

Бета-адренореактивность эритроцитов и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

Гарганеева А. А., Александренко В. А., Кужелева Е. А., Реброва Т. Ю.

Цель. Выявление ассоциации бета-адренореактивности эритроцитов с прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).**Материал и методы.** Проведен анализ бета-адренореактивности по изменению осморезистентности эритроцитов под влиянием адреноблокатора у 50 пациентов с ХСН через 6 мес. после перенесенного ИМ для определения уровня активности симпато-адреналовой системы.**Результаты.** На основании проведенного исследования была установлена частота прогрессирования ХСН в виде увеличения функционального класса (ФК) ХСН после индексного ИМ, которая в анализируемой когорте составила 26% (n=13). Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования ХСН в постинфарктном периоде.При определении бета-адренореактивности было выявлено, что у пациентов с прогрессирующей ХСН уровень показателя β -АРМ составил 58,8 (50,9;78,0) усл. ед., что значительно превышало аналогичный показатель у пациентов со стабильным течением заболевания (46,8 (38,0;66,3) усл. ед., $p=0,025$). Был проведен ROC-анализ, позволивший установить уровень показателя β -АРМ $\geq 49,53$ усл. ед. "точкой отсечения", которую можно рассматривать в качестве маркера прогрессирования ХСН у пациентов, перенесших ИМ, при чувствительности — 92,3% и специфичности — 62,2%. Данный уровень β -АРМ ассоциирован более чем с пятикратным увеличением риска прогрессирования ХСН у пациентов, перенесших ИМ (ОШ 5,48; 95% ДИ 1,28-23,37; $p=0,024$).**Заключение.** У больных ХСН, перенесших ИМ, наблюдается снижение адренореактивности мембран эритроцитов, что отражается увеличением показателя β -АРМ выше условной принятой нормы в 20 усл. ед. При этом, при прогрессирующей ХСН β -АРМ значительно увеличивается по сравнению со стабильным течением заболевания. Установлена "точка отсечения" показателя β -АРМ $\geq 49,53$ усл. ед., которая позволяет предсказывать прогрессирование ХСН с высокой чувствительностью и специфичностью.**Ключевые слова:** адренореактивность, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, симпато-адреналовая система.**Отношения и деятельность:** нет.

Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Гарганеева А. А. — д.м.н., профессор, зав. отделением патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-9488-6900, Александренко В. А. — м.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-6717-5898, Кужелева Е. А. — к.м.н., н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-8070-2234, Реброва Т. Ю.* — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0003-3667-9599.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
v.a.alexandrenko@mail.ru β -АРМ — показатель адренореактивности эритроцитов, EQ-5D-3L — европейский опросник оценки качества жизни, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, САС — симпато-адреналовая система, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния больного хронической сердечной недостаточностью.**Рукопись получена** 04.07.2019**Рецензия получена** 01.08.2019**Принята к публикации** 06.08.2019**Для цитирования:** Гарганеева А. А., Александренко В. А., Кужелева Е. А., Реброва Т. Ю. Бета-адренореактивность эритроцитов и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3407
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3407**Beta-adrenergic reactivity of erythrocytes and the progression of heart failure in patients after myocardial infarction**

Garganeeva A. A., Aleksandrenko V. A., Kuzheleva E. A., Rebrova T. Yu.

Aim. To identify the associations between beta-adrenergic reactivity of erythrocytes and the progression of heart failure (HF) in patients after myocardial infarction (MI).**Material and methods.** The study included 50 patients with HF and history of MI 6 months ago. To determine the level of sympathoadrenal system activity, we analyzed beta-adrenergic reactivity by changing the osmotic resistance of erythrocytes by use of adrenoceptor blocking agent.**Results.** The frequency of HF progression after index MI was 26% (n=13). All patients were divided into 2 groups depending on the presence/absence of HF progression in the postinfarction period.When determining beta-adrenergic reactivity, it was found that patients with HF progression compared with patients without it had the higher level of beta-adrenergic reactivity of membrane (β -ARM) of erythrocytes: 58,8 (50,9; 78,0) CU and 46,8 (38,0; 66,3) CU, $p=0,025$. A ROC analysis made it possible to establish the β -ARM level $\geq 49,53$ CU a cut-off point, which can be considered as a marker of HF progression in patients after MI (sensitivity 92,3%, specificity 62,2%). This level of β -ARM isassociated with a more than five-fold increase of HF progression risk in patients after MI (OR 5,48; 95% CI 1,28-23,37; $p=0,024$).**Conclusion.** In patients with HF and MI history, there is a decrease in the adrenergic reactivity of erythrocyte cell membrane, which is reflected by an increase of β -ARM above normal range of 20 CU. At the same time, β -ARM in patients with HF progression compared with patients without it is significantly increased. Established cut-off point of β -ARM ($\geq 49,53$ CU) allows predicting the HF progression with high sensitivity and specificity.**Key words:** adrenergic reactivity, heart failure, myocardial infarction, sympathoadrenal system.**Relationships and Activities:** not.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Garganeeva A. A. ORCID: 0000-0002-9488-6900, Aleksandrenko V. A. ORCID: 0000-0002-6717-5898, Kuzheleva E. A. ORCID: 0000-0002-8070-2234, Rebrova T. Yu. ORCID: 0000-0003-3667-9599.

For citation: Garganeeva A. A., Aleksandrenko V. A., Kuzheleva E. A., Rebrova T. Yu. Beta-adrenergic reactivity of erythrocytes and the progression of heart failure in patients after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3407 doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3407

Received: 16.12.2019 **Revision Received:** 21.12.2019 **Accepted:** 25.12.2019

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важнейшей медицинской и социально-экономической проблемой, актуальность которой набирает силу с возрастом [1, 2]. Наблюдение за репрезентативной выборкой Европейской части Российской Федерации (по данным исследования ЭПОХА-ХСН) выявило значительное увеличение числа больных ХСН за последние 16 лет с 4,9 до 8,5%, а число пациентов с тяжелой ХСН III-IV функционального класса (ФК) увеличилось с 1,8 до 3,1% [1]. По данным зарубежных исследований частота встречаемости ХСН в популяции составляет 2-3%, увеличиваясь с возрастом до 7% [3].

Одной из основных причин развития ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС). При этом ИБС, в т.ч. инфаркт миокарда (ИМ), определяется у 60-70% больных ХСН [1, 4]. Важным аспектом является изучение отдаленного прогноза пациентов, перенесших ИМ, особенно, в эпоху обновления арсенала используемых диагностических и лечебных подходов к ведению пациентов с острой коронарной патологией [5].

В патогенезе ХСН и ИМ важную роль играет активация симпато-адреналовой системы (САС) [6-8]. Гиперсимпатикотония вносит весомый вклад в патогенез ХСН и оказывает существенное влияние на течение и прогноз заболевания [6, 9, 10]. По данным научных исследований, в крови пациентов с сердечной недостаточностью, особенно, на поздних стадиях, наблюдаются высокие концентрации норадреналина [9].

В начале текущего столетия Стрюк Р. И. и Длуской И. Г. был разработан оригинальный метод исследования функционального состояния САС, основанный на оценке степени десенситизации адренорецепторов к длительно или регулярно появляющемуся воздействию высоких концентраций катехоламинов, т.е. оценка деструктурирующего влияния катехоламинов на мембранные структуры клеток — экспресс-метод определения адренореактивности [11]. Ингибирование осмозиса эритроцитов зависит от количества функционально активных β -адренорецепторов на поверхности клеток и указывает на их адренореактивность [11]. В последние десятилетия экспериментальными исследованиями установлено, что эритроциты, демонстрируя общие закономерности изменений мембранных и клеточных структур под действием катехоламинов, могут отражать системные проявления активности САС [12].

В условиях длительной выраженной стимуляции катехоламинами снижается количество адренорецепторов на мембране эритроцитов и меняется их функциональное состояние, как проявление общебиологического явления десенситизации клеточной мембраны [13]. Данный факт является отражением единого принципа работы нейроэндокринной системы — принципа “обратной связи”, демонстрирующего обратную зависимость между уровнем катехоламинов в крови и количеством рецепторов к ним на мембранах клеток. Соответственно, при увеличении в крови медиаторов САС, происходит десенситизация адренорецепторов клеточных мембран эритроцитов, и значения показателя адренореактивности эритроцитов (β -АРМ) (числового показателя адренореактивности) увеличиваются, тогда как фактическая адренореактивность организма снижается и, наоборот, при снижении концентрации медиаторов, значения β -АРМ уменьшаются, а адренореактивность увеличивается [11]. Таким образом, изучение функционального состояния β -адренорецепторов по определению величины β -АРМ при заболеваниях сердечно-сосудистой системы представляет собой актуальное направление, нацеленное на процессы ранней диагностики и прогнозирования, а также, благодаря доступности метода, обладающее значительными перспективами трансляции полученных данных в рутинную клиническую практику.

В настоящее время в нашей стране мало работ, посвященных проблеме изучения функционального состояния САС с применением метода оценки бета-адренореактивности эритроцитов при ХСН, и практически отсутствуют исследования по оценке адренореактивности при ХСН на фоне перенесенного ИМ. В связи с этим, целью настоящего исследования явилось выявление ассоциации бета-адренореактивности эритроцитов с прогрессированием ХСН у пациентов, перенесших ИМ.

Материал и методы

В исследование включено 50 пациентов (80% из них мужчины) через 6 мес. после перенесенного ИМ, имеющих ХСН I-III ФК согласно классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA, 1964). Наличие тиреотоксикоза, онкологических заболеваний, психических расстройств, аутоиммунных заболеваний, терминальной почечной и печеночной недостаточности, острых или обострения хронических инфекционных заболеваний, деком-

пенсации сахарного диабета, клапанных пороков сердца, а также ХСН IV ФК (по NYHA) являлось критерием исключения пациентов из исследования.

Сбор первичной информации об особенностях клинического течения острого периода ИМ производился на основании карт первичной регистрации информационно-аналитической системы “Регистр острого инфаркта миокарда” Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (НИИ кардиологии ТНИМЦ). Также в ходе исследования анализировались амбулаторные карты пациентов, истории болезни и выписки из них.

Средний возраст больных на момент включения в исследование составил $57,0 \pm 11,5$ лет в мужской когорте ($n=40$) и $72,1 \pm 10,2$ года — в женской ($n=10$), таким образом, мужчины были значительно моложе женщин ($p < 0,001$, $t = -3,79$). Диагноз ХСН выставлялся в соответствии с Российскими и Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению сердечной недостаточности [1, 2]. Клиническое состояние пациентов, помимо определения ФК ХСН, оценивалось с помощью Шкалы оценки клинического состояния больных ХСН (ШОКС, в модификации В. Ю. Мареева). Кроме этого, анализировалось качество жизни пациентов на основании Европейского опросника оценки качества жизни — EQ-5D-3L, а также терапия, принимаемая пациентами на момент включения в исследование.

Всем пациентам на момент включения в исследование с целью определения активности САС проводился анализ бета-адренореактивности по изменению осморезистентности эритроцитов под влиянием адреноблокатора с использованием набора реагентов БЕТА-АРМ АГАТ. Данный метод основан на факте торможения гемолиза эритроцитов в присутствии β -адреноблокатора. Эритроциты человека подвергаются гемолизу, степень которого определяется по величине оптической плотности надосадочной жидкости. В опытную пробу добавляют раствор β -адреноблокатора, который связывается с β -рецепторами клеточной мембраны, снижая степень гемолиза. Величину оптической плотности надосадочной жидкости опытной пробы выражают в процентах от величины оптической плотности контрольной пробы. Единицы процентов принимают за условные единицы (усл. ед.) показателя β -АРМ. За норму в исследовании были приняты установленные авторами данного экспресс-метода Стрюк Р. И. и Длуской И. Г. (2003) границы величины β -АРМ от 2 до 20 усл. ед. Величина β -АРМ > 20 усл. ед. указывала на сниженную адренореактивность, отражающую уменьшение количества адренорецепторов на мембране эритроцитов.

Включенные в исследование пациенты наблюдались в течение 6 мес., по истечении которых прово-

дился анализ конечной точки (прогрессирование ХСН). Прогрессирование сердечной недостаточности оценивалось на основании увеличения ФК ХСН.

Работа выполнялась в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, и была одобрена локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Статистическая обработка полученных в исследовании данных проводилась с помощью программ Statistica 10 и демо-версии SPSS 20.0. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин n (%). Анализ номинальных данных выполнялся с использованием критерия χ^2 Пирсона и двустороннего точного теста Фишера в случае, если ожидаемое значение признака хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было < 5 . Анализ количественных данных на соответствие нормальному закону распределения проводился с использованием критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные, соответствующие нормальному закону распределения, представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Критерий Стьюдента использовался в случае нормального распределения изучаемых величин и равенстве дисперсий. Количественные данные, не соответствующие нормальному закону распределения, представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, $Me(Q25;75)$. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках в случае распределения, отличного от нормального, использовался U -критерий Манна-Уитни. ROC-анализ с построением характеристической кривой и расчетом AUC (площади под кривой), а также расчет отношения шансов (ОШ) производился для определения и характеристики ассоциаций между изучаемыми факторами. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (p — достигнутый уровень значимости).

Результаты

Согласно критериям включения, все пациенты, перенесшие ИМ и включенные в исследование, имели ХСН. В структуре ХСН распределение пациентов в зависимости от ФК выглядело следующим образом: ФК I — 23 пациента (46%), ФК II — 19 пациентов (38%), ФК III — 8 пациентов (16%).

При анализе перенесенного ИМ было выявлено, что у подавляющего большинства пациентов диагностировался ИМ с зубцом Q (72%, $n=36$) и ИМ с подъемом сегмента ST (88%, $n=44$). В основном индексный ИМ характеризовался типичной клинической картиной (94%, $n=47$). В 62% случаев ($n=31$) имело место осложненное течение заболевания. При этом почти каждый второй пациент (42%, $n=21$) на момент

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика групп пациентов, перенесших ИМ, в зависимости от характера течения ХСН

| Показатель | Группа 1 (прогрессирование ХСН -) n=37 | Группа 2 (прогрессирование ХСН +) n=13 | p-value |
|--|--|--|---------|
| Возраст, Ме (Q25;Q75), годы | 59,0 (48,5;63,5) | 70,0 (49,0;78,0) | 0,093 |
| Муж/Жен, n (%) | 29 (78,4)/8 (21,6) | 11 (84,6)/2 (15,4) | 0,99 |
| Оценка по ШОКС, Ме (Q25;Q75), баллы | 2,0 (2,0;4,0) | 5,0 (3,0;7,0) | 0,006 |
| Оценка по EQ-5D-3L, Ме (Q25;Q75), баллы | 3,0 (2,0;4,0) | 4,0 (3,0;5,0) | 0,134 |
| Курение в анамнезе, n (%) | 9 (24,3) | 3 (23,1) | 0,99 |
| Характеристика перенесенного ИМ: | | | |
| ИМ с зубцом Q, n (%) | 28 (75,6) | 8 (61,5) | 0,462 |
| ИМ с подъемом ST, n (%) | 34 (91,9) | 10 (76,9) | 0,257 |
| Осложненное течение, n (%) | 25 (67,6) | 6 (46,2) | 0,171 |
| Данные коронароангиографии на момент ИМ: | | | |
| Стеноз \geq 50% в одной КА, n (%) | 3 (8,1) | 4 (30,8) | 0,065 |
| Многососудистое поражение (стеноз \geq 50% в двух и более КА), n (%) | 29 (78,4) | 7 (53,8) | 0,149 |
| Данные ЭхоКГ на момент ИМ: | | | |
| ФВ ЛЖ, Ме (Q25;Q75), % | 58,0 (51,3;63,0) | 56,0 (44,5;61,5) | 0,256 |
| ИММ ЛЖ, Ме (Q25;Q75), мм | 98,0 (89,8;115,0) | 112,5 (99,8;119,5) | 0,043 |
| Конечный систолический объем, Ме (Q25;Q75), мл | 45,0 (35,0;60,8) | 53,0 (43,5;81,0) | 0,123 |
| Конечный диастолический объем, Ме (Q25;Q75), мл | 110,5 (87,5;125,0) | 110,0 (105,0;161,5) | 0,230 |
| E/A, Ме (Q25;Q75), усл. ед. | 0,84 (0,74;1,19) | 0,81 (0,7;1,26) | 0,658 |
| Наличие фоновой патологии: | | | |
| Гипертоническая болезнь, n (%) | 31 (83,8) | 11 (84,6) | 0,99 |
| Ожирение, n (%) | 9 (24,3) | 6 (46,2) | 0,140 |
| Сахарный диабет 2 типа, n (%) | 5 (13,5) | 1 (7,7) | 0,99 |

Сокращения: EQ-5D-3L — европейский опросник оценки качества жизни, ИМ — инфаркт миокарда, ИММ — индекс массы миокарда, КА — коронарная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния больного ХСН, ЭхоКГ — эхокардиография, Ме (Q25;Q75) — медиана и интерквартильный размах, p-value — достигнутый уровень значимости различий.

Таблица 2

Анализ терапии пациентов по группам на момент включения в исследование

| Показатель | Группа 1 (прогрессирование ХСН -) n=37 | Группа 2 (прогрессирование ХСН +) n=13 | p-value |
|---------------------------------|--|--|---------|
| β -адреноблокаторы, n (%) | 32 (86,5) | 11 (84,6) | 0,99 |
| иАПФ, n (%) | 20 (54,1) | 11 (84,6) | 0,095 |
| БРА, n (%) | 5 (13,5) | 1 (7,7) | 0,99 |
| Диуретики, n (%) | 6 (16,2) | 5 (38,5) | 0,09 |
| АМК, n (%) | 3 (8,1) | 2 (15,4) | 0,595 |

Сокращения: АМК — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, p-value — достигнутый уровень значимости различий.

развития ИМ уже имел в анамнезе ИБС, стаж которой в 24% случаев (n=12) составлял >5 лет.

В 26% (n=13) случаев у пациентов в течение 6-месячного периода наблюдения диагностировалось прогрессирование ХСН. Все пациенты были разделены на 2 группы, в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования ХСН в постинфарктном периоде. В первую группу вошли 37 пациентов со стабильным течением ХСН (группа 1); во вторую

группу — 13 пациентов с прогрессированием ХСН после перенесенного ИМ (группа 2) (табл. 1).

Согласно полученным данным, клиническое состояние, оцениваемое по данным ШОКС, у пациентов второй группы было более тяжелым: количество баллов — 5 (3,0;7,0), что в 2,5 раза превышало аналогичный показатель среди пациентов первой группы (2 (2,0;4,0) балла; $p=0,006$). Вместе с тем, уровень качества жизни существенно не различался

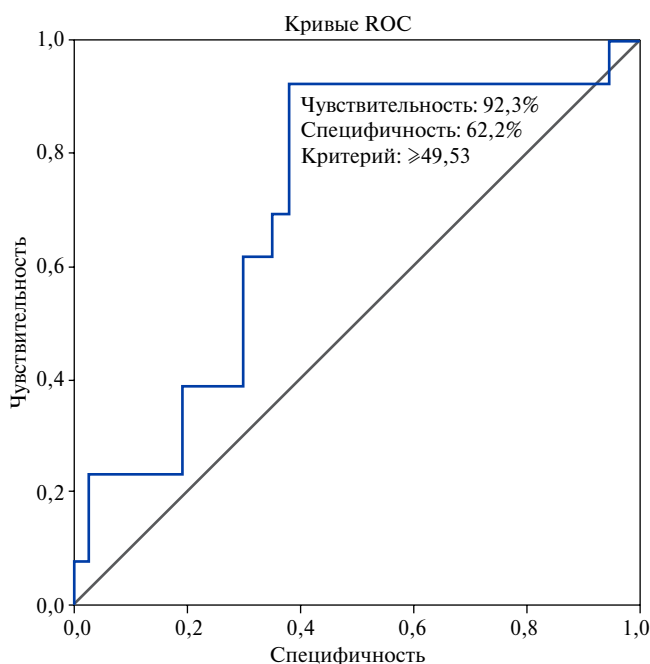


Рис. 1. Чувствительность и специфичность значений концентрации β -АРМ в стратификации риска прогрессирования ХСН у пациентов после перенесенного ИМ (ROC-анализ).

в исследуемых группах ($p=0,1$). Кроме этого, клиническая картина ИМ, развитие осложнений в остром периоде заболевания, степень выраженности коронарного атеросклероза, а также наличие фоновой патологии значимо не различались между группами со стабильным течением сердечной недостаточности и прогрессирующей ХСН ($p>0,05$). По основным показателям структурно-функционального состояния левого желудочка группы также статистически значимо не различались. Вместе с тем, необходимо отметить, что значения индекса массы миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии были несколько выше у пациентов второй группы ($p=0,043$), при этом по наличию гипертрофии левого желудочка группы были сопоставимы.

При анализе терапии на момент включения пациентов в исследование не было выявлено статистически значимых различий по частоте приема тех или иных групп препаратов в исследуемых группах. Так, основные классы лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения ХСН, такие как β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты минералокортикоидных рецепторов назначались одинаково часто в обеих группах при наличии показаний и отсутствии противопоказаний к их применению. Потребность в диуретической терапии была несколько выше в группе больных с прогрессирующей ХСН (16,2% и 38,5%), однако из-за небольшой численности групп, различия статистической значимости не достигали ($p=0,09$) (табл. 2).

Анализ бета-адренореактивности на момент включения пациентов в исследование показал, что у пациентов группы 2 уровень показателя β -АРМ составил 58,8 (50,9;78,0) усл. ед., что значительно превышало аналогичный показатель у пациентов группы 1 (46,8 (38,0;66,3) усл. ед., ($p=0,025$)). Вместе с тем, в обеих исследуемых группах показатель β -АРМ существенно превышал условную принятую норму в 20 усл. ед.

Для выявления ассоциативных связей между уровнем бета-адренореактивности и вероятностью прогрессирования ХСН после перенесенного ИМ, и оценки возможности использования величины β -АРМ для стратификации риска прогрессирования ХСН у пациентов после перенесенного ИМ, был проведен ROC-анализ с определением площади под кривой, которая составила 0,71 при $p=0,025$ (95% доверительный интервал (ДИ) 0,55-0,87). При анализе характеристик ROC-кривой, установлено, что уровень показателя β -АРМ $\geq 49,53$ усл. ед. можно рассматривать в качестве маркера прогрессирования ХСН у пациентов, перенесших ИМ, при чувствительности — 92,3% и специфичности — 62,2%; (рис. 1).

При анализе уровней показателя β -АРМ в исследуемых группах было установлено, что значения β -АРМ $\geq 49,53$ усл. ед. наблюдались в 37,8% случаев ($n=14$) в группе со стабильным течением ХСН, в то время как аналогичные значения показателя β -АРМ в группе пациентов с прогрессирующим ХСН были диагностированы значительно чаще — в 76,9% случаев ($n=10$). Таким образом, используя расчет отношения шансов, было установлено, что уровень β -АРМ $\geq 49,53$ усл. ед. ассоциирован более чем с пятикратным увеличением риска прогрессирования ХСН у пациентов, перенесших ИМ (ОШ 5,48; 95% ДИ 1,28-23,37; $p=0,024$).

Обсуждение

Общее положение о том, что увеличение количества катехоламинов сопровождается десенситизацией адренорецепторов клеточных мембран, многократно подтверждается данными клинических и экспериментальных исследований при различных состояниях. Количество работ по изучению функционального состояния САС при ХСН сравнительно невелико, но результаты данных исследований отражают достоверное превышение средних величин показателя бета-адренореактивности у больных ХСН в сравнении с пациентами без ХСН, а также характерное повышение величины данного показателя у пациентов с более тяжелым течением ХСН [4, 12, 14]. Кроме того, в исследованиях, выполненных ранее, авторы приходят к выводу, что величина β -адренорецепции клеточных мембран может иметь диагностическое значение для оценки тяжести течения ХСН и, в совокупности с клиническими показателями, являться

критерием индивидуальной реакции организма в условиях процесса адаптации во время активации САС [15]. Все это может служить косвенным подтверждением теории о том, что адренореактивность эритроцитов в определенной мере отражает общую адренореактивность организма и может быть экстраполирована на него [11].

Наше исследование также подтверждает гипотезу, что величина показателя β -АРМ значимо связана с клиническим течением ХСН у больных, перенесших ИМ. В нашей работе показано, что для пациентов с прогрессирующим ХСН после перенесенного ИМ характерно снижение адренореактивности (повышение величины показателя β -АРМ), что согласуется с результатами ранее проведенных исследований у больных без ИМ в анамнезе [14, 15]. В настоящем исследовании впервые установлена величина показателя β -АРМ $\geq 49,53$ усл. ед., которая может быть рассмотрена в качестве маркера прогрессирующего ХСН у пациентов, перенесших ИМ.

Литература/References

- Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РММОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
- Working Group on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;141(1):7-81. (In Russ.) Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества кардиологов (ESC). Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;141(1):7-81. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
- Beggs SAS, McDonagh TA, Gardner RS. Chronic heart failure: epidemiology, investigation and management. *Medicine*. 2018;46(10):594-600. doi:10.1016/j.mpmed.2018.07.006.
- Malkova MI, Bulashova OV, Khazova EV. Specification of adrenoactivity of an organism with adrenoactivity of cell membrane in cardiovascular pathology. *Practical medicine*. 2013;3(13):20-3. (In Russ.) Малкова М.И., Булашова О.В., Хазова Е.В. Определение адренореактивности организма по адренорецепции клеточной мембраны при сердечно-сосудистой патологии. *Практическая медицина*. 2013;3(13):20-3.
- Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Aleksandrenko VA. Population study of long term outcomes of acute myocardial infarction in Tomsk. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(11):27-30. (In Russ.) Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Александренко В.А. Популяционное исследование отдаленных исходов острого инфаркта миокарда в Томске. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(11):27-30. doi:10.15829/1560-4071-2017-11-27-30.
- Zhang DY, Anderson AS. The Sympathetic Nervous System and Heart Failure. *Cardiology Clinics*. 2014;32(1):33-45. doi:10.1016/j.ccl.2013.09.010.
- de Lucia C, Piedepalumbo M, Paolisso G, et al. Sympathetic nervous system in age-related cardiovascular dysfunction: Pathophysiology and therapeutic perspective. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2019;108:29-33. doi:10.1016/j.biocel.2019.01.004.
- Johnson JO. Autonomic Nervous System: Physiology. Pharmacology and Physiology for Anesthesia (Second Edition). 2019:137-75. ISBN: 978-1-4377-1679-5.
- Brahmbhatt Darshan H, Cowie Martin R. Heart failure: classification and pathophysiology. *Medicine*. 2018;46(10):587-93. doi:10.1016/j.mpmed.2018.07.004.
- Antoine S, Vaidya G, Imam H, et al. Pathophysiologic Mechanisms in Heart Failure: Role of the Sympathetic Nervous System. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2017;353(1):27-30. doi:10.1016/j.amjms.2016.06.016.
- Stryuk RI, Dlusskaya IG. Adrenoactivity and cardiovascular system. M: Medicine, 2003. p. 160. (In Russ.) Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М: Медицина, 2003. с. 160. ISBN: 5-225-04337-2.
- Khazova EV, Bulashova OV, Oslopov VN, et al. The value of determining the adrenoactivity of the organism and polymorphisms of the β_2 -adrenoceptor gene in the development of myocardial remodeling in patients with chronic heart failure. *Heart failure*. 2013;1(75):34-9. (In Russ.) Хазова Е.В., Булашова О.В., Ослопов В.Н. и др. Значение определения адренореактивности организма и полиморфизмов гена β_2 -адренорецептора в развитии ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность*. 2013;1(75):34-9.
- Horga JF, Gisbert J, De Augustin JC, et al. A beta-2-adrenergic receptor activates adenylate-cyclase in human erythrocyte membranes at physiological calcium plasma concentration. *Blood Cells, Molecules and Diseases*. 2000;3:223-8. doi:10.1006/bcmd.2000.0299.
- Bulashova OV, Oslopov VN, Khazova EV, et al. Adrenoactivity in patients with chronic heart failure. *Practical medicine*. 2011;4(52):72-4. (In Russ.) Булашова О.В., Ослопов В.Н., Хазова Е.В. и др. Адренореактивность у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Практическая медицина*. 2011;4(52):72-4.
- Gazizyanova VM, Bulashova OV, Nasybullina AA, et al. Cardiopulmonary syndrome and adrenoactivity of an organism. *Kazan Medical Journal*. 2016;97(6):864-9. (In Russ.) Газизьянова В.М., Булашова О.В., Насыбуллина А.А. и др. Кардиопульмональный синдром и адренореактивность организма. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97(6):864-9. doi:10.17750/KMJ2016-864.

Заключение

У больных ХСН, перенесших ИМ, наблюдается снижение адренореактивности мембран эритроцитов, что проявляется увеличением показателя β -АРМ выше условной принятой нормы в 20 усл. ед. При этом, при прогрессирующей ХСН β -АРМ значительно увеличивается по сравнению со стабильным течением заболевания.

Установлена “точка отсечения” показателя β -АРМ $\geq 49,53$ усл. ед., которая позволяет предсказывать прогрессирующее ХСН с чувствительностью — 92,3% и специфичностью — 62,2%. Уровень β -АРМ $\geq 49,53$ усл. ед. ассоциирован более чем с пятикратным увеличением риска прогрессирующего сердечной недостаточности у пациентов, перенесших ИМ (ОШ 5,48; 95% ДИ 1,28-23,37; $p=0,024$).

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.