

Уровень проадреномедуллина при хронических формах ишемической болезни сердца: взаимосвязь с показателями систолической функции левого желудочка

Екатерина Игоревна Мясоедова*, Ольга Сергеевна Полунина,
Людмила Петровна Воронина, Гульназ Насихатовна Мухамбетова

Астраханский государственный медицинский университет, г. Астрахань, Россия

Реферат

Цель. Оценить уровень проадреномедуллина у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца и выявить возможные взаимосвязи с показателями систолической функции левого желудочка.

Методы. Обследованы 110 пациентов с ишемической болезнью сердца и перенесённым инфарктом миокарда с сохранённой фракцией выброса левого желудочка [средний возраст 54,9 (42; 64) года] и 130 больных ишемической кардиомиопатией [средний возраст 55,2 (42; 64) года]. Всем пациентам проведена трансторакальная эхокардиография по стандартной методике и с использованием тканевой импульсно-волновой доплерографии, были рассчитаны фракция выброса левого желудочка, миокардиальный рабочий индекс Tei , оценивали максимальную систолическую скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана. В сыворотке крови определяли уровень проадреномедуллина.

Результаты. В обеих группах уровень проадреномедуллина был статистически значимо выше контрольных значений — 0,49 (0,18; 0,58) нмоль/л ($p < 0,017$ и $p < 0,001$ соответственно). При этом в группе пациентов с ишемической кардиомиопатией уровень проадреномедуллина был статистически значимо выше, чем в группе пациентов с ишемической болезнью сердца и перенесённым инфарктом миокарда с сохранённой фракцией выброса левого желудочка [1,72 (1,56; 1,98) нмоль/л и 0,89 (0,51; 1,35) нмоль/л, $p < 0,001$]. Корреляционный анализ в обеих группах выявил статистически значимые связи уровня проадреномедуллина с показателем фракции выброса левого желудочка ($r = -0,45$, $p = 0,039$; $r = -0,51$, $p = 0,034$), показателем максимальной продольной скорости движения левого желудочка ($r = 0,50$, $p = 0,027$; $r = 0,59$, $p = 0,019$), индексом Tei ($r = 0,50$, $p = 0,027$; $r = 0,59$, $p = 0,019$).

Вывод. Полученные данные демонстрируют потенциал определения уровня проадреномедуллина в качестве биохимического маркера дисфункции левого желудочка.

Ключевые слова: хронические формы ишемической болезни сердца, уровень проадреномедуллина, показатели дисфункции левого желудочка.

Для цитирования: Мясоедова Е.И., Полунина О.С., Воронина Л.П., Мухамбетова Г.Н. Уровень проадреномедуллина при хронических формах ишемической болезни сердца: взаимосвязь с показателями систолической функции левого желудочка. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (3): 381–385. DOI: 10.17816/KMJ2019-381.

Pro-adrenomedullin level in chronic forms of coronary heart disease: relationship with systolic function of the left ventricle

E.I. Myasoedova, O.S. Polunina, L.P. Voronina, G.A. Mukhambetova
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract

Aim. To assess the level of pro-adrenomedullin in patients with chronic forms of coronary heart disease and to identify possible relationship with the indicators of left ventricular systolic function.

Methods. 110 patients with ischemic heart disease and myocardial infarction with preserved left ventricular ejection fraction [average age 54.9 (42; 64) years] and 130 patients with ischemic cardiomyopathy [average age 55.2 (42; 64) years] were observed. All patients underwent transthoracic echocardiography by a standard technique and pulsed-wave tissue Doppler, left ventricular ejection fraction and myocardial performance index (Tei index) were

calculated, maximum systolic velocity of the lateral part of the fibrous ring of the mitral valve was estimated. Pro-adrenomedullin level was measured in serum.

Results. In both groups the level of pro-adrenomedullin was statistically significantly higher than the control values — 0.49 (0.18; 0.58] nmol/L ($p < 0.017$ and $p < 0.001$, respectively). At the same time, in the group of patients with ischemic cardiomyopathy, the level of pro-adrenomedullin was statistically significantly higher than in the group of patients with ischemic heart disease and myocardial infarction with preserved left ventricular ejection fraction [1.72 (1.56; 1.98) nmol/l and 0.89 (0.51; 1.35) nmol/l, $p < 0.001$]. Correlation analysis in both groups revealed statistically significant associations of the pro-adrenomedullin level with the left ventricular ejection fraction ($r = -0.45$, $p = 0.039$, $r = -0.51$, $p = 0.034$), maximum longitudinal velocity of the left ventricle ($r = 0.50$, $p = 0.027$, $r = 0.59$, $p = 0.019$), Tei-index ($r = 0.50$, $p = 0.027$, $r = 0.59$, $p = 0.019$).

Conclusion. The data obtained demonstrate the potential of determining the level of pro-adrenomedullin as a biochemical marker of left ventricular dysfunction.

Keywords: chronic forms of ischemic heart disease, pro-adrenomedullin level, left ventricular dysfunction indicators.

For citation: Myasoedova E.I., Polunina O.S., Voronina L.P., Mukhambetova G.A. Pro-adrenomedullin level in chronic forms of coronary heart disease: relationship with systolic function of the left ventricle. *Kazan medical journal*. 2019; 100 (3): 381–385. DOI: 10.17816/KMJ2019-381.

Высокая распространённость сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующей им хронической сердечной недостаточности обуславливает пристальное внимание к ним научно-практической медицины с целью ранней диагностики, назначения рационального лечения, предотвращения серьёзных осложнений и прогнозирования их течения [1].

В основе хронической сердечной недостаточности лежит изменение сердечной механики на фоне структурного ремоделирования, сопровождающегося нарушением диастолической и систолической функций левого желудочка (ЛЖ) и определяющего клиническое состояние больного [2]. Несмотря на то обстоятельство, что на данный момент с целью ранней диагностики дисфункции ЛЖ используют широкий арсенал инструментальных и лабораторных методов [3], данный вопрос остаётся актуальным и открытым.

Так, в настоящее время в зарубежной литературе широко обсуждают диагностико-прогностические возможности адреномедулина — полифункционального пептида, который обладает диуретическим и натрийуретическим, положительным инотропным и вазодилатирующим эффектами, способен ингибировать апоптоз кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток, подавлять образование альдостерона, оказывать противовоспалительное, антиоксидантное и иммунорегулирующее действие [4]. Клиническая значимость определения содержания адреномедулина при различных сердечно-сосудистых заболеваниях продолжают изучать и уточнять.

Цель исследования: оценить уровень про-адреномедулина (MR-proADM) у пациентов с хроническими формами ишемической болез-

ни сердца и выявить возможные взаимосвязи с показателями систолической функции ЛЖ.

В одномоментное (поперечное) наблюдательное исследование вошли 240 пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца (средний возраст — 55,9 [43; 63] года) и перенесённым в прошлом Q -образующим инфарктом миокарда (ИМ), подтверждённым документально, которые в зависимости от наличия/отсутствия систолической дисфункции и дилатации ЛЖ, а также тяжести клинического состояния были распределены на две группы.

Первая группа — 110 пациентов с ишемической болезнью сердца: перенесённый ИМ с сохранной фракцией выброса ЛЖ (ПИМ-СФВЛЖ). Критерии включения:

а) наличие сохранной систолической функции миокарда ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ по Simpson $\geq 50\%$;

б) отсутствие признаков дилатации ЛЖ по данным эхокардиографии.

Вторая — 130 пациентов с ишемической болезнью сердца: ишемическая кардиомиопатия. Критерии включения:

а) наличие систолической дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ по Simpson $< 40\%$);

б) признаки дилатации ЛЖ (конечный диастолический объём ≥ 180 мл);

в) наличие симптомов хронической сердечной недостаточности — II–IV функциональный класс согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации.

Контрольная группа состояла из 30 соматически здоровых людей (средний возраст 49,6 [41; 57] года).

Критерии исключения из исследования: возраст старше 65 лет, нестабильная стенокардия, ИМ и острые цереброваскулярные события

давностью менее 6 мес до начала исследования, врождённые пороки сердца, острые и/или хронические заболевания в стадии обострения, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, давность хирургического вмешательства менее 6 мес.

Все пациенты прошли комплексное обследование, необходимое для верификации диагноза. Диагноз ишемической болезни сердца устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца» Минздрава России (2013) и формулировали по Международной классификации болезней (10-го пересмотра) [5].

Трансторакальная эхокардиография включала наряду с общепринятыми методиками импульсно-волновую тканевую доплеровскую эхокардиографию. Анализ продольной максимальной скорости движения миокарда ЛЖ (S_{max} , см/с) производился в стандартном апикальном четырёхкамерном срезе, контрольный объём тканевой доплерографии (5×8 мм) размещали в наиболее яркой цветовой зоне латеральной части фиброзного кольца митрального клапана, так как исследование со стороны межжелудочковой перегородки менее информативно, что связано с преобладанием в ней циркулярных миокардиальных волокон и влиянием на экскурсию межжелудочковой перегородки сокращений правого желудочка.

Для расчёта модифицированного миокардиального рабочего индекса Tei по тканевой доплерограмме оценивали временные параметры: время изоволюмического расслабления ЛЖ, время изоволюмического сокращения ЛЖ, время изгнания крови из ЛЖ. Затем его рассчитывали по формуле: время изоволюмического расслабления ЛЖ + время изоволюмического сокращения ЛЖ / время изгнания крови из ЛЖ [6].

MR-proADM определяли в образцах сыворотки крови с использованием тест-системы «BRANMS MR-proADM KRYPTOR» (Германия). Известно, что в отличие от биологически активной молекулы адреномедуллина её предшественник MR-proADM не подвергается значительному разрушению протеазами и связыванию в тканях и циркулирующей крови, при этом их соотношение 1:1.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Изучаемые показатели оценивали с помощью теста Колмогорова–Смирнова на нормальность их распределения, а затем рассчитывали медиану, 5-й и 95-й процентиля. При сравнении числовых данных двух независимых групп использовали U-критерий Манна–Уитни.

Интенсивность корреляционной зависимости между показателями исследовали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми различия между изучаемыми показателями и коэффициенты корреляции считали при $p < 0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Проведение представленного исследования одобрено региональным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол №11 от 6.11.2014. Все пациенты получили полную информацию об исследовании и дали информированное согласие на добровольное участие в нём.

В изучаемых группах мы получили следующие показатели уровня MR-proADM: группа контроля — 0,49 [0,18; 0,58] нмоль/л, ПИМ-СФВЛЖ — 0,89 [0,51; 1,35] нмоль/л, ишемическая кардиомиопатия — 1,72 [1,56; 1,98] нмоль/л.

Сравнение полученных данных показало, что как в группе ПИМ-СФВЛЖ, так и в группе ишемической кардиомиопатии уровень MR-proADM был статистически значимо выше контрольных значений ($p < 0,017$ и $p < 0,001$ соответственно). При этом в группе пациентов с ишемической кардиомиопатией уровень MR-proADM был статистически значимо выше, чем в группе с ПИМ-СФВЛЖ ($p < 0,001$).

В сравниваемых группах с использованием общепринятой эхокардиографии была оценена ФВ ЛЖ по Simpson (ПИМ-СФВЛЖ — 55 [51; 59]%, ишемическая кардиомиопатия — 33 [25; 38]%), и проведён корреляционный анализ Спирмена между показателем ФВ ЛЖ и уровнем MR-proADM, который выявил наличие статистически значимой отрицательной корреляционной связи в обеих группах: ПИМ-СФВЛЖ — $r = -0,45$, $p = 0,039$; ишемическая кардиомиопатия — $r = -0,51$, $p = 0,034$.

В табл. 1 представлены показатели S_{max} в исследуемых группах. Показано, что в группе ПИМ-СФВЛЖ S_{max} статистически значимо не отличается от контрольных значений, но всё же прослеживается тенденция к некоторому снижению. В группе ишемической кардиомиопатии показатель S_{max} был статистически значимо ниже, чем в группе контроля и ПИМ-СФВЛЖ. Корреляционный анализ выявил статистически значимые связи показателя S_{max} с ФВ ЛЖ (ПИМ-СФВЛЖ — $r = 0,72$, $p = 0,018$; ишемическая кардиомиопатия — $r = 0,79$, $p = 0,011$), что доказывает наличие тесной связи

Таблица 1. Показатели максимальной скорости продольного движения миокарда и индекса Tei левого желудочка (по данным тканевой доплерографической эхокардиографии) в исследуемых группах; латеральная часть фиброзного кольца митрального клапана

Показатель	Группа контроля	ПИМ-СФВЛЖ	Ишемическая кардиомиопатия
Sm_{max} , см/с	13,2 [11,6; 14,9]	10,6 [9,3; 13,0] $p_1=0,216$	5,4 [4,8; 6,8] $p_1<0,001$, $p_2<0,001$
Индекс Tei	0,32 [0,29; 0,38]	0,53 [0,47; 0,58] $p_1<0,001$	0,97 [0,88; 1,17] $p_1<0,001$, $p_2<0,001$

Примечание: p_1 — достоверность различий данных с группой контроля; p_2 — достоверность различий данных с группой перенесённого инфаркта миокарда с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ПИМ-СФВЛЖ).

между этими показателями, выявленной другими учёными, а также с уровнем MR-proADM (ПИМ-СФВЛЖ — $r=-0,45$, $p=0,039$; ишемическая кардиомиопатия — $r=-0,51$, $p=0,034$).

Далее в исследуемых группах мы произвели расчёт модифицированного индекса Tei , дающего представление о функциональном состоянии ЛЖ в комплексе (систола-диастолическая функция) и имеющего тесные достоверные связи с показателями инвазивной оценки функций миокарда — золотым стандартом [7]. Как показывают приведённые в табл. 1 данные, в исследуемых группах отмечено статистически значимое повышение исследуемого показателя, причём в группе ишемической кардиомиопатии он был статистически значимо выше, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ, что ещё раз свидетельствует о дисфункции ЛЖ при изучаемых заболеваниях.

Индекс Tei в обеих группах статистически значимо коррелировал с ФВ ЛЖ по Simpson (ПИМ-СФВЛЖ — $r=-0,79$, $p=0,010$; ишемическая кардиомиопатия — $r=-0,85$, $p=0,07$), а также с уровнем MR-proADM (ПИМ-СФВЛЖ — $r=0,50$, $p=0,027$; ишемическая кардиомиопатия — $r=0,59$, $p=0,019$).

Таким образом, наше исследование выявило, что уровень MR-proADM статистически значимо различается у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца и перенесённым Q -образующим ИМ с сохранной и сниженной (менее 40%) ФВ ЛЖ.

Выявленные статистически значимые корреляционные связи уровня MR-proADM с ФВ ЛЖ, показателем Sm_{max} и модифицированным индексом Tei свидетельствуют о его диагностической значимости в оценке дисфункции ЛЖ и перспективности дальнейшего изучения.

Мы подтвердили полученные другими авторами данные о наличии отрицательной корреляционной связи уровня MR-proADM с ФВ ЛЖ и положительной взаимосвязи с конечным диастолическим давлением ЛЖ при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза [8]. Выявленные нами данные о взаимосвязи уровня MR-proADM с показателем Sm_{max} и модифицированным индексом Tei уточняют и дополняют сведения о диагностической значимости определения уровня MR-proADM, при этом в доступной литературе они не представлены.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца уровень проадреномедуллина в крови повышен по сравнению с контрольными значениями.

2. Изучаемый показатель коррелирует с показателями систолической функции левого желудочка, такими как фракция выброса левого желудочка (Simpson), продольная максимальная скорость движения миокарда левого желудочка и модифицированный миокардиальный рабочий индекс Tei (по данным тканевой доплерографической эхокардиографии).

3. Определение уровня проадреномедуллина можно использовать в качестве биохимического маркера дисфункции левого желудочка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сайгитов Р.Т., Чулок А.А. Сердечно-сосудистые заболевания в контексте социально-экономических приоритетов долгосрочного развития России. *Вестн. Рос. акад. мед. наук.* 2015; (3): 286–299. [Saygitov R.T., Chulok A.A. Cardiovascular diseases in the context of socio-economic priorities of long-term development of Russia. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2015; (3): 286–299. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1324.
2. Фролова Э.Б., Якушев М.В. Современное представление о хронической сердечной недостаточности. *Вестн. соврем. клин. мед.* 2013; 6 (2): 87–93. [Frolova E.B., Yakushev M.V. Modern conception of chronic heart failure. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2013; 6 (2): 87–93. (In Russ.)]
3. 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.bbdis.2012.12.014.
4. Лискова Ю.В., Столбова М.В., Стадников А.А. Нейроэндокринные маркеры хронической сердечной недостаточности. *Соврем. пробл. науки и образования.* 2015; (5): 319. [Liskova Yu.V., Stolbova M.V., Stadnikov A.A. Neuroendocrine markers of chronic heart failure. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015; (5): 319. (In Russ.)]
5. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А. и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лече-

ние хронической ишемической болезни сердца. *Кардиол. вестн.* 2015; 3 (10): 3–33. [Karpov Yu.A., Kukhar-chuk V.V., Lyakishev A.A. et al. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of chronic coronary heart disease. *Kardiologicheskiy vestnik.* 2015; 3 (10): 3–33. (In Russ.)]

6. Алёхин М.Н. *Тканевой доплер в клинической эхокардиографии.* М.: Инсвязьиздат. 2006; 104 с. [Alekhin M.N. *Tkanevoy doppler v klinicheskoy ekhokardiografii.* (Tissue Doppler in clinical echocardiography.) Moscow: Insvyaz'izdat. 2006; 104 p. (In Russ.)]

7. Алёхин М.Н., Барт Б.Я., Ларина В.Н., Барт Ю.В.

Миокардиальный индекс общей дисфункции сердца (Tei-индекс). *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2007; (1): 17–25. [Alekhin M.N., Bart B.Ya., Larina V.N., Bart Yu.V. Myocardial index of total cardiac dysfunction (Tei-index). *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2007; (1): 17–25. (In Russ.)]

8. Neumann J.T., Tzikas S., Funke-Kaiser A. et al. Association of MR-proadrenomedullin with cardiovascular risk factors and subclinical cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2013; 2 (228): 451–459. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.006.