

Уровень проадреномедулина при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза: ассоциации с клиническими проявлениями

Мясоедова Е.И.

Астраханский государственный медицинский университет
Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – выявить и оценить взаимосвязи уровня проадреномедулина с клинико-анамнестическими данными пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза.

Материалы и методы. Обследованы 240 мужчин с хроническими формами ишемической болезни сердца (средний возраст – 55,9 [43; 63] года) и перенесенным в прошлом Q-образующим инфарктом миокарда. Из них 110 пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (группа 1) и 130 человек с хронической сердечной недостаточностью и дилатацией с низкой фракцией выброса левого желудочка (группа 2). Всем пациентам производилось определение в сыворотке крови уровня MR-ргоADM.

Результаты. В группе контроля уровень MR-ргоADM составил 0,49 [0,18; 0,58] нмоль/л. При этом в исследуемых группах пациентов он был статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). А в группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дилатацией с низкой фракцией выброса левого желудочка он статистически значимо превышал показатели в группе больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (1,72 [1,56; 1,98] нмоль/л и 0,89 [0,51; 1,35] нмоль/л соответственно, $p < 0,038$). Исследование продемонстрировало наличие статистически значимых связей уровня MR-ргоADM со степенью тяжести хронической сердечной недостаточности и стенокардии напряжения, наличием постоянной формы фибрилляции предсердий и уровнями систолического и диастолического артериального давления.

Заключение. MR-ргоADM является новым перспективным маркером, который можно использовать в качестве диагностического стандарта и для оценки эффективности лечения пациентов кардиологического профиля.

Ключевые слова: проадреномедулин, хронические формы ишемической болезни сердца, хроническая сердечная недостаточность, клинические проявления болезни.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты получили полную информацию об исследовании и дали осознанное письменное согласие на добровольное участие в нем. Исследования одобрено региональным независимым этическим комитетом Астраханской государственной медицинской академией (протокол № 11 от 6.11.2014).

✉ Мясоедова Екатерина Игоревна, e-mail: k.kopnina@yandex.ru.

Для цитирования: Мясоедова Е.И. Уровень проадреномедулина при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза: ассоциации с клиническими проявлениями. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (3): 81–89. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-81-89>.

УДК 616.12-008.46-036.1-02-005.4:57.083.3'175.343
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-81-89>

Level of aurathrenomedullin in chronic heart failure of ischemic genesis: associations with clinical manifestations

Myasoedova E.I.

*Astrakhan State Medical University
121, Bakinskaya Str., Astrakhan, 414000, Russian Federation*

ABSTRACT

Objective. To identify and evaluate the relationship between the level of proadrenomedullin and clinical and anamnestic data of patients with chronic heart failure of ischemic genesis.

Materials and methods. 240 men with chronic forms of coronary heart disease (mean age 55.9 [43; 63] years) and past Q-forming myocardial infarction were examined. Of these, 110 patients had chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction (group 1) and 130 patients had chronic heart failure and dilatation with a low left ventricular ejection fraction (group 2). In all patients the MR-proADM level in the blood serum was determined.

Results. In the control group, the level of MR-proADM was 0.49 [0.18; 0.58] nmol/l. In the meantime, it was statistically significantly higher in the studied groups of patients than in the control group ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). And in the group of patients with chronic heart failure and dilatation with a low left ventricular ejection fraction, it was statistically significantly higher than in the group of patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction (1.72 [1.56; 1.98] nmol/l and 0.89 [0.51; 1.35] nmol/l, respectively, $p < 0.038$). The study demonstrated the presence of statistically significant associations between the level of MR-proADM and the severity of chronic heart failure and exertional angina pectoris as well as between the presence of a constant form of atrial fibrillation and the levels of systolic and diastolic blood pressure.

Conclusion. MR-proADM is a new promising marker, which will be possible to use as a diagnostic standard for assessing the effectiveness of treatment of cardiac patients.

Key words: proadrenomedullin; chronic forms of coronary heart disease; chronic heart failure, clinical manifestations of the disease.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at Astrakhan State Medical University (Protocol No. 11 of 6.11.2014).

For citation: Myasoedova E.I. Level of aurathrenomedullin in chronic heart failure of ischemic genesis: associations with clinical manifestations. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (3): 81–89. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-81-89>.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются главной причиной инвалидизации и смерти населения, при этом в значи-

тельной степени это обусловлено ишемической болезнью сердца (ИБС). Кроме этого, ИБС является самой частой этиологической причиной развития хронической сердечной недостаточности

(ХСН) [1, 2]. Указанные обстоятельства определяют необходимость улучшения лечебно-профилактических мероприятий ИБС, в основе которых лежит уточнение механизмов развития и прогрессирования заболевания и совершенствование методов его диагностики.

На сегодняшний день известно, что в сложные этиопатогенетические механизмы ИБС вовлекаются нейрогуморальные системы, нарушение которых наблюдается уже на ранних стадиях заболевания, предшествуя структурным изменениям органов мишеней, а также сопряжено с прогрессированием заболевания и исходом [3, 4]. Многие из нейрогуморальных факторов в настоящее время рассматриваются в качестве биомаркеров – лабораторных показателей, которые могут быть объективно измерены и являются индикаторами биологических процессов в норме и при патологии, а также при мониторинге лечебно-профилактических мероприятий [5–7].

Последние десятилетия ознаменовались лавинообразным количеством исследований в этом направлении. Это, с одной стороны, можно объяснить желанием найти «идеальный маркер», а с другой – научно-техническим прогрессом, который позволил создать лабораторные тест-системы, отличающиеся высокой чувствительностью, точностью и специфичностью. Биохимических маркеров ИБС условно, в соответствии с патогенезом, можно поделить на следующие группы: маркеры дислипидемии и модификации липопротеидов, маркеры тромбообразования и фибринолиза, противовоспалительные маркеры, маркеры ишемии и некроза миокарда, маркеры дисфункции миокарда, маркеры ремоделирования сердечной мышцы, маркеры нестабильности и повреждения атеросклеротической бляшки [8]. В настоящее время поиски высокоинформативных маркеров продолжаются. Так, в последние годы в зарубежной литературе производится и обсуждается оценка роли адренормедулина (АМ) и его предшественника MR-proADM в диагностике ССЗ [9]. Его впервые выделили в 1993 г. в Японии К. Kitamura и соавт. из мозгового вещества надпочечников у пациентов с феохромоцитомой [10]. Установлено, что синтез и секреция АМ происходят эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, кардиомиоцитами, эпителиоцитами слизистой, макрофагами, фибробластами и адипоцитами преимущественно в таких органах, как надпочечники, сосуды, легкие, сердце, почки и жировая ткань [11]. Данный пептид обладает целым рядом физиологических действий: участвует в регуляции аппетита и жажды, артериального давления (АД),

водно-электролитного баланса, эндокринной системы, реакции на стресс, нейротрансмиссии, во внутриутробном развитии человека, ангиогенезе, обладает пролиферативным и иммуномодулирующим эффектами, а также оказывает анаболическое действие на костную ткань. Кроме того, инотропно влияет на кардиомиоциты, вызывает бронходилатацию и повышает уровень глюкозы в крови, обладает противовоспалительным, антибактериальным и антиоксидантным действиями [11, 12]. Указанная полифункциональность и определяет перспективность изучения диагностического значения АМ в кардиологии.

Цель исследования – выявить и оценить взаимосвязи уровня проадренормедулина с клинико-анамнестическими данными пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментное исследование вошли 240 мужчин с хроническими формами ИБС, средний возраст – 55,9 [43; 63] года, и перенесенным в прошлом Q-образующим инфарктом миокарда (ИМ), подтвержденным документально. В зависимости от наличия или отсутствия систолической дисфункции и дилатации левого желудочка (ЛЖ), а также тяжести клинического состояния были разделены на две группы. Группа 1 – 110 пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ. Критерии включения: наличие сохраненной сократительной функции миокарда ЛЖ (фракция выброса ЛЖ (Simpson) $\geq 50\%$); отсутствие признаков дилатации ЛЖ по данным эхокардиографии. Группа 2 – 130 больных с дилатацией и низкой ФВ ЛЖ (группа пациентов с ХСН_{нФВ}). Критерии включения: наличие систолической дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ (Simpson) $< 40\%$); признаки дилатации ЛЖ (КДО ≥ 180 мл). Критерии исключения из исследования: возраст старше 65 лет, нестабильная стенокардия, ИМ и острые цереброваскулярные события давностью менее 6 мес до начала исследования, хроническая сердечная недостаточность с промежуточной ФВ ЛЖ 40–49%, врожденные пороки сердца, острые и (или) хронические заболевания в стадии обострения, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, давность хирургического вмешательства менее 6 мес. Контрольная группа состояла из 30 соматически здоровых лиц мужского пола, средний возраст – 49,6 [41; 57] года. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование Clinical characteristics of patients included in the study		
Показатель Parameter	Группа 1, n = 110 Group 1, n = 110	Группа 2, n = 130 Group 2, n = 130
Возраст, годы, Me [P ₅ , P ₉₅] Age, years, Me [P ₅ , P ₉₅]	56,51 [43; 64]	55,58 [43; 63] p ₁ = 0,621
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [P ₅ , P ₉₅] Body mass index, kg/m ² , Me [P ₅ , P ₉₅]	34,05 [29,41; 53,26]	31,66 [22,90; 45,93] p ₁ = 0,138
Длительность симптомов ИБС, годы, Me [P ₅ , P ₉₅] The duration of symptoms of coronary artery disease, years, Me [P ₅ , P ₉₅]	5,16 [2; 14]	4,94 [2; 13] p ₁ = 0,587
Функциональный класс стенокардии Functional class of angina pectoris		
Без стенокардии, n (%) No angina pectoris, n (%)	12 (11)	54 (41) χ ² = 16,5; df = 1; p ₁ < 0,001
Класс 2, n (%) Class 2, n (%)	25 (23)	51 (39) χ ² = 3,9; df = 1; p ₁ = 0,046
Класс 3, n (%) Class 3, n (%)	73 (66)	25 (20) χ ² = 23,0; df = 1; p ₁ < 0,001
Длительность симптомов ХСН, годы, Me [P ₅ , P ₉₅] Duration of CHF symptoms, years, Me [P ₅ , P ₉₅]	1,35 [0,50; 4]	2,82 [1; 6] p ₁ = 0,006
Стадия ХСН (по NYHA) Stage of CHF (according to NYHA)		
Стадия I-II A, n (%) Stage I-II A, n (%)	81 (74)	27 (21) χ ² = 25,59; df = 1; p ₁ < 0,001
Стадия II B-III, n (%) Stage II B-III, n (%)	29 (26)	103 (79) χ ² = 20,72; df = 1; p ₁ < 0,001
Функциональный класс ХСН (по NYHA) Functional class of CHF (according to NYHA)		
Класс 2, n (%) Class 2, n (%)	53 (48)	21 (16)
Класс 3, n (%) Class 3, n (%)	50 (46)	88 (68)
Класс 4, n (%) Class 4, n (%)	7 (6)	21 (16)
Шестиминутный тест ходьбы, м, Me [P ₅ , P ₉₅] 6 minute walk test, Me [P ₅ , P ₉₅]	273,33 [61; 434]	169,68 [38; 368] p ₁ < 0,001
Шкала оценки клинического состояния, баллы, Me [P ₅ , P ₉₅] Scale of assessment of the clinical condition, score, Me [P ₅ , P ₉₅]	4,84 [1; 13]	9,19 [4; 15] p ₁ < 0,001
Длительность артериальной гипертонии в анамнезе, годы, Me [P ₅ , P ₉₅] The duration of arterial hypertension in medical history, years, Me [P ₅ , P ₉₅]	14,28 [2; 30]	14,13 [3; 25] p ₁ = 0,809
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., Me [P ₅ , P ₉₅] Systolic blood pressure, mm hg. art., Me [P ₅ , P ₉₅]	146,22 [125; 170]	98,54 [80; 130] p ₁ < 0,001
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст., Me [P ₅ , P ₉₅] Diastolic blood pressure, mm hg. art., Me [P ₅ , P ₉₅]	88,76 [80; 100]	65,81 [60; 80] p ₁ < 0,001
Постоянная форма фибрилляции предсердий, n (%) Permanent atrial fibrillation, n (%)	29 (26)	59 (45) χ ² = 4,37; df = 1; p ₁ = 0,036
Отягощенный наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%) Family history with cardiovascular diseases, n (%)	75 (68)	94 (72) χ ² = 0,08; df = 1; p ₁ = 0,771

Примечание. Уровень статистической значимости различий с группой 1 – p₁.

Note. The level of statistical significance of the differences compared with a group of patients 1 – p₁.

* уровень статистической значимости различий для группы 2 только II A стадия ХСН.

* for the group 2 only II A stage of CHF.

В табл. 2 представлены данные о систолической функции ЛЖ и распределение пациентов в

зависимости от типа диастолической дисфункции ЛЖ в исследуемых группах.

Таблица 2
Table 2

Показатели систолической и диастолической функции левого желудочка в исследуемых группах		
Parameters of systolic and diastolic functions of the left ventricle in the studied groups		
Показатель Parameter	Группа 1, <i>n</i> = 110 Group 1, <i>n</i> = 110	Группа 2, <i>n</i> = 130 Group 2, <i>n</i> = 130
Фракция выброса левого желудочка (Simpson), %, <i>Me</i> [<i>P</i> ₅ , <i>P</i> ₉₅] Left ventricular ejection fraction (Simpson), %, <i>Me</i> [<i>P</i> ₅ , <i>P</i> ₉₅]	54,69 [52; 64]	34,55 [26; 37] <i>p</i> ₁ < 0,001
Результаты оценки диастолической функции The results of the evaluation of the diastolic function		
Не нарушена, <i>n</i> (%) Not impaired, <i>n</i> (%)	34 (31)	0 $\chi^2 = 35,04; df = 1; p_1 < 0,001$
Изменена по типу замедления релаксации, <i>n</i> (%) Changed by the type of slow relaxation, <i>n</i> (%)	64 (58)	14 (11) $\chi^2 = 31,17; df = 1; p_1 < 0,001$
Изменена по псевдонормальному типу, <i>n</i> (%) Modified by the pseudonormal type, <i>n</i> (%)	12 (11)	37 (28) $\chi^2 = 7,60; df = 1; p_1 = 0,005$
Изменена по рестриктивному типу, <i>n</i> (%) Changed by the restrictive type, <i>n</i> (%)	0	79 (61) $\chi^2 = 55,27; df = 1; p_1 < 0,001$

Примечание. Уровень статистической значимости различий с группой 1 – *p*₁.
Note. The level of statistical significance of the differences compared with a group of patients 1 – *p*₁.

Все пациенты прошли комплексное обследование, необходимое для постановки диагноза, включавшее сбор жалоб, изучение анамнеза, современные функциональные и лабораторные исследования. Диагноз ИБС устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца» Минздрава России (2013) и формулировали по Международной классификации болезней X пересмотра [13]. Диагноз хроническая сердечная недостаточность (ХСН) устанавливали в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН (V пересмотр, 2017) [14]. Для оценки тяжести клинических проявлений использовали шкалу оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН в модификации В.Ю. Мареева (2000). ФК ХСН выставляли по результатам теста с 6-минутной ходьбой.

В работе применялись специальные методы: определение в образцах сыворотки крови уровня MR-proADM с использованием тест-системы BRANMSMR-proADM KRYPTOR (Германия). Так как известно, что, в отличие от биологически активной молекулы АМ, ее предшественник MR-proADM не подвергается значительному разрушению протеазами и связыванию в тканях и циркулирующей крови, при этом их соотношение 1 : 1.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения полученных данных оценивали с помощью

теста Колмогорова – Смирнова. Изучаемые показатели представлены в виде медианы, 5 и 95 перцентилей *Me* [*P*₅, *P*₉₅]. При сравнении количественных параметров в двух независимых группах для проверки статистических гипотез использовали *U*-критерий Манна – Уитни, в также критерий χ^2 Пирсона. Интенсивность корреляционной зависимости между показателями исследовалась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми различия считались при *p* < 0,05.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской декларации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведя исследование уровня MR-proADM в группах больных ХСНсФВ и ХСНнФВ, мы получили следующие результаты (табл. 3).

Как показывают приведенные в табл. 3 данные, значение уровня MR-proADM в группе контроля составило 0,49 [0,18; 0,58] нмоль/л. При этом в исследуемых группах пациентов он был статистически значимо выше, чем в группе контроля (*p* < 0,001 и *p* < 0,001 соответственно), а в группе ХСНнФВ он статистически значимо превышал показатели в группе ХСНсФВ (*p* < 0,038).

В табл. 4 приведены результаты уровня MR-proADM в исследуемых группах в зависимости от ФК ХСН.

Таблица 3
Table 3

Уровень MR-proADM в исследуемых группах The level of MR-proADM in the studied groups			
Показатель Parameter	Контроль, <i>n</i> = 30 Control, <i>n</i> = 30	Группа 1, <i>n</i> = 110 Group 1, <i>n</i> = 110	Группа 2, <i>n</i> = 130 Group 2, <i>n</i> = 130
MR-proADM, нмоль/л, <i>Me</i> [<i>P</i> ₅ , <i>P</i> ₉₅] MR-proADM, nmol/l, <i>Me</i> [<i>P</i> ₅ , <i>P</i> ₉₅]	0,49 [0,18; 0,58]	0,89 [0,51; 1,35] <i>p</i> ₁ = 0,017	1,72 [1,56; 1,98] <i>p</i> ₁ < 0,001, <i>p</i> ₂ < 0,038

Примечание. Уровень статистической значимости различий с группой контроля – *p*₁; с группой 1 – *p*₂.
Note. The level of statistical significance of the differences compared with the control group – *p*₁; with the group 1 – *p*₂.

Таблица 4
Table 4

Уровень MR-proADM в исследуемых группах больных в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности, нмоль/л, <i>Me</i> [<i>P</i> ₅ , <i>P</i> ₉₅] The level of MR-proADM in the studied groups of patients depending on the functional class of chronic heart failure, nmol/l, <i>Me</i> [<i>P</i> ₅ , <i>P</i> ₉₅]			
Функциональный класс ХСН Functional class (FC) of chronic heart failure	Контроль, <i>n</i> = 30 Control, <i>n</i> = 30	Группа 1, <i>n</i> = 110 Group 1, <i>n</i> = 110	Группа 2, <i>n</i> = 130 Group 2, <i>n</i> = 130
2	0,49 [0,18; 0,58]	<i>n</i> = 53 0,56 [0,47; 0,62] <i>p</i> ₁ = 0,075	<i>n</i> = 21 1,39 [0,90; 1,63] <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₄ < 0,001
3		<i>n</i> = 50 0,97 [0,74; 1,19] <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ = 0,011	<i>n</i> = 88 1,58 [1,34; 1,71] <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,023 <i>p</i> ₄ < 0,001
4		<i>n</i> = 7 1,21 [1,14; 1,52] <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001 <i>p</i> ₃ = 0,014	<i>n</i> = 21 1,82 [1,66; 2,05] <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001 <i>p</i> ₃ = 0,009 <i>p</i> ₄ < 0,001

Примечание. Уровень статистической значимости различий с группой контроля – *p*₁; с группой больных с ФК 2 ХСН в соответствующих группах – *p*₂; с группой больных с ФК 3 ХСН в соответствующих группах – *p*₃; с группой больных с ХСНсФВ и соответствующим ФК ХСН – *p*₄.

Note. The level of statistical significance of the differences compared with the control group – *p*₁; the group of patients with the FC 2 CHF in the respective groups – *p*₂; with the group of patients with FC 3 CHF in the respective groups – *p*₃; with the group of patients with chronic heart failure and SVF and the corresponding FC CHF – *p*₄.

Представленные в табл. 4 данные показывают, что в подгруппе пациентов с ХСНсФВ ФК 2 показатель уровня MR-proADM статистически значимо не отличался от показателя группы контроля (*p* = 0,002). При этом в подгруппе ХСНнФВ ФК 2 он превышал контрольные значения, а также значения в группе ХСНсФВ. У пациентов с ФК 3 и 4 в обеих группах уровни изучаемого маркера были статистически значимо выше, чем в группе контроля. Кроме того, в группе ХСНнФВ они были статистически значимо выше, чем в соответствующих подгруппах пациентов с ХСНсФВ. Таким образом, в обеих группах пациентов увеличение уровня MR-proADM ассоциируется со

степенью нарушения функционального состояния пациента.

Поскольку ШОКС – интегральный показатель тяжести состояния больного ХСН, включающий несколько клинических признаков и устанавливающий возможные взаимосвязи между клиническими проявлениями болезни и уровнем изучаемого пептида, мы провели корреляционный анализ Спирмена. В обеих группах пациентов выявлены прямые статистически значимые связи уровня MR-proADM с суммарным баллом по ШОКС (ХСНнФВ *r* = 0,516; *p* = 0,021; ХСНсФВ *r* = 0,482; *p* = 0,034). Наличие данных связей также говорит о сопряженности уровня MR-proADM с

клинической тяжестью ХСН. Кроме того, в обеих группах были статистически значимы коэффициенты корреляций между показателем теста 6-минутной ходьбы и уровнем MR-proADM (ХСНнФВ $r = 0,350$; $p = 0,044$; ХСНсФВ $r = 0,283$; $p = 0,046$).

Корреляционный анализ выявил наличие статистически значимой связи уровня MR-proADM с ФК стенокардии в обеих группах (ХСНсФВ

$r = 0,475$; $p = 0,021$; ХСНнФВ $r = 0,394$, $p = 0,045$). Статистически значимых связей с длительностью ИБС и временем после ИМ в обеих группах не найдено. Мы также провели сравнение уровня MR-proADM в исследуемых группах пациентов в зависимости от наличия (отсутствия) у пациентов постоянной формы фибрилляции предсердий ФП (табл. 5).

Таблица 5
Table 5

Показатели уровня в исследуемых группах в зависимости от наличия/отсутствия постоянной формы фибрилляции предсердий, Me [P ₅ , P ₉₅]					
Level parameters in the studied groups depending on the presence (absence) of a constant form of atrial fibrillation, Me [P ₅ , P ₉₅]					
Показатель Parameter	Контроль, <i>n</i> = 30 Control, <i>n</i> = 30	Группа 1, <i>n</i> = 110 Group 1, <i>n</i> = 110		Группа 2, <i>n</i> = 130 Group 2, <i>n</i> = 130	
		Ритм синусовый, <i>n</i> = 76 Sinus rhythm, <i>n</i> = 76	Постоянная форма фибрилляции, <i>n</i> = 34 предсердий Permanent atrial fibrillation, <i>n</i> = 34	Ритм синусовый, <i>n</i> = 81 Sinus rhythm, <i>n</i> = 81	Постоянная форма фибрилляции предсердий, <i>n</i> = 49 Permanent atrial fibrillation, <i>n</i> = 49
MR-proADM, нмоль/л MR-proADM, nmol/l	0,49 [0,18; 0,58]	0,76 [0,38; 1,08] $p_1 = 0,028$	0,95 [0,74; 1,35] $p_1 < 0,04$ $p_2 = 0,023$	1,76 [1,51; 1,85] $p_1 = 0,011$ $p_3 = 0,034$	1,94 [1,73; 2,13] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,026$

Примечание. Уровень статистической значимости различий с группой контроля – p_1 ; с группой больных с синусовым ритмом в соответствующих группах – p_2 ; с группой больных с фибрилляцией предсердий в соответствующих группах – p_3 .
Note. The level of statistical significance of the differences compared with the control group – p_1 ; the group of patients with sinus rhythm in the respective groups – p_2 ; with the group of patients with permanent atrial fibrillation in the respective groups – p_3 .

Исследование показало, что наличие постоянной формы ФП в обеих группах ассоциировано со статистически значимо более высокими уровнями MR-proADM по сравнению с лицами с синусовым ритмом.

Далее мы провели корреляционный анализ уровня MR-proADM с показателем длительности гипертонического анамнеза, уровнем систолического и диастолического артериального давления. В группе пациентов с ХСНсФВ выявлены статистически значимые связи уровня изучаемого маркера с уровнем систолического и диастолического артериального давления ($r = 0,306$; $p = 0,034$ и $r = 0,306$; $p = 0,034$ соответственно), в группе ХСНнФВ данные связи были также статистически значимы, но отрицательными и значительно слабее ($r = -0,212$, $p = 0,043$ и $r = -0,195$, $p = 0,046$ соответственно). С длительностью гипертонического анамнеза уровень MR-proADM в обеих группах не коррелировал.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено увеличение уровня MR-proADM у больных ИБС, которые перенесли Q-образующий ИМ.

В работах зарубежных исследователей выявлено увеличение его уровня при ИБС и имеются указания на возможные причинно-следственные механизмы этого повышения. Например, O.S. Dhillon и соавт. указывают на то, что состояние гипоксии и цитокиновый выброс при ИБС вызывает повышенную секрецию АМ сосудистыми клетками [15]. В других работах представлены данные о том, что увеличение АМ является механизмом компенсации, стимулирующим неоваскуляризацию при ишемических состояниях [16]. Также предполагается, что АМ через цАМФ сигнальный механизм подавляет коллагеновый синтез и пролиферацию фибробластов в ткани миокарда и может участвовать в структурно-функциональном ремоделировании сердца [17].

Мы выявили ассоциации уровня MR-proADM с выраженностью клинических симптомов ХСН (суммарным баллом по ШОКС, результатами теста 6-минутной ходьбы), что отражает роль АМ в процессах функциональной адаптации сердечно-сосудистой при ХСН и согласуется с предварительными данными клиническо-экспериментальных исследований. Данные указывают на то, что АМ может быть важным биомаркером

оценки тяжести ХСН. Так, Т. Nishikimi и соавт. выявили у пациентов с ХСН повышение содержания АМ в крови пропорционально степени тяжести ХСН, что ученые объясняют увеличением объема плазмы и (или) активацией симпатической нервной системы [18]. Кроме того, имеются данные о том, что АМ увеличивает контрактильность миокарда через цАМФ-независимые механизмы, также подтверждая, что АМ является эндогенным инотропным пептидом при ХСН [11]. Установлено, что у пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ после перенесенного ИМ внутривенное введение АМ увеличивает контрактильность миокарда ЛЖ и улучшает его диастолическую функцию без повышения потребности миокарда в кислороде [12].

Представляет интерес выявление корреляции между уровнем MR-proADM и ФК стенокардии, которая еще раз доказывает связь повышенной экспрессии изучаемого биомаркера с гипоксией, воспалением и неоангиогенезом в виде своеобразной компенсаторной реакции. Выявленные корреляционные взаимосвязи между уровнем MR-proADM и наличием ФП могут быть отражением усиления процессов ремоделирования миокарда предсердий, что согласуется с данными об обнаружении АМ в предсердном миокарде в большем количестве, чем в желудочковом [11].

Роль АМ в регуляции тонуса сосудов подтверждается выявленной зависимостью между уровнем MR-proADM, систолического и диастолического артериального давления в исследуемых группах. Известно, что АМ экспрессируется гладкомышечными клетками сосудов и через цАМФ/протеинкиназу опосредует свой вазодилатирующий эффект, а в эндотелиальных клетках – NOS/NO-путем [18]. Кроме того, на уровень артериального давления изучаемый маркер может воздействовать через регуляцию водно-солевого баланса организма, оказывая влияние на диурез и натрийурез [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные выше результаты исследования подтверждают наличие взаимосвязи уровня MR-proADM с клиническо-анамнестическими данными пациентов с хроническими формами ИБС. Можно предполагать, что АМ является новым перспективным маркером, который в недалеком будущем будет использоваться в общеклинической практике в качестве диагностического стандарта и оценки эффективности лечения пациентов с ССЗ. На сегодняшний день при интерпретации результатов уровня MR-proADM необходи-

мо рассматривать комплексно анамнестические и клинические данные больного, а также учитывать референсные значения исследуемого маркера.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сайгитов Р.Т., Чулок А.А. Сердечно-сосудистые заболевания в контексте социально-экономических приоритетов долгосрочного развития России. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 3: 286–299. [Saygıtov R.T., Chulok A.A. Cardiovascular diseases in the context of social and economic priorities of the long-term development of Russia. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 3: 286–299 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1324.
2. Концевая А.В., Драпкина О.М., Баданова Ю.А., Имаева А.Э., Суворова Е.И., Худяков М.Б. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018; 14 (2): 156–166. [Kontsevaya A.V., Drapkina O.M., Badanova Yu.A., Imayeva A.E., Suvorova E.I., Khudyakov M.B. Economic damage from cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018; 14 (2): 156–166 (in Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-201814-2-156-166.
3. Лупанов В.П. Стабильная ишемическая болезнь сердца: патогенез, клиническая диагностика и классификация (Лекция для врачей). *Терапевт*. 2017; 9: 34–40. [Lupanov V.P. Stable coronary heart disease: pathogenesis, clinical diagnosis and classification. (Lecture for doctors). *Therapist*. 2017; 9: 34–40 (in Russ.)].
4. Хазов В.С. Общетеоретические и патофизиологические аспекты этиологии и патогенеза ИБС с системных позиций. *Архивъ внутренней медицины*. 2015; 21 (1): 46–53. [Khazov V.S. General theoretical and pathophysiological aspects of the etiology and pathogenesis of coronary artery disease from system positions. *Archive of Internal Medicine*. 2015; 21 (1): 46–53 (in Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2015-0-1-46-53.
5. Лямина Н.П., Карпова Э.С., Котельникова Е.В. Маркеры ишемии миокарда: патофизиологическое обоснование клинического применения. *Патогенез*. 2018; 16 (1): 17–25. [Lyamina N.P., Karpova E.S., Kotel'nikova E.V. Markers of myocardial ischemia: pathophysiological substantiation for clinical use. *Pathogenesis*. 2018; 16 (1): 17–25 (in Russ.)]. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.17-25.
6. Gaggin H.K., Januzzi J.L. Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013; 1832 (12): 2442–2450. DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.12.014.
7. Медведева Е.А., Суркова Е.А., Лимарева Л.В., Щукин Ю.В. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 21 (8): 86–91. [Medvedeva E.A., Surkova E.A., Limareva L.V., Shchukin Yu.V. Molecular biomarkers in the diagnosis, risk stratification and prediction of heart

- failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; 21 (8): 86–91 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-86-91.
8. Островский О.В., Ткачева В.В., Островская В.О. Лабораторные маркеры повреждения миокарда в кардиологической практике. *Поликлиника*. 2013; 1–3: 31–36 [Ostrovskiy O.V., Tkacheva V.V., Ostrovskaya V.O. Laboratory markers of myocardial damage in cardiology practice. *Poliklinika*. 2013; 1–3: 31–36 (in Russ.)].
 9. Neumann J.T., Tzikas, Funke-Kaiser A., Wilde S., Appelbaum S., Till K. Association of MR-proadrenomedullin with cardiovascular risk factors and subclinical cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2013; 228 (2): 451–459. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.006.
 10. Kitamura K., Kangawa K., Kawamoto M., Ichiki Y., Nakamura S., Matsuo H., Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 192 (2): 55–560. DOI: 10.1006/bbrc.1993.1451.
 11. Лискова Ю.В., Столбова М.В., Стадников А.А. Нейроэндокринные маркеры хронической сердечной недостаточности. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 5: 319 [Liskova Yu.V., Stolbova M.V., Stadnikov A.A. Neuroendocrine markers of chronic heart failure. *Modern Problems of Science and Education*. 2015; 5: 319 (in Russ.)].
 12. Lu W.W., Qi Y.F. Cardiovascular effects and pathophysiological significance of adrenomedullin family peptides. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*. 2013; 44 (3): 177–182.
 13. Карпов Ю.А. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник*. 2015; 10 (3): 3–33. [Karpov Yu.A. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. *Cardiac Herald*. 2015; 10 (3): 3–33 (in Russ.)].
 14. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Артюнов Г.П., Беграббекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галывич А.С., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Лопатин Ю.М., Мареев Ю.В., Моисеев В.С., Недошивин А.О., Перепеч Н.Б., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017; 18 (1): 3–40. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Artyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A., Galyavich A.S., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Gilyarevskiy S.R., Glezer M.G., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Lopatin Yu.M., Mareev Yu.V., Moiseev V.S., Nedoshivin A.O., Perepech N.B., Sitnikova M.Yu., Skibitskiy V.V., Tarlovskaya E.I., Chesnikova A.I., Shlyakhto E.V. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Heart Failure Journal*. 2017; 18 (1): 3–40 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346.
 15. Dhillon O.S., Khan S.Q., Narayan H.K., Ng K.H., Struck J., Quin P.A., Morgenthaler N.G., Squire I.B., Davies J.E., Bergmann A., Ng L.L. Prognostic value of mid-regional proadrenomedullin levels taken on admission and discharge in non-ST-elevation myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56 (2): 125–133. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.060.
 16. Hay D.L., Walker C.S., Poyner D.R. Adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide receptors in endocrine-related cancers: opportunities and challenges. *Endocr Relat Cancer*. 2011; 18 (1): 1–14.
 17. Yamamoto C., Fukuda N., Jumabay M., Saito K., Matsumoto T., Ueno T., Soma M., Matsumoto K., Shimomura T. Protective effects of statin on cardiac fibrosis and apoptosis in adrenomedullin-knockout mice treated with angiotensin II and high salt loading. *Hypertens Res*. 2011; 34 (4): 348–353. DOI: 10.1038/hr.2010.243.
 18. Nishikimi T., Kuwahara K., Nakagawa Ya., Kangawa K., Nakao K. Adrenomedullin in cardiovascular disease: a useful biomarker, its pathological roles and therapeutic application. *Curr Protein Pept. Sci.* 2013; 14 (4): 256–267. DOI: 10.2174/13892037113149990045.
 19. Rademaker M.T., Charles C.J., Nicholls M.G., Richards A.M. Haemodynamic, endocrine and renal actions of adrenomedullin 5 in an ovine model of heart failure. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2012; 122 (9): 429–437. DOI: 10.1042/CS20110483.

Сведения об авторе

Мясоедова Екатерина Игоревна, канд. мед. наук, ст. лаборант, кафедра внутренних болезней, Астраханский государственный медицинский университет, г. Астрахань. ORCID iD 0000-0001-6820-733X.

✉ Мясоедова Екатерина Игоревна, e-mail: k.kopnina@yandex.ru.

Поступила в редакцию 01.02.2019
Подписана в печать 11.06.2019

Author information

Myasoedova Ekaterina I., PhD, Senior Laboratory Assistant, Division of Internal Diseases, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6820-733X.

✉ Myasoedova Ekaterina I., e-mail: k.kopnina@yandex.ru.

Received 01.02.2019
Accepted 11.06.2019