assay) предназначенным для использования в лабораторных условиях на ELECSYS 2010 анализаторах Cobas и модульных иммуноанализаторах. Данный тест представляет собой «сэндвичевый» метод иммунологической электрохемолуминесценции, и предназначен для количественного определения

тропонина Т в сыворотке и плазме крови в течение 18 минут. Производитель заявляет, что анализ поможет обнаружить тропонин Т в 61% случаев и имеет рекомендуемую 99-ю процентиль отсечения для ОКС 14 нг/л, с коэффициентом вариации менее чем в 10% (но в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2015 г.да, как уже было выше сказано, приведены уже другие, уточненные данные, полученные в клинических исследованиях [7]). В STAT версии возможно определение уровня тропонина Т каждые 9 минут [37].

Таблица 1. Шкала GRACE в баллах
(www.gracescore.org)

GRACE-диапазон баллов	Риск смерти
0–87	0–2%
88–128	3–10%
129–149	10–20%
150–173	20–30%
174–182	40%
183–190	50%
191–199	60%
200–207	70%
208–218	80%
219–284	90%
≥ 285	99%

Еще один высокочувствительный анализ AccuTnl+3 на Тропонин I парамагнитным хемилюминесцентным иммунологическим методом предназначен для количественного определения в сыворотке и плазме крови. AccuTnl + 3 анализ имеет рекомендуемую 99-ю процентиль отсечения для ОКС 40 нг/л, с коэффициентом вариации 10% (при уровне менее 40 нг/л диагноз ОИМ может быть отвергнут). Возможно определение уровня Тропонина I каждые 18 минут [37].

Аналитический метод ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin I assay (Abbott Diagnostics) поможет определить Тропонин I в 96% случаев. В данном тесте 99-я процентиль отсечения для ОКС (согласно Третьему Универсальному Определению Инфаркта Миокарда) 34,2 нг/л для мужчин и 15,6 нг/л для женщин. Рекомендуется применению данного теста в алгоритме от 0 до 1 часа [7]: если при первом измерении отмечен уровень < 5 нг/л и абсолютное изменение его в течение 1 часа < 2 нг/л – диагноз ОИМ может быть отвергнут и диагноз ОИМ может быть подтвержден, если абсолютный уровень hs-cTnl при первом измерении ≥ 52 нг/л или абсолютное повышение за 1 часа ≥ 6 нг / л.) [37].

Необходимо так же правильно оценивать чувствительность и специфичность каждого метода – недавно проведенный анализ 23 исследований [41] с использованием методики ELECSYS для определения Тропонина Т показал, что, если

использовать пороговое значение в 14 нг/л (20 исследований) чувствительность метода 89,5% (95% доверительный интервал (ДИ) 86,3% до 92,1%), а его специфичность 77,1% (68,7% до 83,7%). При использовании порогового значения в 3 нг/л (6 исследований) чувствительность метода увеличивается до 97,4% (94,9% до 98,7%) но специфичность уменьшается до 42,4% (31,2% до 54,5%). Это означает, что у 21 из 100 пациентов при использовании в качестве порогового значения 14 нг/л будет неверная оценка состояния – например, у 2 пациентов (95% доверительный интервал, от 2 до 3 пациентов) ошибочно будет пропущен ОИМ, а у 18 пациентов (95% доверительный интервал, от 13 до 25 пациентов), не имеющих на самом деле острый инфаркт миокарда он будет ошибочно подтвержден. Если используется пороговое значение 3–5 нг/л, то у 1 (от 0 до 1) пациента с острым инфарктом миокарда он будет пропущен и у 46 (от 36 до 54) пациентов без острого инфаркта миокарда он будет ошибочно подтвержден. Кроме того, в нескольких исследованиях было показано, что повышенный уровень тропонинов достоверно ассоциирован с риском смерти или развития ИМ даже при отсутствии ОКС [34, 42]. В одном из последних исследований [43] из 2285 пациентов со стабильной стенокардией и сахарным диабетом 2-го типа у 2277 (99,6%) отмечалась концентрация Тропонина Т ≥ 3 нг/л, а у 897 (39,3%) уровень Тропонина Т ≥ 14 нг/л. При 5-летнем наблюдении частота первичной конечной точки (смерть от всех сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) была достоверно выше (27,1%, $p > 0,001$) среди пациентов с повышенным исходным уровнем Тропонина Т (≥ 14 нг/л) по сравнению с 12,9% среди пациентов с исходно более низким уровнем Тропонина Т, вне зависимости от проводимого медикаментозного лечения или проведения коронарной реваскуляризации.

Необходимо отметить, что повышение уровня сердечных тропонинов возможно при повреждении миокарда некоронарного происхождения, синдроме Tako-Tsubo, расслаивающейся аневризме аорты, ТЭЛА, а также при повреждении скелетных мышц и хронической почечной недостаточности [44].

В последнее время активно изучаются в качестве возможных маркеров острого повреждения миокарда натрийуретические пептиды, являющиеся вазоактивными гормонами, которые выделяются в сердце, как часть системного ответа на стресс и желудочковую дисфункцию. Анализ литературных данных показывает, что циркулирующие уровни сердечных натрийуретических пептидов значительно увеличиваются при ОКС [45]. По этим данным уровень мозгового натрийуретического пептида (МНП), позволяющий исключить ОКС составляет менее 125 пг/мл. Считается, что начальное повышение уровня МНП соответствует некрозу в ранней фазе ИМ с дальнейшим ростом уровня

МНП параллельно развитию дисфункции левого желудочка [46]. Также выявлено, что повышение концентрации натрийуретического пептида коррелирует со степенью повреждения миокарда после ИМ с подъемом сегмента ST [47].

В большом количестве клинических исследований с целью оценки риска изучались также другие биомаркеры, в частности, миелопероксидаза, альбумин, модифицирующийся при ишемии, растворимый лиганд CD40, цистатин С, плацентарный фактор роста, белок связывающийся с жирными кислотами и некоторые другие [21,42,48]. Тем не менее, прогностическая ценность этих маркеров остается недостаточно изученной. В настоящее время существует необходимость поиска новых биомаркеров с целью оптимизации лечебной тактики и стратификации риска у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST.

Копептин как маркер системного стресса в ранней диагностике и оценке прогноза при ОКС без подъема сегмента ST

Копептин (Copeptin), это состоящая из 39 аминокислот гликопептидная кислота, являющаяся С-концевой частью про-вазопрессина. Копептин секретируется из задней доли гипофиза вместе с вазопрессином и отражает количество участвующего в биохимических процессах вазопрессина. Аргинин вазопрессин, известный также как антидиуретический гормон (АДГ), синтезируется в гипоталамусе гигантоклеточными нейронами паравентрикулярного и супраоптического ядер [49, 50]. Высвобождение АДГ в первую очередь регулируется изменением осмотического давления, которое улавливается осморцепторами в гипоталамусе, а также рецепторами, расположенными в левом предсердии в ответ на снижение объема внеклеточной жидкости [51]. Предполагается, что нейроэндокринные гормоны, такие как ангиотензин-II и норадреналин, являются регуляторами выброса АДГ [52], кроме того была продемонстрирована синергетическая связь между АДГ и кортикотропин-рилизинг гормоном [53].

Аргинин вазопрессин оказывает свое действие, связываясь с тремя различными типами рецепторов: V1A, V1B и V2 рецепторы. Высокая плотность V1A-рецепторов обнаружена в гладкомышечных клетках сосудов, опосредующих вазоконстрикцию в ответ на увеличение внутриклеточного кальция [54]. Показано, что АДГ, воздействуя на эти рецепторы, способствует развитию гипертрофии кардиомиоцитов [55]. V2-рецепторы выявляются в эндотелиальных клетках дистальных почечных канальцев, где АДГ способствует встраиванию аквапоринов в апикальную мембрану и реабсорбции воды [56]. V1B-рецепторы выявляются, преимущественно, в передней доле гипофиза и способствуют высвобождению адренкортикотропного гормона (АКТГ) под действием вазопрессина [57].

Синтез АДГ регулируется уровнем транскрипции соответствующего гена. Изначально в нейросекреторных клетках ядер гипоталамуса образуется большой пептид-предшественник (про-вазопрессин), состоящий из 168 аминокислотных остатков [58]. После отщепления сигнального пептида образуется провазопрессин, молекула которого состоит из АДГ, нейрофизинаII и копептина, который впервые был описан в 1972 году D. Holwerdaetal. [59]. Копептин, ранее также называвшийся нейрофизинном, является 39-аминокислотным гликозилированнымгликопептидом с молекулярной массой 5 кД [56]. Несмотря на то, что основная роль копептина в настоящее время остается неясной, предполагается, что он участвует во внутриклеточном процессинге провазопрессина, осуществляя протеолиз молекулы [60].

Обнаружено, что копептин является более чувствительным маркером уровня эндогенного стресса, чем кортизол [51, 61]. Уровень вазопрессина в плазме крови является очень нестабильным из-за короткого периода полувыведения и пульсирующего высвобождения. Показано, что вазопрессин быстро выводится из организма и более чем 99% циркулирующего гормона связывается с тромбоцитами, что значительно затрудняет реальную оценку его концентрации [57]. Концентрацию вазопрессина трудно измерить в лабораторных условиях и вследствие этого он не может быть использован в клинической практике [62]. Таким образом, в качестве суррогатного маркера вазопрессина было предложено использовать копептин, который является гораздо более устойчивым чем вазопрессин, со стабильными концентрациями в плазме в течение нескольких дней [63, 64].

Измерение концентрации копептина производится с использованием двух поликлональных антител, и результаты могут быть получены в течение 1 часа, что представляет огромное преимущество для врача [61]. Данный анализ обладает высокой чувствительностью с пределом обнаружения около 1,7 пмоль/л и точным межлабораторным коэффициентом вариации < 20% для широкого диапазона концентраций копептина [65]. Было обнаружено, что у здоровых испытуемых, средний уровень копептина составляет 4,2 пмоль/л и несколько выше у мужчин, чем у женщин, однако по возрастным группам никакой разницы не наблюдается [66]. Уровни копептина сильно коррелируют с изменениями осмолярности крови, вследствие чего наблюдается рост его концентрации при длительной жажде и быстрое снижение после употребления воды [60]. Измерение концентрации копептина было предложено в качестве биомаркера уровня стресса и коррелирует с тяжестью заболевания в целом. Таким образом, было предположено, что копептин может играть значимую роль в прогнозировании исходов и в выборе стратегии лечения больных, госпитализированных с остро развившимся заболеванием [67]. Кроме того, по результатам большого количества исследо-



ваний, выявлено, что уровень копептина > 8 пмоль/л может быть маркером у пациентов с внебольничной пневмонией, сепсисом и геморрагическим шоком, а также с хронической обструктивной болезнью легких [68].

В настоящее время наибольший интерес для исследователей представляет изучение роли копептина в диагностике ОКС. В условиях эндогенного стресса происходит активация системы АДГ и происходит выброс копептина независимо от возникновения некроза кардиомиоцитов [69, 70]. Кроме того, недостаточное наполнение левого желудочка, вызванное ОИМ, стимулирует сердечные барорецепторы или вызывает их прямое повреждение, что также приводит к выбросу АДГ и копептина из задней доли гипофиза [71, 72]. Повышение уровня копептина в крови происходит в течение 3–4 часов после начала клинических проявлений ОКС, достигая пика (медиана значений 20,8 пмоль/л) в течение первых суток [73]. На вторые сутки от начала заболевания уровень копептина начинает медленно снижаться, достигая плато к 3–5-тым суткам [74]. С патофизиологической точки зрения снижение концентрации копептина уже на 2-ой день после ишемии миокарда может быть обусловлено подавлением нейрогуморального стресса после ИМ [73]. Снижение концентрации копептина также может быть связано с прекращением или, по крайней мере, уменьшением интенсивности боли в груди после начала ОИМ [75]. Повышенные концентрации копептина ≥ 14 пмоль/л при ОИМ определяются уже в то время, когда показатели других биомаркеров еще находятся в пределах нормы [76]. Концентрации КФК-МВ, Тропонина Т и I достигают пиковых значений через более чем 14 часов от момента развития клинических симптомов, и их уровни возвращаются к нормальным значениям гораздо медленнее [77]. Показано, что копептин может даже являться более чувствительным маркером ОИМ, чем Тропонин Т и миоглобин в первые 3 часа после его развития. В исследование с участием 1386 пациентов с клиническими признаками ОКС чувствительность копептина при ОИМ составляла 75,2% (точка отсечения – уровень $> 9,8$ пмоль/л), Тропонина Т – 43% (точка отсечения > 3 нг/л), а миоглобина – 62,3% (точка отсечения > 107 нг/мл) [77]. Авторы так же сообщили о результатах серийного отбора проб крови в подгруппе пациентов, которые обратились в клинику через 2 ч после появления симптомов, что позволило проиллюстрировать кинетику тропонина Т, концентрация которого увеличивается через 6 ч после начала заболевания, а концентрация копептина снижается в течение первых 6 ч после пика у пациентов с ИМ [78].

По результатам крупного исследования SHORIN выявлено, что чувствительность для двойной комбинации биомаркеров (Тропонин I и копептин) составляет 92,2% (95% ДИ: 85,9 до 95,9), а специфичность – 62,6% (95% ДИ: 60,4 до 64,8). Отрицательное значение (ниже пороговых уровней) копептина и тропонина I позволяет исключить

диагноз ОИМ у 58% пациентов без необходимости проведения повторных анализов крови. Кроме того, авторами было показано, что определение копептина и тропонина I позволяет сократить время диагностики ОИМ на 43% (с 2,96 до 1,80 часа) [69].

Данная диагностическая значимость копептина при ОИМ подтверждена в нескольких исследованиях [64, 75, 78]. T. Reichlin и соавторы [75] так же предположили, что одновременное определение маркеров некроза кардиомиоцитов, а именно, тропонина с биомаркерами, отражающими острый эндогенный стресс, например, копептином, может способствовать более быстрой и точной диагностике ОИМ без необходимости повторных лабораторных исследований. Для подтверждения данной гипотезы, авторами было проведено исследование с участием 492 пациентов с симптомами ОКС. Всем больным определялась концентрация Тропонина Т и копептина в крови через 3 и 6–9 часов от момента развития клинической симптоматики. По результатам проведенной работы показано, что уровни копептина были значительно выше у пациентов с ОИМ, чем у больных с другими диагнозами, в том числе с нестабильной стенокардией. Авторами установлено, что комбинация показателя в 10 нг/л или менее для Тропонина Т и уровня менее 14 пмоль/л для копептина позволяет исключить ОИМ с чувствительностью 98,8% и отрицательной прогностической ценностью 99,7% [75].

Несколько других исследований посвященных диагностической значимости копептина у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST также показали сходные результаты. В работе, опубликованной в 2012 г., и проведенной с участием 641 пациентов с клиническими признаками ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ [79], была продемонстрирована диагностическая ценность определения комбинации копептина и сердечного Тропонина I. Отрицательная прогностическая ценность и чувствительность стратегии двойного измерения биомаркеров составили 97,6% (95% ДИ = 96,4% – 98,7%) и 90,4% (95% ДИ = 88,2% – 92,7%), а те же значения для изолированного определения Тропонина I были 92,8% (95% ДИ = 90,8% – 94,8%) и 55,3% (95% ДИ = 51,5% – 59,2%), соответственно. Тем не менее, в заключении авторы отметили, что выявление высокого уровня копептина у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ при поступлении является недостаточной альтернативой последовательным измерениям тропонина для исключения ОИМ [79].

В другом недавнем исследовании [74] выявлена положительная корреляция между концентрацией Тропонина Т и копептином при ОКС ($R=0,41$; $p<0,001$). Для быстрого исключения ОИМ было использовано пороговое значение концентрации Тропонина Т равное 14 нг/л, при этом чувствительность составила 92,3%, специфичность – 53,5%, положительная прогностическая ценность – 16,7%, а отрицательная прогностическая ценность – 98,6%.

Для копейтина эти значения составили 69,2%, 47,3%, 11,7% и 93,9%, соответственно с пороговым уровнем 14 пмоль/л [74]. Авторами показано, что комбинация этих биомаркеров имеет более высокую диагностическую точность, и позволяет исключить ОИМ при поступлении пациента в стационар с чувствительностью 100%, специфичностью – 34,9%, положительной прогностической ценностью – 13,4% и отрицательной прогностической ценностью – 100%. Таким образом, в настоящее время с целью окончательного исключения ОИМ, предлагается определение уровня копейтина, что может способствовать более ранней диагностике ОИМ, и обуславливает клиническую значимость данного показателя [78, 80].

В одном из последних исследований из 902 пациентов с низким промежуточным риском ОКС, после первоначального отрицательного теста на тропонин, 451 пациент были рандомизированы в экспериментальной группе и прошли анализ на копейтин. Другие 451 пациентов были рандомизированы на стандартное лечение, в том числе последовательное тестирование сердечных тропонинов. Если копейтин – тест давал положительный результат, определенный как уровень > 10 пмоль / л, пациентов вели как с ОКС. Если копейтин тест показывал уровень < 10 пмоль / л, пациенты выписывались на амбулаторное лечение и был запланирован их амбулаторный визит в течение 72 часов. Через 30 дней, частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий было 5,46% в экспериментальной группе и 5,5% в группе стандартного ведения при ОКС, и разница не была статистически значимой. Быстрая выписка из отделения неотложной помощи среди пациентов в экспериментальной группе была у 66% по сравнению с 12% среди пациентов, получавших стандартное лечение ОКС без определения копейтина, что доказало экономическую эффективность проведения данного анализа в стационаре [81]. Так же и в других работах [70] было показано, что измерение Тропонина Т и копейтина по сравнению с использованием только Тропонина Т приводит к увеличению частоты выявления ОИМ при ОКС без подъема сегмента ST. Сочетанное определение Тропонина Т и копейтина при поступлении исключает ОИМ при ОКС без подъема сегмента ST с чувствительностью 86,7% и отрицательной прогностической ценностью 82,6% (точка отсечения для Тропонина Т – 14 нг/л; для копейтина – 14 пмоль/л). В этом исследовании при измерении только тропонина Т чувствительность составила 73,3%, а отрицательная прогностическая ценность – 76,5%, в то время как чувствительность и отрицательная прогностическая ценность измерения тропонина Т через 3 часа после начала заболевания составила 83,3% и 83,9%, соответственно [70]. Было доказано, что концентрация копейтина статистически значимо выше у пациентов с подозрением на ОКС с окончательным диагнозом ОИМ по сравнению с пациентами с НС и другими причинами боли в груди [75, 76, 78]. Важно отметить, что у пациентов

с НС и другими причинами боли в груди могут наблюдаться концентрации копейтина до 10 пмоль/л, при этом ишемия не сопровождающаяся некрозом миокарда и не приводит к значимому повышению уровня копейтина [75]. Использование стратегии комбинированного определения уровней копейтина и тропонинов показало, что одновременное выявление нормальных уровней тропонина вместе с низкими уровнями копейтина (< 10 пмоль / л) имеет очень высокую отрицательную прогностическую значимость для инфаркта миокарда, и даже отпадает необходимость последовательного тестирования отдельных пациентов на высокочувствительные тропонины в течение 1–3-х часов [7].

Неоднократно было показано, что у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), уровень копейтина является важным прогностическим маркером заболеваемости и смертности. В исследовании, проведенном [50] с участием 268 пациентов с ХСН было впервые установлено, что копейтин значительно превосходит МНП в оценке риска смерти или повторной госпитализации в связи с ХСН. Кроме того, в исследовании, проведенном [82] S. Neuhold и M. Huelsmann (2008) продемонстрировано, что копейтин является наиболее мощным прогностическим фактором по сравнению с МНП в предсказании риска смерти у пациентов со II-III функциональным классом СН по NYHA. В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании у 1273 пациентов с ХСН показано, что уровень копейтина является независимым прогностическим фактором исхода при медиане наблюдения до 3,9 лет [83]. Таким образом, измерение концентрации копейтина у больных с ХСН независимо или в сочетании с широким диапазоном биомаркеров [84], в том числе с МНП и тропонинами, может играть важную роль в прогнозировании исходов у таких пациентов [85, 86].

Заключение

Среди пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, наиболее важным является выявление больных с некрозом миокарда, которые имеют высокий риск развития осложнений и смерти, что обусловлено необходимостью как можно более раннего начала агрессивной терапии. Однако используемые в настоящее время методы диагностики ОКС не всегда позволяют выявить пациентов с некрозом миокарда при первичном обследовании. Золотой стандарт диагностики ОИМ – уровни высокочувствительных тропонинов Т и I могут повышаться только через 3 часа от начала заболевания, а пика достигают через 14 часов, что приводит к замедлению диагностики ИМ и к необходимости проведения повторных лабораторных исследований. В связи с этим, принципиально важной представляется разработка новых, высокочувствительных биомаркеров ОИМ. Одним из таких маркеров, на который обращено пристальное внимание исследователей во всем

мире, является копеппин – С-концевая часть про-вазопрессина. Копептин вырабатывается в задней доле гипофиза вместе с вазопрессином и их концентрации повышаются в условиях эндогенного стресса. Однако в отличие от вазопрессина, копеппин является более стабильным может быть достаточно легко измерен. Копептин изучается в качестве диагностического и прогностического маркера при различных заболеваниях, в особенности при патологии сердечно-сосудистой системы. При ОИМ уровень копеппина повышается сразу после появления симптомов заболевания, достигая пиковых значений в течение 3–4 часов и можно предположить, что измерение копеппина вместе с тропонинами Т и I, может представлять ценную

прогностическую информацию для стратификации риска и исхода у больных с ОКС. Тем не менее, до настоящего времени потенциальная значимость копеппина в ранней диагностике ОИМ остается недостаточно изученной (хотя его определение и предлагается в последних рекомендациях 2015 г. Европейского общества кардиологов по ведению больных с ОКС без подъема ST) [7], что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Oganov RG, Maslennikova GY. Demographic situation and cardiovascular disease in Russia: problems cope and possible solutions. // *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2007;6(8):7–14. Russian. (Оганов РГ, Масленникова ГЯ. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;6(8):7–14.)
2. Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG. Factors influencing cardiovascular mortality in Russian population. // *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2005;4(1):4–9. Russian. (Шальнова СА, Деев АД, Оганов РГ. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005;4(1):4–9.)
3. Gargiulo P, Marsico F, Parente A. et al. Ischemic heart disease in systemic inflammatory diseases. An appraisal // *Int J Cardiol*. 2014;170(3):286–90.
4. Mancini GB, Gosselin G, Chow B. Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and management of stable ischemic heart disease // *Can J Cardiol*. 2014;30(8):837–49.
5. Lippi G, Franchini M, Cervellin G. Diagnosis and management of ischemic heart disease // *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(2):202–13.
6. Meier P, Lansky AJ, Baumbach AA. Imanac 2013: acute coronary syndromes // *Heart*. 2013; Vol.99(20): 1488–93.
7. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol Z, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lippi GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J; Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. // doi:10.1093/eurheartj/ehv320
8. Henderson R.A. Acute coronary syndrome: optimising management through risk assessment // *Clin Med*. 2013;13(6):602–6.
9. Thygesen KJ, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction; Authors/Task Force Members Chairpersons, Thygesen K, Alpert JS, White HD; Biomarker Subcommittee, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA; ECG Subcommittee, Chaitman BR, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H; Imaging Subcommittee, Underwood R, Bax JJ, Bonow JJ, Pinto F, Gibbons RJ; Classification Subcommittee, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW; Intervention Subcommittee, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J; Trials & Registries Subcommittee, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML; Trials & Registries Subcommittee, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G; Trials & Registries Subcommittee, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D; Trials & Registries Subcommittee, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knutti A, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, Morais J, Aguilar C, Almahmeed W, Arnar DO, Barili F, Bloch KD, Bolger AF, Botker HE, Bozkurt B, Bugiardini R, Cannon C, de Lemos J, Eberli FR, Escobar E, Hlatky M, James S, Kern KB, Moliterno DJ, Mueller C, Neskovic AN, Pieske BM, Schulman SP, Storey RF, Taubert KA, Vranckx P, Wagner DR. Third universal definition of myocardial infarction. // *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1581–98.

10. Kontsevaya AV, Kalinina AM, Koltunov IE, Oganov R.G. Socio-economic damage by acute coronary syndrome in Russian Federation. // *Rational Pharmacother. Card.* 2011;7(2):158–66. Russian. (Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011;7:158–66)
11. Russia in figures, 2014. A short statistical compendium. M.: Rosstat. – 2014. Russian. (Россия в цифрах 2014. Краткий статистический сборник. М.: Росстат. – 2014)
12. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *European Heart Journal*. 2011; Vol.32: 2999–3054.
13. ESC Guidelines. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation // *Eur. H. J.* 2012;33:2569–619.
14. Reiter M1, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf P, Peter F, Meissner J, Hochbolzer W, Stelzig C, Freese M, Heinisch C, Breidhardt T, Freidank H, Winkler K, Campodarve I, Gea J, Mueller C. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays // *Eur Heart J*. 2011;32:1379–89.
15. Kuliczowski W, Witkowski A, Polonski L. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J*. 2009;30:426–35.
16. Wallentin L, Becker RC, Budaj A. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes // *N Engl J Med*. 2009;361:1045–57.
17. Santos-Gallego CG, Picatoste B, Badimyn J.J. Pathophysiology of acute coronary syndrome // *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(4):401.
18. Rodrigues FB, Bruetto RG, Torres U.S. Effect of kidney disease on acute coronary syndrome // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(8):1530–6.
19. Becker D, Merkely B. Acute coronary syndrome – 2012 // *Orv Hetil*. 2012;153(51):2009–15.
20. Boden H, van der Hoeven BL, Karalis I. Management of acute coronary syndrome: achievements and goals still to pursue // *Novel developments in diagnosis and treatment* // *J Intern Med*. 2012;271(6):521–36.
21. Ferroni P, Riondino S, Vazzana N. Biomarkers of platelet activation in acute coronary syndromes // *Thromb Haemost*. 2012;108(6):1109–23.
22. Birnbaum Y, Wilson JM, Fiol M. ECG diagnosis and classification of acute coronary syndromes // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014;19(1):4–14.
23. Yiadom M.Y. Emergency department treatment of acute coronary syndromes // *Emerg Med Clin North Am*. 2011;29(4):699–710.
24. Giugliano RP, Braunwald E. The year in acute coronary syndrome // *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(3):201–14.
25. Nikus K, Birnbaum Y, Eskola M. Updated electrocardiographic classification of acute coronary syndromes // *Curr Cardiol Rev*. 2014; Vol.10(3):229–36.
26. Giugliano RP, Braunwald E. The year in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome // *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(21):2127–39.
27. Shah BN, Ahmadvazir S., Pabla J.S. The role of urgent transthoracic echocardiography in the evaluation of patients presenting with acute chest pain // *Eur J Emerg Med*. 2012;19(5):277–83.
28. Dedic A, Genders TS, Nieman K. Imaging strategies for acute chest pain in the emergency department // *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(1):26–38.
29. Vincelj J, Udovici M. Role of echocardiography in acute coronary syndrome // *Acta Med Croatica*. 2009;63(1):21–6.
30. Cheng MF, Lin YH, Tseng W.Y. Myocardial infarction without coronary artery stenosis illustrated by Tc-99m pyrophosphate scan, cardiac magnetic resonance imaging, and myocardial perfusion scintigraphy // *Clin Nucl Med*. 2009;34(10):734–6.
31. Holman BL, Johnson KA, Gerada B, Carvalbo PA, Satlin A. The scintigraphic appearance of Alzheimer's disease: a prospective study using technetium-99m-HMPAO SPECT // *J Nucl Med*. 1992;33(2):181–5.
32. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, Fesmire FM, Ganiats TG, Jneid H, Lincoff AM, Peterson ED, Philippides GJ, Theroux P, Wenger NK, Zidar JP, Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Zidar JP; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. // *J Am Coll. Cardiol*. 2011;57:215–367.



33. Christenson E, Christenson R.H. The role of cardiac biomarkers in the diagnosis and management of patients presenting with suspected acute coronary syndrome // *Ann Lab Med.* 2013;33(5):309–18.
34. Marini MG, Cardillo MT, Caroli A. Increasing specificity of high-sensitivity troponin: new approaches and perspectives in the diagnosis of acute coronary syndromes // *J Cardiol.* 2013;62(4):205–9.
35. Thygesen K, Mair J, Giannitsis Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS; Study Group on Biomarkers in Cardiology of ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care // *Eur Heart J.* 2012;33:2252–7.
36. Thygesen K, Mair J, Katus H. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. // *Eur Heart J.* 2010;31:2197–204.
37. National Institute for Health and Care Excellence. Myocardial infarction (acute): Early rule out using high-sensitivity troponin tests (Elecsys Troponin T high-sensitive, ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I and AccuTnI+3 assays). NICE diagnostics guidance 15, 2014 <https://www.nice.org.uk/guidance/dg15>).
38. Jaeger C, Wildi K, Twerenbold R, Reichlin T. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I // *Am Heart J.* 2016;171:92–102.
39. Trippi JA, Lee KS, Kopp G, Nelson DR, Yee KG, Cordell WH. Dobutamine stress tele-echocardiography for evaluation of emergency department patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:627–32.
40. Vasyuk YA, Hadzegova AB, Yuschuk EN, Krikunov PV, Shkolnik EL, Ivanova S.V. Clinical interpretation of the basic methods of functional diagnostic in ischemic heart disease and hypertension. M.: Anacharsis, 2007.-116. Russian. (Васюк ЮА, Хадзегова АБ, Ющук ЕН, Крикунов ПВ, Школьник ЕЛ, Иванова С.В. Клиническая интерпретация основных методов функциональной диагностики при ИБС и артериальной гипертензии. М. «Анахарсис», 2007.-116.)
41. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. // *BMJ* 2015;350:doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b15>
42. Shab VK, Shalia KK. In search for novel biomarkers of acute coronary syndrome // *Indian Heart J.* 2011;63(5):454–60.
43. Everett Brendan M, Brooks Maria Mori, Vlachos Helen E.A. Forthe BARI 2D Study Group. Troponin and Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease and Diabetes. // *N Engl J Med* 2015;373:610–20
44. Ramasamy I. Biochemical markers in acute coronary syndrome // *Clin Chim Acta.* 2011;412(15–16):1279–96.
45. Beltrami M, Nuti R, Gillemann M. The potential role of natriuretic peptides in acute coronary syndrome stratification // *Future Cardiol.* 2013;9(3):297–300.
46. Aspromonte N, Di Fusco SA, Latini R. Natriuretic peptides in acute chest pain and acute coronary syndrome: from pathophysiology to clinical and prognostic applications // *Coron Artery Dis.* 2013;24(1):33–9.
47. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission in patients with acute myocardial infarction and correlation with scintigraphic infarct size, efficacy of perfusion and prognosis // *Am J Cardiol.* 2006;97:1151–6.
48. Martynov AI, Voevoda MI, Arutyunov GP, Kokorin VA, Spasskyi AA. Clinical effectiveness of early acute myocardial infarction diagnostics, based on the assessment of cardiac fatty acid binding protein levels. // *Russ J Cardiol* 2012;3(95):7–11. Russian. (Мартынов АИ, Воевода МИ, Арутюнов ГП, Кокорин ВА, Спасский А.А. Клиническая эффективность ранней диагностики острого инфаркта миокарда с помощью белка, связывающего жирные кислоты // *Российский кардиологический журнал.* 2012;3(95):7–11.)
49. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S. Copeptin: clinical use of a new biomarker // *Trends Endocrinol. Metab.* 2008;19(2):43–9.
50. Stoiser B, Mortl D, Hulsman M. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure // *Eur. J. Clin. Invest.* 2006;36(11):771–8.
51. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness // *Swiss Med Wkly.* 2010;140:31–41.
52. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Novel biomarkers in acute coronary syndromes: new molecules, new concepts, but what about new treatment strategies? // *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(16):1654–6.
53. Chatterjee K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin // *Am. J. Cardiol.* 2005;95(9A):8–13.
54. Dedic A, ten Kate GJ, Rood PP. Copeptin in acute chest pain: identification of acute coronary syndrome and obstructive coronary artery disease on coronary CT angiography // *Emerg Med J.* 2013;30(11):910–3.
55. Hiroyama M, Wang S, Aoyagi T. Vasopressin promotes cardiomyocyte hypertrophy via the vasopressin V1A receptor in neonatal mice // *Eur. J. Pharmacol.* 2007;559(2–3):89–97.
56. Balling L, Gustafsson F. Copeptin as a biomarker in heart failure // *Biomark Med.* 2014;8(6):841–54.

57. Morgenthale NG, Struck J, Alonso C. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin. Chem.* 2006;52(1):112-9.
58. Yalta K, Yalta T, Sivri N. Copeptin and cardiovascular disease: A review of a novel neurohormone // *Int J Cardiol.* 2013;67(5):1750-9.
59. Silva Marques J, Luz-Rodrigues H, David C. Biomarkers of functional class in systolic heart failure: The relevance of copeptin // *Rev Port Cardiol.* 2012;31(11):701-10.
60. Szinnai G, Morgenthale NG, Berneis K. Changes in plasma copeptin, the C-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects // *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3973-8.
61. Nickel CH, Bingisser R, Morgenthale NG. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department // *BMC Med.* 2012;10:7-14.
62. Giannopoulos G, Deftereos S, Panagopoulou V. Copeptin as a biomarker in cardiac disease // *Curr Top Med Chem.* 2013;13(2):231-40.
63. Goode KM, Nicholls R, Pellicori P. The in vitro stability of novel cardiovascular and sepsis biomarkers at ambient temperature // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014;52(6): 911-18.
64. Llorens P, Sanchez M, Herrero P. The utility of copeptin in the emergency department for non-ST-elevation myocardial infarction rapid rule out: COPEP-MIRRO study // *Eur J Emerg Med.* 2013;14:26-31.
65. Morgenthale N.G. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function // *Congest Heart Fail.* 2010;16:37-44.
66. Balmelli C, Meune C, Twerenbold R. Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men. // *Am Heart J* 2013;166:30-7.
67. Searle J, Siagman A, Stockburger M. et al. Use of copeptin in emergency patients with cardiac chief complaints // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015;4:393-402.
68. Kruger S, Ewig S, Kunde J. C-terminal vasopressin (copeptin) in patients with community-acquired pneumonia - influence of antibiotic pre-treatment: results from the German competence network CAPNETZ // *J. Antimicrob. Chemother.* 2009;64(1):159-62.
69. Maisel A, Mueller C, Neath S.X. 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 Coll Cardiol.* 2013;62(2):150-60.
70. Meune C, Zuily S, Wabbi K. 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;104:4-10.
71. Bhandari SS, Loke I, Davies J.E. Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals // *ClinSci (Lond).* 2009;116:257-63.
72. Holt NF and Haspel K.L. Vasopressin: a review of therapeutic applications // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24(2):330-47.
73. von Haebeling S, Papassotiropoulos J, Morgenthale N.G. Copeptin as a prognostic factor for major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease // *Int J Cardiol.* 2012;162:27-32.
74. Lotze U, Lemm H, Heyer A. Combined determination of highly sensitive troponin T and copeptin for early exclusion of acute myocardial infarction: first experience in an emergency department of a general hospital // *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:509-15.
75. Reichlin T, Hochbolzer W, Stelzig C. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1):60-8.
76. Gu JL, Voors AA, Zijlstra F. Comparison of the temporal release pattern of copeptin with conventional biomarkers in acute myocardial infarction // *Clin Res Cardiol.* 2011;100: 1069-76.
77. Iqbal N, Alim KS, Aramin H. Novel biomarkers for heart failure // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(9):1155-69.
78. Keller T, Tzikas S, Zeller T. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(19):2096-106.
79. Charpentier S, Maupas-Schwalm F, Cournot M. Combination of copeptin and troponin assays to rapidly rule out non-ST elevation myocardial infarction in the Emergency Department // *Acad Emerg Med.* 2012;19(5):517-24.
80. Morawiec B, Kawecki D. Copeptin: a new marker in cardiology // *Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2013;14(1):19-25.
81. Muekel M, Searle J, Hamm C. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study // *Eur Heart J.* 2015;36(6):369-76.



82. Neubold S.,Huelsmann M.,Strunk G. *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;52(4): 266-72.
 83. Masson S.,Latini R.,Carbonieri E. *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;12(4):338-47.
 84. Lippi G.,Cervellin G. *Risk assessment of post-infarction heart failure. Systematic review on the role of emerging biomarkers* // *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2014;51(1):13-29.
 85. Lipinski MJ,Escórcega RO,D'Ascenzo F. *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;113(9):1581-91.
 86. Morgenthaler NG,Muller B.,Struck J. *Copeptin,a stable peptide of the arginine vasopressin precursor,is elevated in hemorrhagic and septic shock* // *Shock.* 2007;28(2):219-26.
-