https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3735

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Сравнительный анализ адренореактивности эритроцитов у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от выраженности коронарной обструкции

Воробьева Д. А.[1], Реброва Т. Ю.[1], Афанасьев С. А.[1], Рябов В. В.[1,2]

Цель. Сравнить показатели β-адренореактивности мембран эритроцитов (β-АРМ) у больных инфарктом миокарда (ИМ) с нестенозирующим и стенозирующим однососудистым поражением коронарных артерий.

Материал и методы. В исследование включено 40 пациентов с ИМ (19 пациентов в основной группе и 21 пациент в группе контроля), из заключительного анализа было исключено 3 (15,7%) пациента с диагностированным острым миокардитом. Параметр β-АРМ был изучен при поступлении, 2-й, 4-й и 7-й день от острого ИМ, норма β-АРМ <20 отн.ед.

Результаты. При изучении β-АРМ выявлено, что у весомой доли больных показатели β-АРМ в 2 раза превышают нормальные значения. Медиана β-АРМ в основной группе при поступлении составила 41,7 (29,0;61,5) усл. ед., 1 сут. — 48,6 (38,5;57,3) усл. ед., 4 сут. — 49,4 (39,0;63,3) усл. ед., 7 сут. — 53,5 (35,2;67,7) усл. ед. В группе контроля медиана β-АРМ при поступлении — 52,5 (25,4;64,5) усл. ед., 1 сут. — 51,6 (28,3;56,9) усл. ед., 4 сут. — 48,5 (34,9;61,2) усл. ед., 7 сут. — 45,1 (32,2;68,9) усл. ед. Статический анализ β-АРМ на всех сроках наблюдения показал, что по уровню медиан различий между группами выявить не удалось, p>0,05. Кривые изменения медиан показателя β-АРМ в процессе наблюдения наглядно показывают разнонаправленность динамики этого показателя в исследуемых группах. На госпитальном этапе в основной группе была характерна тенденция к снижению показателя β-АРМ, в то время как в группе контроля отмечается тенденция к росту этого показателя. Кроме того, выявлена статистически значимая корреляция β-АРМ с фракцией выброса (r=0,83, p=0,0007), а также умеренная корреляция между уровнем β-АРМ на 4-е сутки и риском GRACE (r=0,55, p=0,03) у пациентов контрольной группы.

Заключение. По результатам исследования выявлено, что в госпитальный период ИМ показатели β-АРМ у пациентов при нестенозирующем атеросклерозе коронарных артерий повышены в 2 раза и это увеличение сопоставимо с уровнем повышения при обструктивном поражении венечных артерий. За время наблюдения в стационаре показатели β-АРМ исследуемых групп значимо не изменяются, несмотря на прием β-блокаторов, что говорит о сохраняющейся длительной десенситизации адренорецепторов под действием катехоламинов.

Ключевые слова: необструктивный атеросклероз коронарных артерий, инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий, β-адренореактивность мембран эритроцитов.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках темы фундаментальных научных исследований № АААА-А15-115123110026-3.

ID исследования: ClinicalTrials.gov (NCT03572023).

[1]Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; [2]ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

Воробьева Д. А.* — аспирант отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-6425-8949, Реброва Т. Ю. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0003-3667-9599, Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-6066-3998, Рябов В. В. — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии; профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329.

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

ГБ — гипертоническая болезнь, ДГЭ — догоспитальный этап, иКАГ — инвазивная коронарная ангиография, ИМОКА — инфаркт миокарда с обструктивным поражением коронарных артерий, ОИМ — острого инфаркта миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, САС — симпатико-адреналовая система, ТЛТ — тромболитическая терапия, β-АР — β-адренорецепторы, β-АРМ — β-адренореактивность мембран эритроцитов, MINOCA, ИМБОКА — инфаркт миокарда с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий.

Рукопись получена 02.02.2020
Рецензия получена 17.04.2020
Принята к публикации 20.04.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Воробьева Д. А., Реброва Т. Ю., Афанасьев С. А., Рябов В. В. Сравнительный анализ адренореактивности эритроцитов у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от выраженности коронарной обструкции. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3735. doi:10.15829/1560-4071-2020-3735

Comparative analysis of adrenergic reactivity of erythrocytes in patients with myocardial infarction depending on the severity of coronary obstruction

Vorobyova D. A.[1], Rebrova T. Yu.[1], Afanasyev S. A.[1], Ryabov V. V.[1,2]

Aim. To study the parameters of beta-adrenergic reactivity of membrane (β-ARM) of erythrocytes in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) and single-vessel CAD.

Material and methods. The study included 40 patients with MI (experimental group — 19 patients; control group — 21 patients). Three patients (15,7%) with diagnosed acute myocarditis were excluded from the analysis. Levels of β-ARM were determined upon admission, on the 2nd, 4th and 7th day after MI. The normal range of β-ARM were <20 CU.

Results. In a significant proportion of patients, β-ARM values were two times higher than normal values. The median β-ARM in the experimental group at admission was 41,7 (29,0;61,5) CU, on the day 1 — 48,6 (38,5;57,3) CU, day 4 — 49,4 (39,0;63,3) CU, day 7 — 53,5 (35,2;67,7) CU. In the control group, the median β-ARM at admission was 52,5 (25,4;64,5) CU, day 1 — 51,6 (28,3;56,9) CU, day 4 — 48,5 (34,9;61,2) CU, day 7 — 45,1 (32,2;68,9) CU. Static analysis of β-ARM at all follow-up periods did not show differences between the groups by median level (p>0,05). The curves of β-ARM median changes show its multidirectional dynamics in the studied groups. During the hospitalization, in the group of patients with MINOCA there was a downward trend in β-ARM. In the control group, there was a tendency to increase of β-ARM. A statistically significant correlation of β-ARM with the ejection

fraction (r=0,83, p=0,0007) and a moderate correlation between the β-ARM level on the 4th day and GRACE risk (r=0,55, p=0,03) in patients of the control group were revealed.

Conclusion. β-ARM values in patients with MINOCA were doubled, and this increase was comparable to levels in patients with obstructive CAD. During the hospitalization, the β-ARM levels did not significantly change, despite the use of beta-blockers.

Key words: nonobstructive coronary artery atherosclerosis, myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries, beta-adrenergic reactivity of erythrocytes.

Relationships and Activities: The work was performed within the framework of the topic of fundamental scientific research no. AAAA15-115123110026-3.

ID trial: ClinicalTrials.gov (NCT03572023).

[1]Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Tomsk; [2]Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Vorobeva D. A.* ORCID: 0000-0001-6425-8949, Rebrova T. Yu. ORCID: 0000-0003-3667-9599, Afanasiev S. A. ORCID: 0000-0001-6066-3998, Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329.

Received: 02.02.2020 **Revision Received:** 17.04.2020 **Accepted:** 20.04.2020

For citation: Vorobyova D. A., Rebrova T. Yu., Afanasyev S. A., Ryabov V. V. Comparative analysis of adrenergic reactivity of erythrocytes in patients with myocardial infarction depending on the severity of coronary obstruction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3735. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3735

Инфаркт миокарда (ИМ) с необструктивным поражением коронарных артерий (акронимы: MINOCA, ИМБОКА) является важной и, как стало понятно после внедрения в рутинную практику инвазивной коронарной ангиографии (иКАГ), не редкой клинической проблемой. По данным крупных регистров острого инфаркта миокарда (ОИМ) частота встречаемости патологии соответствует 5-15% [1-3]. Увеличивающееся количество исследований посвященных изучению ИМБОКА не позволило получить исчерпывающие ответы о механизмах ишемических событий и их последствиях.

Известно, что гиперактивация симпатоадреналовой системы (САС) рассматривается в качестве одной из ключевых причин нарушения сердечно-сосудистого гомеостаза при развитии ОИМ [4]. Патологическая активация САС вызывает количественное и функциональное изменение адренорецепторов, способствуя десенситизации клеточных мембран к стрессорным медиаторам и гормонам [5]. Это сопровождается значительным уменьшением общей плотности β-адренорецепторов (β-АР) на мембране кардиомиоцитов. На фоне сниженного количества β-АР под действием катехоламинов происходит возрастание потребности миокарда в кислороде и на фоне микрососудистых изменений, вазоспазма, необструктивного атеросклероза может способствовать развитию ОИМ, что характерно для пациентов с ИМБОКА [6, 7].

В настоящий период времени нет единого метода для изучения активности САС, поэтому применяют как прямые, так и непрямые подходы. К прямым методам относят определение самих медиаторов и гормонов САС в плазме крови, данные подходы являются высокоспецифичными и чувствительными, но в то же время трудоемкими и дорогостоящими. К непрямым методам оценки активности САС относят: исследование активности ферментов синтеза и дезактивации катехоламинов, определение электролитного состава крови и концентрации кортизола в слюне, а также другие методы [8]. Кроме того, одним из таких непрямых методов является определение β-адренореактивности мембран эритроцитов (β-АРМ). Он основан на том факте, что, связываясь с β-АР на мембране эритроцитов, адреномиметики и адреноблокаторы могут изменять степень гипоосмотического гемолиза этих клеток [4]. Данный метод был разработан и внедрен отечественными учеными Р. И. Стрюк и И. Г. Длусской, которые впервые исследуя адренореактивность у больных с гипертонической болезнью (ГБ), выявили повышение β-АРМ в 2 раза по сравнению с нормой. Авторы сделали вывод, что величины β-АРМ >20 усл. ед., могут быть использованы в качестве объективного количественного критерия гиперадренергического варианта ГБ, а метод β-АРМ считать системным показателем адренореактивности организма [4]. Этот показатель характеризует как чувствительность клеточных мембран к катехоламинам, так и функциональное состояние адренергических рецепторов, которое в процессе изменения САС может динамически меняться.

Ранее было показано, что показатели β-АРМ значительно повышены в раннем постинфарктном периоде у пациентов с ОИМ при стенозирующем атеросклерозе коронарных артерий [9, 10], вместе с тем отсутствуют данные о динамике β-АРМ в условиях ее серийного определения во время и после ОИМ. Кроме того, определенный интерес представляет сравнительный анализ состояния адренорецепции у пациентов с ИМБОКА и пациентов с ОИМ при стенозирующем однососудистом поражении коронарных артерий (ИМОКА). Основная гипотеза, которая проверялась в настоящем исследовании, состояла в том, что более высокая адренореактивность у больных с ИМБОКА являются одним из ведущих факторов развития ИМ в отсутствии обструктивного поражения венечного русла.

Цель: в сравнительном аспекте изучить показатели β-АРМ у больных ИМ с нестенозирующим и стенозирующим однососудистым поражением коронарных артерий.

Материал и методы

Выполнено нерандомизированное открытое контролируемое исследование, которое зарегистрировано

на ClinicalTrials.gov под номером NCT03572023. Исследование разрешено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ, протокол № 164 от 23.11.2017г. Все пациенты, последовательно поступающие в палату интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии и включенные в исследование в 2017-2018гг, подписали добровольное информированное согласие.

В основную группу включены пациенты старше 18 лет с клиникой острого коронарного синдрома (ОКС) и необструктивным поражением коронарных артерий (интактные коронарные артерии или стеноз <50%) по данным иКАГ, проведенной в течение 24 ч от развития ишемического события, с высоким и умеренным риском осложнений по шкале GRACE. В группу контроля включены пациенты старше 18 лет с клиникой ОКС, высоким и умеренным риском осложнений по шкале GRACE и обструктивным поражением одной коронарной артерии (стеноз ⩾75%), эндоваскулярная реваскуляризация (стентирование) по данным иКАГ, проведенной в течение 24 ч от развития ишемического события. Из исследования исключены лица, которым ранее проводилась реваскуляризация коронарных артерий.

Определение β-АРМ выполняли методом оценки изменения осморезистентности эритроцитов в результате блокады β-АР *in vitro* селективным β-адреноблокатором с использованием набора реагентов БЕТА-АРМ (АГАТ, Россия). Анализ β-АРМ проводился при поступлении, на 2-е, 4-е и 7-е сутки от ОИМ. Нормальные величины показателя β-АРМ находятся в диапазоне от 2,0 до 20,0 усл. ед., что отражает высокую осморезистентность эритроцитов в результате связывания адреноблокатора с β-АР. Увеличение показателя β-АРМ является результатом десенситизации β-АР на мембранах эритроцитов. Уменьшение количества мест связывания на мембране эритроцитов приводит к увеличению гипоосмотрического гемолиза эритроцитов, величины β-АРМ при этом превышают 20 усл. ед.

Динамическое измерение кардиоспецифических ферментов проводилось при поступлении, 2-е, 4-е и 7-е сутки от развития ишемического события. Стандартное эхокардиографическое исследование проводилось на 4-е сутки на ультразвуковой системе VIVID E9 (GE Healthcare).

Анализ полученных результатов проводился в программе STATISTICA 10. Проверка гипотезы нормального распределения осуществлялась с помощью теста Шапиро-Уилка. Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q25; Q75). Для качественных показателей указывали n (%), где n — абсолютное число, % — относительная величина в процентах. Номинативные данные были проанализированы с использованием критерия χ^2 Пирсона и двустороннего точного теста Фишера (при ожидаемых частотах <5). В связи с тем, что изучаемые величины не имели согласия с нормальным законом распределения, для оценки различий в независимых выборках использовался непараметрический критерий МаннаУитни. Для оценки значимости различий в зависимых выборках использовался непараметрический критерий Фридмана. Для оценки корреляции между переменными использовался непараметрический тест Спирмена. Проводился множественный регрессионный и логистический анализ данных. Различия сравниваемых величин считали статистически значимыми при значении $p<0,05$.

Результаты

В исследование включено 40 пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST (19 пациентов с ИМБОКА и 21 пациент с ИМОКА). Медиана возраста пациентов в основной и контрольной группах составила 66,0 (54;71) лет и 60 (56;68) лет, соответственно.

После проведения дифференциального диагноза из заключительного анализа было исключено 3 (15,7%) пациента с диагностированным острым миокардитом, который был подтвержден с помощью магнитно-резонансной томографии сердца и эндомиокардиальной биопсии, среди них у одного пациента было сочетание миокардита и тромбоэмболии мелких ветвей.

Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов обеих групп представлены в таблице 1. По анамнестическим характеристикам в исследуемых группах выявлены статистически значимые различия по полу, стенокардии в анамнезе, сахарному диабету, времени поступления в стационар, проведении тромболитической терапии (ТЛТ) на догоспитальном этапе (ДГЭ).

Все пациенты в стационаре получали терапию ОКС согласно национальным рекомендациям: двойная дезагрегантная терапия (кардиомагнил; клопидогрель/тикагрелор), низкомолекулярные гепарины, бета-адреноблокаторы, статины, иАПФ или сартаны.

При анализе лабораторно-инструментальных показателей выявлено, что у пациентов ИМБОКА уровень КФК, КФК-МВ в 1-е и 4-е сутки, а также сывороточный уровень тропонина I в 1-е, 4-е и 7-е сутки был статистически ниже, чем в группе контроля. Более высокий уровень СРБ определялся в 1-е сутки в основной группе. По результатам эхокардиографии выявлено, что уровни конечно-диастолического объема, конечно-систолического объема, индекс сокращения локальной сократимости левого желудочка статистически выше у пациентов ИМОКА. Лабораторно-инструментальные данные исследуемых групп представлены в таблице 2.

При изучении β-АРМ выявлено, что у 85% больных показатели β-АРМ в 2 раза превышают нормаль-

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

	MINOCA	Одноcосудистое поражение	p-value
Количество больных, n%	19 (100)	21 (100)	
Мужчины, n (%)	7 (33,3)	17 (80,9)	0,04
Возраст, Me (Q25; Q75)	66 (51;71)	60 (56;68)	0,22
Гипертоническая болезнь, n (%)	15 (78,9)	16 (76,1)	0,83
Дислипидемия, n (%)	15 (78,9)	17 (80,9)	0,62
Ожирение, n (%)	13 (68,4)	11 (52,3)	0,30
Наследственность*	9 (47,3)	12 (57,1)	0,35
Курение, n (%)	8 (42,1)	16 (76,1)	0,11
Сахарный диабет 2 тип, n (%)	-	4 (19,0)	0,18
СКФ, мл/мин/1,73 м^2, Me (Q25; Q75)	69 (54,0;83,0)	79 (65,0;89,0)	0,17
Стенокардия в анамнезе, n (%)	11 (57,8)	6 (28,5)	0,04
Инсульт в анамнезе, n (%)	1 (5,2)	2 (9,5)	0,60
Периферический атеросклероз, n (%)	5 (26,3)	7 (33,3)	0,62
Время поступления в стационар, мин, Me (Q25; Q75)	390 мин (143;900)	180 (98;240)	0,02
STEMI, n (%)	12 (63,1)	19 (90,4)	0,03
Риск по шкале GRACE, Me (Q25; Q75)	2,5 (2,0;9,0)	2,3 (2,0;5,0)	0,42
ТЛТ на ДГЭ, проведена/эффективная	4 (21,0)/3 (15,7)	11 (52,3)/7 (33,3)	0,002

Примечание: * — отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии.

Сокращения: ДГЭ — догоспитальный этап, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЛТ — тромболитическая терапия, MINOCA — инфаркт миокарда с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий.

Таблица 2

Лабораторно-инструментальные показатели исследуемых групп

Показатель	MINOCA	Одноcосудистое поражение	p-value
КФК, ед./л, при поступлении	309,5 (150,0;752)	350,5 (250,5;673)	0,46
КФК, ед./л, через 1 сут.	308,5 (140,5;614,0)	1178,5 (588,0;2409,0)	<0,001
КФК, ед./л, 4 сут.	127 (60,0;353,0)	333,5 (139,5;653,5)	0,02
КФК, ед./л, 7 сут.	85 (51,0;138,0)	97,0 (72,0;180,0)	0,24
КФК- МВ, ед./л, при поступлении	38,5 (26,0;88,5)	45,9 (26,5;96)	0,56
КФК-МВ, ед./л, через 1 сут.	31,0 (13,7;71,3)	173,5 (60,1;260,5)	<0,001
КФК-МВ, ед./л, 4 сут.	18,9 (12,0;23,6)	36,4 (19,5;59,5)	0,002
КФК-МВ, ед./л, 7 сут.	15,7 (12,0;19,0)	16,4 (11,8;22,1)	0,69
Тропонин I, нг/мл, 1 сут.	0,65 (0,2;6,0)	4,9 (1,0;25,2)	0,01
Тропонин I, нг/мл, 4 сут.	0,5 (0,08;1,9)	0,7 (0,5;4,4)	0,057
Тропонин I, нг/мл, 7 сут.	0,09 (0,02;0,2)	0,4 (0,2;0,9)	<0,001
Холестерин, ммоль/л	4,5 (3,7;5,8)	4,5 (3,9;4,9)	0,43
ТАГ, ммоль/л	1,3 (0,9;2,5)	1,7 (1,1;2,0)	0,55
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,9;1,4)	1,1 (1,1;1,3)	0,99
ЛПНП, ммоль/л	2,7 (2,1;3,4)	2,6 (2,2;2,8)	0,37
ЛПНП/ЛПВП	2,8 (1,6;3,0)	2,1 (1,8;2,3)	0,31
СРБ, мг/л, 1 сут.	24,5 (3,8;42,0)	4,9 (4,1;27,3)	0,29
СРБ, мг/л, 4 сут.	16,0 (4,8;20,0)	4,8 (3,9;17,9)	0,29
СРБ, мг/л, 7 сут.	5,3 (3,4;10,0)	3,9 (3,5;12,4)	0,86
КДО ЛЖ, мл	95,0 (76,0;106,0)	101 (91,0;122,0)	0,11
КСО ЛЖ, мл	34,0 (28,0;45,0)	43,0 (35,0;53,0)	0,06
ИНЛС ЛЖ, баллы	1,0 (1,0;1,2)	1,2 (1,2;1,5)	0,04
ФВ ЛЖ, %	60,0 (45,0;60,0)	56,0 (50,0;60,0)	0,51

Сокращения: ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-диастолический объем, КФК — креатинфосфокиназа, ЛЖ — левый желудочек, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, СРБ — С-реактивный белок, ТАГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, MINOCA — инфаркт миокарда с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий.

ные значения (рис. 1). Статический анализ β-АРМ на всех сроках наблюдения показал, что по уровню медиан различий между группами выявить не удалось, p>0,05. Кривые изменения медиан показателя β-АРМ в процессе наблюдения, представленные на рисунке 2, наглядно показывают разнонаправленность динамики этого показателя в исследуемых группах. На госпитальном этапе в группе пациентов с ИМБОКА была характерна тенденция к снижению показателя β-АРМ, в то время как в группе пациентов с ИМОКА отмечается тенденция к росту этого показателя.

При проведении корреляционного анализа лабораторно-инструментальных показателей исследуемых групп выявлена умеренная корреляция между уровнем β-АРМ на 4-е сутки и риском GRACE (r=0,55, p=0,03) у пациентов с ИМОКА. У пациентов с ИМБОКА была получена тесная корреляция β-АРМ с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (r=0,78, p=0,0007). Выявленная корреляция у пациентов с ИМБОКА подтверждена в условиях множественных сравнений в уравнениях множественного регрессионного анализа, которые были получены при пошаговом включении факторов сердечно-сосудистого риска: возраста, пола, курения, наследственности; риска GRACE, времени поступления в стационар, лабораторно-инструментальных показателей: сывороточных уровней креатинфосфокиназы (КФК), КФК-МВ, тропонина I, С-реактивного белка (СРБ), конечно-диастолического объема, конечно-систолического объема, индекса сокращения локальной сократимости левого желудочка и ФВ ЛЖ. Выявлено, что уровень β-АРМ взаимосвязан с возрастом, наследственностью, риском по шкале Grace, ФВ ЛЖ, уровнями маркеров некроза миокарда:

Уравнение 1.

— уровень β-АРМ на 4-е сутки = -43,09 — 0,54 * риск GRACE — 27,5 * наследственность — 2,35 * КФК МВ, 4-е сут. + 9,6 * тропонин I, 4-е сут. + 2,3 * ФВ ЛЖ.

Уравнение 2.

— уровень β-АРМ на 7-е сутки = -64,2 — 0,57 * возраст — 1,22 * КФК МВ, 7-е сут. + 13,2 * тропонин I, 7-е сут. + 2,7 * ФВ ЛЖ.

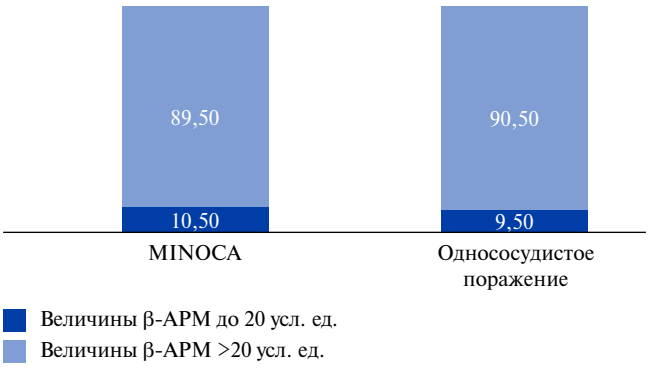

Рис. 1. Больные с β-АРМ до 20 усл. ед. и >20 усл. ед., %.

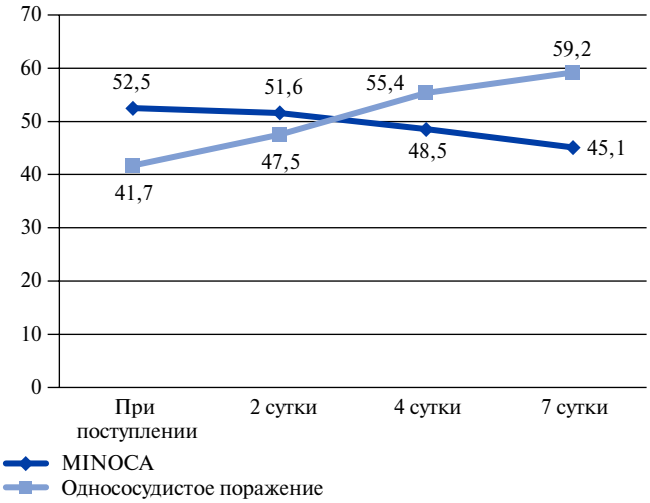

Рис. 2. Динамика β-адренореактивности мембран эритроцитов исследуемых групп.

Обсуждение

Прежде чем сравнить β-АРМ пациентов ИМБОКА и ИМОКА, представлялось важным сравнить клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные характеристики этих двух групп. Так, медиана возраста больных основной группы составила 66 лет, что выше, чем у пациентов с ИМОКА. По гендерному распределению в основной группе статистически реже встречаются мужчины (43,7%), p=0,02. Согласно анализу факторов риска, пациенты с ИМБОКА не имели сахарного диабета, но статистически чаще имели стенокардию в анамнезе (62,5%), по прочим факторам риска группы различий не имели, p>0,05. Также было выявлено, что 62,5% пациентов с ИМБОКА имели ОКС с подъемом сегмента ST в отличие от группы контроля, где 90,4% больных имели ОКС с подъемом сегмента ST (p=0,01), что согласуется с большей частотой проведения ТЛТ на ДГЭ в группе контроля (p=0,007), однако по шкале GRACE пациенты обеих групп имеют умеренный риск сердечно-сосудистых событий, p=0,26 (табл. 1). Обращает внимание статистически низкий уровень кардиоспецифических ферментов у пациентов с ИМБОКА, что говорит о небольшой площади некроза и преходящей ишемии миокарда, не всегда завершающейся некрозом сердечной мышцы. Эти данные согласуются со статистически значимыми различиями в индексе нарушения локального сокращения (p=0,007), (табл. 2). Также выявлены статистически значимые различия в уровне СРБ у пациентов ИМБОКА в первые сутки от ОИМ (p=0,05), что может говорить о более агрессивном течении атеросклероза с дестабилизацией бляшки [11].

Таким образом, пациенты с ИМБОКА в нашем исследовании были более старшего возраста, имели меньший профиль факторов риска, позже поступали в стационар, а также у них было менее выражено повышение сывороточных маркеров некроза миокарда. Это позволяет предполагать более благоприятное течение ИМ и меньшую реактивность нейрогормональной системы как в госпитальном, так и отдаленном периоде.

На основании полученных клинико-инструментальных данных и теоретических предпосылок можно было бы ожидать, что данные β-АРМ будут отличными у исследуемых групп, однако данная гипотеза подтверждена не была: показатели β-АРМ были сопоставимы, p>0,05. Медианы β-АРМ обеих групп были повышены в 2 раза (рис. 1), что в целом соответствует гиперадренергии и характеризуется повышением активности САС, а также свидетельствует о защитной десенситизации β-АР в ответ на изменение их вегетативной регуляции на фоне ОИМ. Схожие данные были выявлены у пациентов с ОИМ при стенозирующем атеросклерозе с различным клиническим течением, однако показатели β-АРМ исследовались лишь на 1-е сутки от индексного события [9]. Авторами была обнаружена взаимосвязь β-АРМ с особенностями клинического течения ОИМ с подъемом сегмента ST. Так, пациенты с осложненным ОИМ имели низкую β-АРМ (β-АРМ ⩽20 усл. ед.), что говорит о высокой вероятности развития повторных ишемических событий вследствие высокой чувствительности β-АР к катехоламинам. Повышение β-АРМ (>20 усл. ед.), напротив, благоприятный прогностический критерий. Это свидетельствует о том, что включается “защитная” роль десенситизации, количество β-АР уменьшается и это проявляется на системном и органном уровнях, включая сердечную мышцу [8]. Вместе с тем, результаты работ других авторов подтверждают гипотезу, что длительная стимуляция катехоламинами при ишемии миокарда уменьшает количество β-АР, обеспечивает поддержание резервов сократительной функции сердца и является критерием положительного прогноза в постинфарктном периоде [10, 12]. Эти данные согласуются с выявленной в нашем исследовании корреляцией β-АРМ с ФВ ЛЖ, подтвержденной множественным регрессионным анализом, то есть чем выше показатель β-АРМ ФВ, тем благоприятнее прогноз в постинфарктном периоде у пациентов с ИМБОКА.

Выявленная умеренная корреляция между уровнем β-АРМ на 4-е сутки и риском GRACE у пациентов ИМОКА также может быть ассоциирована с прогнозом, т.к. сама шкала GRACE является показателем прогноза в постинфарктном периоде.

Динамика медиан β-АРМ у пациентов обеих групп, представленная на рисунке 2, показывает разнонаправленность этого показателя несмотря на то, что статистически значимых различий выявлено не было, p>0,05. В группе пациентов с ИМОКА отмечается тенденция к росту этого показателя, в то время как в группе пациентов с ИМБОКА была характерна тенденция к снижению β-АРМ. В литературе имеются данные о том, что длительный прием β-блокатора приводит к снижению β-АРМ в результате уменьшения десенситизации β-АР с восстановлением их реакции на адренергическую стимуляцию [8, 13]. В настоящем исследовании 85% пациентов принимали β-адреноблокатор с момента поступления в стационар, однако тенденция к росту β-АРМ наблюдалась лишь в группе контроля, что, вероятно, связано с восстановлением кровотока в результате реваскуляризации миокарда, уменьшении стрессорных медиаторам и гормонам, частичной десенситизации β-АР на фоне приема β-адреноблокатор. Отсутствие значимой динамики показателей β-АРМ у пациентов с ИМБОКА связано с сохраняющейся активацией САС, снижением количества β-АР на поверхности мембран эритроцитов, что в свою очередь влечет меньшее связывание β-АР с β-блокатором и проявляется гипоосмотическим гемолизом эритроцитов. Сохраняющаяся гиперсимпатикотония, вероятно, связана с другими патогенетическими механизмами, влияющими на этот показатель. Для ответа на вопрос, насколько долго сохраняется гиперсиматикотония и как она связана с долгосрочным прогнозом, действительно ли β-адреноблокатор у пациентов с ИМБОКА снижает действие катехоламинов, требуется проведения исследования большей мощности и с длительным периодом наблюдения, так как вопросы относительно лечения данной группы больных остаются во многом открытыми.

Заключение

По результатам исследования выявлено, что в госпитальный период инфаркта миокарда показатели β-АРМ у пациентов при нестенозирующем атеросклерозе коронарных артерий повышены в 2 раза и это увеличение сопоставимо с уровнем повышения при обструктивном поражении венечных артерий. За время наблюдения в стационаре показатели β-АРМ исследуемых групп значимо не изменяются, несмотря на прием β-блокаторов, что говорит о сохраняющейся длительной десенситизации адренорецепторов под действием катехоламинов.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках темы фундаментальных научных исследований № АААА-А15-115123110026-3.

Литература/References

1. Pasupathy S, Air TM, Dreyer RP, et al. Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. Circulation. 2015 Mar 10;131(10):861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.
2. Planer D, Mehran R, Ohman EM, et al. Prognosis of patients with non–ST segment–elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease propensity matched analysis from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy trial. Circulation. 2014;7:285-93. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000606.
3. Scalone G, Niccoli G, Crea F. Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. 2019 Feb;8(1):54-62. doi:10.1177/2048872618782414.
4. Stryuk RI, Dlusskaya IG. Adrenoreactivity and cardiovascular system. M., 2003. p.160. (In Russ.) Стрюк Р. И. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М., 2003. 160 с. ISBN 5-225-04337-2.
5. Obrezan AG, Kulikov NV. Neuro-humoral disbalance in chronic heart failure: classic and modern perspectives. Russ J Cardiol. 2017;22(9):83-92. (In Russ.) Обрезан А. Г., Куликов Н. В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. Российский кардиологический журнал. 2017;22 (9):83-92. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-83-92.
6. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. European Heart Journal. 2015;36(8):475-81. doi:10.1093/eurheartj/ehu469.
7. Ryabov VV, Fedorova SB, Vyshlov EV. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Atherosclerosis as a Current Problem of Emergency Cardiology. Siberian Medical Journal. 2018;33(4):10-8. (In Russ.) Рябов В. В., Федорова С. Б., Вышлов Е. В. Инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза — актуальная проблема неотложной кардиологии. Сибирский медицинский журнал. 2018;33(4):10-8. doi:10.29001/2073-8552-2018-33-4-10-18.
8. Malkova MI, Bulashova OV, Khazova EV. Specification of adrenoreactivity of an organism with adrenoreception 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. Кардиология. 2013;3(13):20-3.
9. Aimagambetova AO, Karazhanova LK, Kotlyar A, et al. Risk stratification of adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction with St segment elevation. Science and Healthcare. 2016;5:131-41. (In Russ.) Аймагамбетова А. О., Каражанова Л. К., Котляр А. и др. Стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Наука и Здравоохранение. 2016;5:131-41.
10. Panova EI, Kruglova NE, Strongin LG. The Characteristics and Prognostic Significance of Sympathoadrenal Activity in Patients with Myocardial Infarction and Diabetes Mellitus Type 2. Sovremennye tehnologii v medicine 2011;(2):81-4. (In Russ.) Панова Е. И., Стронгин Л. Г., Круглова Н. Е. Особенности и прогностическая значимость симпатоадреналовой активности у больных инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа. Клиническая медицина. 2011;2:81-4.
11. Hjort M, Eggers KM, Lindhagen L, et al. Increased Inflammatory Activity in Patients 3 Months after Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries. Clin Chem. 2019 Aug;65(8):1023-30. doi:10.1373/clinchem.2018.301085.
12. Shan K, Bick RJ, Poindexter BJ, et al. Altered adrenergic receptor density in myocardial hibernation in humans: A possible mechanism of depressed myocardial function. Circulation. 2000 Nov 21;102(21):2599-606. doi:10.1161/01.CIR.102.21.2599.
13. Borisova EV, Afanasyev SA, Rebrova TYu, et al. Evaluation of beta-adrenoreactivity in sympathicotonic and vagotonic disorders in patients with a paroxysmal form of atrial fibrillation while taking sotalol. Siberian Medical Journal. 2015;30(1):71-5. (In Russ.) Борисова Е. В., Афанасьев С. А., Реброва Т. Ю., Кистенева И. В., Баталов Р. Е., Курлов И. О. Оценка бета-адренореактивности при симпатикотонических и ваготонических нарушениях у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне приема соталола. Сибирский медицинский журнал. 2015;30(1):71-5. doi:10.29001/2073-8552-2015-30-1-71-75.