

Сопряженность β -адренореактивности мембран эритроцитов с клиническими показателями у пациентов с сохранённой и низкой фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца

Муслимова Э. Ф., Корепанов В. А., Реброва Т. Ю., Андреев С. Л., Афанасьев С. А.

Цель. Оценка β -адренореактивности мембран эритроцитов (β -АРМ) в зависимости от клинических параметров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохранённой и низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), перенёсших в прошлом инфаркт миокарда.

Материал и методы. В выборку включены 89 пациентов с ХСН. У всех выявлен постинфарктный кардиосклероз. Сформированы группа с сохранённой ФВ (СНсФВ) из 64 (71,9%) пациентов и группа с низкой ФВ (СНнФВ) из 25 (28,1%) пациентов. Всем проведена оценка β -АРМ методом, основанным на факте торможения гемолиза эритроцитов, помещенных в гипоосмотическую среду, в присутствии β -адреноблокатора.

Результаты. Группы с СНсФВ и СНнФВ оказались сопоставимыми по значениям β -АРМ, в них отсутствовала линейная зависимость между β -АРМ и ФВ ЛЖ. В группе СНсФВ выявлены различия по β -АРМ в зависимости от функционального класса (ФК) ХСН ($p=0,049$): 42,5 (24,1; 61,9) усл. ед. при ФК I, 25,9 (17,1; 36,9) усл. ед. при ФК II, 22,2 (14,9; 27,3) усл. ед. при ФК III. Этого не наблюдалось в группе СНнФВ ($p=0,143$). При СНсФВ пациенты с гипертрофией ЛЖ отличались ($p=0,049$) более высокими значениями β -АРМ, чем пациенты без неё: 36,9 (24,2; 58,6) усл. ед. и 23,3 (16,0; 29,8) усл. ед. В то же время при СНнФВ β -АРМ была одинаковой ($p=0,364$) у пациентов с гипертрофией ЛЖ и без неё. В группе СНсФВ у пациентов, принимавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецептора ангиотензина на момент поступления, β -АРМ оказалась в 2 раза ниже ($p=0,035$), чем у пациентов, не принимавших эти препараты.

Заключение. В выборке с постинфарктным кардиосклерозом пациенты с ХСН с сохранённой и низкой ФВ ЛЖ имели сопоставимую β -АРМ. При этом лица с СНсФВ и гипертрофией ЛЖ отличались от пациентов без гипертрофии повышенной β -АРМ, т.е. большей напряженностью симпатoadrenalовой системы и сниженной адренореактивностью организма, чего не наблюдалось в группе с СНнФВ. В группе с СНсФВ приём ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецептора ангиотензина в анамнезе был связан с более благоприятными показателями адренореактивности.

Ключевые слова: адренореактивность, хроническая сердечная недостаточность, сохранённая фракция выброса, низкая фракция выброса.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 23-25-00060.

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

Муслимова Э. Ф.* — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-7361-2161, Корепанов В. А. — м.н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0002-2818-1419, Реброва Т. Ю. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0003-3667-9599, Андреев С. Л. — к.м.н., с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, врач-сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-4049-8715, Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-6066-3998.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): muslimovef@yandex.ru

β -АРМ — β -адренореактивность мембран эритроцитов, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецептора ангиотензина, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САС — симпатoadrenalовая система, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 18.03.2024

Рецензия получена 26.06.2024

Принята к публикации 09.08.2024



Для цитирования: Муслимова Э. Ф., Корепанов В. А., Реброва Т. Ю., Андреев С. Л., Афанасьев С. А. Сопряженность β -адренореактивности мембран эритроцитов с клиническими показателями у пациентов с сохранённой и низкой фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12):5835. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5835. EDN WMYMLC

Correlation of β -adrenergic reactivity of erythrocyte membranes with clinical characteristics of patients with coronary artery disease and HF with preserved and reduced ejection fraction

Muslimova E. F., Korepanov V. A., Rebrova T. Yu., Andreev S. L., Afanasyev S. A.

Aim. To evaluate β -adrenergic reactivity of erythrocyte membranes (β -ARM) depending on clinical parameters in patients with heart failure (HF) with preserved and reduced ejection fraction (EF), who had prior myocardial infarction.

Material and methods. The sample included 89 patients with HF and past myocardial infarction. Preserved EF (HFpEF) group included 64 (71,9%) patients, while reduced ejection fraction (HFrEF) — 25 (28,1%) patients. All patients underwent β -ARM assessment using an inhibition of hemolysis in a hypoosmotic medium with β -blocker.

Results. The groups with HFpEF and HFrEF were comparable in β -ARM values. There was no linear relationship between β -ARM and LVEF. In the HFpEF group, following differences in β -ARM were revealed depending on the HF functional class

($p=0,049$): 42,5 (24,1; 61,9) CU in class I, 25,9 (17,1; 36,9) CU in class II, 22,2 (14,9; 27,3) CU in class III. This was not observed in the HFrEF group ($p=0,143$). In HFpEF, patients with LV hypertrophy had ($p=0,049$) higher β -ARM values than patients without it (36,9 (24,2; 58,6) CU vs 23,3 (16,0; 29,8) CU). At the same time, in HFrEF, β -ARM was the same ($p=0,364$) in patients with and without LV hypertrophy. In the HFpEF group, patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers at admission had 2-fold lower β -ARM ($p=0,035$) than patients who did not take it.

Conclusion. In the sample with past myocardial infarction, patients with HF with preserved and low EF had comparable β -ARM. At the same time, individuals with

HFrEF and LV hypertrophy differed from patients without hypertrophy in increased β -ARM, i.e., higher sympathoadrenal system intensity and reduced adrenergic reactivity, which was not observed in the HFrEF group. In the HFrEF group, taking angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers was associated with more favorable indicators of adrenergic reactivity.

Keywords: adrenergic reactivity, heart failure, preserved ejection fraction, reduced ejection fraction.

Relationships and Activities. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation № 23-25-00060.

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

Muslimova E. F.* ORCID: 0000-0001-7361-2161, Korepanov V. A. ORCID: 0000-0002-2818-1419, Rebrova T. Yu. ORCID: 0000-0003-3667-9599, Andreev S. L. ORCID: 0000-0003-4049-8715, Afanasyev S. A. ORCID: 0000-0001-6066-3998.

*Corresponding author:
muslimovfef@yandex.ru

Received: 18.03.2024 **Revision Received:** 26.06.2024 **Accepted:** 09.08.2024

For citation: Muslimova E. F., Korepanov V. A., Rebrova T. Yu., Andreev S. L., Afanasyev S. A. Correlation of β -adrenergic reactivity of erythrocyte membranes with clinical characteristics of patients with coronary artery disease and HF with preserved and reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12):5835. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5835. EDN WMYLCL

Ключевые моменты

- Адренореактивность организма играет важную роль в прогрессировании сердечной недостаточности.
- Косвенным показателем адренореактивности организма является β -адренореактивность мембран эритроцитов.
- В выборке с постинфарктным кардиосклерозом β -адренореактивность мембран эритроцитов не различалась у пациентов с сохранённой и низкой фракцией выброса.
- При сохранённой фракции выброса пациенты с гипертрофией левого желудочка отличались сниженной адренореактивностью организма.

Key messages

- Adrenergic reactivity of the body plays an important role in heart failure progression.
- An indirect indicator of body adrenergic reactivity is β -adrenergic reactivity of erythrocyte membranes.
- In a sample with past myocardial infarction, β -adrenergic reactivity of erythrocyte membranes did not differ in patients with preserved and reduced ejection fraction.
- Patients with preserved ejection fraction and left ventricular hypertrophy were distinguished by reduced adrenergic reactivity of the body.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из наиболее распространенных причин хронической сердечной недостаточности (ХСН). Безвозвратная потеря кардиомиоцитов при инфаркте миокарда (ИМ) приводит к ремоделированию сердца с постепенным снижением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [1]. Несмотря на достижения в лечении ХСН, смертность пациентов в течение 5 лет составляет от 22% в группе младше 60 лет до 50% среди лиц старше 75 лет. Это определяет необходимость дальнейшего изучения механизмов прогрессирования ХСН [2, 3].

Важным звеном, определяющим работу сердца в условиях физиологического напряжения, является симпатoadrenalовая система (САС). Гиперсимпатикотония у пациентов с ХСН считается традиционным механизмом компенсации и патогенетическим звеном. Как адаптивный механизм повышается уровень циркулирующих катехоламинов и усиливается β -адренергическая стимуляция. Это увеличивает силу и частоту сердечных сокращений, тем самым увеличивая сердечный выброс. Однако продолжающаяся длительное время β -адренергическая стимуляция способствует прогрессированию сердечной

недостаточности из-за повышенной потребности миокарда в кислороде и кардиотоксического эффекта катехоламинов. С избыточной активностью САС также связаны снижение вариабельности ритма, чувствительности барорефлекса, уменьшение плотности β -адренорецепторов на мембранах клеток, имеющих важнейшее значение для сохранения гомеостаза клеток и органов [4-6].

Сила ответа на стимуляцию катехоламинами β -адренорецепторов — адренореактивность организма — может быть оценена с помощью метода, базирующегося на ингибировании осмозиса эритроцитов с помощью β -адреноблокатора [7]. β -адренореактивность мембран эритроцитов (β -АРМ) может найти своё применение для оценки ответной реакции САС на различные сердечно-сосудистые заболевания, в т.ч. ХСН.

Целью работы является оценка β -АРМ эритроцитов в зависимости от клинических параметров у пациентов с ХСН с сохранённой и низкой ФВ ЛЖ, перенёвших в прошлом ИМ.

Материал и методы

Все клинические и лабораторные исследования одобрены местным Комитетом по биомедицинской

этике. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В выборку включены 89 пациентов (70 мужчин и 19 женщин, возраст 63 (57; 69) года) с ХСН на фоне ИБС. Пациенты имели многосудистый стенозирующий атеросклероз коронарных артерий и перенесли ИМ давностью не менее 6 мес., у пациентов сформировался постинфарктный кардиосклероз (ПИКС). Возраст первичного ИМ составил 61 (54; 66) год. Все пациенты были направлены на плановую операцию коронарного шунтирования.

Функциональный класс (ФК) ХСН в соответствии с NYHA был определен с помощью теста 6-минутной ходьбы: ФК I имели 6 (6,7%) пациентов, ФК II — 49 (55,1%), ФК III — 34 (38,2%) пациента. Оценивали ФВ ЛЖ, а также наличие гипертрофии ЛЖ, дилатации отделов сердца, диастолической дисфункции ЛЖ по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) сердца на ультразвуковой диагностической системе Philips HD15 (Нидерланды) из стандартных позиций по методу Симпсона [8]. На основании ЭхоКГ с учётом характерных клинических признаков и симптомов, электрокардиографии, структурных изменений сердца, диастолической дисфункции ЛЖ в соответствии с клиническими рекомендациями [8] сформированы группы пациентов с ХСН с сохранённой ФВ (СНсФВ) из 64 (71,9%) пациентов с ФВ ЛЖ 61,5% (58,0; 66,0) и с низкой ФВ (СНнФВ) из 25 (28,1%) пациентов с ФВ ЛЖ 32,5% (29,0; 35,5).

Критериями невключения были ФВ ЛЖ 40–49%, острый ИМ, прогрессирующая стенокардия, ХСН ФК IV, персистирующая фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек стадии 3А и выше, гепатиты В, С, сахарный диабет, инфекционные, аутоиммунные миокардиты, онкологические и аутоиммунные заболевания, отказ пациента от проведения исследования.

На момент поступления в стационар в соответствии с собранным у пациентов фармакологическим анамнезом лекарственную терапию в виде ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторов рецептора ангиотензина (БРА) принимали 74 (83,1%) пациента, β-адреноблокаторов — 80 (89,9%), статинов — 85 (95,5%), антиагрегантную терапию в виде клопидогрела — 48 (53,9%) или препаратов ацетилсалициловой кислоты — 62 (69,7%), антикоагулянты принимали 29 (32,6%), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) — производные дигидропиридина — 29 (32,6%) пациентов, диуретики разных групп — 31 (34,8%) пациент. Во время текущей госпитализации пациентам лечащим врачом проведена коррекция терапии в соответствии с клиническими рекомендациями по ХСН [8].

При обследовании у пациентов забирали образцы венозной крови в вакутейнер с ЭДТА. Всем проведена оценка β-АРМ с использованием набора "Бета-

Таблица 1

Сравнительный анализ по клинико-лабораторным показателям пациентов с ПИКС с сохранённой и низкой ФВ ЛЖ

Параметр	ХСНсФВ (n=64)	ХСНнФВ (n=25)	p
β-АРМ, усл. ед.	25,0 (16,9; 40,4)	26,9 (17,7; 38,0)	0,850
ХСН, ФК I/II/III, n (%)	6 (9,4)/38 (59,4)/20 (31,2)	0/11 (44,0)/14 (56,0)	0,050
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	17 (26,6)	17 (68,0)	<0,001
Дилатация ЛЖ, n (%)	4 (6,3)	24 (96,0)	<0,001
Дилатация ЛП, n (%)	14 (21,9)	20 (80,0)	<0,001
Дилатация ПП, n (%)	4 (6,3)	6 (24,0)	0,027
Диастолическая дисфункция, n (%)	43 (67,2)	20 (80,0)	0,232
Индекс массы тела, кг/м ²	27,7 (24,6; 30,2)	29,7 (24,2; 31,7)	0,193
Ожирение, n (%)	20 (31,3)	11 (44,0)	0,257
Уровень глюкозы, ммоль/л	5,4 (5,2; 5,8)	5,4 (5,0; 5,9)	0,735
Общий холестерол, ммоль/л	3,9 (3,3; 4,5)	3,7 (3,0; 4,9)	0,709
Триацилглицеролы, ммоль/л	1,53 (0,94; 1,96)	1,42 (1,1; 1,79)	0,857
ЛНП, ммоль/л	2,0 (1,6; 2,5)	2,0 (1,5; 2,4)	0,586
ЛВП, ммоль/л	1,1 (0,9; 1,2)	0,9 (0,7; 1,2)	0,120
иАПФ/БРА, n (%)	51 (79,7)	23 (92,0)	0,217
β-адреноблокаторы, n (%)	57 (89,1)	23 (92,0)	1,0
Статины, n (%)	61 (95,3)	24 (96,0)	1,0
Клопидогрел, n (%)	35 (54,7)	13 (52,0)	0,819
Препараты АСК, n (%)	45 (70,3)	17 (68,0)	1,0
Антикоагулянты, n (%)	15 (23,4)	14 (56,0)	0,003
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	26 (40,6)	3 (12,0)	0,011
Диуретики, n (%)	18 (28,1)	13 (52,0)	0,034

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, БРА — блокаторы рецептора ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛП — левое предсердие, нФВ — низкая фракция выброса, ПП — правое предсердие, сФВ — сохранённая фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, p — уровень значимости, β-АРМ — β-адренореактивность мембран эритроцитов.

АРМ-Агат" (ООО "Агат—Мед", Россия) в соответствии с протоколом <https://www.agat.ru/documents/instructions/4994/>. Метод основан на факте торможения гемолиза эритроцитов, помещенных в гипоосмотическую среду, в присутствии β-адреноблокатора [7]. Согласно методике, чем выше значения β-АРМ, тем ниже адренореактивность организма (десенситизация β-адренорецепторов); величины β-АРМ у 93% здоровых лиц составляют 2,0–20,0 усл. ед.

При статистическом анализе количественные данные оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q1; Q3). Качественные данные анализировали с помощью χ² Пирсона и двустороннего точного теста Фишера. Уровень значимости различий принимали p<0,05.

Таблица 2

β-АРМ у пациентов с ХСН с сохранённой и низкой ФВ ЛЖ при разном фармакологическом анамнезе

Терапия	β-АРМ, усл. ед.	p	ФВ ЛЖ, %	p
Сохранённая ФВ ЛЖ				
иАПФ/БРА		0,035		0,249
Да	23,9 (16,7; 33,4)		62 (59; 66)	
Нет	45,1 (30,7; 58,5)		59 (50; 64)	
β-адреноблокаторы		0,616		0,028
Да	25,4 (16,9; 38,5)		62 (59; 66)	
Нет	36,0 (19,6; 53,4)		56 (50; 60)	
Препараты АСК		0,486		0,205
Да	24,7 (17,1; 36,9)		62 (59; 66)	
Нет	29,9 (16,9; 37,9)		60 (59; 66)	
Клопидогрел		0,691		0,866
Да	24,5 (16,2; 33,7)		61 (57; 63)	
Нет	23,5 (16,0; 35,3)		61 (57; 64)	
Антикоагулянты		0,808		0,606
Да	29,9 (16,2; 51,2)		60 (58; 64)	
Нет	25,0 (21,4; 35,1)		62 (58; 66)	
БКК		0,365		0,651
Да	23,8 (19,1; 31,9)		63 (58; 66)	
Нет	29,2 (16,0; 53,4)		61 (57; 64)	
Диуретики		0,686		0,454
Да	28,2 (19,3; 40,3)		63 (58; 67)	
Нет	24,3 (17,1; 36,9)		61 (57; 64)	
Низкая ФВ ЛЖ				
иАПФ/БРА		—		—
Да	26,9 (17,7; 34,3)		33 (29; 34)	
Нет	32,1; 38,7*		39; 39*	
β-адреноблокаторы		—		—
Да	26,9 (17,7; 38,0)		33 (30; 37)	
Нет	19,4; 27,5*		28; 34*	
Препараты АСК		0,885		0,208
Да	26,9 (18,6; 37,3)		34 (31; 37)	
Нет	26,1 (18,3; 36,5)		31 (29; 33)	
Клопидогрел		0,366		0,014
Да	19,0 (16,2; 32,1)		36 (34; 39)	
Нет	26,9 (22,6; 38,0)		31 (29; 33)	
Антикоагулянты		0,128		0,117
Да	25,3 (16,2; 31,3)		32 (29; 33)	
Нет	29,8 (23,2; 45,2)		34 (32; 38)	
БКК		0,763		0,017
Да	26,9 (18,6; 37,3)		39 (38; 39)	
Нет	26,9 (18,8; 32,8)		33 (29; 34)	
Диуретики		0,828		0,005
Да	26,9 (16,7; 37,3)		30 (28; 33)	
Нет	23,4 (19,0; 35,4)		34 (33; 39)	

Примечание: * — среди пациентов с низкой ФВ только 2 пациента не принимали иАПФ и β-адреноблокаторы на момент поступления, β-АРМ указана для каждого из этих пациентов.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, БРА — блокаторы рецептора ангиотензина, БКК — блокаторы кальциевых каналов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, p — уровень значимости, β-АРМ — β-адренореактивность мембран эритроцитов.

За счёт средств гранта РНФ приобретены реактивы, расходные материалы, оплачена работа коллекттива.

Результаты

В общей выборке β-АРМ составила 25,8 (16,9; 39,5) усл. ед., при этом мы не обнаружили линейную корреляцию β-АРМ с ФВ ЛЖ ($r=-0,007$, $p=0,959$) и другими параметрами ЭхоКГ (конечный систолический/диастолический объем, индекс сферичности ЛЖ, пик E, пик A).

Группы с СНсФВ и СНнФВ оказались сопоставимыми по значениям β-АРМ (табл. 1). И в группе СНсФВ, и в группе СНнФВ отсутствовала линейная зависимость между β-АРМ и ФВ ЛЖ ($r=-0,056$, $p=0,724$ и $r=-0,009$, $p=0,969$). Ожидается в группе СНнФВ была повышенная частота структурных нарушений отделов сердца и тяжелого ФК III ХСН. Фармакологический анамнез на момент поступления у пациентов из групп СНсФВ и СНнФВ был сопоставимым за исключением антикоагулянтов, БКК и диуретиков. При этом антикоагулянты и диуретики преобладали в группе СНнФВ, а БКК — в группе СНсФВ.

В группе пациентов с СНсФВ выявлены различия по β-АРМ в зависимости от ФК ХСН ($p=0,049$): 42,5 (24,1; 61,9) усл. ед. при ФК I, 25,9 (17,1; 36,9) усл. ед. при ФК II, 22,2 (14,9; 27,3) усл. ед. при ФК III, т.е. при ФК I адренореактивность организма оказалась ниже, чем при более высоких ФК. Этого не наблюдалось в группе СНнФВ ($p=0,143$), где отсутствовали пациенты с ФК I. При ФК II β-АРМ составила 22,6 (13,5; 26,9) усл. ед., при ФК III — 29,4 (18,1; 39,5) усл. ед.

В связи с различием групп по частоте гипертрофии ЛЖ, в зависимости от её наличия в каждой группе проведена оценка β-АРМ. При СНсФВ пациенты с гипертрофией ЛЖ отличались более высокими значениями β-АРМ, чем пациенты без неё: 36,9 (24,2; 58,6) усл. ед. vs 23,3 (16,0; 29,8) усл. ед., $p=0,049$. В то же время при СНнФВ β-АРМ была одинаковой у пациентов с гипертрофией ЛЖ и без неё: 27,2 (18,6; 38,7) усл. ед. и 23,4 (10,7; 26,9) усл. ед., $p=0,364$. При этом пациенты с гипертрофией ЛЖ и без неё имели сопоставимую ФВ ЛЖ как в группе СНсФВ (64% (58; 68) и 61% (58; 64), $p=0,412$), так и в группе СНнФВ (33% (28; 34) и 30% (29; 38), $p=0,967$). В то же время пациенты с дилатацией отделов сердца и без неё в обеих изучаемых группах показали сопоставимые значения β-АРМ.

В группах СНсФВ и СНнФВ оценена β-АРМ в зависимости от приема лекарственных препаратов до поступления в стационар (табл. 2). В группе СНсФВ у пациентов, принимавших иАПФ/БРА на момент поступления, β-АРМ оказалась ниже ($p=0,035$), чем у пациентов без иАПФ/БРА. При этом ФВ ЛЖ у них не различалась. В противоположность, пациенты с β-адреноблокаторами были сопоставимы по β-АРМ с пациентами без β-адреноблокаторов ($p=0,616$), однако отличались по ФВ ЛЖ ($p=0,028$). Среди пациентов с нФВ только 2 пациента не при-

нимали иАПФ и β -адреноблокаторы на момент поступления.

Пациенты, принимавшие и не принимавшие антикоагулянты, диуретики и БКК, не различались по β -АРМ как при СНсФВ, так и при СНнФВ. Однако в группе СНнФВ пациенты с антикоагулянтами имели более высокий конечный систолический объем, чем те, кто их не принимал ($p=0,043$): 136 (124; 163) мл и 119 (115; 126) мл. Вместе с тем в группе СНнФВ пациенты с БКК имели более высокую ФВ ЛЖ ($p=0,017$, таблица 2) и меньший индекс сферичности ЛЖ (0,50 (0,49; 0,53) и 0,60 (0,56; 0,62), $p=0,024$), чем пациенты без блокаторов. В то же время в группе СНнФВ среди пациентов, принимавших диуретики, ФВ ЛЖ оказалась ниже, чем среди тех, кто не принимал ($p=0,005$).

Обсуждение

Известно, что при ХСН на прогноз оказывает влияние множество факторов, наиболее строгими из которых являются низкая ФВ ЛЖ и высокий ФК ХСН. Пациенты с СНнФВ характеризуются большим числом коморбидных состояний, что обуславливает наличие неоднородности данной группы больных по гемодинамическим, клиническим, лабораторным и другим показателям [2, 9].

В нашей выборке пациентов с ПИКС, лица с низкой ФВ ЛЖ отличались большей частотой и ФК III ХСН, и гипертрофии ЛЖ, и дилатацией отделов сердца по сравнению с группой с сохранённой ФВ ЛЖ. Однако группы СНсФВ и СНнФВ на момент поступления оказались сопоставимыми по терапии иАПФ/БРА, β -адреноблокаторами, антиагрегантами, но не антикоагулянтами, БКК, диуретиками.

При наличии значимых клинических различий между группами с СНсФВ и СНнФВ можно было ожидать различия и по адренореактивности организма. Она в обеих группах оказалась сниженной, но незначительно или умеренно, т.к. β -АРМ, при норме до 20 усл. ед., составила 25,0 (16,9; 40,4) и 26,9 (17,7; 38,0) усл. ед. Таким образом, группы пациентов с СНсФВ и СНнФВ оказались сопоставимы по адренореактивности организма. И в группе с СНсФВ, и в группе с СНнФВ отсутствовала линейная зависимость между β -АРМ и ФВ ЛЖ. При этом оказалось, что при СНсФВ у пациентов с ФК I ХСН β -АРМ была в 1,7-1,9 раза выше, чем у пациентов с ФК II и ФК III.

Снижение адренореактивности рассматривается как компенсаторный ответ на гиперактивацию САС. Так, в выборке с острым ИМ пациентов разделили на группы с β -АРМ от 2 до 20 усл. ед. и >20 усл. ед. и выявили следующее. Пациенты с повышенным уровнем β -АРМ отличались более высокими уровнями миокардиальных маркеров некроза, в этой группе чаще наблюдалась острая левожелудочковая недоста-

точность в острую стадию ИМ [10]. В выборке ХСН пациенты без ПИКС отличались меньшими значениями β -АРМ, чем лица с ПИКС (21,4 (15,2; 45,8) усл. ед. и 33,0 (22,0; 51,7) усл. ед., соответственно). Кроме того, в группе без ПИКС выявлялась линейная зависимость между ФВ ЛЖ и β -АРМ ($r=-0,570$, $p=0,002$), а в группе с ИМ она отсутствовала ($r=-0,137$, $p=0,479$). При этом в выборке без разделения по наличию или отсутствию ПИКС β -АРМ оказалась наиболее высокой при умеренно сниженной ФВ ЛЖ [11]. В выборке с ХСН I-III ФК, ИБС, гипертонической болезнью в группе с СНсФВ (смешанной по ПИКС и без него) также выявлена обратная корреляция между ФВ ЛЖ и β -АРМ ($r=-0,286$, $p=0,046$), а в группе с ФВ $<50\%$ её не было ($r=-0,146$, $p=0,550$). Более того, уровень β 1-АР на мембранах кардиомиоцитов у пациентов с ФВ $<50\%$ оказался значимо ниже, чем у пациентов с СНсФВ [12].

В данной работе в исследуемых группах оценена β -АРМ в зависимости от наличия структурных нарушений миокарда. Выявлено, что в группе СНсФВ, но не СНнФВ пациенты с гипертрофией ЛЖ отличались более высокими значениями β -АРМ, чем пациенты без неё. Даже концентрическое ремоделирование ЛЖ без гипертрофии связано с увеличением риска смерти. Патологическая гипертрофия ЛЖ сопровождается утратой кардиомиоцитов, распространенным интерстициальным фиброзом, реактивацией фетального генетического программирования кардиомиоцитов. Сочетание гипертрофии ЛЖ и ИБС приводит к значительному увеличению потребности миокарда в кислороде при одновременном снижении его доставки [13, 14].

В клинической практике у пациентов с низкой ФВ ЛЖ эффективность в снижении общей смертности показывают все препараты, действующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, включая иАПФ, БРА и β -адреноблокаторы. Но при терапии больных СНсФВ лечение с опорой на эти препараты даёт не такие эффективные результаты. Это связывают с тем, что первопричиной СНсФВ является не утрата части работоспособного миокарда, а низкоинтенсивное воспалительное повреждение кардиомиоцитов и фиброз миокарда, что приводит к росту камерной жесткости, диастолической дисфункции и типичной клинике ХСН [1]. Тем не менее в нашей выборке в группе СНсФВ у пациентов, принимавших до поступления иАПФ/БРА, β -АРМ оказалась в 1,8 раз ниже, чем у пациентов без соответствующего фармакологического анамнеза. Это свидетельствует, что при СНсФВ прием иАПФ/БРА способствовал снижению напряженности САС и увеличению адренореактивности организма.

В клинической практике исследование показателя β -АРМ уже находит своё применение для прогнозирования отдаленной антигипертензивной эф-

фективности ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией¹, для прогнозирования риска развития желудочковых тахикардий у пациентов с ИБС². Оценка β-АРМ в совокупности с другими факторами может быть использована для прогнозирования рисков прогрессирования ХСН. Тем не менее требуется более пристальное изучение влияния лекарственной терапии на САС у пациентов с ХСН.

В данном исследовании мы не разделяли иАПФ и БРА при анализе влияния фармакологического анамнеза на напряженность САС. Также мы не оце-

нивали β-АРМ среди пациентов с ФВ ЛЖ 40-49%, что следует сделать при дальнейших исследованиях.

Заключение

Таким образом, в выборке с ПИКС пациенты с ХСН с сохранённой и низкой ФВ ЛЖ имели сопоставимую β-АРМ. При этом лица с сохранной ФВ и гипертрофией ЛЖ отличались повышенной β-АРМ от лиц без гипертрофии, т.е. большей напряженностью САС и сниженной адренореактивностью организма, чего не наблюдалось в группе с низкой ФВ. В группе с сохранной ФВ приём иАПФ в анамнезе был связан с более благоприятными показателями адренореактивности.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 23-25-00060.

- ¹ Зюбанова И. В., Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф. и др. Номер патента: RU 2767134 С1. Опубликовано: 16.03.2022 Бюл. № 8.
- ² Атабеков Т. А., Баталов Р. Е., Реброва Т. Ю. и др. Номер патента: RU 2752362 С1. Опубликовано: 26.07.2021 Бюл. № 21.

Литература/References

1. Ageev FT, Ovchinnikov AG. Heart failure with low and preserved left ventricular ejection fraction — are these two different independent diseases or one disease, but at different stages of its progression? How does this affect the choice of therapy and its effectiveness? *Kardiologiya*. 2023;63(10):4-8. (In Russ.) Ageev Ф. Т., Овчинников А. Г. Сердечная недостаточность с низкой и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка — это два разных самостоятельных заболевания или одно заболевание, но на разных этапах своего развития? Как это влияет на выбор терапии и ее эффективность? *Кардиология*. 2023;63(10):4-8. doi:10.18087/cardio.2023.10.n2553.
2. Khazova EV, Bulashova OV, Amirov NB. Outcomes of chronic heart failure in patients with coronary heart disease: a prospective 5-year study. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2023;16(5):42-52. (In Russ.) Хазова Е. В., Булашова О. В., Амиров Н. Б. Исходы хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца: проспективное 5-летнее исследование. *Вестник современной клинической медицины*. 2023;16(5):42-52. doi:10.20969/VSKM.2023.16(5).42-52.
3. Larina VN, Kokorin VA, Larin VG, et al. Decompensated heart failure: a reconceptualization in the light of updated consensus statement of the European Society of Cardiology. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5581. (In Russ.) Ларина В. Н., Кокорин В. А., Ларин В. Г. и др. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности: новый взгляд на проблему в свете обновленного консенсуса экспертов Европейского общества кардиологов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5581. doi:10.15829/1560-4071-2023-5581.
4. Shlyakhto EV, Konradi AO, Zvartau NE, et al. Influence on the autonomic cardiovascular system regulation in the treatment of hypertension, arrhythmias and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5195. (In Russ.) Шлякто Е. В., Конради А. О., Звартану Н. Э. и др. Воздействие на автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы как стратегическое направление лечения артериальной гипертензии, нарушений ритма и сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5195. doi:10.15829/1560-4071-2022-5195.
5. Chen Y, Guo X, Zeng Y, et al. Ferroptosis contributes to catecholamine-induced cardiotoxicity and pathological remodeling. *Free Radical Biology and Medicine*. 2023;207:227-38. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2023.07.025.
6. Matušková L, Javorka M. Adrenergic receptors gene polymorphisms and autonomic nervous control of heart and vascular tone. *Physiol Res*. 2021;70(Suppl 4):S495-S510. doi:10.33549/physiolres.934799.
7. Strjuk RI, Dlusskaja IG. Adrenoreactivity and cardiovascular system. *M: Medicina*, 2003. p. 160. (In Russ.) Стрюк Р. И., Длуская И. Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. 2003. с.160. ISBN: 5-225-04337-2.
8. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;11(25):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
9. Ageev FT, Ovchinnikov AG, Ageeva SF, et al. What is "normal left ventricular ejection fraction" and its relationship with the pathogenesis and effectiveness of the treatment of heart failure. *Kardiologiya*. 2023;63(6):69-74. (In Russ.) Ageev Ф. Т., Овчинников А. Г., Ageeva С. Ф. и др. Что такое "нормальная фракция выброса левого желудочка" и ее связь с патогенезом и эффективностью лечения сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2023;63(6):69-74. doi:10.18087/cardio.2023.6.n2404.
10. Garganeeva AA, Aleksandrenko VA, Kuzheleva EA, et al. Association of beta-adrenergic reactivity index of erythrocyte membranes in myocardial infarction with genetic features of the beta-adrenoreceptor apparatus. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(1):32-9. (In Russ.) Гарганеева А. А., Александренко В. А., Кужелева Е. А. и др. Ассоциация показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов при инфаркте миокарда с генетическими особенностями бета-адренорецепторного аппарата. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(1):32-9. doi:10.21886/2712-8156-2021-2-1-32-39.
11. Muslimova E, Rebrova T, Kondratieva D, et al. Expression of the β1-adrenergic receptor (ADRB1) gene in the myocardium and β-adrenergic reactivity of the body in patients with a history of myocardium infarction. *Gene*. 2022;844:146820. doi:10.1016/j.gene.2022.146820.
12. Muslimova EF, Rebrova TY, Korepanov VA, et al. Beta-adrenoreactivity of erythrocyte membranes and expression of beta1-adrenergic receptors of cardiomyocytes in patients with heart failure with different left ventricular ejection fraction. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(1):44-9. (In Russ.) Муслимова Э. Ф., Реброва Т. Ю., Корепанов В. А. и др. Бета-адренореактивность мембран эритроцитов и экспрессия бета1-адренорецепторов кардиомиоцитов у пациентов с сердечной недостаточностью с различной фракцией выброса левого желудочка. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(1):44-9. doi:10.29001/2073-8552-2023-561.
13. Barsukov AV, Borisova EV, Didenko MV, et al. Left ventricular hypertrophy in terms of sudden cardiac death. *Medicine: theory and practice (St. Petersburg)*. 2023;8(3):44-59. (In Russ.) Барсуков А. В., Борисова Е. В., Диденко М. В. и др. Гипертрофия левого желудочка в аспекте проблемы внезапной сердечной смерти. *Медицина: теория и практика*. 2023;8(3):44-59. doi:10.56871/МТП.2023.95.29.005.
14. Reinier K, Dervan C, Singh T, et al. Increased left ventricular mass and decreased left ventricular systolic function have independent pathways to ventricular arrhythmogenesis in coronary artery disease. *Heart Rhythm*. 2011;8(8):1177-82. doi:10.1016/j.hrthm.2011.02.037.