

Мясоедова Е. И.<sup>1</sup>, Воронина Л. П.<sup>1</sup>, Полунина О. С.<sup>1</sup>, Шварц Ю. Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» МЗ РФ, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121,

<sup>2</sup> – ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

## ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВО-АРТЕРИАЛЬНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: СВЯЗЬ С УРОВНЯМИ ПРОАДРЕНОМЕДУЛЛИНА И N-КОНЦЕВОГО ПРЕДШЕСТВЕННИКА МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ТИПА В

Ключевые слова: хронические формы ишемической болезни сердца, параметры левожелудочково-артериального взаимодействия, проадренормедуллин, N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида типа В

*Ссылка для цитирования: Мясоедова Е. И., Воронина Л. П., Полунина О. С., Шварц Ю. Г. Показатели левожелудочково-артериального взаимодействия при хронических формах ишемической болезни сердца: связь с уровнями проадренормедуллина и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида типа В. Кардиология. 2019;59(6S):41–50*

### РЕЗЮМЕ

*Цель.* Проанализировать параметры взаимодействия между ЛЖ и артериальной системой у пациентов с хроническими формами ИБС и выявить взаимосвязи с уровнями проадренормедуллина (MR-proADM) и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP). *Материалы и методы.* Обследовано 240 больных хроническими формами ИБС (медиана – 55,9 [43; 63] года) и перенесенным в прошлом Q-образующим ИМ. Из них 110 пациентов с перенесенным ИМ и сохраненной ФВ ЛЖ и 130 больных ишемической кардиомиопатией. Всем пациентам производился расчет параметров левожелудочково-артериального взаимодействия (ЛЖАВ) и определение в сыворотке крови уровней MR-proADM и NT-proBNP. *Результаты.* У пациентов с ишемической кардиомиопатией выявлено увеличение индекса левожелудочково-артериального взаимодействия (2,51 [1,18; 5,00]), что отражает снижение функциональных способностей и эффективности работы сердца. У больных с перенесенным ИМ и сохраненной ФВ ЛЖ данный показатель находился в диапазоне нормальных значений (0,78 [0,55; 1,07]), что говорит об эффективной сердечной работе. Исследование уровней MR-proADM и NT-proBNP продемонстрировало их повышение в обеих группах: (1,72 [1,56; 1,98] нмоль/л и 779,3 [473; 2193] пг/мл в группе пациентов с ишемической кардиомиопатией; 0,89 [0,51; 1,35] нмоль/л и 246 [118; 430] пг/мл в группе пациентов с перенесенным ИМ и сохраненной ФВ ЛЖ), а корреляционный анализ с параметрами ЛЖАВ позволил выявить статистически значимые связи (в группе пациентов с ишемической кардиомиопатией: с уровнем MR-proADM –  $r=0,67$ ,  $p=0,006$ , с уровнем NT-proBNP –  $r=0,78$ ,  $p<0,001$ ; в группе пациентов с перенесенным ИМ и сохраненной ФВ ЛЖ: с уровнем MR-proADM –  $r=-0,52$ ,  $p=0,024$ , с уровнем NT-proBNP –  $r=-0,38$ ,  $p=0,037$ ). *Заключение.* Полученные данные свидетельствуют о патогенетической ассоциации между изучаемыми биомаркерами и параметрами ЛЖАВ.

Myasoedova E. I.<sup>1</sup>, Voronina L. P.<sup>1</sup>, Polunina O. S.<sup>1</sup>, Shvarts Yu. G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya Str., Astrakhan 414000, Russia,

<sup>2</sup> – V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Bolshaya Kazachya 112, Saratov 410012

## INDICATORS OF THE LEFT VENTRICULAR-ARTERIAL COUPLING INTERACTION IN CHRONIC FORMS OF ISCHEMIC HEART DISEASE: RELATIONSHIPS OF THE PROTRADENOMEDULLIN AND N-TERMINAL PROBRAIN NATRIURETIC PEPTIDE

Keywords: chronic forms of coronary heart disease, parameters of left ventricular-arterial interaction, proaenderummedullin, N-terminal probrain natriuretic peptide

*For citation: Myasoedova E. I., Voronina L. P., Polunina O. S., Shvarts Yu. G.*

*Indicators of the left ventricular-arterial coupling interaction in chronic forms of ischemic heart disease: relationships of the protradenedullin and N-terminal probrain natriuretic peptide. Kardiologia. 2019;59(6S):41–50*

### SUMMARY

*Purpose of the study.* Analyze the parameters of the interaction between the left ventricle and the arterial system in patients with chronic forms of coronary heart disease and to identify relationships with levels of proaдренормедуллин (MR-proADM) and N-terminal precursor of the brain natriuretic peptide B (NT-proBNP). *Materials and methods.* 240 patients with chronic forms of coronary heart

disease (median – 55,9 [43; 63] years) and Q-forming myocardial infarction in the past were examined. Of these, 110 patients with myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction and 130 patients with ischemic cardiomyopathy. All patients were calculated parameters of left ventricular-arterial interaction and the determination in blood serum levels of MR-proADM and NT-proBNP. *Results.* In patients with ischemic cardiomyopathy, an increase in the left ventricular-arterial interaction index was detected (2,51 [1,18; 5,00]), which reflects a decrease in the functional abilities and efficiency of the heart. In patients with myocardial infarction and a preserved left ventricular ejection fraction, this indicator was in the range of normal values (0,78 [0,55; 1,07]), which indicates an effective cardiac work. A study of MR-proADM and NT-proBNP levels demonstrated an increase in both groups (1,72 [1,56; 1,98] nmol/l and 779,3 [473; 2193] pg/ml in the group of patients with ischemic cardiomyopathy; 0,89 [0,51; 1,35] nmol/l and 246 [118; 430] pg/ml in the group of patients with myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction), and the correlation analysis with left ventricular-arterial coupling interaction parameters allowed identify statistically significant connections (in the group of patients with ischemic cardiomyopathy: with the level of MR-proADM -  $r=0,67$ ,  $p=0,006$ , with the level of NT-proBNP -  $r=0,78$ ,  $p<0,001$ ; in the group of patients with myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction: with MR-proADM level -  $r=-0,52$ ,  $p=0,024$ , with NT-proBNP level -  $r=-0,38$ ,  $p=0,037$ ). *Conclusion.* The findings suggest a pathogenetic association between the biomarkers under study and the parameters of left ventricular-arterial coupling interaction.

**Information about the corresponding author:** Myasoedova E.I., e-mail: k.kopnina@yandex.ru

В настоящее время ССЗ являются основной причиной инвалидизации и смертности в мире, не исключением является и Россия. В нашей стране в 2017 г. коэффициент смертности в трудоспособном возрасте от болезни системы кровообращения составил 148 на 100 тысяч населения, в том числе 67,3 на 100 тысяч населения от ИБС и 30,1 на 100 тысяч населения от цереброваскулярной патологии [1]. Среди больных ИБС особую группу составляют пациенты, которые перенесли ИМ, так как для них характерна высокая вероятность развития повторных сосудистых катастроф, СН, нарушений ритма сердца, ухудшения качества жизни, повторных госпитализаций, неблагоприятных исходов [2, 3]. Связанные с этим высокие социально-экономические и личностные потери стали причиной все возрастающего интереса к изучению и уточнению патогенетических процессов, участвующих в развитии этих изменений.

Длительное время в фокусе изучения механизмов развития и прогрессирования постинфарктных изменений находилось исключительно сердце, параметры его ремоделирования, нейрогуморальные и генетические факторы [4–6]. В последние десятилетия с развитием и внедрением в клиническую практику современных высокоинформативных инструментальных и лабораторных исследований произошло также накопление данных о патогенетической роли изменений сосудистой системы [7, 8]. Однако следует помнить, что сердце и сосуды являются единой анатомо-функциональной системой и должны рассматриваться комплексно. В этом аспекте актуальной является оценка эффективности работы ЛЖ и модулирующего влияния артериальной системы на его производительность. В настоящее время общепринятой методики оценки этих параметров не существует. Тем не менее большинство ученых, занимающихся изучением этих параметров при ССЗ (АГ), СД, различных формах ИБС и др.) [9–17], используют метод, предложенный К. Sunagawa с соавт., согласно которому вычисляются

конечно-систолический левожелудочковый (ELV) и артериальный (EA) эластансы и их соотношение, позволяющие объективно оценить левожелудочно-артериальное взаимодействие (ЛЖАВ). EA отражает постнагрузку на ЛЖ и формируется импедансом аорты, артериальным комплайнсом, артериальной жесткостью, общим периферическим сосудистым сопротивлением, продолжительностью систолы и диастолы. ELV является интегральной характеристикой, независимой от постнагрузки, преднагрузки, ЧСС, и характеризует жесткость ЛЖ в конце систолы [18].

Известно, что в сложные механизмы перестройки взаимодействия между сердцем и артериальной системой вовлекаются различные группы биохимических веществ, идентификация и определение которых стали возможными в связи с революционным развитием лабораторной диагностики [19]. Именно поэтому значительные усилия кардиологической общественности направлены на поиск и изучение новых перспективных биомаркеров, позволяющих еще до проведения трудоемких и дорогостоящих инструментальных методов оценить степень нарушения ЛЖАВ, определяющих клиническую картину заболевания, тактику лечения и прогноз. Так, например, несмотря на то, что определение уровней мозгового натрийуретического пептида типа В (BNP) и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) зарекомендовало себя в качестве клинически полезных объективных диагностических критериев дисфункции миокарда с высокой чувствительностью [20], исследования связей их уровней с параметрами ЛЖАВ пока единичны и требуют уточнения.

Поиски новых высокоинформативных биомаркеров, отражающих различные патогенетические аспекты сердечно-сосудистой патологии, продолжают и число их постоянно увеличивается. В настоящее время в зарубежной литературе широко обсуждается диагностическая и прогностическая роль определения в крови адреномедулина (ADM) в качестве маркера нарушения

функции миокарда. ADM – вазоактивный пептид, относящийся к семейству, связанному с геном кальцитонина, который образуется эндотелиальными клетками сосудов, в надпочечниках, легких, почках, жировой ткани и сердце. Выделяют две формы – зрелую активную (ADM) и промежуточную форму (proADM), их соотношение составляет 1:1. При этом в сыворотке крови предпочтительнее определять proADM, так как в отличие от ADM он не подвергается значительному разрушению протеазами и связыванию в тканях и циркулирующей крови. Основными биологическими свойствами данного маркера являются: вазодилатация, диуретический и натрийуретический эффекты, положительный инотропный эффект, ингибирование апоптоза эндотелиальных клеток, индукция ангиогенеза, ингибирование апоптоза кардиомиоцитов, подавление образования альдостерона, противовоспалительное действие и антиоксидантная активность [21, 22]. Исследований, посвященных взаимосвязи показателей ЛЖАВ с уровнем proADM, в доступной литературе мы не нашли, тем не менее имеются указания на его участие в ремоделировании сердечно-сосудистой системы [22, 23].

Цель – проанализировать параметры взаимодействия между ЛЖ и артериальной системой у пациентов с хроническими формами ИБС и выявить взаимосвязи с уровнями MR-proADM и NT-proBNP.

### Материалы и методы

В одномоментное исследование включено 240 больных хроническими формами ИБС (медиана – 55,9 [43; 63] года) и перенесенным в прошлом Q-образующим ИМ (подтвержденным документально), которые, в зависимости от наличия или отсутствия систолической дисфункции и дилатации ЛЖ, а также тяжести клинического состояния, были разделены на две группы:

- 110 пациентов с ИБС: перенесенный ИМ с сохраненной ФВ ЛЖ (ПИМ-СФВЛЖ). Критерии включения: 1 – наличие сохраненной сократительной функции миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ (Simpson)  $\geq 50\%$ ); 2 – отсутствие признаков дилатации ЛЖ по данным ЭхоКГ.
- 130 больных с ИБС: ишемическая кардиомиопатия (ИКМП). Критерии включения: 1 – наличие систолической дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ (Simpson)  $< 40\%$ ); 2 – признаки дилатации ЛЖ (конечный диастолический объем  $\geq 180$  мл).

Критерии исключения из исследования: возраст старше 65 лет, нестабильная стенокардия, ИМ и острые цереброваскулярные события давностью менее 6 месяцев до начала исследования, врожденные пороки сердца, острые инфекционные и воспалительные процессы и/или хронические воспалительные процессы в стадии обострения, хронические заболевания в стадии обостре-

ния, эндокринная патология (декомпенсация САД 2 типа, САД 1 типа, гипотиреоз, тиреотоксикоз), заболевания почек с нарушением их функций; заболевания печени с нарушением ее функций, аутоиммунные заболевания и коллагенозы, злокачественные новообразования, давность хирургического вмешательства менее 6 месяцев, психические расстройства.

Контрольная группа состояла из 30 соматически здоровых лиц (медиана – 49,6 [41; 57] года). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 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 ИБС» Минздрава России (2013) и формулировали по Международной классификации болезней (X пересмотра) [24]. Диагноз ХСН устанавливали в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН (V пересмотр, 2017 г.) [25]. Для оценки тяжести клинических проявлений использовали шкалу оценки клинического состояния при ХСН в модификации Мареева В. Ю. (2000) (ШОКС). Функциональный класс ХСН выставляли по результатам теста 6-мин ходьбы [26]. Всем больным проводилось медикаментозное лечение ИБС и ХСН в соответствии с рекомендациями: иАПФ,  $\beta$ -АБ, нитраты, мочегонные препараты, сердечные гликозиды, антиагреганты, гиполипидемические и кардиопротективные препараты [24, 25]. Сформированные группы были однородны по проводимой терапии.

В работе использованы специальные методы: определение в образцах сыворотки крови уровня MR-proADM с использованием коммерческой тест системы «BRANMS MR-proADM KRYPTOR» (Германия) и уровня NT-proBNP с применением коммерческой тест системы «Biomedica NT-proBNP» (Австрия). Кроме того, с использованием результатов ЭхоКГ, проведенной на аппарате MyLab 70 (Италия) по общепринятой методике, производился расчет показателей, описывающих ЛЖАВ. Индекс ЛЖАВ (индекс EA/ELV) рассчитывали, как отношение артериального (EA) и левожелудочкового эластансов (ELV), оцененных в покое. При этом EA определяли как отношение конечного САД к ударному объему ЛЖ, а конечное САД рассчитывали как  $0,9 \times \text{САД}$  в плечевой артерии во время выполнения ЭхоКГ. ELV рассчитывали как отношение конечного систолического давления к конечному систолическому объему. Энергетику ЛЖ описывали следующими параметрами:

- внешняя работа ЛЖ (работа ЛЖ по выбросу, кинетическая энергия) (stroke work – SW):  $\text{SW} = \text{конечное систолическое давление} \times \text{ударный объем ЛЖ}$ ;

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (Me, P<sub>5</sub>, P<sub>95</sub>)

Показатель	ПИМ-СФВЛЖ, n=110	ИКМП, n=130
Возраст, годы	56,5 [43; 64]	55,5 [43; 63], p <sub>1</sub> =0,621
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,0 [29,4; 53,2]	31,6 [22,9; 45,9], p <sub>1</sub> =0,138
Длительность симптомов ИБС, годы	5,1 [2; 14]	4,9 [2,13], p <sub>1</sub> =0,587
<b>ФК стенокардии</b>		
Без стенокардии, n (%)	12 (11)	54 (41), $\chi^2=16,5$ ; df=1; p <sub>1</sub> <0,001
2, n (%)	25 (23)	51 (39), $\chi^2=3,9$ ; df=1; p <sub>1</sub> =0,046
3, n (%)	73 (66)	25 (20), $\chi^2=23,0$ ; df=1; p <sub>1</sub> <0,001
Длительность симптомов ХСН, годы	1,3 [0,5; 4]	2,8 [1; 6], p <sub>1</sub> =0,006
<b>Стадия ХСН</b>		
I–II А, n (%) *	81 (74)	27 (21), $\chi^2=23,0$ ; df=1; p <sub>1</sub> <0,001
II Б–III, n (%)	29 (26)	103 (79%), $\chi^2=23,0$ ; df=1; p <sub>1</sub> <0,001
<b>ФК ХСН</b>		
2, n (%)	53 (48)	21 (16)
3, n (%)	50 (46)	88 (68)
4, n (%)	7 (6)	21 (16)
Тест 6-мин ходьбы, м	273 [61; 434]	169 [38; 368], p <sub>1</sub> <0,001
Шкала оценки клинического состояния, баллы	4,84 [1; 13]	9,19 [4; 15], p <sub>1</sub> <0,001
Длительность АГ в анамнезе, годы	14,2 [2; 30]	14,1 [3; 25], p <sub>1</sub> =0,809
Стадия АГ	III	III
САД, мм рт. ст.	146 [125; 170]	98,5 [80; 130], p <sub>1</sub> <0,001
ДАД, мм рт. ст.	88 [80; 100]	65 [60; 80], p <sub>1</sub> <0,001
Постоянная форма фибрилляции предсердий, n (%)	28 (29)	56 (43), $\chi^2=3,98$ ; df=1; p <sub>1</sub> =0,046
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, n (%)	75 (68)	101 (72), $\chi^2=0,08$ ; df=1; p <sub>1</sub> =0,771

p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий с группой больных с ПИМ-СФВЛЖ,

\* – для группы ИКМП только II А стадия ХСН.

- потенциальная энергия (potential energy – PE):  
 $PE = (\text{конечное систолическое давление} \times \text{конечный систолический объем ЛЖ}) / 2 - (\text{конечное диастолическое давление} \times \text{конечный систолический объем ЛЖ КСО}) / 4$ ;
- область давление-объем (pressure-volume area – PVA)  
 $PVA = SW + PE$ ;
- механическая эффективность работы ЛЖ  
 $(SW/PVA) [27]$ .

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, была проведена с помощью программы «Statistica 12.0» (StatSoft, Inc., США). Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Все изучаемые показатели имели неправильное распределение и представлены в виде медианы, 5 и 95 перцентилей.

При сравнении количественных параметров в двух независимых группах для проверки статистических гипотез использовали U-критерий Манна–Уитни. Интенсивность связи между показателями исследовалась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми различия между изучаемыми показателями и коэффициентами корреляции считались при p<0,05.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Проведение исследования одобрено региональным независимым этическим комитетом ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 11 от 6.11.2014 г.). Все пациенты получили полную информацию об исследова-

Таблица 2. Показатели левожелудочково-артериального взаимодействия в исследуемых группах

Показатель	Контроль, n=30	ПИМ-СФВЛЖ, n=110	ИКМП, n=130
EA, мм рт. ст./мл	2,03 [1,85; 2,18]	2,44 [1,55; 3,88], p <sub>1</sub> =0,017	2,14 [1,76; 2,48], p <sub>1</sub> =0,045, p <sub>2</sub> <0,001
ELV, мм рт. ст./мл	2,07 [1,77; 2,06]	3,19 [1,86; 5,58], p <sub>1</sub> <0,001	0,84 [0,35; 1,38], p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001
Индекс EA/ELV	0,64 [0,56; 1,02]	0,78 [0,55; 1,07], p <sub>1</sub> =0,634	2,51 [1,18; 5,00], p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001

p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий с группой контроля,

p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий с группой ПИМ-СФВЛЖ,

EA – артериальный эластанс, ELV – левожелудочковый эластанс, индекс EA/ELV – индекс левожелудочково-артериального взаимодействия.



# Преимущества Ксарелто® для профилактики инсульта у пожилых пациентов с ФП



**ROCKET AF: Ксарелто® достоверно снижал риск смертельных кровотечений в сравнении с варфарином в том числе у пациентов с ФП пожилого возраста\* с нарушением функции почек<sup>1</sup>**



**Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации<sup>2-4</sup>**



**Только Ксарелто® продемонстрировал значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ<sup>5</sup>**

\*Результаты представлены для подгруппы пациентов с умеренным нарушением функции почек в исследовании ROCKET AF, средний возраст в которой составил 79 лет. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЗ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований приведены в первоисточниках. ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КлКр – клиренс креатинина.

**КСАРЕЛТО®** Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоза билиарной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операция на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (энксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписаксан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства

или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадринефина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, итраконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор<sup>6</sup>, диарея, рвота<sup>6</sup>, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях<sup>6</sup>, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию<sup>6</sup>), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)<sup>6</sup>, лихорадка<sup>6</sup>, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

<sup>6</sup> наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

<sup>7</sup> наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

**Регистрационный номер:** ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018.

**Владелец регистрационного удостоверения и производитель:** Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

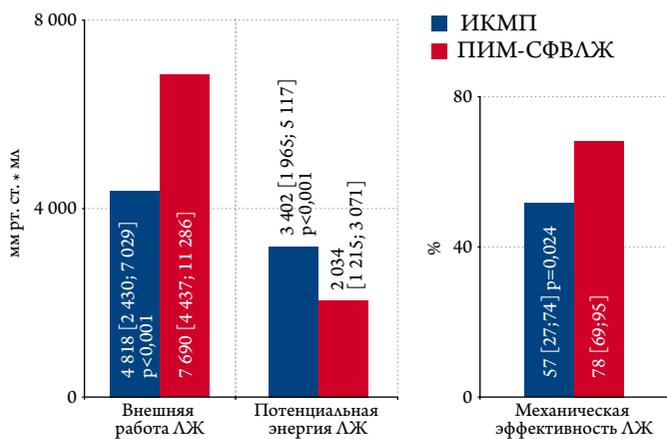
Литература: 1. Fox K.A., et al. Eur Heart J. 2011; 32(19): 2387–94. 2. McHorney C.A., et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. 4. Kirchhof P., et al. Journal of the American College of Cardiology Jul 2018; 72 (2): 141–153. 5. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592.

Таблица 3. Показатели уровней NT-proBNP и MR-proADM в исследуемых группах

Показатель/Группа	Контроль, n=50	ПИМ-СФВЛЖ, n=110	ИКМП, n=130
NT-proBNP, пг/мл	67 [49; 91]	246 [118; 430], $p_1 < 0,001$	779 [473; 2193], $p_1 < 0,001$ , $p_2 < 0,001$
MR-proADM, нмоль/л	0,49 [0,18; 0,58]	0,89 [0,51; 1,35], $p_1 = 0,017$	1,72 [1,56; 1,98], $p_1 < 0,001$ , $p_2 < 0,001$

$p_1$  – уровень статистической значимости различий с группой контроля,  
 $p_2$  – уровень статистической значимости различий с группой больных с ПИМ-СФВЛЖ.

Рисунок 1. Показатели эффективности работы левого желудочка в группах больных ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ



$p$  – уровень статистической значимости различий с группой больных с перенесенным инфарктом миокарда (ПИМ) и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СФВЛЖ).

нии и дали осознанное письменное согласие на добровольное участие в нем.

## Результаты

Проведенное исследование показало, что в группе контроля медиана и интерпроцентильные размахи индекса EA/ELV составили 0,64 [0,56; 1,02], что согласуется с референсными значениями, представленными в литературе [28]. Показано, что при индексе EA/ELV от 0,5 до 1,2 характеристики сердца и артерий строго соответствуют друг другу, что обеспечивает максимальную мощность и эффективность сокращения сердечной мышцы.

Как показывают приведенные в таблице 2 данные, индекс EA/ELV в группе больных ИКМП был выше, чем в группе контроля и в группе больных ПИМ-СФВЛЖ, что говорит о нарушении эффективного взаимодействия между ЛЖ и артериальной системой при ИКМП. При этом повышение индекса EA/ELV у больных с ИКМП было, в основном, обусловлено снижением ELV, который был ниже, чем в группе контроля, а не увеличением EA, который незначительно, но достоверно отличался от показателей в контрольной группе. Это означает, что при ИКМП происходят более выраженные изменения свойств ЛЖ по сравнению с характеристиками артериальной системы.

В группе больных ПИМ-СФВЛЖ индекс EA/ELV составил 0,78 [0,55; 1,07], что говорит об оптимальном сопряжении между работой ЛЖ и артериальной системой в этой группе. При этом показатели EA и ELV были выше, чем в группе контроля и в группе больных ИКМП. То есть у данной группы пациентов согласованно повышалась ригидность и ЛЖ, и артериальной системы, иными словами, более жесткая камера сердца взаимодействовала с более жесткой артериальной системой. Следовательно, параллельное повышение показателей EA и ELV в группе больных ПИМ-СФВЛЖ обеспечивает сохранение индекса EA/ELV в пределах оптимальных значений.

Параметры, характеризующие энергетику ЛЖ, в исследуемых группах представлены на рисунке 1. В группе больных ИКМП показатель внешней работы ЛЖ был ниже, чем у пациентов с ПИМ-СФВЛЖ. Показатель потенциальной энергии, накопленной в стенке ЛЖ к концу систолы, в группе больных ИКМП был выше, чем у больных ПИМ-СФВЛЖ. При этом показатели полезной работы ЛЖ, то есть его механической эффективности, в группе больных ИКМП был ниже, чем в группе больных ПИМ-СФВЛЖ (все описанные различия достоверны).

Таким образом, резко сниженные показатели энергетики ЛЖ в группе больных ИКМП ассоциированы со снижением насосной функции ЛЖ, в то время как при ПИМ-СФВЛЖ высокие показатели энергетики ЛЖ ассоциируются с хорошей ударной работой ЛЖ. Кроме того, в обеих группах выявлена обратная связь индекса ЛЖАВ с ФВ ЛЖ в обеих группах ( $r = -0,79$ ,  $p = 0,013$  при ПИМ-СФВЛЖ и  $r = -0,86$ ,  $p = 0,004$  при ИКМП).

Далее мы произвели оценку уровней MR-proADM и NT-proBNP в исследуемых группах.

Как показывают приведенные в таблице 3 данные, значение медианы уровня NT-proBNP в группе контроля составило 69,9 пг/мл при интерпроцентильных размахах [48,9; 91] пг/мл, что совпадает с референсными значениями, представленными в литературе [25]. В группах пациентов с ИКМП и ПИМ-СФВЛЖ уровни NT-proBNP в плазме крови были выше, чем в группе контроля. У пациентов с ИКМП уровень NT-proBNP был выше, чем у пациентов с ПИМ-СФВЛЖ.

**Таблица 4.** Результаты корреляционного анализа показателей левожелудочково-артериального взаимодействия с уровнями MR-proADM и NT – proBNP в исследуемых группах

Показатель	ПИМ-СФВЛЖ		ИКМП	
	NT-proBNP	MR-proADM	NT-proBNP	MR-proADM
EA	r=0,11, p=0,319	r=0,51, p=0,036	r=0,09, p=0,524	r=0,57, p=0,029
ELV	r=0,39, p=0,043	r=0,34, p=0,207	r=-0,74, p<0,001	r=-0,36, p=0,138
Индекс EA/ELV	r=-0,38, p=0,037	r=-0,52, p=0,024	r=0,78, p<0,001	r=0,67, p=0,006

r – коэффициент корреляции, p – уровень статистической значимости коэффициента корреляции.

Сравнение уровней MR-proADM в исследуемых группах показало, что как в группе ПИМ-СФВЛЖ, так и в группе ИКМП изучаемый показатель превышал значения в контрольной группе. При этом в группе пациентов ИКМП уровень MR-proADM был выше, чем в группе ПИМ-СФВЛЖ.

Для выявления возможных взаимосвязей изучаемых биомаркеров с параметрами ЛЖАВ мы провели корреляционный анализ Спирмена.

Как показывают приведенные в таблице 4 данные, индекс EA/ELV, отражающий эффективность взаимодействия между ЛЖ и артериальной системой, был достоверно связан как с уровнем NT-proBNP, так и с уровнем MR-proADM в обеих группах, что говорит об ассоциации изменения NT-proBNP и MR-proADM с нарушением ЛЖАВ и их высокой диагностической значимости.

Вместе с тем, как в группе ИКМП, так и в группе ПИМ-СФВЛЖ были выявлены статистически значимые, но разные по силе и направленности связи между показателем ELV и уровнем NT-proBNP, еще раз демонстрирующие ассоциацию повышения секреции NT-proBNP с дисфункцией миокарда. Доказано, что повышение напряжения миокарда при объемной перегрузке и/или увеличении давления в желудочках сердца является стимулом для выброса данного гормона. Значимых связей между показателем EA и уровнем NT-proBNP как в группе больных ИКМП, так и в группе больных ПИМ-СФВЛЖ выявить не удалось.

В то же время выявлены статистически значимые взаимосвязи между показателем EA и уровнем MR-proADM как в группе ИКМП, так и в группе ПИМ-СФВЛЖ. Данные взаимосвязи указывают на роль MR-proADM как вазоактивного агента, выделение которого ассоциировано с изменением структурно-функциональных характеристик артериального русла. Статистически значимых взаимосвязей между уровнем MR-proADM и показателем ELV в обеих исследуемых группах выявлено не было.

## Обсуждение

Исследование показало, что у больных ПИМ-СФВЛЖ в условиях сочетанного повышения жесткости ЛЖ

и артериальной системы, о чем свидетельствует повышение артериального и желудочкового эластансов, сердечно-сосудистая система в целом справляется с возложенными на нее природой функциями. При этом оценка энергетических параметров ЛЖ продемонстрировала, что максимизация внешней работы у данной категории больных происходит за счет роста механической эффективности ЛЖ. Тем не менее следует отметить, что достигнутая «оптимальность» у ригидной сердечно-сосудистой системы сохраняется лишь в покое, так как доказано, что при физической нагрузке происходит снижение общего (систолического и диастолического) резерва, включая коронарный кровоток, а также ухудшается переносимость аэробных нагрузок [12, 18]. Сходные тенденции изменения ЛЖАВ выявлены другими исследователями у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ при АГ, СД и ожирении, для которых характерно ремоделирование ЛЖ за счет миокардиальной гипертрофии и увеличения количества коллагена во внеклеточном матриксе, что и определяет рост ригидности [10, 13, 17].

Особенностью пациентов с ИКМП является асинхронное изменение параметров, определяющих эффективность ЛЖАВ. ELV составляет около половины EA, что сопряжено с повышением потенциальной энергии ЛЖ и снижением эффективности его работы. При этом снижение ригидности ЛЖ обусловлено изменением свойств кардиомиоцитов и реструктуризацией внеклеточного матрикса с преобладанием в нем коллагенолитических процессов на фоне его фиброобразования [29].

Таким образом, разнонаправленное изменение индекса EA/ELV в исследуемых группах сопровождается разнонаправленным изменением показателя ELV, отражающего рост ригидности ЛЖ при ПИМ-СФВЛЖ и ее снижение при ИКМП, что обусловлено особенностями гистохимической перестройки ткани миокарда. При этом тенденция роста показателей EA была выявлена в обеих группах, и, с одной стороны, определяется возрастом пациентов, так как многочисленные исследования показали градиентное повышение ригидности артерий по мере старения, а с другой – факторами сердечно-сосудистого риска (АГ, СД, гиперхолестеринемия, курение и др.) [10, 12, 30].

Гемодинамическое значение выявленных изменений параметров ЛЖАВ заключается в том, что, во-первых, при увеличении сосудистой жесткости происходит снижение диастолического давления, напрямую приводящее к снижению миокардиальной перфузии. Во-вторых, известно, что в норме около 75% коронарного кровотока происходит в диастолу при практически полном отсутствии контрпульсации, а при повышении ригидности ЛЖ происходит перераспределение коронарного кровотока до 50% во время систолы. В-третьих, при дилатации и дисфункции ЛЖ в условиях снижения систолического давления указанные механизмы еще более значимо будут усугублять перфузионные нарушения миокарда. Все это стимулирует и поддерживает процессы структурно-функциональной перестройки сердечно-сосудистой системы, тем самым замыкая «порочный круг» и определяя клиническое течение заболевания [12].

Для повышения диагностической и прогностической точности клинических показателей в качестве дополнительных, помимо инструментальных, все чаще используются биохимические маркеры. Это обусловлено широким внедрением в клиническую практику новых диагностических тест-систем. Современные биомаркеры используются при ССЗ, как индикаторы наличия/отсутствия патологии, с дифференциально-диагностической целью, а также для мониторинга эффективности терапии, прогноза развития осложнений и исхода заболевания [19]. Особое значение в настоящее время уделяется поиску и уточнению клинической значимости маркеров дисфункции миокарда. Так, в последние годы в литературе представлены убедительные доказательства надежности использования натрийуретического пептида типа В и его предшественника с этой целью [31]. Тем не менее вопросы его взаимосвязи с показателями ЛЖАВ недостаточно изучены.

В нашей работе в обеих группах было выявлено статистически значимое повышение уровня NT-proBNP, наличие взаимосвязи с индексом EA/ELV и показателем ELV, причем сила связи при ИКМП была выше. Это можно объяснить тем, что NT-proBNP синтезируется кардиомиоцитами желудочков и основным стимулом его секреции служит повышение миокардиального напряжения, вентрикулярного объема и давления, которые более выражены при ИКМП. Установленные связи еще раз доказывают сопряженность процессов дисфункции миокарда с нарушением ЛЖАВ и говорят о высокой самостоятельной диагностической ценности каждого из них. Подобные статистически значимые связи уровня NT-proBNP со значениями миокардиально-артериальной жесткости установлены в исследованиях Antonini – Canterini F. с соавт. (2009), Ахметова Р.Е. с соавт. (2013) и Теплякова А. Т. с соавт. (2016) [32–34].

В нашем исследовании зарегистрированы повышенные уровни MR-proADM в обеих группах, другими учеными также установлено, что плазменный уровень ADM увеличен у пациентов с острым ИМ, атеросклеротическим поражением периферических артерий и ХСН. Кроме этого продемонстрировано, что ADM вовлекается в развитие гипертрофии миокарда и регуляцию функции сердца. Тканевая концентрация ADM и экспрессия его матричной рибонуклеиновой кислоты увеличивается у крыс с гипертрофией миокарда и ХСН. Показано, что внутривенная инфузия ADM увеличивала контрактильность миокарда ЛЖ и улучшала релаксацию ЛЖ без увеличения потребности миокарда в кислороде у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ после перенесенного ИМ [20]. Гипоксия и образование цитокинов при ИБС так же, как напряжение сдвига (shear stress) при АГ и ХСН, вызывают секрецию ADM клетками сосудов [21, 22]. Нами в обеих группах выявлены статистически значимые связи уровня MR-proADM с индексом EA/ELV и показателем EA, что демонстрирует его причастие к нарушению ЛЖАВ.

Таким образом, в нашем исследовании в обеих группах индекс EA/ELV, отражающий эффективность взаимодействия между ЛЖ и артериальной системой, значимо коррелировал как с уровнем NT-proBNP, так и с уровнем MR-proADM. При этом в группе больных ПИМ-СФВЛЖ сила взаимосвязи индекса EA/ELV с MR-proADM была больше, чем с NT-proBNP. То есть можно предположить, что в данной группе эффективность ЛЖАВ обеспечивается в большей степени сосудистым компонентом. В группе с ИКМП, напротив, сила взаимосвязи индекса EA/ELV с уровнем NT-proBNP была больше, чем с уровнем MR-proADM, что позволяет говорить о том, что в формировании нарушения ЛЖАВ при ИКМП большее значение имеет снижение сократимости ЛЖ (снижение его ригидности). В то же время выявленная взаимосвязь средней силы между индексом EA/ELV и уровнем MR-proADM в группе ИКМП указывает на роль сосудистого (гемодинамического) компонента в формировании ЛЖАВ, как фактора, балансирующего низкий сердечный выброс снижением сосудистого тонуса, поскольку MR-proADM, как описано выше, обладает вазодилатирующим действием [21].

### **Заключение**

У пациентов с различными хроническими формами ИБС выявлены изменения параметров ЛЖАВ, которые можно описать следующим образом. Пациенты с ИКМП характеризуются снижением ELV на фоне незначительно измененного EA, что приводит к увеличению индекса EA/ELV и отражает снижение функциональных способностей и эффективности работы сердца. А пациенты

с ПИМ-СФВЛЖ характеризуются сопряженным ростом эластансов, что удерживает ЛЖАВ в оптимальном диапазоне и обеспечивает эффективную сердечную работу. Выявленные в исследовании отчетливые различия в показателях индекса EA/ELV и входящих в него эластансов в исследуемых группах позволяют использовать данный показатель в качестве функционального маркера ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

Исследование уровней NT-proBNP и MR-proADM продемонстрировало их повышение в обеих группах,

а корреляционный анализ с параметрами ЛЖАВ позволил выявить статистически значимые связи, что говорит о наличии между ними патогенетической ассоциации. Это позволяет использовать определение их уровней в качестве перспективных биомаркеров нарушения сопряженности между работой сердца и сосудистой системой. Для подтверждения и уточнения полученных нами данных необходимы проспективные исследования.

*Конфликт интересов не заявляется.*

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ministry of Health of Russian Federation. Statistical compilations of the incidence in RF. 2014-2017. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Статистические сборники заболеваемости по РФ. 2014-2017. Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskie-materialy>]
2. Oganov R.G., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. Economic burden of cardiovascular disease in the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(4):4-9. [Russian: Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(4):4-9]
3. Kontsevaya A.V., Drapkina O.M., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Suvorova E.I., Khudyakov M.V. Economic Burden of Cardiovascular Diseases in the Russian Federation in 2016. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14 (2):156-66. [Russian: Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Суворова Е.И., Худяков М.В. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(2):156-66]. DOI: 10.20996/1819-6446-201814-2-156-166
4. Bhatt AS, Ambrosy AP, Velazquez EJ. Adverse Remodeling and Reverse Remodeling After Myocardial Infarction. *Current Cardiology Reports*. 2017;19(8):71. DOI: 10.1007/s11886-017-0876-4
5. Ahmad MI. Biomarkers in Acute Myocardial Infarction. *Journal of Clinical & Experimental Cardiology*. 2012;3(11):222. DOI: 10.4172/2155-9880.1000222
6. Kariz S, Petrovic D. Genetic Markers of Myocardial Infarction. *Journal of Clinical & Experimental Cardiology*. 2012;1(S2):007. DOI: 10.4172/2155-9880.S2-007
7. Romashova A.A. Change of Major Vessels Elastic Properties in Acute Myocardial Infarction. *Journal of New Medical Technologies*. 2013;20(1):72-3. [Russian: Ромашова А. А. Изменение упруго-эластических свойств магистральных сосудов при остром инфаркте миокарда. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013;20(1):72-3]
8. Volkova I.I. Remodeling of the heart and blood vessels in ischemic heart disease. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2010;4:96-8. [Russian: Волкова И.И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2010;4:96-8]
9. Mikhaylov G.V., Orlova Ya.A., Ageev F.T. Cardiovascular coupling: clinical value, assessment methods and features of drug treatment. *Russian Heart Failure Journal*. 2012;13(2):111-7. [Russian: Михайлов Г. В., Орлова Я. А., Агеев Ф. Т. Сердечно-сосудистое сопряжение: клиническое значение, методы оценки и возможности медикаментозной коррекции. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2012;13(2):111-7]
10. Dikur O.N., Poltavskaja M.G., Giverts I.Yu., Doletskiy A.A., Pesheva O.V., Syrkin A.L. Ventricular-arterial coupling in case of chronic heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2014;7(4):59-68. [Russian: Дикур О.Н., Полтавская М.Г., Гивертц И.Ю., Долецкий А.А., Пешева О.В., Сыркин А.А. Желудочно-артериальное сопряжение при хронической сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014;7(4):59-68]
11. Ovchinnikov A. G., Vitsenya M. V., Kulev B. D., Ageev F. T. Cardiovascular coupling in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Russian Heart Failure Journal*. 2014;15 (3):189-201. [Russian: Овчинников А. Г., Виценя М. В., Кулев Б. Д., Агеев Ф. Т. Сердечно-сосудистое сопряжение у больных с сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2014;15(3):189-201]
12. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu. V., Bogomaz A. V. New methods of assessment of subclinical changes in the cardiovascular system in arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12 (3):317-24. [Russian: Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Богомаз А. В. Новые методы оценки субклинических изменений сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(3):317-24]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-317-324
13. Ky B, French B, May Khan A, Plappert T, Wang A, Chirinos JA et al. Ventricular-Arterial Coupling, Remodeling, and Prognosis in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(13):1165-72. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.085
14. Chirinos JA. Ventricular-arterial coupling: Invasive and non-invasive assessment. *Artery Research*. 2013;7(1):2-14. DOI: 10.1016/j.artres.2012.12.002
15. Kobalava Zh. D., Kotovskaya Yu. V., Villevalde S. V., Akhmetov R. E., Goncharov I. S., Amirbegishvili I. N. Ventricular-vascular interaction: the role of hypertension and the impact in systolic heart failure and in heart failure with preserved ejection fraction. *Arterial Hypertension*. 2013;19 (5):405-18. [Russian: Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Виллевальде С. В., Ахметов Р. Е., Гончаров И. С., Амирбегшвили И. М. Желудочно-артериальное взаимодействие: влияние артериальной гипертензии и роль в патогенезе сердечной недостаточности со сниженной и сохранной фракцией выброса. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(5):405-18]. DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-5-405-418
16. Guarracino F, Baldassarri R, Pinsky MR. Ventriculo-arterial decoupling in acutely altered hemodynamic states. *Critical Care*. 2013;17(2):213-20. DOI: 10.1186/cc12522
17. Makhamat Y.K., Medvedev D.A., Efimova V.P., Safarova A.F., Kobalava Zh.D. Morphofunctional Features of the Left Ventricle and Arterial-Ventricular Coupling in Young People with Type 1 DM. *Difficult patient*. 2017;15 (4-5):12-7. [Russian: Махамат Й.К., Медведев Д.А., Ефимова В.П., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж. Д. Морфофункциональные особенности левого желудочка и левожелудочно-артериальное взаимодействие

- у молодых людей с сахарным диабетом 1 типа. Трудный пациент. 2017;15(4-5):12-7]
18. Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1983;245(5):H773–80. DOI: 10.1152/ajpheart.1983.245.5.H773
  19. Ostrovsky O.V., Tkacheva V.V., Ostrovskaya V.O. Laboratory markers of myocardial damage in cardiological practice. *Polyclinic. Special Issue Laboratory*. 2013;2:31–6. [Russian: Островский О.В., Ткачева В.В., Островская В.О. Лабораторные маркеры повреждения миокарда в кардиологической практике. Поликлиника. Спецвыпуск Лаборатория. 2013;2:31-6. Доступно на: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201302\\_LAB/31-36.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201302_LAB/31-36.pdf)]
  20. Kozlov I. A., Kharlamova I. E. Natriuretic Peptides: Biochemistry, Physiology, Clinical Implication. *General Reanimatology*. 2009;5(1):89–97. [Russian: Козлов И.А., Харламова И.Е. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология и клиническое значение. Общая реаниматология. 2009;5(1):89-97]
  21. Yanagawa B, Nagaya N. Adrenomedullin: molecular mechanisms and its role in cardiac disease. *Amino Acids*. 2007;32(1):157–64. DOI: 10.1007/s00726-005-0279-5
  22. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kangawa K, Nakao K. Adrenomedullin in cardiovascular disease: a useful biomarker, its pathological roles and therapeutic application. *Current Protein & Peptide Science*. 2013;14(4):256–67. PMID: 23745694
  23. Liskova Yu.V., Stolbova M.V., Stadnikov A.A. Neuroendocrine markers of chronic heart failure: implications for diagnosis and prognosis. *Modern problems of science and education*. 2015;5:319. [Russian: Лискова Ю.В., Столбова М.В., Стадников А.А. Нейроэндокринные маркеры хронической сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования. Современные проблемы науки и образования. 2015;5:319]
  24. Карпов Ю.А., Kukharchuk V.V., Lyakishev A.A., Lupanov V.P., Panchenko E.P., Komarov A.L. et al. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015;10(3):3–33. [Russian: Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Кардиологический вестник. 2015;10(3):3–33]
  25. Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Arutiunov G. P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3–40. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3–40]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
  26. Kosarev M.M., Obrezan A.G., Strel'nikov A.A. Clinical, laboratory and instrumental diagnostic markers of CHF. *Russian Heart Failure Journal*. 2010;11(3):177–84. [Russian: Косарев М.М., Обрезан А.Г., Стрельников А.А. Клинические и лабораторно-инструментальные маркеры диагностики ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2010;11(3):177-84]
  27. Suga H. Cardiac mechanics and energetics--from Emax to PVA. *Frontiers of Medical and Biological Engineering: The International Journal of the Japan Society of Medical Electronics and Biological Engineering*. 1990;2(1):3–22. PMID: 2271404
  28. Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2008;105(4):1342–51. DOI: 10.1152/jappphysiol.90600.2008
  29. Myasoedova E.I., Polunina O.S., Sevostyanova I.V., Voronina L.P. Indicators of serum markers of myocardial fibrosis in ischemic cardiomyopathy. *Trans-Baikal medical Bulletin*. 2016;2:1–4. [Russian: Мясоедова Е.И., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П. Показатели сывороточных маркеров фиброза миокарда при ишемической кардиомиопатией. Забайкальский медицинский вестник. 2016;2:1-4]
  30. Kazyzayeva A.S., Koblov A.G., Sharlaeva E.A., Sokolova G.G., Vorobyeva E.N. Role of Risk Factors of Cardiovascular Diseases in Pathology Development. *Izvestiya of Altai State University Journal*. 2012;3–2(75):28–30. [Russian: Казызаева А.С., Коблов А.Г., Шарлаева Е.А., Соколова Г.Г., Воробьева Е.Н. Роль факторов сердечно-сосудистого риска в развитии патологии. Известия Алтайского государственного университета. 2012;3-2(75):28-30]
  31. Benevolenskiy D.S. Natriuretic peptide type B – “Viceroy” among cardiac markers. *Guide head CDL*. 2014;9:25–8. [Russian: Беневоленский Д.С. Натрийуретический пептид типа В – «вице-король» среди кардиомаркеров. Справочник заведующего КДЛ. 2014;9:25-8]
  32. Antonini-Canterin F, Carerj S, Di Bello V, Di Salvo G, La Carrubba S, Vriz O et al. Arterial stiffness and ventricular stiffness: a couple of diseases or a coupling disease? A review from the cardiologist's point of view. *European Journal of Echocardiography*. 2009;10(1):36–43. DOI: 10.1093/ejehocard/jen236
  33. Akhmetov RE, Villevalde SV, Safarova AF, Moiseev VS. Ventricular-arterial coupling is associated with NT-proBNP in stable patients with heart failure and reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2013;1(15):323
  34. Teplyakov A. T., Pyshnikova E. Yu., Andriyanova A. V., Kalyuzhin V. V., Suslova T. E., Nikonova E. N. et al. Myocardial and Arterial Stiffness – Important Determinant of NT-ProBNP at Development of Heart Failure in Survivors of Myocardial Infarction. *Kardiologija*. 2016;56(4):42–8. [Russian: Тепляков А.Т., Пушникова Е.Ю., Андриянова А.В., Калюжин В.В., Суслова Т.Е., Никонова Е.Н. и др. Миокардиальная и артериальная жесткость – важная детерминанта экспрессии N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при развитии сердечной недостаточности пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Кардиология. 2016;56(4):42-8]. DOI: 10.18565/cardio.2016.4.42-48

Статья поступила 03.09.18 (Received 03.09.18)