

Прогностическое значение копептина в развитии тяжелой сердечной недостаточности у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST*

А.В.Жукова^{1,2}, Г.Г.Арабидзе¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119049, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 8

✉ anyutka1002@yandex.ru

В проведенном исследовании оценили прогностическое значение показателей копептина в оценке риска развития тяжелой сердечной недостаточности (СН) в краткосрочный период наблюдения (30 дней) у пациентов, госпитализированных с диагнозом «острый коронарный синдром без подъема сегмента *ST*» в первые 3 ч от манифестации болевого синдрома, в сравнении с тропонином Т.

Материалы и методы. В исследовании представлена группа из 128 пациентов (из них 52 человека с верифицированным диагнозом «острый инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST*», 58 человек с диагнозом «нестабильная стенокардия», 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, медикаментозная терапия, предусмотренные стандартами оказания медицинской помощи, включавшие: сбор анамнеза и анализ медицинской документации, регистрацию электрокардиограммы, эхокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы, клинический и биохимический анализы крови, определение липидного спектра, определение уровня количественного тропонина Т, оценку левожелудочковой недостаточности по шкале Killip, а также доплерографическое определение количественного уровня человеческого пептида копептина.

Результаты. Выявлена прямая корреляционная связь ($r=0,76$) между значениями копептина при поступлении и усугублением тяжести СН по классификации Killip у пациентов с развившимся острым инфарктом миокарда в период стационарного лечения и в 30-дневный срок наблюдения. Среднее значение копептина у данных пациентов составило 2,99 нг/мл (95% доверительный интервал – ДИ 1,89–4,09) для СН III класса, для пациентов с СН IV класса – 5,57 нг/мл (95% ДИ 5,08–6,06) соответственно. Определено пороговое значение копептина как предиктора развития тяжелой СН в краткосрочный период наблюдения, равное 2,95 нг/мл. Показатели копептина 2,95 нг/мл и более достоверно ($p<0,0001$) увеличивали риск развития тяжелой СН в 11 раз (относительный риск 11,4; 5,64–22,9) по сравнению с пациентами, у которых показатели копептина были ниже диагностического среза (относительный риск 0,15; 0,04–0,56) с отрицательным прогностическим значением, равным 98% (95% ДИ 93,00–99,45), специфичностью 92,45% (95% ДИ 85,81–96,13), точностью 91,67% (95% ДИ 84,99–95,53), чувствительностью 85,71% (95% ДИ 60,06–95,99).

Выводы. Уровень копептина 2,95 нг/мл и более, определенный в первые 3 ч от начала болевого синдрома, является важным прогностическим маркером риска развития тяжелой сердечной недостаточности и независимым прогностическим фактором исхода у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST*.

Ключевые слова: копептин, острый коронарный синдром без подъема сегмента *ST*, острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, тропонин Т.

Для цитирования: Жукова А.В., Арабидзе Г.Г. Прогностическое значение копептина в развитии тяжелой сердечной недостаточности у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST*. CardioСоматика. 2018; 9 (1): 26–31. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.1.26-31

Predictive value of copeptin in the development of severe heart failure in patients with acute coronary syndrome without *ST*-segment elevation

A.V.Zhukova^{1,2}, G.G.Arabidze¹

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²N.I.Pirogov City Clinical Hospital №1 of the Department of Health of Moscow. 119049, Russian Federation, Moscow, Leninskii pr-t, d. 8

✉ anyutka1002@yandex.ru

Abstract

The authors present data on the role of new biochemical marker copeptin as the C-end part of the pro-vasopressin, in assessing the risk of severe heart failure in short observation period (30 days) in patients with acute coronary syndrome (ACS) without *ST*-segment elevation the first 3:00 from the manifestation of pain combined with the definition of the levels of troponin T.

Materials and methods. Prospective single center study included 128 patients (including 52 persons with acute myocardial infarction (AMI) diagnosis, 58 persons with unstable angina pectoris and 18 people with unconfirmed coronary event) with sus-

pected ACS without *ST*-segment elevation with risk factors for coronary heart disease, selected according to criteria of inclusion/exclusion, received information on the study and gave their written consent to participate. Within the framework of the study, levels of troponin T and copeptin were determined for every patient at the admission, a diagnostic test of troponin T was repeated in 12–72 hours. During hospitalization, all patients were subjected to medical diagnostic examination, laboratory diagnosis, drug therapy, prescribed by standards of care, including medical history and analysis of the medical records, registration of ECG, echocardiography, quantitative determination of troponin T, assessment of left ventricular failure on a scale Killip and level of copeptin.

Results. The level of copeptin during the early 3 hours since the manifestation of pain identified a direct correlation ($r=0.76$) between the values of the Copeptin upon receipt and the exacerbation of severity of congestive heart failure (HF) Killip classification established in patients with AMI in the period of hospital treatment and 30-day observation period. The level of copeptin during the early 3 hours since the manifestation of pain was 2.99 ng/ml (95% confidence interval – CI 1.89–4.09) for patients with HF class Killip 3 and 5.57 ng/ml (95% CI 5.08–6.06) for patients with HF class Killip 4 respectively. The level of copeptin ≥ 2.95 ng/ml significantly increase the risk of severe HF in 11 times – relative risk 11.4 (5.64–22.9, $p<0.0001$) compared with patients who have level of copeptin below the diagnostic slice – relative risk 0.15 (0.04–0.56), with negative prognostic value of 98% (95% CI 93.00–99.45), specificity 92.45% (95% CI 85.81–96.13, precision 91.67% (95% CI 84.99–95.53) and sensitivity 85.71% (95% CI 60.06–95.99).

Conclusions. The level of copeptin ≥ 2.95 ng/ml, which is defined the first 3:00 from the manifestation of pain syndrome is an important prognostic marker for risk of severe congestive heart failure and an independent prognostic factor in outcome in patients with ACS without *ST*-segment elevation.

Key words: copeptin, acute coronary syndrome without *ST*-segment elevation, acute myocardial infarction, heart failure, troponin T.

For citation: Zhukova A.V., Arabidze G.G. Predictive value of copeptin in the development of severe heart failure in patients with acute coronary syndrome without *ST*-segment elevation. *Cardiosomatics*. 2018; 9 (1): 26–31. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.1.26-31

Введение

Биомаркеры играют важную роль в диагностике и прогнозировании рисков неблагоприятных событий у пациентов с острым коронарным синдром без подъема сегмента *ST* (ОКСбп*ST*) и влияют на выбор диагностических и терапевтических стратегий ведения пациента. Несмотря на огромные возможности использования биомаркеров в диагностике и стратификации рисков, вряд ли будет найден один идеальный маркер, который будет строго специфичен для каждого конкретного заболевания и не подвержен влиянию других патофизиологических процессов. Комбинированная стратегия использования нескольких биомаркеров одновременно, где каждый биомаркер дает представление о разных путях нейрогуморальной регуляции, может стать мощным инструментом для прогнозирования рисков развития острой сердечной недостаточности (СН) в краткосрочный период наблюдения и разработки индивидуальной и целенаправленной терапии у каждого пациента [1]. Нейроэндокринная активация играет ключевую роль в патофизиологии развития СН, которая может приводить к повреждению миокарда и смерти пациента [2–4]. При развитии СН происходит повышение уровня нейрогормонов, одним из которых является аргинин-вазопрессин, который выделяется гипоталамусом в ответ на изменения осмолярности плазмы и артериальной гиповолемии. Показатели аргинин-вазопрессина при СН связаны с тяжестью течения заболевания, а при хронической СН имеют взаимосвязь с повышением смертности в долгосрочной перспективе [5–7]. Копептин – пептид, состоящий из 39 аминокислот, фрагмент пре-про-вазопрессина, который синтезируется и секретируется в эквивалентных количествах совместно с вазопрессинем в задней доле гипофиза [8]. В отличие от аргинин-вазопрессина копеппин является стабильным пептидом и может быть легко измерен в лабораторных условиях [9]. В проведенном исследовании было оценено прогностическое значение показателей копеппина в развитии СН у пациентов с ОКСбп*ST*.

Материалы и методы

В исследование включены 128 пациентов, поступивших в приемное отделение с направительным диагнозом ОКСбп*ST* в первые 3 ч от манифестации бо-

левого синдрома, имеющих факторы риска развития ишемической болезни сердца и давших письменное информированное согласие на участие. Пациенты разделены в ходе исследования на группы в зависимости от исхода ОКС: развитие острого инфаркта миокарда (ОИМ), нестабильная стенокардия, исключенная коронарная патология. Статистически значимых различий между возрастом в группах не обнаружено ($p>0,05$), средний возраст обследуемой выборки составил $64,4 \pm 10,8$ года. Распределение по полу в группах было примерно одинаковое, женщины составили 42,3% в 1-й группе, 51,7% – во 2-й 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 копеппина и тропонина Т в момент поступления, с повторным тестированием на тропонин Т через 12–72 ч в случаях отрицательных или сомнительных значений. Анализ риска возникновения острой левожелудочковой недостаточности проводили в 30-дневный период наблюдения во всех группах. Левожелудочковая недостаточность оценивалась по шкале Killip с помощью методов эхокардиографии, данных рентгенографии, клинической симптоматики. Для количественного определения уровня сердечного тропонина Т были использованы диагностический набор TnT Test Kit, предназначенный для использования с анализатором AQT90 FLEX фирмы Radiometer. Исследование образцов плазмы крови на копеппин 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, Statistica 10. Количественные переменные выражались 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-теста Стьюдента. Для сравнения двух независимых выборок по качествен-

Рис. 1. Значения показателей копептина при поступлении (нг/мл) и распределение по группам в зависимости от класса СН по классификации Killip ($p < 0,05$ при сравнении групп в каждом классе СН).

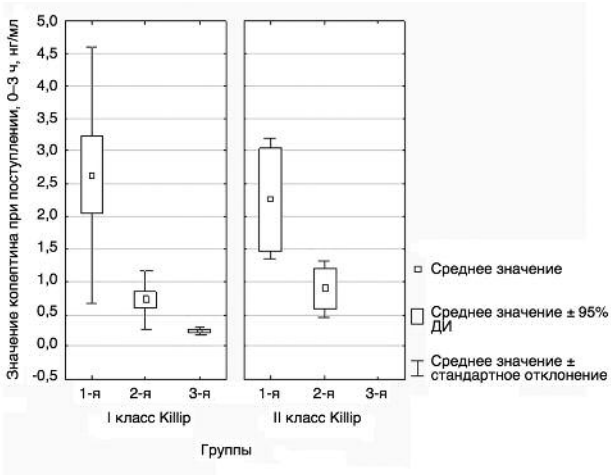


Рис. 3. Значения копептина (нг/мл) и класс СН по классификации Killip по группам, $p < 0,05$.

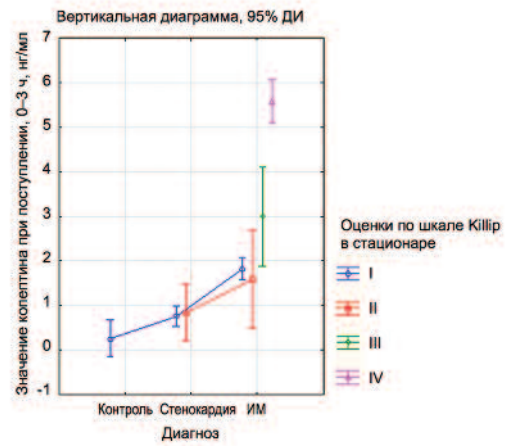


Рис. 2. Корреляция между значениями копептина и классом СН по классификации Killip.

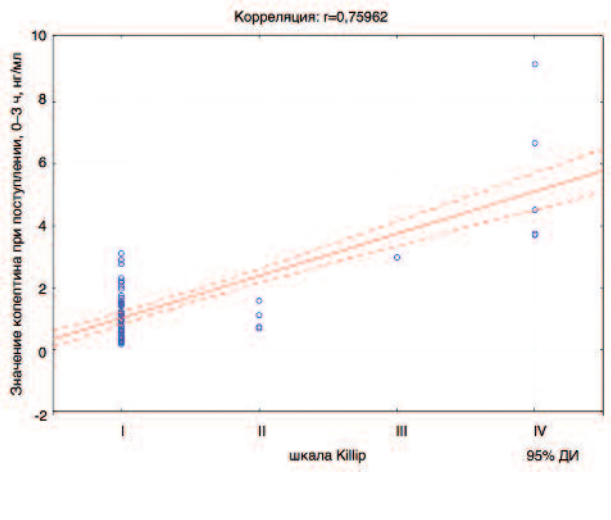
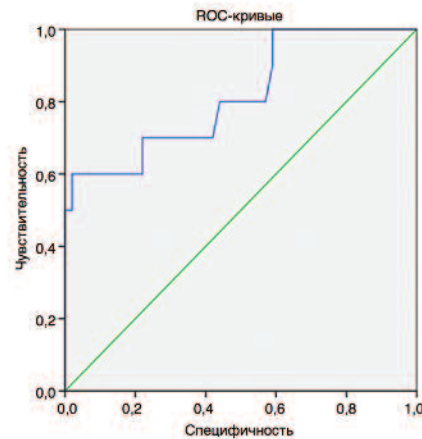


Рис. 4. ROC-анализ предикторных возможностей копептина в развитии СН ($p < 0,0001$).



ным признакам использовали критерий χ^2 . Анализ взаимосвязи признаков проводили с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 , 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 групп. Уровень значимости считался достоверным при $p < 0,05$.

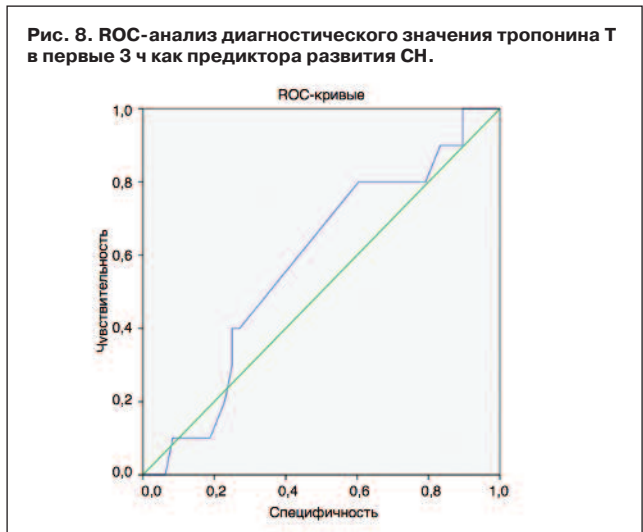
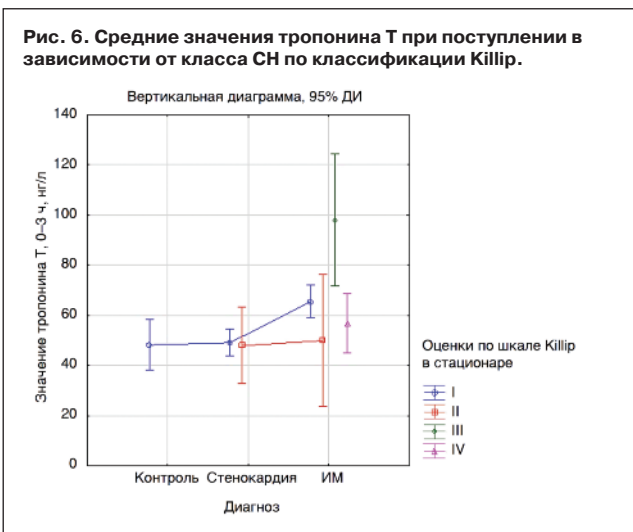
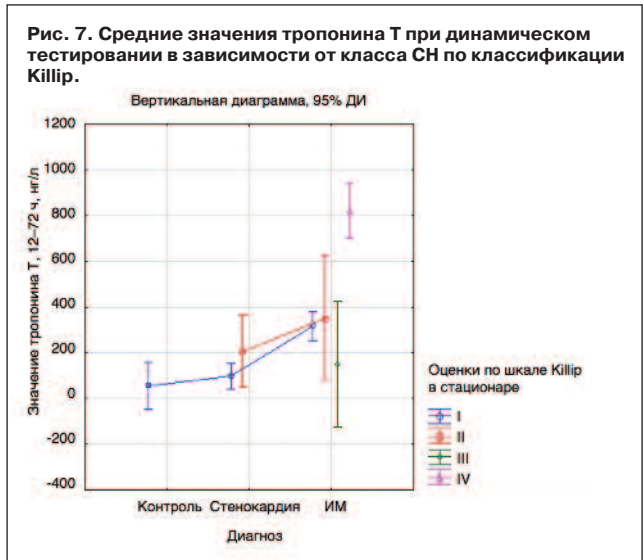
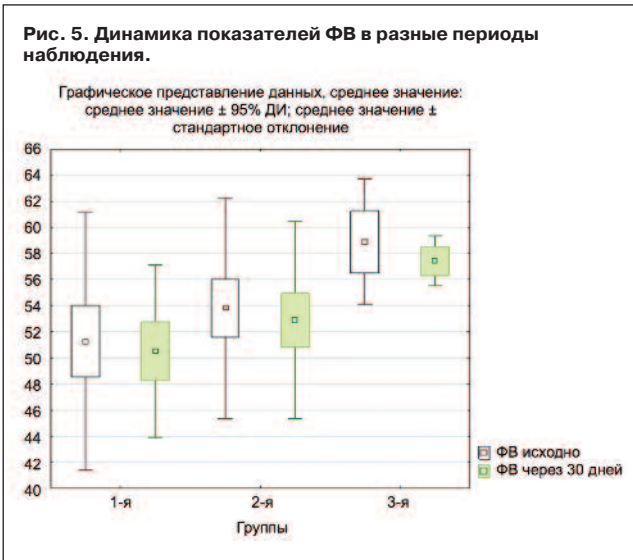
Результаты

Клинические проявления застойной СН анамнестически имели 28,1% (36) обследуемых, частота встречаемости в группах составила 38,5% (20 человек) в 1-й группе, во 2-й – 27,6% (16 человек), в 3-й – пациентов с явлениями застойной СН не выявлено. Статистически значимое снижение фракции выбро-

са (ФВ) по данным эхокардиографии при поступлении отмечалось в 1 и 2-й группах по сравнению с 3-й группой ($p < 0,05$). На момент госпитализации СН II класса по классификации Killip была диагностирована у 14,1% (18) пациентов, у оставшихся 85,9% обследуемых явления СН соответствовали I классу по классификации Killip или вовсе отсутствовали. В первые часы наблюдения не отмечено зависимости между классом СН и показателями копептина. Показатели копептина у пациентов с I классом СН по классификации Killip при поступлении варьировали в широких пределах, среднее значение 2,66 нг/мл (95% доверительный интервал – ДИ 0,71–4,51); рис. 1.

При динамическом наблюдении выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,76$) между значениями копептина при поступлении и усугублением тяжести СН по классификации Killip у пациентов с развившимся ОИМ в период стационарного лечения и в отдаленные сроки наблюдения (рис. 2).

Обследуемые группы значительно различались между собой по тяжести развития СН в период госпитализации, а также по показателям копептина в момент поступления ($p < 0,05$). Развитие СН III и IV класса по классификации Killip за время стационарного лечения выявлено у 12 обследуемых, при этом среднее



значение копептина у данных пациентов определено на уровне 2,99 нг/мл (95% ДИ 1,89–4,09) для СН III класса, а для пациентов с СН IV класса среднее значение составило 5,57 нг/мл (95% ДИ 5,08–6,06) соответственно. Отмечено, что все 12 пациентов относились к 1-й группе с диагностированным ОИМ, в то время как во 2 и 3-й группе пациентов с СН выше II класса по классификации Killip за период госпитализации не выявлено, средние значения копептина в данных группах составили 0,84 нг/мл (95% ДИ 0,20–1,48) для 2-й группы и 0,26 нг/мл (95% ДИ 0,16–0,68) для 3-й соответственно (рис. 3).

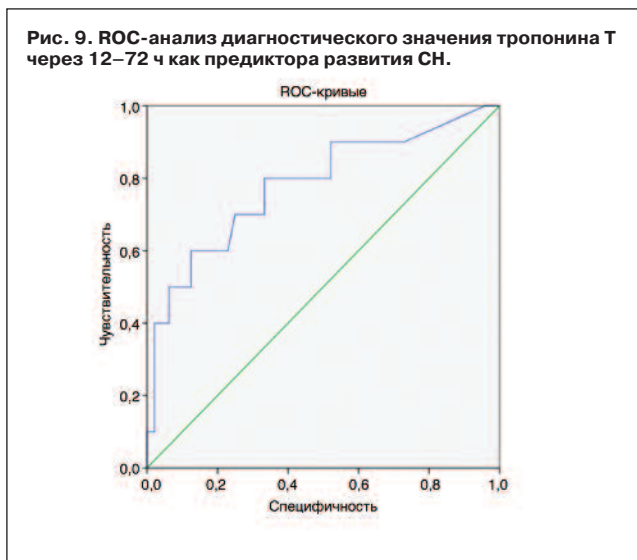
С помощью ROC-анализа было определено пороговое значение копептина как предиктора развития тяжелой СН в краткосрочный период наблюдения, которое составило 2,95 нг/мл. Площадь под кривой (ROC) для копептина равна 0,82 (95% ДИ 0,70–0,93). Полученные значения позволили правильно предсказать развитие тяжелой СН у 12 обследуемых из 14 и отнести их к группе высокого риска. Ошибочно 2 пациента, имеющих показатели копептина 2,95 нг/мл и более, были отнесены к группе высокого риска по развитию СН, однако за весь период наблюдения тяжесть СН у данных пациентов не превышала II класса, а столь высокие значения копептина были обусловлены обширностью ОИМ и в дальнейшем коррелировали с развитием повторных острых сердечно-сосудистых осложнений в отдаленные сроки

наблюдения. Показатели копептина 2,95 нг/мл и более достоверно ($p < 0,0001$) увеличивали риск развития тяжелой СН в 11 раз (относительный риск – ОР 11,4; 5,64–22,9) по сравнению с пациентами, у которых показатели копептина были ниже диагностического среза (ОР 0,15; 0,04–0,56) с отрицательным прогностическим значением, равным 98% (95% ДИ 93,00–99,45), специфичностью 92,45% (95% ДИ 85,81–96,13), точностью 91,67% (95% ДИ 84,99–95,53), чувствительностью 85,71% (95% ДИ 60,06–95,99); рис. 4.

Для стратификации пациентов в группу низкого риска в группе пациентов, у которых отсутствовали признаки СН выше I класса, с помощью ROC-анализа были определены пороговые значения копептина. Точкой отсечения было определено значение копептина, равное 1,41 нг/мл. На основании ROC-анализа по уровню копептина пациенты могут быть стратифицированы в группы низкого (показатели копептина ниже порогового значения 1,41 нг/мл), промежуточного (значения копептина варьируют в диапазоне 1,41–2,93 нг/мл) и высокого риска развития тяжелой СН у пациентов с ОКСбпСТ (уровень копептина 2,95 нг/мл и выше; $p < 0,0005$).

При оценке ФВ по данным эхокардиографии на 30-й день наблюдения отмечено значимое снижение показателей в 1-й группе по сравнению с пациентами из 2 и 3-й групп ($p < 0,05$). Среднее значение пока-

Рис. 9. ROC-анализ диагностического значения тропонина Т через 12–72 ч как предиктора развития СН.



зателей ФВ для пациентов 1-й группы составило $51 \pm 6,6\%$, 2-й – $53 \pm 7,5\%$, 3-й – $57 \pm 1,9\%$ соответственно (рис. 5).

При сопоставлении расчетных рисков развития СН в краткосрочный и долгосрочный периоды наблюдения у пациентов, включенных в исследование, выявлено, что единственным различием, достигавшим степени статистической значимости в сформированной выборке, был риск развития тяжелой СН в период стационарного лечения пациентов.

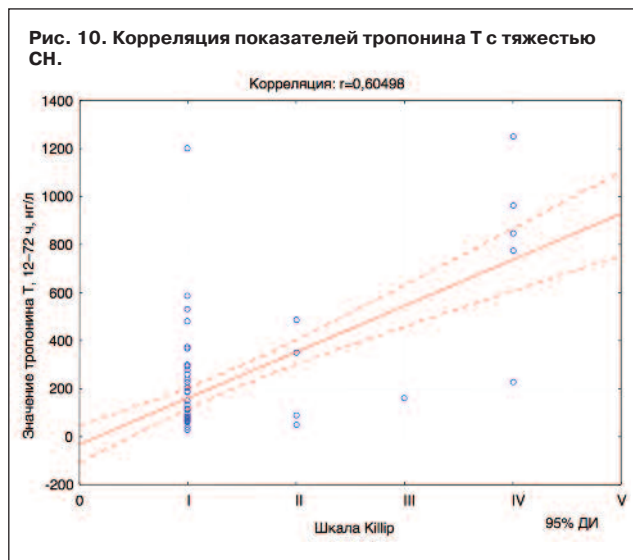
Анализ предсказательной ценности значений тропонина Т в развитии СН оценивали в те же временные сроки наблюдения, что и копептина. Сравнение проводили по таким показателям, как чувствительность, специфичность, точность, прогностическое положительное и отрицательное значение.

Средние значения тропонина Т при поступлении в стационар в 1-й группе при СН I класса по классификации Killip составили $50,0$ нг/л (95% ДИ $23,7-76,3$) и $65,6$ нг/л (95% ДИ $59,2-71,9$) для СН II класса, во 2-й – $49,2$ нг/л (95% ДИ $43,8-54,5$) и $48,0$ нг/л (95% ДИ $32,8-63,2$), в 3-й – $48,3$ (95% ДИ $38,3-58,2$) соответственно (пациенты с СН II класса и выше в 3-й группе отсутствовали). Прогрессирование СН до III–IV класса в период стационарного лечения отмечено у 12 пациентов, которые имели средние показатели тропонина Т при поступлении $98,0$ нг/л (95% ДИ $71,7-124,3$) при СН III класса и $56,8$ нг/л (95% ДИ $45,0-68,6$) – при СН IV класса (рис. 6).

Исследование тропонина Т в динамике (через 12–72 ч от поступления) показало значительное повышение его значений у тех пациентов, у которых в период стационарного лечения были наиболее неблагоприятное течение явлений СН, ее прогрессирование вплоть до кардиогенного шока и худший прогноз по сравнению с другими пациентами, уровни тропонина которых были значительно ниже. Средние значения тропонина Т у пациентов с СН IV класса по классификации Killip составили $819,0$ нг/л (95% ДИ $697,1-941,0$), III класса – $137,7$ нг/л (95% ДИ $123,4-422,8$). Самые высокие показатели тропонина Т были отмечены в группе пациентов, у которых впоследствии был диагностирован ОИМ (рис. 7).

Проведенный ROC-анализ для тропонина Т показал неинформативность его значений в качестве предиктора развития СН у пациентов, поступивших в стационар с направительным диагнозом ОКСбпST в первые 3 ч от манифестации заболевания (рис. 8).

Рис. 10. Корреляция показателей тропонина Т с тяжестью СН.



Площадь под кривой для тропонина Т составила $0,58$ (95% ДИ $0,45-0,71$), пороговые значения определены на уровне $49,5$ нг/л. На основании полученных показателей на момент поступления ни один пациент не был стратифицирован в группу высокого или промежуточного риска.

При динамическом исследовании тропонина Т через 12–72 ч отмечено значительное увеличение его предсказательной ценности как маркера развития СН и неблагоприятного прогноза. С помощью ROC-анализа определено пороговое значение тропонина Т на уровне 324 нг/л, показатели которого выше данной точки отсечения у пациентов были сопряжены с увеличением риска развития СН практически в 6 раз (ОР $5,81$; $2,68-12,6$, $p < 0,0002$). Таким образом, при динамическом исследовании на основании значений тропонина Т все 12 пациентов были правильно стратифицированы в группы высокого и промежуточного риска с высокой специфичностью ($92,1\%$; 95% ДИ $85,1-95,9$) и точностью до 84% (95% ДИ $75,8-89,8$) для данного метода. Площадь под кривой для тропонина составила $0,78$ (95% ДИ $0,66-0,90$), положительное прогностическое значение $60,00\%$ (95% ДИ $38,66-78,12$), отрицательное прогностическое значение $88,57\%$ (95% ДИ $81,1-93,3$) с чувствительностью 50% (95% ДИ $31,4-68,6$); рис. 9.

Полученные результаты свидетельствуют о низкой значимости тропонина Т в первые часы от момента манифестации заболевания как предиктора в отношении риска развития СН и неблагоприятного прогноза по сравнению с копептином в те же временные сроки наблюдения. При динамическом тестировании значения тропонина Т коррелировали с тяжестью СН и были сопоставимы со значением копептина в стратификации пациентов на группы высокого, промежуточного и низкого риска и отмечается увеличение его прогностического значения в более поздние часы наблюдения (рис. 10).

Обсуждение результатов

Стратификация риска развития СН на ранней стадии ОИМ по-прежнему имеет крайне важное значение и может быть полезной для выбора схемы лечения в будущем. Стратегия мультимаркерного подхода после ОИМ с использованием независимых биомаркеров имеет преимущества в том, что она объединяет разные пути нейроэндокринной регуляции и учитывает временные параметры активации и циркуляции

каждого биомаркера, что в совокупности может значительно повысить диагностическое и прогностическое значение в оценке развития неблагоприятных событий [7, 10].

В раннем постинфарктном периоде активация системы аргинин-вазопрессина может способствовать развитию СН вследствие увеличения постнагрузки и напряжения стенки левого желудочка за счет периферического сосудосуживающего действия, повышения синтеза белка в миоцитах, что приводит к развитию гипертрофии миокарда, увеличению преднагрузки за счет повышения реабсорбции воды в почечных канальцах, и может быть связана с плохим исходом после ОИМ [7, 11].

В проведенном исследовании установлено, что уровень копептина является важным прогностическим маркером риска развития тяжелой СН и независимым прогностическим фактором исхода у пациентов с ОКСбпST. Измерение концентрации копептина у больных с ОКСбпST и явлениями СН независимо или в сочетании с широким диапазоном биомаркеров, в том числе и с тропонином Т, играет важную роль в прогнозировании исходов у таких пациентов. Значения копептина 2,95 нг/мл и более были ассоциированы с 11-кратным увеличением риска развития тяжелой СН ($p < 0,0001$) по сравнению с пациентами, у которых показатели копептина были ниже диагностического среза (отрицательное прогностическое значение 98%; 95% ДИ 93,00–99,45) и достоверно имели взаимосвязь с риском развития СН и смертности в результате развития острой СН в краткосрочный период наблюдения.

ROC-анализ показал, что исследования тропонина Т в динамике и копептина были одинаково точны в предсказании смерти или развития тяжелой СН в краткосрочный период наблюдения (площадь под кривой для тропонина Т через 12–72 ч составила 0,78; площадь под кривой для копептина равна 0,82 соответственно).

Выводы

Уровень копептина 2,95 нг/мл и более, определенный в первые 3 ч от начала болевого синдрома, является важным прогностическим маркером риска развития тяжелой СН и независимым прогностическим

фактором исхода у пациентов с ОКСбпST, а комбинированная стратегия определения копептина и тропонина Т в стратификации риска обеспечивает большую точность прогноза у пациентов с ОКСбпST.

Литература/References

1. Maisel AS, Choudhary R. Biomarkers in acute heart. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9: 478–90.
2. Rouleau JL, Packer M, Moye L et al. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 583–91.
3. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2148–59.
4. Fiore G, Suppress P, Triggiani V et al. Neuroimmune activation in chronic heart failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2013; 13: 68–75.
5. Friedmann AS, Malott KA, Memoli VA et al. Products of vasopressin gene expression in small-cell carcinoma of the lung. *Br J Cancer* 1994; 69: 260–3.
6. Jia J et al. Comparative evaluation of copeptin and NT-proBNP in patients with severe acute decompensated heart failure, and prediction of adverse events in a 90-day follow-up period: A prospective clinical observation trial. *Exp Ther Med* 2017; 13 (4): 1554–60.
7. Voors AA, von Haehling S, Anker SD et al. OPTIMAAL Investigators. C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J* 2009; 30: 1187–94.
8. Land H, Schütz G, Schmale H, Richter D. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature* 1982; 295: 299–303.
9. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006; 52: 112–9.
10. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002; 105: 1760–3.
11. Maisel A, Xue Y, Shab K et al. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: Secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 613–20.

Сведения об авторах

Жукова Анна Владимировна – аспирант каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова, врач-кардиолог ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова». E-mail: anyutka1002@yandex.ru

Арабидзе Григорий Гурамович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: arabidze@mail.ru

— * —