



УДК 616.127-005.8

DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-3-6-14

ВЗАИМОСВЯЗЬ БЕТА-АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ И ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

А.А. Гарганеева, В.А. Александренко, Е.А. Кужелева, В.В. Рябов, Т.Ю. Реброва, С.А. Афанасьев

Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Киевская, 111а, Томск, Российская Федерация, 634012

Основные положения

- Гиперактивация симпатoadреналовой системы у пациентов с инфарктом миокарда проявляется увеличением уровня бета-адренореактивности мембран эритроцитов выше условно принятой нормы.
- Повышенный уровень бета-адренореактивности мембран эритроцитов ассоциирован с развитием острой левожелудочковой недостаточности и большим объемом поражения сердечной мышцы при инфаркте миокарда.

Цель	Выявление ассоциации показателя бета-адренореактивности эритроцитов (β -АРМ) с особенностями течения острого инфаркта миокарда (ИМ).
Материалы и методы	Проведен анализ бета-адренореактивности у 62 пациентов с острым ИМ в первые 6 ч от появления симптомов для определения уровня активности симпатoadреналовой системы.
Результаты	Для больных с повышенными уровнями показателя β -АРМ характерно более частое развитие осложнений в остром периоде ИМ, таких как острые левожелудочковая недостаточность и нарушения сердечного ритма (желудочковая экстрасистолия высоких градаций и желудочковая тахикардия) ($p = 0,026$). Также среди пациентов с повышенными значениями показателя β -АРМ отмечен больший объем поражения сердечной мышцы, что проявляется кратным повышением концентрации биомаркеров некроза в крови – креатинфосфокиназы, креатинфосфокиназы-МВ и тропонина I ($p = 0,009$, $p = 0,032$ и $p = 0,001$ соответственно) и визуализацией большего числа зон гипо- и акинеза; более высокими значениями индекса нарушения локальной сократимости при эхокардиографическом исследовании и более низкой фракцией выброса левого желудочка. Индекс нарушения локальной сократимости был значительно выше среди обследованных с повышенным уровнем β -АРМ (1,5 (1,22; 1,75)), чем в группе пациентов с нормальным показателем (1,12 (1,0; 1,56)) ($U = 157,5$, $p = 0,032$).
Заключение	Для пациентов с гиперактивацией симпатoadреналовой системы, проявляющейся повышением значений показателя β -АРМ, характерен больший объем поражения сердечной мышцы, что находит отражение в кратном повышении концентрации биомаркеров некроза в крови, а также визуализации большего числа зон гипо- и акинеза при эхокардиографическом исследовании.
Ключевые слова	Бета-адренореактивность • Инфаркт миокарда • Симпатoadреналовая система

Поступила в редакцию: 28.04.2021; поступила после доработки: 11.05.2021; принята к печати: 05.06.2021

ASSOCIATION BETWEEN THE OSMOTIC FRAGILITY OF ERYTHROCYTES AND THE COURSE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

A.A. Garganeeva, V.A. Aleksandrenko, E.A. Kuzheleva, V.V. Ryabov, T.Yu. Rebrova, S.A. Afanasiev

Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

Highlights

- Activation of the sympathoadrenal system in patients with myocardial infarction is manifested by an increased erythrocyte osmotic fragility.

Для корреспонденции: Виктория Анатольевна Александренко, v.a.aleksandrenko@mail.ru; адрес: ул. Киевская, 111а, Томск, Россия, 634012

Corresponding author: Victoria A. Aleksandrenko, v.a.aleksandrenko@mail.ru; address: 111a, Kievskaya str., Tomsk, Russia, 634012

- Increased erythrocyte osmotic fragility is associated with the development of acute left ventricular failure and severe heart muscle damage after myocardial infarction.

Aim	To investigate the relationship between the osmotic fragility of erythrocytes and the course of acute myocardial infarction (MI).
Methods	An analysis of the osmotic fragility of erythrocytes was conducted using beta-blocker-based osmotic fragility test in sixty-two patients within the first 6 hours after onset of MI symptoms.
Results	The results revealed that the patients with increased erythrocyte osmotic fragility experienced more complications after acute MI, such as left ventricular failure and cardiac arrhythmias (ventricular extrasystoles and ventricular tachycardia) ($p = 0.026$). Moreover, these patients exhibited greater myocardial injury – the concentration of biomarkers of myocardial necrosis, such as creatine phosphokinase, creatine phosphokinase MB and Troponin I was increased – $p = 0.009$, $p = 0.032$ and $p = 0.001$, respectively. In addition to that, the patients with high osmotic fragility had a larger number of hypokinetic and akinetic segments, high impaired myocardial contractility index, and low ejection fraction. The impaired myocardial contractility index was significantly higher in patients with increased erythrocyte osmotic fragility (1.5 (1.22; 1.75) vs 1.12 (1.0; 1.56), $U = 157.5$, $p = 0.032$).
Conclusion	Increased erythrocyte osmotic fragility in patients was associated with greater myocardial injury, manifesting through the higher concentration of biomarkers of myocardial necrosis in blood, as well as higher number of hypokinetic segments.
Keywords	Osmotic fragility • Myocardial infarction • Sympathoadrenal system

Received: 28.04.2021; received in revised form: 11.05.2021; accepted: 05.06.2021

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония	САС – симпатoadреналовая система
ИБС – ишемическая болезнь сердца	β -АРМ – бета-адренореактивность эритроцитов
ИМ – инфаркт миокарда	

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности населения России на протяжении последних десятилетий. При этом основное место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) с ее наиболее тяжелым проявлением – инфарктом миокарда (ИМ) [1]. В структуре смертности от ИБС на долю ИМ приходится значительный процент случаев – от 10,1 до 11,6. Вместе с тем мужчины в 8,1 раза чаще женщин умирают от первичного ИМ и в 13,7 раза – от повторного ИМ [2]. Также известно, что пациенты с перенесенным ИМ характеризуются высокими показателями летальности в течение последующих 5 лет, в связи с чем необходима максимально персонализированная стратегия в отношении данной категории больных [3].

В последние десятилетия продолжается поиск новых предикторов развития сердечно-сосудистой патологии, при этом значительное внимание уделяют изучению вклада симпатoadреналовой системы (САС) в патогенез основных заболеваний сердечно-сосудистого континуума. В настоящее время

САС рассматривают ведущей нейрогуморальной системой в развитии как артериальной гипертонии (АГ), так и многих других сердечно-сосудистых заболеваний, к которым относятся ИБС и в частности ИМ [4–7]. Избыточный уровень катехоламинов при ИМ, отражающий гиперактивацию САС, способствует существенному уменьшению количества бета-адренорецепторов на мембранах эритроцитов – десенситизации клеточной мембраны, что послужило основанием считать бета-адренореактивность мембран эритроцитов системным показателем адренореактивности организма [8, 9].

На сегодняшний день используют как прямые, так и косвенные методы оценки активности САС. Прямые методы исследования отличаются высокими чувствительностью и специфичностью, при этом довольно трудоемкие и дорогие, в связи с чем отдельного внимания заслуживают косвенные методы оценки. Поскольку на этом этапе отсутствует единый подход определения активности САС, а данные по изучению бета-адренореактивности мембран эритроцитов у пациентов с ИМ весьма ограничены,

необходимо исследование малоизученных методик с целью возможного установления и внедрения в практику универсальной, экономически доступной технологии определения активности САС.

На наш взгляд, таким способом может стать экспресс-метод определения бета-адренореактивности, который разработан Р.И. Стрюк и И.Г. Длусской и основан на оценке деструктурирующего действия катехоламинов на мембранную структуру клетки [10]. Следует отметить, что большинство исследований по изучению бета-адренореактивности с использованием данной методики проведены в начале 2000-х гг., после чего диагностические и лечебные подходы при ИМ претерпели ряд изменений, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования в данной области уже на современном этапе, что позволит расширить границы применения предложенного метода.

Не менее важно, что предложенная методика в силу экономической доступности легко применима на практике и позволяет косвенно оценивать состояние САС в краткие сроки, что, безусловно, обеспечит еще более персонализированную стратегию ведения данной категории больных, а также позволит на раннем этапе выделять пациентов наиболее высокого риска.

Цель данной работы – выявить ассоциации показателя бета-адренореактивности эритроцитов (β -АРМ) с особенностями течения острого инфаркта миокарда.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 62 пациента с острым ИМ (49 мужчин и 13 женщин), госпитализированных в отделение неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ) в первые 6 ч от начала развития симптомов.

Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 163 от 8 ноября 2017 г.). Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

Критерии исключения больных из исследования: тиреотоксикоз, терминальная почечная и печеночная недостаточность, психические расстройства, онкологические и аутоиммунные заболевания, острые хронические инфекционные заболевания или их обострение, а также декомпенсация сахарного диабета и клапанные пороки сердца.

Средний возраст мужчин (79%) составил $57,4 \pm 12,5$ года, средний возраст женщин (21%) – $71,6 \pm 10,6$ года. Диагноз «инфаркт миокарда» устанавливали в соответствии с последними рекомендациями по диагностике и лечению ИМ [11].

Всем пациентам при поступлении в стационар проведен забор крови для анализа бета-адренореактивности по изменению осморезистентности эритроцитов под влиянием бета-адреноблокатора (1-(1-изопропиламино)-3-(1-нафталенил-окси)-2-пропанол гидрохлорид). Медиана времени от начала симптомов острого ИМ до забора крови для определения β -АРМ составила 2,5 (2,0; 4,0) ч. С целью данного анализа использован набор реагентов БЕТА-АРМ АГАТ (ООО «Агат-Мед», Россия).

Нормальными принимали значения показателя β -АРМ от 2 до 20 усл. ед., установленные авторами данного экспресс-метода. Уровень β -АРМ более 20 усл. ед. считали повышенным. С целью выявления ассоциации β -АРМ с особенностями течения ИМ обследованные разделены на две группы. Первую группу ($n = 11$) составили пациенты с нормальной бета-адренореактивностью (2–20 усл. ед.). Вторая группа ($n = 51$) представлена больными с повышенным уровнем показателя бета-адренореактивности (более 20 усл. ед.).

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и демоверсии IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corp., США). Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных величин (%). Анализ номинативных данных выполнен с использованием критерия χ^2 Пирсона, а также двустороннего точного теста Фишера. Анализ количественных данных на соответствие нормальному закону распределения проведен при помощи критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные, которые соответствовали нормальному закону распределения, представлены в виде $M \pm SD$ (M – среднее значение, SD – стандартное отклонение). Критерий Стьюдента применен в случае нормального распределения изучаемых величин и при условии равенства дисперсий. В виде медианы и интерквартильного размаха, Me (Q25; 75), представлены количественные данные, не соответствовавшие нормальному закону распределения. С целью сравнения количественных данных в двух независимых выборках в случае распределения, отличного от нормального, использован U-критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05 (p – достигнутый уровень значимости).

Результаты

Первая группа представлена 9 мужчинами (81,8%) и 2 женщинами (18,2%), вторая – 40 мужчинами (78,4%) и 11 женщинами (21,6%). Средний возраст пациентов на момент включения в исследование в первой группе составил $56,8 \pm 11,5$ года и не отличался от среднего возраста пациентов второй группы – $61,1 \pm 13,7$ года ($p = 0,337$) (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика обследованных пациентов
Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients

Показатель / Parameter	Группа 1 (β-АРМ 2–20 усл. ед.) / Group 1 (OFI 2–20 c.u.), n = 11	Группа 2 (β-АРМ >20 усл. ед.) / Group 2 (OFI >20 c.u.), n = 51	P
Мужчины/женщины / Men/women, n (%)	9 (81,8) / 2 (18,2)	40 (78,4) / 11 (21,6)	0,802
Возраст, лет / Age, years (M±SD)	56,8±11,5	61,1±13,7	0,337
Величина β-АРМ, усл. ед. / β-ARM value, c.u., Me (Q25; Q75)	14,6 (7,2; 16,9)	37,8 (31,6; 46,8)	<0,001
Клиническая характеристика ИМ / Clinical characteristics of MI			
ИМ с подъемом сегмента ST / ST segment elevation MI, n (%)	10 (90,9)	48 (94,1)	0,552
ИМ с зубцом Q / Q wave MI, n (%)	8 (72,7)	41 (80,4)	0,685
Передний ИМ / Anterior MI, n (%)	5 (45,5)	20 (39,2)	0,702
Нижний ИМ / Inferior MI, n (%)	6 (54,5)	32 (62,7)	0,613
Типичная клиническая картина ИМ / Typical clinical manifestation of MI, n (%)	11 (100)	50 (98)	0,999
Риск летальности по шкале GRACE / GRACE risk score, %, Me (Q25; Q75)	2,5 (1,0; 5,3)	5,0 (2,0; 8,0)	0,174
Осложнения острого ИМ / Complications of acute MI			
Стадия ОЛЖН по Killip / ALVF Killip class, n (%)	–	17 (33,3)	0,026
I	–	7 (41,2)	–
II	–	8 (47,0)	–
III	–	1 (5,9)	–
IV	–	1 (5,9)	–
Острая аневризма левого желудочка / Left ventricular aneurysm, n (%)	1 (9,1)	5 (9,8)	0,942
Острые нарушения ритма сердца и проводимости / Cardiac rhythm and conduction disturbances, n (%)	4 (36,4)	28 (54,9)	0,329
Желудочковая экстрасистолия (III–IV по Lown) / Ventricular extrasystole (III–IV Lown), n (%)	–	14 (27,5)	0,056
Желудочковая тахикардия / Ventricular tachycardia, n (%)	–	4 (7,8)	0,999
Фибрилляция желудочков / Ventricular fibrillation, n (%)	–	3 (10,7)	0,999
Рецидив ИМ / Recurrent MI, n (%)	–	1 (2,0)	–
Ранняя постинфарктная стенокардия / Early post-infarction angina, n (%)	1 (9,1)	1 (2)	0,326
Острый перикардит / Acute pericarditis, n (%)	–	3 (5,9)	0,410
Данные анамнеза / Anamnesis data			
ИБС в анамнезе / Prior CAD, n (%)	3 (27,3)	22 (43,1)	0,501
Два и более ИМ в течение жизни / 2 or more prior MIs, n (%)	4 (36,4)	14 (27,5)	0,715
ХСН в анамнезе до индексного ИМ / Prior CHF before index MI, n (%)	4 (36,4)	27 (52,9)	0,508
Прием бета-адреноблокаторов до индексного ИМ / Taking beta-blockers before index MI, n (%)	4 (36,4)	18 (35,3)	0,999
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	7 (63,6)	46 (90,2)	0,044
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus, n (%)	2 (18,2)	7 (13,7)	0,655
Ожирение / Obesity, n (%)	2 (18,2)	15 (29,4)	0,712
Фибрилляция предсердий в анамнезе / Atrial fibrillation in medical history, n (%)	1 (9,1)	5 (9,8)	0,942
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе / Prior acute cerebrovascular accident, n (%)	1 (9,1)	2 (3,9)	0,449
ЧКВ в анамнезе / Prior PCI, n (%)	2 (18,2)	8 (15,7)	0,838
АКШ в анамнезе / Prior CABG, n (%)	–	1 (2,0)	–
Периферический атеросклероз / Peripheral vascular disease, n (%)	6 (54,5)	41 (80,4)	0,069
Курение / Smoking, n (%)	1 (9,1)	11 (21,6)	0,675

Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; β-АРМ – показатель бета-адренореактивности.

Note: ALVF – acute left ventricular failure; CABG – coronary artery bypass graft surgery; CAD – coronary artery disease; CHF – chronic heart failure; MI – myocardial infarction; OFI – osmotic fragility index; PCI – percutaneous coronary intervention.

Группы 1 и 2 были сопоставимы по частоте встречаемости ИМ с подъемом сегмента ST и зубцом Q, а также локализации и симптоматике ИМ. Одним из наиболее частых осложнений ИМ являлась острая левожелудочковая недостаточность, которую диагностировали только во второй группе, причем у каждого третьего пациента (33,3%, $n = 17$) ($p = 0,026$). В остром периоде ИМ острые нарушения ритма сердца встречались в 36,4% случаев ($n = 4$) в первой группе и в 54,9% случаев ($n = 28$) во второй группе. При этом во второй группе наблюдалась тенденция увеличения случаев желудочковой экстрасистолии высоких градаций (III–IV по Lown) ($p = 0,056$). В целом желудочковую экстрасистолию высоких градаций и/или желудочковую тахикардию во второй группе регистрировали значительно чаще, чем в первой (33,3%, $n = 17$) ($p = 0,026$).

При анализе фоновой патологии обнаружено, что среди пациентов второй группы число больных АГ (90,2%, $n = 46$) почти в полтора раза превышало таковое в первой группе (63,6%, $n = 7$) ($p = 0,044$). По наличию другой фоновой патологии представленные группы были сопоставимы. Кроме того, пациенты обеих групп статистически значимо не различались по наличию ИБС, хронической сердечной недостаточности в анамнезе до развития индексного ИМ. Также участники исследования не имели статистически значимых различий по частоте фибрилляции предсердий, ранее проведенных чрескожного коронарного вмешательства и аортокоронарного шунтирования (см. табл. 1).

По основным лабораторным показателям, таким как уровень эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина, глюкозы и общего холестерина, исследуемые группы были также сопоставимы.

Для выявления ассоциации показателя β -АРМ с объемом поражения сердечной мышцы пациентам проведена эхокардиографическая оценка наличия зон нарушений локальной сократимости. Индекс нарушения локальной сократимости был значительно выше во второй группе (1,5 (1,22; 1,75)) в сравнении с первой (1,12 (1,0; 1,56)), где значения приближены к норме ($U = 157,5$, $p = 0,032$). Кроме того, для больных второй группы характерны более низкие показатели фракции выброса левого желудочка (51,0 (46,5; 59,0) %) в сравнении с пациентами первой группы (58,0 (52,0; 63,0) %) ($p = 0,042$). Таким образом, среди участников второй группы в большей степени распространено поражение сердечной мышцы, проявляющееся увеличением числа зон гипо- и акинеза и, как следствие, индекса нарушения локальной сократимости, а также фракции выброса левого желудочка (табл. 2).

В то же время при анализе степени поражения коронарного русла по данным коронарной ангиогра-

фии не установлено статистически значимых различий между пациентами с нормальными и повышенными значениями показателя β -АРМ (табл. 3).

Стоит отметить, что по частоте приема основных групп лекарственных препаратов до возникновения индексного инфаркта, таких как бета-адреноблокаторов, антиагрегантов, статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, диуретиков, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, блокаторов кальциевых каналов и антикоагулянтов, группы были сопоставимы. Исследуемые пациенты также не различались по частоте тромболитической терапии и ее эффективности на момент развития индексного ИМ.

Изучаемая методика проведена с использованием неселективного бета-адреноблокатора пропранолола. Для исключения потенцирования эффекта проанализирована частота приема бета-адреноблокаторов среди больных обеих групп до развития индексного ИМ. Так, на момент поступления в стационар с острым ИМ четыре пациента первой группы (36,4%) и 18 больных второй группы (35,3%) принимали бета-адреноблокаторы ($p = 0,999$), при этом все бета-адреноблокаторы являлись селективными. Наиболее часто назначаемым препаратом данной группы был бисопролол (75% случаев ($n = 3$) в первой группе и 72,2% случаев ($n = 13$) во второй, $p = 0,812$). Таким образом, статистически значимых различий частоты приема и вида бета-адреноблокаторов до развития индексного ИМ среди обследованных с нормальными и повышенными значениями показателя β -АРМ не зафиксировано.

Всем пациентам при поступлении в стационар с диагнозом «острый инфаркт миокарда» выполнен забор крови с определением уровней биомаркеров некроза. При анализе концентраций биомаркеров некроза в крови, таких как креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа-МВ и высокочувствительный тропонин I, в первые 6 ч от начала ИМ обнаружено, что в группе больных с повышенными значениями β -АРМ уровни данных биомаркеров в целом были выше, чем у пациентов с нормальными значениями данного показателя. Так, уровни креатинфосфокиназы во второй группе значительно превышали (1210,0 (425,5; 2852,5) Ед/л) значения данного биомаркера в первой группе (498,0 (181,0; 1054,0) Ед/л) ($U = 132,0$, $p = 0,009$). Аналогичной была картина для двух других биомаркеров некроза. Значения креатинфосфокиназы-МВ во второй группе (134,0 (61,5; 331,5) Ед/л) более чем в два раза превышали аналогичный показатель в первой группе (54,0 (30,0; 181,0) Ед/л) ($U = 157,0$, $p = 0,032$); для тропонина I во второй группе отмечено более чем 20-кратное превышение нормальных значений (1,3 (0,2; 1,8) и 24,1 (9,9; 68,0) нг/мл соответственно) ($U = 33,0$, $p = 0,001$) (табл. 4).

Таблица 2. Характеристика зон гипо- и акинеза по данным эхокардиографии в группах пациентов с нормальными и повышенными значениями показателя бета-адренореактивности**Table 2.** Echocardiographic features of the hypokinetic and akinetic segments in both groups of patients

Показатель / Parameter	Группа 1 (β-АРМ 2–20 усл. ед.) / Group 1 (OFI 2–20 c.u.), n = 11	Группа 2 (β-АРМ >20 усл. ед.) / Group 2 (OFI >20 c.u.), n = 51	Р
ФВ ЛЖ / LVEF, %, Ме (Q25; Q75)	58,0 (52,0; 63,0)	51,0 (46,5; 59,0)	0,042
КДО, мм / EDV, mm, Ме (Q25; Q75)	108,0 (102,0; 114,0)	110,0 (89,0; 130,0)	0,738
КСО, мм / ESV, mm, Ме (Q25; Q75)	45,0 (40,0; 55,0)	53,0 (40,0; 65,0)	0,153
Наличие зон гипо- и акинеза по данным ЭхоКГ / Hypokinetic and akinetic segments detected by ECHO, n (%)	7 (63,6)	48 (94,1)	0,015
Гипо- и акинез двух и более сегментов по данным ЭхоКГ / Two or more hypokinetic and akinetic segments detected by ECHO, n (%)	5 (45,5)	39 (76,5)	0,040
Индекс нарушения локальной сократимости / Impaired myocardial contractility index, Ме (Q25; Q75)	1,12 (1,0; 1,56)	1,5 (1,22; 1,75)	0,032

Примечание: КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭхоКГ – эхокардиография; β-АРМ – показатель бета-адренореактивности.

Note: ECHO – echocardiography; EDV – end-diastolic volume; ESV – end-systolic volume; LVEF – left ventricular ejection fraction; OFI – osmotic fragility index.

Таблица 3. Характеристика коронарного русла пациентов исследуемых групп по данным селективной коронарной ангиографии, n (%)**Table 3.** Characteristic of the coronary circulation of patients according to the selective coronary angiography data, n (%)

Показатель / Parameter	Группа 1 (β-АРМ 2–20 усл. ед.) / Group 1 (OFI 2–20 c.u.), n = 11	Группа 2 (β-АРМ >20 усл. ед.) / Group 2 (OFI >20 c.u.), n = 51	Р	
Однососудистое поражение коронарных артерий (стеноз ≥50% в одной артерии) / Single-vessel coronary artery disease (stenosis ≥50% in one artery)	3 (27,3)	7 (13,7)	0,363	
Многососудистое поражение коронарных артерий (стеноз ≥50% в двух и более артериях) / Multivessel coronary artery disease (stenosis ≥50% in two or more arteries)	6 (54,5)	34 (66,7)	0,446	
Стеноз ствола левой коронарной артерии / Stenosis of the trunk of left coronary artery	–	3 (5,9)	0,999	
Стеноз передней нисходящей артерии / Anterior descending coronary artery stenosis	10 (90,9)	38 (74,5)	0,429	
Стеноз правой коронарной артерии / Right coronary artery stenosis	8 (72,7)	33 (64,7)	0,735	
Стеноз огибающей артерии / Circumflex artery stenosis	3 (27,3)	29 (56,9)	0,101	
Стеноз диагональной артерии / Diagonal artery stenosis	3 (27,3)	15 (29,4)	0,999	
Стеноз ветви тупого края / Stenosis of obtuse marginal artery	3 (27,3)	13 (25,5)	0,999	
Чрескожное вмешательство / Percutaneous intervention	10 (90,9)	44 (86,3)	0,999	
Количество имплантированных стентов / Number of stents implanted	один / one	7 (63,6)	33 (64,7)	0,735
	два / two	2 (18,2)	5 (9,8)	0,597
	три / three	–	1 (2,0)	0,999
Вид стента / Stent type	с лекарственным покрытием / drug-eluting	9 (100)	38 (97,4)	0,999
	голометаллический / bare metal	–	1 (2,6)	0,999
По результатам коронароангиографии рекомендовано коронарное шунтирование / CABG was recommended based on the results of coronary angiography	1 (9,1)	6 (11,8)	0,999	

Примечание: β-АРМ – показатель бета-адренореактивности.

Note: OFI – osmotic fragility index.

Обсуждение

Ранее проведенные исследования указывают на важность изучения и определения β-АРМ у пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями, например АГ и хронической сердечной недостаточностью. Показано, что повышенный уровень β-АРМ у

представленной категории больных ассоциирован с неблагоприятным течением и прогнозом [10, 12]. Данные нашей работы согласуются с результатами ранее проведенных исследований. Так, для пациентов с АГ в анамнезе характерны повышенные значения показателя β-АРМ при остром ИМ.

Таблица 4. Уровни биомаркеров некроза на момент развития инфаркта миокарда у пациентов исследуемых групп, Ме (Q25; Q75)
Table 4. Biomarkers of myocardial necrosis after onset of myocardial infarction in studied groups of patients, Me (Q25; Q75)

Показатель / Parameter	Группа 1 (β -АРМ 2–20 усл. ед.) / Group 1 (OFI 2–20 с.у.), n = 11	Группа 2 (β -АРМ >20 усл. ед.) / Group 2 (OFI >20 с.у.), n = 51	p
КФК в первые 6 ч от начала ИМ, Ед/л / CPK within 6 hours after onset of myocardial infarction, unit/L	498,0 (181,0; 1054,0)	1210,0 (425,5; 2852,5)	0,009
КФК-МВ в первые 6 ч от начала ИМ, Ед/л / CPK-MB within 6 hours after onset of myocardial infarction, unit/L	54,0 (30,0; 181,0)	134,0 (61,5; 331,5)	0,032
Тропонин I, нг/мл / Troponin I, ng / mL	1,3 (0,2; 1,8)	24,1 (9,9; 68,0)	0,001

Примечание: β -АРМ – показатель бета-адренореактивности; КФК – креатинфосфокиназа; КФК-МВ – миокардиальная фракция креатинфосфокиназы.

Note: OFI – osmotic fragility index; CPK – creatine phosphokinase; CPK-MB – creatine phosphokinase-MB.

В то же время количество работ по изучению β -АРМ у больных острым ИМ с использованием экспресс-метода определения бета-адренореактивности сравнительно не велико, а их результаты носят противоречивый характер [13, 14]. Несмотря на это, авторы склоняются к единому выводу, что исходные величины показателя β -АРМ могут иметь прогностическое значение при ИМ. В нашей работе у пациентов с повышенными значениями β -АРМ чаще отмечены такие осложнения острого периода ИМ, как острые левожелудочковая недостаточность и нарушения ритма сердца, что позволяет отнести обследованных больных к группе более высокого риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Установлено, что для пациентов с повышенными значениями показателя β -АРМ характерен большой объем поражения сердечной мышцы, что проявляется кратным увеличением концентрации биомаркеров некроза в крови. Диагностическая значимость раннего определения биомаркеров некроза, один из которых тропонин, уже давно подтверждена результатами многочисленных исследований и на сегодняшний день является «золотым стандартом» установления острого ИМ [15]. Кроме того, выявлена ассоциация β -АРМ с визуализацией большего числа зон гипо- и акинеза при эхокардиографическом исследовании и более низкой фракцией выброса левого желудочка в сравнении с пациентами без гиперактивации САС, что также отражает степень поражения сердечной мышцы.

Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования явилось отсутствие многофакторного регрессионного анализа с включением показателя β -АРМ. Полученные в результате однофакторного анализа ассоциации указывают на то, что состояние β -АРМ может косвенно отражать гиперактивацию САС у пациентов с ИМ, а также на возможность исполь-

зования изучаемого показателя у данной категории больных. Вместе с тем для установления причинно-следственных связей необходимы дальнейшие исследования, которые не только помогут понять природу взаимосвязи десенситизации адренорецепторов и фактического состояния адренореактивности организма у больных ИМ, но и позволят расширить границы применения данной методики.

Заключение

Для пациентов с повышенными значениями показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов, определяемыми в первые 6 ч от начала симптомов острого ИМ, характерен большой объем поражения сердечной мышцы. Кроме этого, в каждом третьем случае ИМ в данной группе осложнялся развитием острой левожелудочковой недостаточности, тогда как у пациентов с нормальными значениями β -АРМ данное заболевание не диагностировали. Учитывая полученные данные, необходимо рассматривать возможность практического применения экспресс-метода определения β -АРМ в остром периоде ИМ для выделения больных наиболее высокого риска.

Конфликт интересов

А.А. Гарганеева входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». В.А. Александренко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Кужелева заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Рябов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Ю. Реброва заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Афанасьев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена на основе темы ПНИ по государственному заданию № АААА-А20-120041090007-8 от 10.04.2020 г.

Информация об авторах

Гарганеева Алла Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор руководитель отделения патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии

Author Information Form

Garganeeva Alla A., PhD, professor, Head of the Department of Cardiovascular Pathology, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9488-6900

Александренко Виктория Анатольевна, младший научный сотрудник отделения патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6717-5898

Кужелева Елена Андреевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник отделения патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8070-2234

Рябов Вячеслав Валерьевич, доктор медицинских наук заместитель директора по научной и лечебной работе, руководитель отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4358-7329

Реброва Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3667-9599

Афанасьев Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6066-3998

National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9488-6900

Aleksandrenko Victoria A., research assistant at the Department of Cardiovascular Pathology, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6717-5898

Kuzheleva Elena A., PhD, researcher at the Department of Cardiovascular Pathology, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8070-2234

Ryabov Vyacheslav V., PhD, Deputy Director for Science and Clinical Services, Head of the Emergency Cardiac Care Department, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4358-7329

Rebrova Tatyana Yu., PhD, researcher at the Laboratory of Molecular Pathology and Genetic Diagnostics, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3667-9599

Afanasiev Sergey A., PhD, professor, Head of the Laboratory of Molecular Pathology and Genetic Diagnostics, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6066-3998

Вклад авторов в статью

ГАА – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АВА – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КЕА – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

РВВ – интерпретация данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

РТЮ – получение и интерпретация данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АСА – интерпретация данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

GAA – significant contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

AVA – significant contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KEA – significant contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

RVV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

RTYu – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ASA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
2. Глущенко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения. 2019;4(1):56-60
3. 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
4. Vasoregulation. In: Kingma G.J., Simard D., Rouleau R. Jacques. Autonomic Nervous System and Neurocardiac Physiopathology. IntechOpen; 2018:39-46. doi: 10.5772/intechopen.77087
5. Johnson J. O. Autonomic Nervous System: Physiology. In: Hugh C. Hemmings, Talmage D. Egan, editors. Pharmacology and Physiology for Anesthesia. Elsevier; 2019:137-175. ISBN: 978-1-4377-1679-5
6. Karakas M., Koenig W. Sympathetic Nervous System. A Crucial Player Modulating Residual Cardiovascular Risk. Circulation Research. 2013;112:13-16. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.281097
7. Araujo C.G., Laukkanen J.A. Heart and Skeletal Muscles: Linked by Autonomic Nervous System. Arq Bras Cardiol. 2019;112(6):747-748. doi: 10.5935/abc.20190097
8. Булашова О.В., Малкова М.И. Адренореактивность как прогностический критерий периоперационных кардиальных осложнений при внесердечных операциях. Казанский медицинский журнал. 2012;2(93):177-181
9. 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):20-23
10. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М: Медицина; 2003. ISBN: 5-225-04337-2
11. Общество специалистов по неотложной кардиологии. Клинические рекомендации: Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2016:1-13
12. Александренко В.А., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Гарганеева А.А. Взаимосвязь адренореактивности со стадией хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Сибирский медицинский журнал. 2019;34(2):79-83. doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-2-79-83
13. Туришчева А.П. Прогностическая роль показателя адренореактивности в течении ишемической болезни сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте. Автореферат дисс. канд.мед. наук. М.: 2005.
14. Аймагамбетова А.О., Каражанова Л.К., Котляр А. Предикторы осложненного течения инфаркта миокарда. Актуальные научные исследования в современном мире. 2017;6-2(26):13-18.
15. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда. Фокус на инфаркт миокарда 2-го типа. Фундаментальная и клиническая медицина. 2018;3(4):73-82. doi:10.23946/2500-0764-2018-3-4-73-82

REFERENCES

1. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122 (In Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
2. Glushhenko VA, Irklienko EK. Cardiovascular morbidity — one of the most vital problems of modern health care. Medicine and healthcare organization. 2019;4(1):56-60 (In Russian)
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 Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2017-11-27-30
4. Vasoregulation. In: Kingma G.J., Simard D., Rouleau R. Jacques. Autonomic Nervous System and Neurocardiac Physiopathology. IntechOpen; 2018:39-46. doi: 10.5772/intechopen.77087
5. Johnson J. O. Autonomic Nervous System: Physiology. In: Hugh C. Hemmings, Talmage D. Egan, editors. Pharmacology and Physiology for Anesthesia. Elsevier; 2019:137-175. ISBN: 978-1-4377-1679-5
6. Karakas M., Koenig W. Sympathetic Nervous System. A Crucial Player Modulating Residual Cardiovascular Risk. Circulation Research. 2013;112:13-16. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.281097
7. Araujo C.G., Laukkanen J.A. Heart and Skeletal Muscles: Linked by Autonomic Nervous System. Arq Bras Cardiol. 2019;112(6):747-748. doi: 10.5935/abc.20190097
8. Bulashova O.V., Malkova M.I. Adrenoreactivity as a prognostic criterion for perioperative cardiac complications in extracardiac surgery. Kazan Medical Journal. 2012;2(93):177-181 (In Russian)
9. Malkova M.I., Bulashova O.V., Khazova E.V. Specification of adrenoreactivity of an organism with adrenoreception of cell membrane in cardiovascular pathology. Practical medicine. 2013;3(13):20-23 (In Russian)
10. Stryuk R.I., Dlusskaya I.G. Adrenoreactivity and cardiovascular system. Moscow: Medicine: 2003. (In Russian). ISBN: 5-225-04337-2
11. Society of Specialists in Emergency Cardiology. Clinical recommendations: Acute myocardial infarction with ST segment elevation. Ministry of Health of the Russian Federation. 2016:1-13 (In Russian)
12. Aleksandrenko V.A., Rebrova T.Y., Afanasiev S.A., Garganeeva A.A. Association of adrenoreactivity with the stage of chronic heart failure in patients with previous myocardial infarction. The Siberian Medical Journal. 2019;34(2):79-83 (In Russian). doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-2-79-83
13. Turishcheva A.P. The prognostic role of the adrenoreactivity indicator during coronary heart disease in patients who have had myocardial infarction at a young age [dissertation]. Moscow; 2005. (In Russian)
14. Aimagambetova A.O., Karazhanova L.K., Kotlyar A. Predictors of the complicated course of myocardial infarction. Actual scientific researches in the modern world. 2017;6-2(26):13-18 (In Russian)
15. Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Fourth universal definition of myocardial infarction. Focus on the type 2 myocardial infarction. Fundamental and clinical medicine. 2018;3(4):73-82 (In Russian). doi:10.23946/2500-0764-2018-3-4-73-82

Для цитирования: Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А., Рябов В.В., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А. Взаимосвязь бета-адренореактивности эритроцитов и особенностей течения острого инфаркта миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(3): 6-14. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-3-6-14

To cite: Garganeeva A.A., Aleksandrenko V.A., Kuzheleva E.A., Ryabov V.V., Rebrova T.Yu., Afanasiev S.A. Association between the osmotic fragility of erythrocytes and the course of acute myocardial infarction. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(3): 6-14. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-3-6-14