



Адреномедуллин – биологический маркер сердечной недостаточности: обзор современной литературы

А.М. Алиева^{✉1}, Н.В. Теплова¹, К.В. Воронкова¹, Т.В. Пинчук¹, Р.К. Валиев², Л.М. Шнахова³, А.М. Рахаев⁴, И.Г. Никитин¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Кабардино-Балкарской Республике» Минтруда и социальной защиты России, Нальчик, Россия

Аннотация

Доказано, что у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) имеется повышенное содержание адреномедуллина (ADM) в плазме крови. Уровень биомаркера коррелирует со степенью тяжести гемодинамической дисфункции, а также с нейрогуморальными показателями, которые активируются в зависимости от степени тяжести застойной недостаточности кровообращения. Кроме того, экспрессия гена *ADM* в сердце и почках увеличивается при экспериментальной и клинической СН. В небольшом числе исследований изучали влияние инфузии ADM на гемодинамические показатели. Эти исследования в целом показали, что инфузия гормона имеет благоприятные гемодинамические эффекты и способствует поддержанию/улучшению функции почек, однако большинство испытаний были непродолжительными. Имеющиеся результаты предполагают, что повышение содержания ADM уменьшает негативное влияние вазоконстрикции и задержки натрия. Лучшее понимание роли биологического маркера при застойной недостаточности кровообращения может привести к разработке лекарственных препаратов, воздействующих на рецепторы ADM.

Ключевые слова: адреномедуллин, биологический маркер, сердечная недостаточность

Для цитирования: Алиева А.М., Теплова Н.В., Воронкова К.В., Пинчук Т.В., Валиев Р.К., Шнахова Л.М., Рахаев А.М., Никитин И.Г. Адреномедуллин – биологический маркер сердечной недостаточности: обзор современной литературы. *CardioСоматика*. 2022;13(1):64–69. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201472

REVIEW

Adrenomedullin is a biological marker of heart failure: review of modern literature

Amina M. Alieva^{✉1}, Natalia V. Teplova¹, Kira V. Voronkova¹, Tatyana V. Pinchuk¹, Ramiz K. Valiev², Lidia M. Shnakhova³, Alik M. Rahaev⁴, Igor G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, Russia

Abstract

It has been proven that in patients with heart failure (HF), there is an increased level of adrenomedullin (ADM) in plasma. Biomarker indices correlate with the severity of hemodynamic dysfunction, as well as with neurohumoral indices, which are activated depending on the severity of congestive circulatory failure. In addition, the expression of the ADM gene in the heart and kidneys is increased in experimental and clinical HF. A small number of studies have examined the effect of ADM infusion. These studies have generally shown that hormone infusion has beneficial hemodynamic effects and promotes the maintenance/improvement of renal function, but most of the studies have been short-lived. The available results suggest that increasing ADM levels reduce the negative effects of vasoconstriction and sodium retention. A better understanding of the role of a biological marker in congestive circulatory failure may lead to the development of drugs that target ADM receptors.

Keywords: adrenomedullin, biological marker, heart failure

For citation: Alieva AM, Teplova NV, Voronkova KV, Pinchuk TV, Valiev RK, Shnakhova LM, Rahaev AM, Nikitin IG. Adrenomedullin is a biological marker of heart failure: review of modern literature. *Cardiosomatics*. 2022;13(1):64–69. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201472

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПКТ – прокальцитонин

ПОН – полиорганная недостаточность

СН – сердечная недостаточность

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ADM – адреномедуллин

Введение

В настоящее время смертность от хронической сердечной недостаточности (ХСН) сохраняется на высоком уровне и обуславливает значимые демографические потери [1]. Согласно данным исследования ЭПОХА риск общей летальности при сердечной недостаточности (СН) превышает риск общей летальности у людей без ХСН более чем в 10 раз, а средняя продолжительность жизни больных с I–II функциональным классом (ФК) и III–IV ФК ХСН (согласно классификации выраженности ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – NYHA) составляет 7,8 и 4,8 года соответственно [2]. В европейском протоколе ESC-HF Pilot летальность больных ХСН I–II и III–IV ФК составила 4,8 и 13,5% в течение 12 мес соответственно [3]. По современным данным, выживаемость при СН зачастую хуже, чем при злокачественных новообразованиях [4]. Согласно результатам многих исследований выживаемость в течение 60 мес после постановки диагноза ХСН составляет порядка 25–50% [3].

Все это предопределяет весьма значимую необходимость совершенствования методов диагностики ХСН, в основе которых лежит уточнение патогенетических аспектов развития и прогрессирования болезни [5]. Доказано, что в сложные патогенетические звенья СН вовлекаются нейрогуморальные факторы, дисбаланс которых наблюдается уже на самых ранних стадиях заболевания. Многие из этих факторов рассматривают в качестве потенциальных биологических маркеров – лабораторных параметров, которые можно достаточно точно идентифицировать. Кроме того, они служат индикаторами биологических процессов в норме и при патологических состояниях, а также при мониторинге эффективности терапии [6].

ADM: структура и физиологические функции

В этом отношении большой интерес представляет использование пептидного гормона адреномедулина (ADM), впервые выделенного в 1993 г. К. Kitamura и соавт. из мозгового вещества надпочечников у пациентов с феохромоцитомой [7]. ADM представляет собой пептид, состоящий из 52 аминокислот, имеющий кольцевую структуру и содержащий C-концевой амид [8, 9].

Ген *ADM* расположен на хромосоме 11 и состоит из 4 экзонов [8]. Одной из ключевых детерминант биологической активности гормона является группа белков, модифицирующих активность рецептора (Receptor Activity-Modifying Proteins – RAMPs). Комбинация RAMP2 или 3 с рецептором, подобным рецептору кальцитонина (Calcitonin Receptor-Like Receptor – CRLR), обеспечивает специфичность рецептора к ADM, вследствие чего RAMP и CRLR являются ключевыми факторами экспрессии ADM [10].

Последующие исследования показали, что гормон синтезируется многими другими тканями и клетками, в особенности эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, а также кардиомиоцитами, макрофагами, фибробластами, адипоцитами и эпителиоцитами слизистой оболочки надпочечников, сердца, легких и почек [11]. Вследствие своего малого размера (6 кДа) биомаркер свободно диффундирует между кровью и интерстицием [11]. Протеолитическая фрагментация прогормона (pro-ADM) приводит к образованию глицина, неактивного ADM, который впоследствии ферментативно превращается из ADM-глицина в биологически активный ADM-амид [12]. Период полувыведения гормона *in vivo* составляет примерно 22 мин [13]. Предполагается, что ADM в основном метаболизируется нейтральной эндопептидазой, также известной как неприлизин [11].

Наиболее изученными физиологическими функциями биомаркера являются его выраженные сосудорасширяющие и гипотензивные эффекты, связанные с повышением концентрации аденозинмонофосфата и образованием оксида азота [7, 11].

Помимо вазодилатации ADM, по-видимому, играет важную роль в ингибировании апоптоза кардиомиоцитов и клеток эндотелия [11]. Другими биологическими свойствами гормона являются диуретический и натрийуретический, положительный инотропный эффект, индукция ангиогенеза, ингибирование образования альдостерона, бактерицидное действие, иммуномодулирующий эффект и антиоксидантная активность [14].

Важно отметить, что эффекты ADM зависят от его локации. Биомаркер присутствует как в сосудах, так и в интерстиции. Известно, что внутрисосудистый ADM улучшает целостность сосудов и снижает их проницаемость за счет своего воздействия на эндотелиальные клетки. В то же время интерстициальный ADM вызывает дилатацию сосудов, воздействуя на их гладкомышечные клетки путем эндотелий-независимого механизма [11].

ADM – диагностический и прогностический маркер при ХСН

В крови здоровых людей отмечена низкая концентрация ADM. В 1995 г. впервые сообщили о повышении уровней биомаркера при СН [15]. Концентрация гормона в плазме здоровых людей составила 13 пг/мл, а у пациентов с ХСН отмечен его 3–4-кратный рост [15]. В последующем в работах многих ученых отражено повышение уровня гормона у больных с СН [11, 16, 17]. Кроме того, в нескольких исследованиях обнаружена сильная связь между более высокими показателями ADM и неблагоприятными клиническими событиями [11, 18, 19]. В большинстве этих работ оценивали стабильную часть пептида-предшественника ADM, средне-регионального pro-ADM (MR-pro-ADM) [20]. Однако недостатком этого анализа является то, что он измеряет стабильный фрагмент нефункционального пропептида ADM [20]. Недавно разработан новый иммуноанализ, специально предназначенный для измерения биологически активного ADM (био-ADM) [11].

Био-ADM в плазме крови измерили у 246 пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с подозрением на острую СН. Концентрации био-ADM в плазме крови оказались выше у больных, перенесших хотя бы одно неблагоприятное сердечно-сосудистое событие (в среднем 80,5 пг/мл; интерквартильный размах – ИКР 53,7–151,5 пг/мл) по сравнению с группой пациентов без предшествующих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (медиана 54,4 пг/мл; ИКР 43,4–78,4 пг/мл; $p < 0,01$) [21].

В 2017 г. Н. Tolppanen и соавт. оценивали концентрацию биомаркера у 178 пациентов с кардиогенным шоком. Ими получены следующие результаты: летальность в течение 90 дней была более чем в 2 раза выше у пациентов с высокими значениями био-ADM (>55,7 пг/мл) по сравнению с больными с низкими уровнями био-ADM (49,1% против 22,6%, $p = 0,001$). Высокие концентрации био-ADM оказались связаны с уменьшением сердечного индекса, а также с увеличением центрального венозного давления и систолического давления в легочной артерии [22].

В 2019 г. в рамках протокола BIOSTAT-CHF обследовали 2179 больных с ХСН. Пациенты с высокими показателями био-ADM в плазме крови были старше, имели более высокий класс ХСН и более выраженные симптомы застойной недостаточности кровообращения (все значения $p < 0,001$). В многофакторном регрессионном анализе увеличение биомаркера оказалось связано с более высоким индексом массы тела, большей выраженностью отеков, ортопноэ, гепатомегалией и высоким давлением в яремных венах. Повышенные концентрации гормона также независимо связаны с высоким риском общей смертности и повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией СН (отношение рисков – ОР 1,16, 95% доверительный интервал – ДИ 1,06–1,27; $p = 0,002$) [23].

В исследовании PROTECT у 1236 больных с ХСН биомаркер измерили в плазме крови на 7-й день госпитализации и при выписке. Медиана био-ADM составила 33,7 [21,5–61,5] пг/мл. Пациенты с повышенным уровнем гормона имели более длительную госпитализацию, более высокие концентрации предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и слабый ответ на диуретическую терапию ($p < 0,001$). Высокие значения био-ADM в сочетании с частым использованием петлевых диуретиков оказались независимо связаны со значимым риском 60-дневной повторной госпитализации по поводу декомпенсации ХСН (ОР 4,02, 95% ДИ 2,23–7,26; $p < 0,001$) [24].

В 2019 г. российскими учеными проведена работа по изучению уровня pro-ADM при ХСН ишемического генеза. Они обследовали 240 больных мужского пола с ХСН, из них 45,8% – пациенты с СН и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ; 1-я группа) и 54,2% – больные с СН с низкой ФВ ЛЖ (2-я группа). В исследуемых группах больных уровень маркера был достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). В 1-й группе показатель гормона оказался статистически значимо ниже, чем во 2-й. Авторы показали наличие сильных связей концентрации MR-pro-ADM со степенью тяжести ХСН и стенокардии напряжения, а также с наличием постоянной формы фибрилляции предсердий [25].

В рамках программы INH (Interdisciplinary Network Heart Failure) обследовали 1022 пациента (средний возраст 68 ± 12 лет, 28% – женщины), госпитализированных по поводу острой СН. Дальнейшее наблюдение проводили на протяжении 18 мес. Высокий уровень MR-pro-ADM оказался связан с выраженным нарушением функции левого желудочка и наличием тяжелых сопутствующих заболеваний. По сравнению с NT-proBNP MR-pro-ADM имел более высокую прогностическую значимость (индекс конкордантности 0,72 для общей смертности), улучшенные модели регрессии Кокса, включая NT-proBNP ($p < 0,001$), и оказался единственным биомаркером, прогнозирующим некардиальную смерть (ОР 1,8 против 1,0). Исследователи пришли к выводу, что MR-pro-ADM – важный прогностический маркер риска как сердечной, так и некардиальной смерти [26].

В 2019 г. сотрудниками ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» проведено исследование, целью которого стало изучение прогностической значимости MR-pro-ADM, прокальцитонина (ПКТ), копептина (CT-pro-AVP) и среднерегионарного предсердного натрийуретического пропептида (MR-pro-ANP) в периоперационном периоде у пациентов 1-го года жизни с диагностированными врожденными пороками сердца. В рамках исследования обследованы 60 детей в возрасте 99 сут (средний возраст), оперированных по поводу врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. В динамике (до операции, а также на 1, 2, 3 и 6-е сутки после вмешательства) определяли концентрации MR-pro-ADM, ПКТ, CT-pro-AVP и MR-pro-ANP в крови. У 35% детей послеоперационный период осложнился развитием полиорганной (сердечной, дыхательной и почечной) недостаточности (ПОН). В дооперационном периоде в группе пациентов с развившейся впоследствии ПОН отмечали статистически значимо более высокие показатели MR-pro-ADM и MR-pro-ANP. В первые 24 ч и далее в течение остального периода наблюдения концентрации всех исследуемых биологических маркеров были статистически значимо выше у пациентов с ПОН. По данным ROC-анализа, до операции наибольшей прогностической ценностью в отношении развития ПОН обладал MR-pro-ADM (AUC 0,74), а в 1-е послеоперационные сутки – MR-pro-ADM и ПКТ (AUC 0,89 и AUC 0,84 соответственно) [27].

ADM как мишень для терапии

В нескольких доклинических и небольших клинических исследованиях [28–35] продемонстрировали эффекты введения ADM при СН: уменьшение размеров зоны некроза при инфаркте миокарда, апоптоза сердечных миоцитов, выраженности ремоделирования левого желудочка (у животных) и уровня альдостерона (у животных и людей); улучшение гемодинамических параметров (как у людей, так и у животных) и выживаемости (у животных). У 7 больных с острой СН изучены эффекты длительного внутривенного введения ADM. Инфузия ADM обусловила снижение среднего артериального давления, давления в легочной артерии, системного и легочного сосудистого сопротивления, а также привела к увеличению сердечного выброса [36].

N. Nagaya и соавт. изучали гемодинамические, почечные и гормональные ответы на внутривенное введение ADM. В группе здоровых людей ADM значительно снизил среднее артериальное давление (-16 мм рт. ст., $p < 0,05$) и увеличил частоту сердечных сокращений ($+12$ ударов в минуту, $p < 0,05$). В группе пациентов с ХСН ADM также снизил среднее артериальное давление (-8 мм рт. ст., $p < 0,05$) и увеличил частоту сердечных сокращений ($+5$ ударов в минуту, $p < 0,05$), но в гораздо меньшей степени ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми). Отмечено значимое увеличение сердечного индекса (1-я группа – $+49\%$, 2-я группа – $+39\%$, $p < 0,05$) и снижение давления заклинивания легочных капилляров (1-я группа – -4 мм рт. ст., 2-я группа – -2 мм рт. ст., $p < 0,05$). ADM значимо снижал среднее давление в легочной артерии только у больных ХСН (-4 мм рт. ст., $p < 0,05$). Введение гормона приводило к увеличению объема мочи (1-я группа – $+48\%$, 2-я группа – $+62\%$, $p < 0,05$) и экскреции натрия с мочой (1-я группа – $+42\%$, 2-я группа – $+75\%$, $p < 0,05$). В группе 1 отмечено статистически значимое снижение концентрации альдостерона во время (-28% , $p < 0,05$) и после (-36% , $p < 0,05$) введения ADM. Перечисленные параметры остались неизменными у 7 пациентов с ХСН и 6 здоровых добровольцев, получавших плацебо [37].

Таким образом, вышеперечисленные данные свидетельствуют о том, что ADM вызывает благоприятные гемодинамические, гормональные и миокардиальные изменения как в экспериментальных моделях на животных, так и у пациентов с ХСН. Эти эффекты, вероятно, связаны с сосудорасширяющими свойствами внутрисосудистого ADM, хотя могут быть опосредованы и другими механизмами.

Адрецизумаб для лечения сердечной недостаточности и сепсиса

Адрецизумаб – это гуманизированное моноклональное не-нейтрализующее антитело N-конца ADM. Период его полувыведения составляет 15 дней при однократном внутривенном введении [11]. Введение адрецизумаба приводит к дозозависимому увеличению ADM в крови. Рост уровня гормона наблюдается в течение нескольких минут и не обусловлен индукцией синтеза *de novo*, поскольку концентрации MR-pro-ADM не увеличиваются. Предположительно, транслокация ранее существовавшего ADM объясняет наблюдаемое увеличение циркулирующего ADM. Адрецизумаб не может покинуть кровотока из-за своей высокой молекулярной массы (160 кДа), тогда как ADM (с гораздо более низкой молекулярной массой в 6 кДа) способен свободно пересекать эндотелиальный барьер между интерстицием и кровотоком [38]. Связывание биологического маркера адрецизумабом предотвращает его выход из кровеносного сосуда. Кроме того, адрецизумаб, возможно, обладает способностью переносить гормон из интерстиция в кровотока. Поскольку адрецизумаб не

является нейтрализующим антителом, его эффект заключается в значительном увеличении функционального ADM в плазме крови, что приводит, как мы предполагаем, к восстановлению целостности сосудов и уменьшению вазодилатации. Кроме того, адрецизумаб предотвращает распад биомаркера под воздействием протеаз и продлевает период его полужизни [11].

В экспериментальных работах на животных с септическим шоком введение адрецизумаба улучшило гемодинамические показатели, функцию почек и снизило интенсивность экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота [38]. В настоящее время адрецизумаб изучают в фазе II исследования септического шока (идентификационный номер на <http://clinicaltrials.gov/NCT03085758>) [11]. В доклинических исследованиях, а также в двух исследованиях фазы II здоровым добровольцам вводили 0,5, 2 и 8 мг/кг адрецизумаба. Важно отметить, что даже несмотря на то, что адрецизумаб вызывал значительное увеличение содержания циркулирующего ADM, это не приводило к гипотонии. В исследовании фазы Ib, где здоровые лица получали инфузию бактериального липополисахарида для индукции системной воспалительной реакции, введение адрецизумаба значительно снижало выраженность недомогания [39].

В настоящее время рассматривается проверка концепции исследования фазы II у пациентов с декомпенсацией ХСН и повышенными уровнями био-ADM. Ожидается, что введение адрецизумаба приведет к повышению концентрации внутрисосудистого ADM и снижению его интерстициального уровня. Улучшая целостность сосудов, введение адрецизумаба может привести к уменьшению застойных явлений в тканях и одышки. Однако следует отметить, что долгосрочное воздействие ADM на развитие и/или прогрессирование СН никогда не исследовали клинически. Кроме того, сам адрецизумаб не изучали на доклинических моделях СН [11].

Заключение

Поиск новых биологических маркеров, изучение их патофизиологической роли и изменения их уровня под действием различных вариантов лечения позволяют глубже понять патогенетические аспекты развития и течения СН. В связи с этим дальнейшие углубленные исследования в данном направлении будут всегда актуальны. В настоящее время оценка содержания мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника является

«золотым стандартом» для диагностики ХСН и прогнозирования ее течения, однако ограничения, обусловленные воздействием многих факторов на их концентрацию, некая неопределенность пороговых значений и низкая информативность при СН с сохраненной ФВ ЛЖ, диктуют нам необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и специфичных маркеров. Новые биомаркеры, такие как ADM, маркер фиброза галектин-3, стимулирующий фактор роста ST2, хемокин CX3CL1, суррогатный маркер вазопрессина и другие, все больше находят свое место в реальной клинической практике. В настоящее время мы имеем современные технологии для идентификации новых биологических маркеров. Следующим закономерным шагом, вероятнее всего, станет создание мультимаркерной модели. Конечно же, для этого нам потребуется совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Возможности этой области огромны не только в поле обнаружения новых биологических маркеров, но и в рамках возможного прогресса в лечении СН.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Алиева Амина Магомедовна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579

Теплова Наталья Вадимовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; ORCID: 0000-0002-7181-4680

Воронкова Кира Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Пинчук Татьяна Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7877-4407

Валиев Рамиз Камрадинович – канд. мед. наук, зав. онкохирургическим отд-нием №2 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-1613-3716

Шнахова Лидия Мухамедовна – врач-терапевт ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-3000-0987

✉ **Amina M. Alieva** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579

Natalia V. Teplova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7181-4680

Kira V. Voronkova – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University.

Tatyana V. Pinchuk – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7877-4407

Ramiz K. Valiev – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-1613-3716

Lidia M. Shnakhova – therapist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-3000-0987

Литература/References

1. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2018;6(8):678-85. DOI:10.1016/j.jchf.2018.03.006
2. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;8:7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;8:7-13 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
3. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808-17. DOI:10.1093/eurjhf/hft050
4. Meijers WC, de Boer RA. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res.* 2019;115(5):844-53. DOI:10.1093/cvr/cvz035
5. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И., и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum.* 2021;23(6):522-6 [Alieva AM, Pinchuk TV, Almazova II, et al. The clinical significance of determining the ST2 blood biomarker in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum.* 2021;23(6):522-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.6.200606
6. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архивъ внутренней медицины.* 2018;8(5):333-45 [Alieva AM, Reznik EV, Hasanova ET, et al. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2018;8(5):333-45 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
7. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;192(2):553-60. DOI:10.1006/bbrc.1993.1451
8. Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, et al. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;203(1):631-9. DOI:10.1006/bbrc.1994.2229
9. Betowski J, Jamroz A. Adrenomedullin – what do we know 10 years since its discovery? *Pol J Pharmacol.* 2004;56:5-27.
10. Patel P, Mishra A, Sheikh AA, et al. Adrenomedullin: a novel peptide hormone. A review. *J Pharmacogn Phytochem.* 2017;6(6):2068-73.
11. Voors AA, Kremer D, Geven C, et al. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):163-71. DOI:10.1002/ejhf.1366
12. Schönauer R, Els-Heindl S, Beck-Sickinger AG. Adrenomedullin – new perspectives of a potent peptide hormone. *J Pept Sci.* 2017;23(7-8):472-85. DOI:10.1002/psc.2953
13. Dschietzig T, Azad HA, Asswad L, et al. The adrenomedullin receptor acts as clearance receptor in pulmonary circulation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;294(2):315-8. DOI:10.1016/S0006-291X(02)00474-6
14. Holmes D, Corr M, Thomas G, et al. Protective effects of intermedin/adrenomedullin-2 in a cellular model of human pulmonary arterial hypertension. *Peptides.* 2020;126:170267. DOI:10.1016/j.peptides.2020.170267
15. Jougasaki M, Wei CM, McKinley LJ, Burnett JC Jr. Elevation of circulating and ventricular adrenomedullin in human congestive heart failure. *Circulation.* 1995;92(3):286-9. DOI:10.1161/01.cir.92.3.286
16. Nishikimi T, Nakagawa Y. Adrenomedullin as a biomarker of heart failure. *Heart Fail Clin.* 2018;14(1):49-55. DOI:10.1016/j.hfc.2017.08.006
17. Piek A, Du W, de Boer RA, Silljé HHW. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018;55(4):246-63. DOI:10.1080/10408363.2018.1460576
18. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Fail.* 2007;13(1):42-9. DOI:10.1016/j.cardfail.2006.09.004
19. Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;19:2062-76. DOI:10.1016/j.jacc.2010.02.025
20. Weber J, Sachse J, Bergmann S, et al. Sandwich immunoassay for bioactive plasma adrenomedullin. *J Appl Lab Med.* 2017;2(2):222-33. DOI:10.1373/jalm.2017.023655
21. Self WH, Storrow AB, Hartmann O, et al. Plasma bioactive adrenomedullin as a prognostic biomarker in acute heart failure. *Am J Emerg Med.* 2016;34(2):257-62. DOI:10.1016/j.ajem.2015.10.033
22. Tolppanen H, Rivas-Lasarte M, Lassus J, et al. Adrenomedullin: a marker of impaired hemodynamics, organ dysfunction, and poor prognosis in cardiogenic shock. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):1-10. DOI:10.1186/s13613-016-0229-2
23. Ter Maaten JM, Kremer D, Demissei BG, et al. Bio-adrenomedullin as a marker of congestion in patients with new-onset and worsening heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):732-43. DOI:10.1002/ejhf.1437
24. Pandhi P, Ter Maaten JM, Emmens JE, et al. Clinical value of pre-discharge bio-adrenomedullin as a marker of residual congestion and high risk of heart failure hospital readmission. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(4):683-91. DOI:10.1002/ejhf.1693
25. Мясоедова Е.И. Уровень проадреномедулина при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза: ассоциации с клиническими проявлениями. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019;18(3):81-9 [Myasoedova EI. The level of proadrenomedullin in chronic heart failure of ischemic genesis: associations with clinical manifestations. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019;18(3):81-9 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2019-3-81-89
26. Morbach C, Marx A, Kaspar M, et al. Prognostic potential of midregional pro-adrenomedullin following decompensation for systolic heart failure: comparison with cardiac natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1166-75. DOI:10.1002/ejhf.859
27. Попов Д.А., Хрусталева А.А. Прогностическая ценность новых биомаркеров у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца в периоперационном периоде. *Лабораторная служба.* 2019;8(4):13-21 [Popov DA, Khrustaleva AA. Prognostic value of new biomarkers in newborns and children with congenital heart disease. *Laboratory service.* 2019;8(4):13-21 (in Russian)]. DOI:10.17116/labs2019804113
28. Niu P, Shindo T, Iwata H, et al. Accelerated cardiac hypertrophy and renal damage induced by angiotensin II in adrenomedullin knockout mice. *Hypertens Res.* 2003;26(9):731-6. DOI:10.1291/hypres.26.731
29. Nishikimi T, Yoshihara F, Horinaka S, et al. Chronic administration of adrenomedullin attenuates transition from left ventricular hypertrophy to heart failure in rats. *Hypertension.* 2003;42(5):1034-41. DOI:10.1161/01.HYP.0000097604.64716.D2
30. Okumura H, Nagaya N, Itoh T, et al. Adrenomedullin infusion attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway. *Circulation.* 2004;109(2):242-8. DOI:10.1161/01.CIR.0000109214.30211.7C

Информация об авторах / Information about the authors

Рахаев Алик Магомедович – д-р мед. наук, рук. экспертного состава ФКУ «ГБ МСЭ по Кабардино-Балкарской Республике». ORCID: 0000-0001-9601-1174

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-1699-0881

Alik M. Rahaev – D. Sci. (Med.), Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Kabardino-Balkarian Republic. ORCID: 0000-0001-9601-1174

Igor G. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-1699-0881

31. Nakamura R, Kato J, Kitamura K, et al. Adrenomedullin administration immediately after myocardial infarction ameliorates progression of heart failure in rats. *Circulation*. 2004;110(4):426-31. DOI:10.1161/01.CIR.0000136085.34185.83
32. Niu P, Shindo T, Iwata H, et al. Protective effects of endogenous adrenomedullin on cardiac hypertrophy, fibrosis, and renal damage. *Circulation*. 2004;109(14):1789-94. DOI:10.1161/01.CIR.0000118466.47982.CC
33. Looi YH, Kane KA, McPhaden AR, Wainwright CL. Adrenomedullin acts via nitric oxide and peroxynitrite to protect against myocardial ischaemia-induced arrhythmias in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol*. 2006;148(5):599-609. DOI:10.1038/sj.bjp.0706771
34. Yoshizawa T, Takizawa S, Shimada S, et al. Effects of adrenomedullin on doxorubicin-induced cardiac damage in mice. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(5):737-46. DOI:10.1248/bpb.b15-00832
35. Li LL, Peng C, Zhang M, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing adrenomedullin improve heart function through antifibrotic action in rats experiencing heart failure. *Mol Med Rep*. 2018;17(1):1437-44. DOI:10.3892/mmr.2017.8049
36. Nishikimi T, Karasawa T, Inaba C, et al. Effects of Long-Term Intravenous Administration of Adrenomedullin (AM) Plus hANP Therapy in Acute Decompensated Heart Failure A Pilot Study. *Circ J*. 2009;73(5):892-8. DOI:10.1253/circj.08-0487
37. Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 2000;101(5):498-503. DOI:10.1161/01.cir.101.5.498
38. Geven C, Bergmann A, Kox M, Pickkers P. Vascular effects of adrenomedullin and the anti-adrenomedullin antibody adrecizumab in sepsis. *Shock*. 2018;50(2):132-40. DOI:10.1097/SHK.0000000000001103
39. Geven C, van Lier D, Blet A, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics/pharmacodynamics of the adrenomedullin antibody adrecizumab in a first-in-human study and during experimental human endotoxaemia in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(9):2129-41. DOI:10.1111/bcp.13655

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.06.2022

Статья опубликована / Article published: 30.06.2022



OMNIDOCTOR.RU