

О.В. БУЛАШОВА, В.Н. ОСЛОПОВ, Е.В. ХАЗОВА, Ю.А. КИРИЛОВА

612.171.7

Казанский государственный медицинский университет

Адренореактивность у больных с хронической сердечной недостаточностью

Булашова Ольга Васильевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней
420123, г. Казань, ул. Чуйкова, д. 54, тел. (843) 296-14-03, e-mail: boulashova@yandex.ru

Проведено изучение адренореактивности мембраны клетки у больных с различными клиническими вариантами хронической сердечной недостаточности. Под влиянием длительной нейрогуморальной активации количество и функциональное состояние адренорецепторов могут уменьшаться. Выявлено снижение адренореактивности мембран клеток по мере прогрессирования сердечной недостаточности. Показана взаимосвязь величин β -адренореактивности и выраженности клинических проявлений сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, адренореактивность, мембрана клетки.

O.V. BULASHOVA, V.N. OSLOPOV, E.V. KHAZOVA, Y.A. KIRILOVA

Kazan State Medical University

Adrenoreactivity in patients with chronic heart failure

The study adrenoreactivity cell membrane in patients with different clinical variants of chronic heart failure was conducted. Under the influence of long-term neurohumoral activation number and functional state of adrenergic receptors may be reduced. Decrease adrenoreactivity cell membranes with the progression of heart failure was detected. It was show the relationship of the quantities β -adrenoreactivity and severity of clinical manifestations of heart failure.

Keywords: chronic heart failure, hypertension, adrenoreactivity, cell membrane.

Сердечно-сосудистые болезни являются ведущими среди причин заболеваемости, инвалидизации и смертности населения. Одним из наиболее распространенных синдромов является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Частота ХСН, по данным эпидемиологических исследований ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН в России, составляет 7% и значительно увеличивается с возрастом, несмотря на значительные достижения в области медикаментозного и хирургического лечения таких больных [1]. Это обусловлено как старением населения в развитых странах, так и увеличением количества пациентов с сердечно-сосудистой патологией, доживающих благодаря эффективности лечебных мероприятий до той стадии болезни, при которой возрастает вероятность возникновения и прогрессирования ХСН [2].

В рекомендациях по диагностике и лечению сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (2008) самой частой причиной ХСН признается ишемическая болезнь сердца (ИБС) [3]. В работах Cleland J.G.F., Swedberg K. et al. (2003) был проведен анализ результатов популяционного исследования выживаемости и эффективности лечения больных с сердечной недостаточностью, который позволил сделать заключение о безусловном преобладании ИБС в качестве

причины ХСН. В то же время артериальная гипертензия (АГ) как этиологический фактор ХСН в зарубежных публикациях приводится в основном в качестве патологии, сопутствующей сердечной недостаточности [4]. В России преобладающими причинами формирования ХСН считаются артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца — 88 и 59% случаев [5]. Ишемическая болезнь сердца, в том числе инфаркт миокарда (ИМ), у больных с ХСН определяются у 60-70% больных госпитального регистра и ассоциируются чаще всего с нарушением систолической функции левого желудочка. Среди других причин ХСН следует отметить дилатационную кардиомиопатию, пороки сердца, обструктивную болезнь легких и сахарный диабет. Согласно результатам многоцентровых исследований H-VeFT и SOLVD выживаемость больных с ХСН неишемического генеза на 2-15% выше, чем у больных с ХСН на фоне ИБС [6]. Последние исследования показали значительную распространенность сердечной недостаточности с сохраненной сократительной способностью миокарда (Euro Heart Survey) [2].

С точки зрения известного специалиста в области сердечной недостаточности M. Packer (1989), ХСН трактуется как «комплексный клинический синдром, характеризующийся



патологическими изменениями функции левого желудочка и нейрогуморальной регуляции, сопровождающийся низкой толерантностью к физической нагрузке, явлениями задержки жидкости в органах и тканях и значительным уменьшением продолжительности жизни». Современная нейрогуморальная модель патогенеза хронической сердечной недостаточности основана на ведущей роли в этом процессе активации нейрогормональных систем. Если на начальном этапе формирования ХСН активация симпатико-адреналовой системы (САС) оказывает определенное положительное адаптивно-компенсаторное влияние на сердечно-сосудистую систему, то продолжаясь затем в течение длительного времени приобретает отрицательный эффект, способствуя прогрессированию болезни из-за повышенной потребности миокарда в кислороде, избытка катехоламинов, их непосредственного кардиотоксического эффекта и возросшей нагрузки на миокард, а также уменьшения плотности β -адренорецепторов в цитоплазматической мембране клетки. Установлено, что адренорецепторы являются гликопротеидами мембран эффекторных клеток, при взаимодействии с которыми катехоламины изменяют биохимические процессы. Раздражение β_1 -адренорецепторов модулируется адреналином и проявляется повышением тонуса миокарда, учащением ритма сердца, вазодилатацией. Основное действие катехоламинов опосредуется β -адренорецепторами в соответствии с их органной специфичностью. Под влиянием длительной или сильной стимуляции катехоламинами количество и функциональное состояние адренорецепторов могут изменяться (уменьшаться), то есть может происходить десенситизация. В ряде клинико-экспериментальных работ показатель β -адренореактивности (β -АРМ) использовался как критерий нестабильности миокарда и внезапной сердечной смерти у больных ИБС в условиях постоянной адренергической стимуляции [7]. Shan K. и соавт. (2000) считают, что уменьшение плотности адренорецепторов, то есть защитная десенситизация, обеспечивает поддержание резервов сократительной функции сердца и может служить критерием положительного прогноза у больных с кардиальной патологией. В качестве показателя активности симпатико-адреналовой системы используют метод, основанный на оценке степени десенситизации адренорецепторов к длительному воздействию высоких концентраций катехоламинов [8]. Причинно-следственные взаимоотношения между активностью катехоламинов и показателем β -АРМ изучались в серии работ, результаты которых позволили установить корреляцию между уровнями десенситизации и адреналина при нормальной адренореактивности организма, с возрастанием в крови экскретируемого адреналина корреляция усиливалась [9]. В наших предыдущих исследованиях изучалась адренореактивность больных с ХСН в ассоциации с величинами генетически детерминированного противотранспорта ионов в мембране эритроцита [10].

Целью настоящего исследования было изучение β -адренореактивности мембраны клетки у больных с различными этиологическими вариантами формирования ХСН и неодинаковой степенью функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы.

В исследовании приняли участие 93 пациента с ХСН обоюбого пола госпитального регистра, из них 42 мужчины и 51 женщина. Средний возраст пациентов составил 60 ± 9 лет у мужчин и 70 ± 11 лет у женщин. В группу сравнения были включены 20 условно здоровых мужчин и женщин соответствующего исследуемой группе возраста. Диагноз ХСН устанавливался на основании «Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН», сформулированных Всероссийским науч-

ным обществом кардиологов и обществом специалистов по сердечной недостаточности [11]. Для объективизации функционального класса (ФК) ХСН использовалась классификация New York Heart Association (NYHA). Клиническое состояние пациентов оценивалось с помощью шкалы Ю.Н. Беленкова и В.Ю. Мареева (ШОКС) в баллах. Толерантность к физической нагрузке — по данным теста 6-минутной ходьбы. Всем пациентам проводили регистрацию стандартной ЭКГ в 12 отведениях и эхокардиоскопию.

Для определения активности симпатико-адреналовой системы использовался косвенный метод оценки адренореактивности организма [8]. Сущность метода заключается в количественной оценке степени ингибирования гипоосмотического гемолиза эритроцитов в присутствии β -адреноблокатора. Степень гемолиза надосадочной жидкости измеряли колориметрическим способом при длине волны 540 нм. За норму были приняты границы величины β -АРМ от 2 до 20 единиц оптической плотности (ед.), установленные авторами экспресс-метода определения адренореактивности организма Р.И. Стрюк и И.Г. Длусской (1995). Величина β -АРМ более 20 ед. характеризовала сниженную адренореактивность организма (т.е. количество адренорецепторов на мембране эритроцита уменьшено). Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием стандартного пакета программ Statistica 6.

При анализе этиологии ХСН основная роль принадлежала АГ в сочетании с ИБС, что наблюдалось у 67% больных. АГ, как единственная причина ХСН встречалась у 16%, ИБС — у 8% пациентов. У 9% больных сердечная недостаточность сформировалась на фоне дилатационной кардиомиопатии либо приобретенного порока сердца.

В структуре больных ХСН по тяжести состояния преобладали больные II и III ФК (47 и 39% соответственно), IV ФК диагностирован у 7% больных. Обращает на себя внимание малое количество пациентов I ФК (3%), что, очевидно, отражает преобладание выраженной сердечной недостаточности среди госпитальной группы больных. Средняя сумма баллов клинических признаков у больных с сердечной недостаточностью по шкале ШОКС составила $4,2 \pm 2,5$, различие с аналогичными показателями контрольной группы ($2,2 \pm 0,05$) было достоверным ($p < 0,05$). Для подтверждения предполагаемого ФК ХСН всем больным проводили пробы с физической нагрузкой. Пациенты в течение 6 тестовых минут проходили в среднем $251,4 \pm 95,3$ м. Расстояние было максимальным у больных I ФК ХСН ($396,9 \pm 28,7$ м) и уменьшалось у пациентов II ФК ($354,4 \pm 64,9$ м), III ФК ХСН ($245,4 \pm 41,2$ м) и IV ФК (110 ± 14 м). Средняя величина пройденного расстояния была наибольшей у больных АГ (280 ± 62 м). У пациентов ИБС и ИБС в сочетании с АГ дистанция была меньше — соответственно 270 ± 20 и $266,4 \pm 98$ м ($p < 0,05$). Средняя величина ЧСС у больных с ХСН составила $81,5 \pm 21,4$ в минуту, что больше, чем у лиц группы контроля — $71,3 \pm 12,5$ в минуту.

При анализе средних величин β -адренореактивности у больных с ХСН наблюдалось достоверное превышение показателей в сравнении с параметрами группы контроля (соответственно 31 ед. и 21,3 ед., $p < 0,05$). Среднее значение адренореактивности с учетом гендерного распределения больных с ХСН показало достоверное различие β -АРМ: у мужчин — 30 ед., у женщин — 24 ед. В исследовании изучалась адренореактивность организма в зависимости от этиологического варианта формирования ХСН. Результаты показали, что средняя величина адренореактивности у больных ишемического генеза составила 42,9 ед., что достоверно больше, чем у больных с другими вариантами развития ХСН (22,5 ед., $p < 0,05$). У больных с ХСН и АГ в 42% случаев величина β -АРМ превышала 20 ед.



Анализ величины β -АРМ у пациентов с различной степенью тяжести ХСН показал преимущественное распределение больных с II и III ФК — по 61% случаев нормального уровня адренореактивности. Снижение β -АРМ наблюдалось у всех больных с IV ФК ХСН. Среднее значение адренореактивности организма у больных IV ФК было достоверно снижено по сравнению с таковым II и III ФК ($p < 0,05$).

Принимая во внимание исходную вариабельность величины адренореактивности у больных с ХСН, был использован более детальный анализ β -АРМ — метод квантильного распределения. С этой целью пациенты были разделены на 3 группы: 1-я — с нормальным уровнем адренореактивности (2-20 ед.), 2-я — со сниженной (20-40 ед.), 3-я — с низким уровнем β -АРМ (более 40 ед.). Квантильный анализ показал, что в структуре всех больных с ХСН пациенты с нормальным уровнем β -АРМ составили 56 %, со сниженным — 5%, с низким — 29%. В первой группе 70% больных страдали ИБС, у 88% наблюдалась артериальная гипертензия. Анализируя распределение больных с нормальной β -АРМ по тяжести ХСН выявлено преобладание II и III ФК (98%). Средняя частота сердечных сокращений в 1-й группе составила $79,8 \pm 15,5$ в минуту, суммарное значение баллов по ШОКС — $3,37 \pm 2,05$ баллов. У пациентов с нормальной величиной β -АРМ пройденное расстояние было максимальным — $317 \pm 86,4$ м.

В структуре этиологических вариантов формирования ХСН второй группы ИБС и артериальная гипертензия составили 78 и 71% соответственно. Эта группа больных характеризовалась выраженностью симптомов сердечной недостаточности, у 14% больных определялся IV ФК. II и III ФК регистрировался в 50 и 36% случаев соответственно. Частота сердечных сокращений в этой группе была минимальной, в среднем $64,8 \pm 9,65$ в минуту, средняя сумма баллов по ШОКС составляла $3,09 \pm 1,37$. Дистанция 6-минутного теста ходьбы у больных со сниженной адренореактивностью была несколько меньше, чем у больных с нормальной величиной β -АРМ, и составила $307 \pm 66,5$ м.

У 3-й группы больных артериальная гипертензия и ИБС диагностированы в 81% случаев. Пациенты характеризовались более тяжелым состоянием: у 19% определялся IV ФК ХСН, у 37% — III ФК. Менее тяжелые проявления сердечной недостаточности отмечались у 37% больных II ФК. Суммарный балл клинических проявлений по ШОКС был наибольшим у пациентов с низкой адренореактивностью ($5,87 \pm 2,6$). Толерантность к физической нагрузке была минимальной в этой группе — $237,3 \pm 94$ м, также зарегистрирована наибольшая ЧСС — $96,75 \pm 32,3$ в минуту.

В ходе рассмотрения полученных нами результатов выявлена достоверная положительная корреляция между величиной адренореактивности и клиническим состоянием пациента по ШОКС ($r = 0,44$, $p < 0,05$). Проведенный корреляционный анализ показал тесную взаимосвязь между величиной β -АРМ и частотой сердечных сокращений ($r = 0,62$, $p < 0,05$). Исследуя толерантность к физической нагрузке с помощью 6-минутного теста ходьбы, выявлена отрицательная корреляционная зависимость с величиной β -АРМ ($r = -0,51$, $p < 0,05$).

Таким образом, исследование позволило выявить значительные колебания средних величины β -АРМ у больных с ХСН. Тем не менее отмечена тенденция к снижению адренореактивности мембран клеток по мере прогрессирования сердечной недостаточности, что подтверждается высокими коэффициентами корреляции между β -АРМ и выраженностью клинических проявлений сердечной недостаточности (значения ШОКС), а также отрицательной корреляцией между β -АРМ и толерантностью к физической нагрузке. Обнаруженные высокие значения ЧСС у пациентов с ХСН с низкой

адренореактивностью не исключают риска возможного развития нарушений ритма в этой группе больных.

Величина адренореактивности может иметь определенное диагностическое значение и в совокупности с клиническими характеристиками пациентов с ХСН быть своеобразным критерием индивидуальной реакции организма в процессе его адаптации в условиях активации симпатико-адреналовой системы и деструктурирующего влияния САС на клеточные структуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН. Журнал «Сердечная недостаточность». — 2006; 7 (1). — С. 112-115.
2. Современные подходы к диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (изложение Рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца, 2001 г.) // Кардиология. — 2002. — № 6. — С. 65-78.
3. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure, 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J. — 2008; 29 (19): 2388-2442.
4. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. et al. The EuroHeart Failure Survey programme. A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J. — 2003; 24 (5): 442-463.
5. Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. — В кн.: Хроническая сердечная недостаточность [Агеев Ф.Т. и соавт.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 7-77.
6. Степура О.Б., Томаева Ф.З., Будаев Э.Г. и др. Прогностические факторы при тяжелой хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. — 2002. — № 2. — С. 76-78.
7. Пинчук В.М., Фролов Б.А. Варианты морфологических изменений сердец крыс, подвергнутых физическим нагрузкам разного характера // Арх. анат. — 1980. — № 2. — С. 12-15.
8. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. — М.: Медицина, 2003. — 160 с.
9. Базян А.С. Физиологическая роль аутоадренорецепторов. — М.: Наука, 1991. — 159 с.
10. Булашова О.В., Ослопов В.Н., Пегова Е.В. Материалы III российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке». — Казань, 2011. — С. 32-37.
11. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (III пересмотр) // Журн. «Сердечная недостаточность». — 2010. — № 1 (57).