Взаимосвязь уровня альдостерона крови со структурно-функциональным состоянием левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Шевелёк А. Н.[1,2]

[1]ГОО ВПО "Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького". Донецк, Украина (Донецкая народная республика); [2]Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака. Донецк, Украина (Донецкая народная республика)

Цель. Проанализировать взаимосвязь уровня альдостерона крови с выраженностью структурно-функциональных изменений сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. Проведено проспективное исследование с участием 158 пациентов (58 мужчин и 100 женщин, средний возраст 62,3±7,4 лет), имеющих компенсированную ХСНсФВ. Пациенты не страдали первичным гиперальдостеронизмом и не принимали антагонисты минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 нед. У всех больных определяли уровень альдостерона крови и оценивали выраженность структурно-функциональных изменений сердца. Уровень альдостерона определяли иммуноферментым методом, референтными значениями считали концентрацию гормона 40-160 пг/мл. Оценка структурно-функционального состояния сердца проводилась с помощью трансторакальной эхокардиографии.

Результаты. По результатам измерения концентрации альдостерона крови все пациенты были разделены на две группы: 1-ю составили 99 (62,7%) больных (95% доверительный интервал (ДИ): 55,0-70,0%), у которых уровень гормона находился в пределах нормы, 2-ю — 59 (37,3%) пациентов (95% ДИ: 30,0-45,0%) с гиперальдостеронизмом. Конечно-диастолический объем, объем левого предсердия, индекс массы миокарда ЛЖ, выраженность диастолической дисфункции ЛЖ и распространенность концентрической гипертрофии были существенно выше у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й (все p<0,05). Уровень альдостерона крови положительно коррелировал с E/e' (r=0,63, p<0,001). Регрессионный анализ с поправкой на возраст и сопутствующую патологию продемонстрировал, что уровень альдостерона крови был тесно связан с E/e' (отношение шансов 3,42, 95% ДИ: 1,65-9,64, p=0,001) и наличием концентрической гипертрофии ЛЖ (отношение шансов 1,12, 95% ДИ: 1,08-3,16, p=0,042).

Заключение. Развитие вторичного гиперальдостеронизма у больных с ХСНсФВ является независимым предиктором ухудшения диастолической функции и возникновения прогностически неблагоприятных типов ремоделирования ЛЖ.

Ключевые слова: альдостерон, ремоделирование, диастолическая дисфункция, левый желудочек, сохраненная фракция выброса.

Отношения и деятельность: нет.

ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 30/06-2020
Рецензия получена 23/11-2020
Принята к публикации 04/12-2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Шевелёк А. Н. Взаимосвязь уровня альдостерона крови со структурно-функциональным состоянием левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(2):2640. doi:10.15829/1728-8800-2021-2640

Relationship between plasma aldosterone and left ventricular structure and function in patients with heart failure with preserved ejection fraction

Shevelyok A. N.[1,2]

[1]M. Gorky Donetsk National Medical University. Donetsk; [2]V. K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery. Donetsk, Donetsk People's Republic/Ukraine

Aim. To study the relationship between plasma aldosterone level and left ventricular (LV) structure and function in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).

Material and methods. This prospective study included 158 patients (58 men and 100 women, mean age, 62,3±7,4 years) with compensated HFpEF. Patients had no history of primary aldosteronism and did not use the mineralocorticoid receptor antagonists during the last 6 weeks. The plasma aldosterone was determined by enzyme immunoassay in all patients and the severity of structural and functional cardiac changes was assessed. The concentration of 40-160 pg/ml was considered the reference values. Assessment of cardiac structure and function was carried out using transthoracic echocardiography.

Results. According to the laboratory results, all patients were divided into two groups: group 1 — 99 (62,7%) patients (95% confidence interval (CI), 55,0-70,0%) with normal aldosterone levels; group 2 —

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: a.shevelyok@mail.ru
Тел./факс: +38062-385-05-17, +380622-66-61-46
[Шевелёк А. Н. — доцент кафедры госпитальной терапии, с.н.с., к.м.н., доцент отдела кардиологии и кардиохирургии, ORCID: 0000-0001-6192-2576].

59 (37,3%) patients (95% CI, 30,0-45,0%) with hyperaldosteronism. End-diastolic volume, left atrial volume, LV mass index, severity of LV diastolic dysfunction and the prevalence of concentric hypertrophy were significantly higher in group 2 patients compared with group 1 (p<0,05 for all). Blood aldosterone levels positively correlated with E/e' (r=0,63, p<0,001). Regression analysis, adjusted for age and comorbidity, demonstrated that plasma aldosterone levels were closely associated with E/e' (odds ratio, 3,42; 95% CI, 1,65-9,64, p=0,001) and LV concentric hypertrophy (odds ratio, 1,12; 95% CI, 1,08-3,16, p=0,042).

Conclusion. The development of secondary hyperaldosteronism in patients with HFpEF is an independent predictor of LV diastolic dysfunction and unfavorable prognostic types of LV remodeling.

Keywords: aldosterone, remodeling, diastolic dysfunction, left ventricle, preserved ejection fraction.

Relationships and Activities: none.

Shevelyok A. N. ORCID: 0000-0001-6192-2576.

Corresponding author: a.shevelyok@mail.ru

Received: 30/06-2020
Revision Received: 23/11-2020
Accepted: 04/12-2020

For citation: Shevelyok A. N. Relationship between plasma aldosterone and left ventricular structure and function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2640. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2640

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ИММ — индекс массы миокарда, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОТС — относительная толщина стенок, ОШ — отношение шансов, РААС — ренин-ангиотензин-альстероновая система, СД — сахарный диабет, сФВ — сохраненная фракция выброса, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, E/e' — отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости диастолического подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу, NT-proBNP — N-концевой фрагмента мозгового натрийуретического пропептида.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. В последние годы в структуре данной патологии наблюдается значительный рост числа больных с сохраненной фракцией выброса (сФВ) левого желудочка (ЛЖ). Такая тенденция связана, с одной стороны, со значительными успехами, достигнутыми в лечении острой коронарной патологии, а с другой — с ростом числа коморбидных состояний включая сахарный диабет (СД), ожирение, воспалительные заболевания, нередко приводящих к развитию диастолической дисфункции ЛЖ. Несмотря на неуклонно возрастающую распространенность ХСНсФВ в популяции развитых стран мира, механизмы её развития и прогрессирования по-прежнему мало изучены, а доказательная база медикаментозной терапии, к сожалению, остается скромной.

Известно, что структурно-функциональное состояние миокарда является одним из ключевых факторов, определяющих клинический статус и прогноз пациентов с ХСН. Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) является независимым фактором риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [1], а возрастание объема левого предсердия (ЛП) ассоциируется с развитием фибрилляции предсердий (ФП), острого нарушения мозгового кровообращения и смерти [2]. Диастолическая дисфункция миокарда выступает основной причиной одышки у больных с ХСНсФВ. Невозможность ЛЖ наполниться кровью без компенсаторного возрастания давления в ЛП приводит к развитию застоя в малом круге кровообращения, а его неспособность увеличить объем полости при физической нагрузке к тому же влечет за собой снижение ударного объема, что вносит дополнительный вклад в развитие симптомов заболевания.

Толщина миокарда и его податливость являются основными детерминантами способности сердца к расслаблению и наполнению. Возрастание постлибо преднагрузки на миокард — хорошо известный фактор развития ГЛЖ. Вместе с тем исследования последних лет дают основания полагать, что существенный вклад в ремоделирование миокарда может вносить избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), и в особенности её конечного эффектора альдостерона. В экспериментальных исследованиях было показано, что альдостерон обладает выраженным профибротическим и гипертрофическим влиянием на сердечную мышцу, не зависящим от уровня артериального давления (АД) и объема циркулирующей плазмы [3]. Несомненно, что значительный вклад в реализацию патогенных кардиальных эффектов гормона вносит избыточная экспрессия минералокортикоидных рецепторов в миокарде и его локальная гиперпродукция кардиомиоцитами [3]. Неясно, насколько системный уровень альдостерона отражает степень его влияния на выраженность структурных изменений миокарда. Результаты исследований взаимосвязи плазменного уровня альдостерона со степенью ремоделирования ЛЖ при артериальной гипертензии (АГ) крайне противоречивы, а при ХСНсФВ практически отсутствуют.

В этой связи целью исследования стала оценка взаимосвязи уровня циркулирующего альдостерона со структурными показателями сердца у пациентов с ХСНсФВ.

Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии с международными стандартами GCP. Протокол исследования и форма информированного согласия для пациентов были одобрены комиссией по вопросам биоэтики

при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького (протокол заседания № 2 от 22.04.2016г). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование было включено 158 пациентов (58 мужчин и 100 женщин, средний возраст 62,3±7,4 лет) со стабильной ХСНсФВ ЛЖ (>50%) I-III функционального класса (ФК). Диагноз ХСНсФВ подтверждали в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [4] на основании наличия симптомов и признаков ХСН, повышения уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) крови >125 пг/мл, ФВ ЛЖ >50% и, как минимум, одного из следующих критериев: 1) релевантные структурные изменения сердца (ГЛЖ и/или увеличение объема ЛП); 2) диастолическая дисфункция ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Все включенные в исследование пациенты получали медикаментозную терапию основных заболеваний в соответствии с действующими рекомендациями.

Критериями невключения явились следующие заболевания и состояния: прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 нед. до забора крови для определения уровня альдостерона; первичный гиперальдостеронизм; другие состояния, кроме ХСН, ассоциированные с развитием вторичного гиперальдостеронизма (портальная гипертензия, цирроз печени, отечный синдром, паренхиматозные поражения почек, стеноз почечных артерий в анамнезе); острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующих 3 мес.; неконтролируемая АГ (систолическое АД ⩾160 мм рт.ст.); сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; онкологические заболевания; беременность; алкогольная и наркотическая зависимость.

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась независимым специалистом, который не был информирован о клиническом и лабораторном статусе пациента, в М-модальном, двухмерном и допплеровском режимах на системе ультразвукового исследования сердца “Aplio MX SSA-780 A” (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония) с помощью датчика 2,5 МГц с углом секторального развертки 75° в положении больного на левом боку или спине. Перед обследованием пациенту советовали избегать чрезмерных физических нагрузок и соблюдать нормальный режим дня. Исследования проводились в левой парастернальной позиции по длинной и короткой осям, а также в апикальной четырех- и двухкамерной позициях. ЭхоКГ измерения выполнялись в течение трех кардиальных циклов. Для последующего анализа исчислялись средние значения соответствующих показателей. Сердечные циклы с преждевременными сокращениями и постэкстрасистолические циклы исключались из анализа.

Определяли объем ЛП, индексированный к площади поверхности тела, конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы, ФВ ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ в диастолу, толщину межжелудочковой перегородки, относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ и индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ. ГЛЖ диагностировали при наличии ИММ ЛЖ ⩾115 г/м^2 у мужчин и ⩾95 г/м^2 у женщин. При отсутствии гипертрофии геометрию ЛЖ расценивали как нормальную (при ОТС ЛЖ <0,44) или как концентрическое ремоделирование (ОТС ЛЖ ⩾0,44), при наличии — определяли эксцентрический (ОТС ЛЖ <0,44) или концентрический (ОТС ЛЖ ⩾0,44) ее тип.

Состояние диастолической функции ЛЖ оценивалось с помощью импульсного допплеровского исследования трансмитрального кровотока и тканевого допплеровского исследования диастолического подъема основания ЛЖ. При этом определяли следующие показатели: максимальные скорости раннего диастолического наполнения (Е) и наполнения в систолу предсердий (А), септальную и латеральную скорость движения кольца митрального клапана (е’), индексированный объем ЛП и максимальную скорость трикуспидальной регургитации. Диастолическую дисфункцию ЛЖ диагностировали при наличии у пациента как минимум трёх из следующих признаков [5]:

- скорость движения кольца митрального клапана е’ (септальная е’ <7 см/с и латеральная е’ <10 см/с);
- отношение скорости Е митрального потока к средней скорости движения митрального кольца $E/e'_{ср.}$ (>14);
- индекс объема ЛП (>34 мл/м^2);
- максимальная скорость трикуспидальной регургитации (>2,8 м/с).

Взятие крови у пациентов для определения уровней альдостерона выполняли после 30-мин. отдыха в положении лежа натощак утром в течение 2-3 ч после пробуждения (между 8:00 и 11:00) из локтевой вены; 4 мл крови собирали в вакуумную стеклянную пробирку, содержащую этилендиаминтетрауксусную кислоту (50 мкл, 4,9%). После центрифугирования в течение 20 мин (1500 об./мин) осторожно отделяли слой сыворотки. Образец сыворотки замораживали, и хранили при температуре -20° С до момента проведения исследования (максимально 2 мес.). Хилезные и гемолизованные образцы не учитывались. Уровень альдостерона в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом на фотометре “Multiskan” (Thermo Electron, Германия) с использованием тест-систем DRG (Германия). Референтными значениями считали уровень гормона 40-160 пг/мл.

Статистический анализ результатов выполняли на персональном компьютере с помощью программного обеспечения “Jamovi 1.2.2” и “Statistica 6.0”. Для описания параметрических признаков использовали среднее арифметическое и среднеквадратичное отклонение (M±SD), для непараметрических — медиану и межквартильные интервалы (Me (QI-QIII)). Для сравнения двух выборок непрерывных переменных, подлежащих нормальному закону распределения, использовали парный и непарный t-критерии Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, — критерий Вилкоксона. Для сравнения качественных показателей применяли метод анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2. Взаимосвязь между признаками устанавливали посредством однофакторного и многофакторного регрессионного анализа. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

На основании результатов определения уровня альдостерона крови все пациенты были разделены на две группы: 1-ю составили 99 (62,7%) больных (95% доверительный интервал (ДИ): 55,0-70,0%), у которых уровень гормона находился в пределах

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Параметр	1 группа (n=99)	2 группа (n=59)	Уровень значимости (p)
Возраст, годы	65,02±7,1	57,75±7,5	<0,001
Мужской пол, n (%):	35 (35,4)	23 (39,0)	нд
ФК ХСН, n (%):			
I	10 (10,1)	4 (6,8)	нд
II	56 (56,6)	18 (30,5)	0,003
III	33 (33,3)	37 (62,7)	<0,001
АГ, n (%)	99 (100%)	59 (100%)	нд
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	41 (41,4)	35 (59,3)	0,044
Фибрилляция предсердий, n (%)	17 (17,2)	20 (33,9)	0,027
Курение, n (%)	23 (23,2)	8 (13,6)	нд
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	7 (7,1)	16 (27,1)	0,001
Сахарный диабет, n (%)	19 (19,2)	23 (39,0)	0,011
Ожирение, n (%)	29 (29,3)	38 (64,4)	<0,001
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	132±14,5	139±16,2	0,033
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	86,2±6,54	89,3±7,52	нд
Частота сердечных сокращений, уд./мин	75,6±8,2	76,9±6,4	нд
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м^2	66 (53-79)	52 (46-67,5)	0,002
NT-proBNP, пг/мл	224 (165-302)	480 (356-623)	<0,001
ИАПФ, n (%)	86 (87)	54 (91,5)	нд
АРА-2, n (%)	13 (13)	5 (8,5)	нд
Длительность лечения блокаторами РААС, годы	4 (2-5)	6 (3-8)	<0,001
Среднесуточная доза блокаторов РААС в течение последних 6 мес., % от целевой	25 (12,5-50)	50 (25-50)	0,013
Бета-адреноблокаторы, n (%)	90 (90,9%)	53 (89,8%)	нд
Среднесуточная доза бета-адреноблокаторов в течение последних 6 мес., % от целевой	50 (50-75)	50 (50-75)	нд

Примечание: непрерывные данные приводятся как медиана и межквартильные интервалы (Me (Q_1-Q_3)), либо как среднее значение и стандартное отклонение (M±SD); ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА-2 — антагонисты рецепторов ангиотензина-2, нд — недостоверно (p>0,05).

Таблица 2

Параметры трансторакальной ЭхоКГ

Параметр	1 группа (n=99)	2 группа (n=59)	Уровень значимости (p)
КДО, мл	151 (128-174)	165 (140-191)	0,046
КСО, мл	81 (54-97)	84 (57-106)	нд
ФВ ЛЖ, %	53,4±2,26	52,8±1,78	нд
ИММ ЛЖ, г/м^2	132 (118-144)	144 (131-157)	0,001
ОТС ЛЖ	0,45±0,06	0,47±0,06	нд
e', см/с	7,14±1,57	6,17±1,26	<0,001
E/e'	12,4±2,22	14,0±2,91	<0,001
Объем ЛП, мл/м^2	37 (35-39)	39 (36-41)	0,003

Примечание: непрерывные данные приводятся как медиана и межквартильные интервалы (Me (Q_1-Q_3)), либо как среднее значение и стандартное отклонение (M±SD); нд — недостоверно (p>0,05).

нормы, 2-ю — 59 (37,3%) пациентов (95% ДИ: 30,0-45,0%) с гиперальдостеронемией. Средний уровень альдостерона в 1-й группе составил 124,2±18,6 пг/мл, во 2-й — 208,6±16,8 пг/мл (p<0,001). Пациенты с гиперальдостеронемией были моложе, имели более высокий ФК ХСН и чаще страдали ожирением, СД, ФП, хронической обструктивной болезнью легких. Уровень АД у них был выше, а скорость клубочковой фильтрации ниже по сравнению с пациентами 1-й группы. Длительность приема и доза препаратов, блокирующих РААС, были значимо выше у лиц с гиперальдостеронемией. Подробная клиническая характеристики двух групп пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 3

Типы структурной перестройки ЛЖ

Параметр	1 группа (n=99)	2 группа (n=59)	Уровень значимости (p)
Нормальная геометрия	2 (2%)	0 (0%)	нд
Эксцентрическая гипертрофия	42 (42,4%)	13 (22%)	0,015
Концентрическая гипертрофия	52 (52,5%)	44 (74,6%)	0,01
Концентрическое ремоделирование	3 (3%)	2 (3,4%)	нд

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и их процентной доли от общего числа пациентов в группе; нд — недостоверно (p>0,05).

Таблица 4

Взаимосвязь гиперальдостеронемии со структурными параметрами миокарда и другими показателями (однофакторный регрессионный анализ)

Параметр	ОШ (95% ДИ)	Уровень значимости (p)
Возраст <60 лет	2,46 (1,52-3,24)	0,017
ХСН III ФК	3,36 (1,72-6,59)	<0,001
Длительность анамнеза АГ >10 лет	4,03 (2,03-8,00)	0,003
Инфаркт миокарда в анамнезе	2,06 (1,07-3,97)	0,023
Фибрилляция предсердий	2,47 (1,16-5,24)	0,013
Хроническая обструктивная болезнь легких	5,39 (2,06-14,13)	0,007
Сахарный диабет	2,69 (1,30-5,55)	0,017
Ожирение	4,37 (2,20-8,68)	<0,001
Снижение скорости клубочковой фильтрации	7,28 (3,01-17,59)	<0,001
Систолическое артериальное давление >135 мм рт.ст.	3,06 (1,28-6,12)	0,003
NT-proBNP >400 пг/мл	8,59 (3,89-18,9)	<0,001
Длительность терапии блокаторами РААС >5 лет	4,25 (2,52-9,80)	<0,001
ИММ ЛЖ >120 г/м^2 для женщин и >150 г/м^2 для мужчин	2,62 (1,32-5,22)	0,009
ОТС >0,46	2,21 (1,15-4,28)	0,036
E/e' ⩾13	3,47 (1,67-7,20)	0,003
Объем ЛП >38 мл/м^2	2,62 (1,33-5,13)	0,007
Концентрическая гипертрофия ЛЖ	2,65 (1,31-5,37)	0,02

Таблица 5

Взаимосвязь гиперальдостеронемии со структурными параметрами миокарда и другими показателями (многофакторный регрессионный анализ)

Параметр	ОШ (95% ДИ)	Уровень значимости (p)
Возраст <60 лет	1,14 (0,86-1,64)	нд
III ФК ХСН	1,31 (1,46-4,21)	0,008
Длительность анамнеза АГ >10 лет	2,67 (1,58-5,59)	0,003
Инфаркт миокарда в анамнезе	1,06 (0,67-1,78)	нд
Фибрилляция предсердий	1,34 (0,89-1,96)	нд
Хроническая обструктивная болезнь легких	4,62 (2,00-8,53)	0,024
Сахарный диабет	1,67 (1,14-3,32)	0,013
Ожирение	3,15 (1,96-6,24)	0,036
Снижение скорости клубочковой фильтрации	4,82 (2,12-10,61)	0,009
Систолическое артериальное давление >135 мм рт.ст.	1,12 (0,78-1,32)	нд
NT-proBNP >400 пг/мл	3,13 (1,82-7,94)	<0,001
Длительность терапии блокаторами РААС >5 лет	3,16 (2,08-8,24)	<0,001
ИММ ЛЖ >120 г/м^2 для женщин и >150 г/м^2 для мужчин	1,26 (0,96-2,22)	нд
ОТС >0,46	1,21 (0,89-1,86)	нд
E/e' ⩾13	2,42 (1,54-8,64)	0,007
Объем ЛП >38 мл/м^2	1,32 (0,93-1,84)	нд
Концентрическая гипертрофия ЛЖ	1,12 (1,08-3,16)	0,041

Примечание: нд — недостоверно (p>0,05).

Анализ структурно-функциональных показателей сердца показал, что у пациентов с гиперальдостеронемией достоверно выше были КДО и ИММ ЛЖ, а также индексированный объем ЛП (таблица 2). Выраженность диастолической дисфункции ЛЖ была существенно больше у лиц с гиперальдостеронизмом по сравнению с больными 1-й группы. Уровень альдостерона крови положительно коррелировал с Е/е' (r=0,63, p<0,001).

При анализе типов структурной перестройки ЛЖ было обнаружено, что пациенты с высоким уровнем альдостерона крови чаще имели концентрический тип гипертрофии, и соответственно реже — эксцентрический. Концентрическое ремоделирование встречалось с равной частотой в обеих группах (таблица 3).

При однофакторном регрессионном анализе была обнаружена взаимосвязь плазменного уровня альдостерона с ИММ ЛЖ, ОТС, Е/е', объемом ЛП и наличием концентрической ГЛЖ (таблица 4).

После учета влияния возраста, сопутствующих заболеваний и других клинико-лабораторных показателей в многофакторной модели лишь Е/е' и наличие концентрической гипертрофии сохранили достоверную взаимосвязь с гиперальдостеронемией (таблица 5).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что плазменный уровень альдостерона тесно связан с выраженностью структурных изменений сердца у пациентов с ХСНсФВ. Гиперальдостеронемия ассоциирована с концентрической гипертрофией и диастолической дисфункцией ЛЖ.

В литературе имеется немало сведений, подтверждающих влияние альдостерона на структурные показатели сердца у различных категорий больных. Наиболее наглядно такая взаимосвязь продемонстрирована в исследованиях с участием больных первичным альдостеронизмом, имеющих выраженные нарушения диастолических свойств ЛЖ в сочетании с ГЛЖ [6]. У больных с альдостерон-секретирующими аденомами наблюдают ГЛЖ, подвергающуюся обратному развитию после резекции опухоли [7].

Взаимосвязь плазменного уровня альдостерона с выраженностью ГЛЖ при АГ показана в нескольких исследованиях у разных категорий больных. Корреляция между уровнем циркулирующего альдостерона и ИММ ЛЖ подтверждена в различных возрастных группах гипертензивных пациентов, в т.ч. у молодых лиц [8], среди нелеченых пациентов и больных, уже получающих антигипертензивные препараты [9].

Довольно широко обсуждается вопрос о роли альдостерона в процессах постинфарктного ремоделирования. Исходное повышение его концентрации при инфаркте миокарда может иметь положительное регулирующее влияние на структуру и функцию сердца, направленное на адаптацию миокарда к новым условиям. Однако сохранение избыточной активности гормона в отдаленном периоде заболевания ассоциируется с ухудшением показателей внутрисердечной гемодинамики и развитием признаков ХСН. Так, в исследовании Бабий Л. Н. и др. (2014) [10] выявлена четкая закономерность: у больных, перенесших инфаркт миокарда через два года от начала заболевания снижение толерантности к физической нагрузке ассоциируется с повышением уровня альдостерона в крови. При этом отмечается высокая положительная корреляционная связь уровня альдостерона в крови с КДО, КСО, ИММ ЛЖ и высокая отрицательная связь с ФВ ЛЖ и с дистанцией 6-минутной ходьбы.

В исследовании Деришевой Д. А. и др. (2014) [11] установлено, что содержание альдостерона плазмы при ишемической болезни сердца в сочетании с АГ прямо ассоциировано с клиническими (уровнем АД, длительностью АГ) и ЭхоКГ (толщина межжелудочковой перегородки, масса миокарда, ИММ ЛЖ) параметрами.

Однако работы, посвященные оценке взаимосвязи циркулирующего альдостерона и структурных параметров миокарда при ХСН, крайне малочисленны. Особый интерес представляют результаты крупного обсервационного исследования DIAST-CHF (DIAgnoStic Trial on Prevalence and Clinical Course of Diastolic Dysfunction and Heart Failure), проводимого в рамках немецкого национального проекта по ХСН [12]. В исследование включались пациенты в возрасте 50-85 лет, имеющие документированную ХСНсФВ (>50%) или, по крайней мере, один фактор риска развития диастолической дисфункции (АГ, СД, синдром апноэ во сне или атеросклеротическое поражение сосудов). Авторы изучили взаимосвязь плазменной концентрации альдостерона и альдостерон-ренинового соотношения с ЭхоКГ параметрами ЛЖ у 1575 пациентов. Почти все пациенты (94,7%) не имели явных признаков ХСН. Анализ показал значимое увеличение ИММ, толщины задней стенки и ОТС ЛЖ у больных с повышенным уровнем альдостерона крови. Наличие гиперальдостеронемии являлось независимым фактором риска концентрической ГЛЖ (ОШ 1,87; 95% ДИ: 1,31-2,68, p=0,001). Эта взаимосвязь была более сильной у женщин и оставалась значимой после учета таких факторов, как уровень ренина в плазме, АГ, принимаемая терапия, СД, индекс массы тела и функции почек. Интересно, что альдостерон-рениновое соотношение при этом не имело какой-либо значимой взаимосвязи с геометрией ЛЖ.

Таким образом, роль циркулирующего альдостерона в развитии ГЛЖ, в т.ч. при ХСН, вряд ли подлежит сомнению. Однако вклад гормона в генез диастолической дисфункции ЛЖ изучен мало, при этом результаты исследований, посвященных этому

вопросу, довольно противоречивы. Несмотря на то, что альдостерон рассматривается как индуктор фиброза ЛЖ, его результирующее влияние на миокард зависит от множества факторов. Оно может модулироваться предшествующей антигипертензивной терапией, сопутствующими заболеваниями, возрастом пациента. В работе Shavarova E, et al. (2019) [13] с участием 74 пациентов с АГ уровень альдостерона крови коррелировал с выраженностью диастолической дисфункции (E/e') лишь при однофакторном анализе (r=-0,41). Однако после стандартизации по полу, окружности талии, уровню креатинина и степени глобальной продольной деформации ЛЖ взаимосвязь между E/e' и уровнем альдостерона была утрачена. Следует отметить, что в данной работе выраженность структурных изменений миокарда была невелика. Так, средний ИММ ЛЖ составил 124±33 г/м^2, а средний E/e' 10,8±4,6. Возможно, по мере нарастания жесткости миокарда ЛЖ взаимосвязь между структурными параметрами ЛЖ и уровнем альдостерона крови также будет увеличиваться.

Противоречивые результаты получены в исследовании Catena C, et al. (2015) [14] с участием 115 нелеченых пациентов с первичной АГ, где уровень альдостерона плазмы положительно коррелировал с ИММ ЛЖ, однако не был связан с выраженностью диастолической дисфункции миокарда. В исследовании Chang YY, et al. (2014) [15] была обнаружена тесная взаимосвязь между суточной экскрецией альдостерона с мочой и степенью диастолической дисфункции у пациентов с АГ.

Проведенное исследование показало достоверное влияние гиперальдостеронемии на выраженность не только гипертрофии, но и диастолической дисфункции ЛЖ. Отбор пациентов, включенных в исследование, проводился тщательным образом. Учитывая печальный опыт исследования TOPCAT (Treatment Of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone AnTagonist), в котором отсутствие влияния антагонистов минералокортикоидных рецепторов на прогноз отчасти могло быть связано с особенностями включения больных, постарались максимально объективизировать наличие у пациентов ХСНсФВ. Все включенные больные, помимо симптомов и признаков ХСН, имели доказанную диастолическую дисфункцию ЛЖ. Большинство пациентов страдали АГ, ишемической болезнью сердца и имели несколько коморбидных состояний. Всё это, по-видимому, обусловило, с одной стороны наличие у них выраженных структурных изменений миокарда, а с другой — повышение уровня альдостерона крови.

Не включали пациентов с установленным диагнозом первичного гиперальдостеронизма, а уровень альдостерона у больных не превышал верхнюю границу нормы более чем в 2 раза. Тем не менее, даже такой умеренной гиперальдостеронемии оказалось достаточно для возникновения альдостерон-опосредованного ремоделирования миокарда.

По всей видимости, важную роль в реализации эффектов альдостерона играет не только уровень его системной циркуляции, но и экспрессия минералокортикоидных рецепторов в миокарде. Это согласуется с выводами Tomaschitz A, et al. (2010) [16], показавшими, что даже нормальные уровни альдостерона крови, не выходящие за пределы референтного интервала, достоверно предсказывают риск сердечно-сосудистых событий и внезапной сердечной смерти.

Отдельного внимания заслуживает тот факт, что пациенты 2-й группы, имеющие более выраженную ХСН и большее число сопутствующих состояний, были моложе по сравнению с лицами 1-й группы. Отчасти это может быть связано с тем, что с возрастом выработка альдостерона надпочечниками снижается, а согласно дизайну исследования именно плазменная концентрация альдостерона послужила критерием разделения пациентов на две группы. Тем не менее, для проверки данной гипотезы необходимо проведение дальнейших крупных исследований.

Заключение

Таким образом, плазменный уровень альдостерона тесно связан с выраженностью структурных изменений сердца у пациентов с ХСНсФВ. Гиперальдостеронемия ассоциирована с концентрической гипертрофией и диастолической дисфункцией ЛЖ. Будет ли целесообразно использование антагонистов минералокортикоидных рецепторов у всех пациентов с ХСНсФВ пока не известно, однако данная работа позволяет предположить, что их применение в когорте лиц с гиперальдостеронемией может способствовать обратному ремоделированию ЛЖ.

Ограничением исследования явилась относительно малая выборка пациентов, не позволившая проанализировать влияние различных квартилей референтных уровней альдостерона на выраженность структурных изменений миокарда. Также не проводился анализ ренин-альдостеронового соотношения крови. Представляется перспективным дополнить исследование более глубоким анализом причин и степени тяжести диастолической дисфункции с оценкой содержания маркеров фиброза и результатов магнитно-резонансной томографии сердца.

Дальнейшие исследования по изучению активности РААС у пациентов с ХСНсФВ позволят получить дополнительные сведения о механизмах, лежащих в основе этого заболевания и оптимизировать методы его лечения.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Okwuosa TM, Soliman EZ, Lopez F, et al. Left Ventricular Hypertrophy and Cardiovascular Disease Risk Prediction and Reclassification in Blacks and Whites: The ARIC Study. Am Heart J. 2015;169(1):155-61.e5. doi:10.1016/j.ahj.2014.09.013.
2. Khan MA, Yang EY, Zhan Y, et al. Association of left atrial volume index and all-cause mortality in patients referred for routine cardiovascular magnetic resonance: a multicenter study. J Cardiovasc Magn Reson. 2019;21(1):4. doi:10.1186/s12968-018-0517-0.
3. Gorini S, Kim SK, Infante M, et al. Role of Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor in Cardiovascular Aging. Front Endocrinol. 2019;10. doi:10.3389/fendo.2019.00584.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ejhf.592.
5. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr. 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
6. Cesari M, Letizia C, Angeli P, Sciomer S, Rosi S, Rossi GP. Cardiac Remodeling in Patients With Primary and Secondary Aldosteronism: A Tissue Doppler Study. Circ Cardiovasc Imaging. 2016;9(6). doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.004815.
7. Hidaka T, Shiwa T, Fujii Y, et al. Impact of aldosterone-producing adenoma on cardiac structures in echocardiography. J Echocardiogr. 2013;11:123-9. doi:10.1007/s12574-013-0168-y.
8. Park S-M, Kim M-N, Kim S, et al. Serum Aldosterone Is Related to Left Ventricular Geometry and Function in Young Adults with Never-Treated Primary Hypertension. J Clin Med. 2019;8(7):1045. doi:10.3390/jcm8071045.
9. Iwashima Y, Horio T, Kuroda S, et al. Influence of plasma aldosterone on left ventricular geometry and diastolic function in treated essential hypertension. Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens. 2002;25(1):49-56. doi:10.1291/hypres.25.49.
10. Babii LN, Stroganova NP, Savitskiy SYu, et al. The relationship between exercise tolerance, functional state of left ventricle and blood aldosterone level in patients after myocardial infarction at prolonged follow-up. Ukrainian Journal of Cardiology. 2014;(2):48-54. (In Russ.) Взаимосвязь между толерантностью к физической нагрузке, функциональным состоянием левого желудочка сердца и уровнем альдостерона в крови у больных, перенесших инфаркт миокарда, при длительном наблюдении. Украинский Кардиологический Журнал. 2014;(2):48-54. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ukzh_2014_2_9.
11. Derisheva DA, Yakhontov DA. Comparative characteristic of coronary heart disease combined with arterial hypertension at various mass of left ventricle. J Sib Med Sci. 2014;(3):64-8. (In Russ.) Деришева Д. А., Яхонтов Д. Д. Сравнительная характеристика ишемической болезни сердца в сочетании с артериальной гипертензией при различной массе миокарда левого желудочка. J Sib Med Sci. 2014;(3):64-8.
12. Edelmann F, Tomaschitz A, Wachter R, et al. Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction. Eur Heart J. 2012;33(2):203-12. doi:10.1093/eurheartj/ehr292.
13. Shavarova E, Kravtsova O, Chomova I, et al. Relationship of aldosterone, arterial stiffness and left ventricular diastolic function in hypertensive patients. J Hypertens. 2019;37:e261. doi:10.1097/01.hjh.0000573332.51789.fd.
14. Catena C, Verheyen N, Pilz S, et al. Plasma aldosterone and left ventricular diastolic function in treatment-naïve patients with hypertension: tissue-Doppler imaging study. Hypertens Dallas Tex 1979. 2015;65(6):1231-7. doi:10.1161/hypertensionaha.115.05285.
15. Chang YY, Lee HH, Hung CS, et al. Association between urine aldosterone and diastolic function in patients with primary aldosteronism and essential hypertension. Clin Biochem. 2014;47(13-14):1329-32. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.05.062.
16. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. Eur Heart J. 2010;31(10):1237-47. doi:10.1093/eurheartj/ehq019.