

Влияние коморбидных состояний на уровень альдостерона крови у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка

Ватутин Н. Т.^{1,2}, Шевелёк А. Н.^{1,2}

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького. Донецк; ²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака. Донецк Украина

Цель. Проанализировать взаимосвязь уровня альдостерона крови с наличием коморбидной патологии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Материал и методы. В поперечном исследовании участвовали 158 пациентов — 58 мужчин и 100 женщин, средний возраст $62,3 \pm 7,4$ лет, имеющих компенсированную ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($>50\%$) и диастолической дисфункцией. У пациентов отсутствовал первичный гиперальдостеронизм и они не принимали антагонисты минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 нед. У всех больных определяли уровень альдостерона сыворотки крови и оценивали наличие сопутствующих заболеваний, состояний. Референтными значениями считали концентрацию гормона 40–160 пг/мл.

Результаты. По результатам измерения концентрации альдостерона крови все пациенты были разделены на две группы: I составили 99 (67,1%) больных, у которых уровень гормона находился в пределах нормы, II — 59 (37,3%) пациентов с гиперальдостеронемией. Больные с гиперальдостеронемией были моложе — $57,75 \pm 7,5$ лет vs $65,02 \pm 7,1$ лет ($p < 0,001$) и чаще страдали выраженной (NYHA III) ХСН — 62,7% vs 33,3% случаев ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень альдостерона. Распространенность перенесенного инфаркта миокарда — 59,3% vs 41,4% ($p = 0,044$), сопутствующей фибрилляции предсердий — 33,9%

и 17,2% ($p = 0,027$), длительной (>10 лет) артериальной гипертензии (АГ) — 57,6% и 25,3% ($p < 0,001$), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — 27,1% и 7,1% ($p = 0,001$), сахарного диабета — 39,0% и 19,2% ($p = 0,011$), ожирения — 64,4% и 29,3% ($p < 0,001$) и почечной дисфункции — 88,1% и 50,5% ($p < 0,001$) во II группе была значимо выше чем в I. Многофакторный регрессионный анализ показал, что после поправки на возраст и тяжесть ХСН только длительно существующая АГ, наличие ХОБЛ, ожирения и почечной дисфункции ассоциировались с развитием гиперальдостеронемии.

Заключение. У пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ уровень альдостерона сыворотки крови тесно связан с наличием коморбидности. Длительный анамнез АГ, наличие ХОБЛ, ожирения и почечной дисфункции являются независимыми факторами риска развития вторичного гиперальдостеронизма.

Ключевые слова: альдостерон, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, почечная дисфункция.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 92–98
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-92-98>

Поступила 26/05-2017

Принята к публикации 20/09-2017

Influence of comorbidities on blood aldosterone level in chronic heart failure with preserved systolic function of the left ventricle

Vatutin N. T.^{1,2}, Shevelyok A. N.^{1,2}

¹M. Gorky Donetsk National Medical University. Donetsk; ²V. K. Gusak Institute of Urgent and Reparative Surgery. Donetsk, Ukraine

Aim. To analyze relation of blood aldosterone level with comorbidities in patients with chronic heart failure (CHF) with preserved ejection fraction of the left ventricle (EF LV).

Material and methods. To the cross-sectional study, 158 patients included: 58 males, 100 females, mean age $62,3 \pm 7,4$ y.o., with decompensated CHF with preserved EF LV ($>50\%$) and diastolic dysfunction. Patients did not present with primary hyperaldosteronism and did not take mineralocorticoid antagonists within previous 6 weeks. All patients underwent blood specimens collection, and were assessed on the comorbid disorders and conditions. Reference values of the hormone were 40–160 pg/mL.

Results. According to the measurements, all patients were selected to two groups: I group included 99 (67,1%) of patients, who had normal hormone level; II — 59 (37,3%) patients with hyperaldosteronemia. Group

II patients were younger — $57,75 \pm 7,5$ y.o. vs $65,02 \pm 7,1$ y.o. ($p < 0,001$) and had more prominent presentation of the CHF (NYHA III) — 62,7% vs 33,3% cases ($p < 0,001$) comparing to the group I. The prevalence of previous myocardial infarction was — 59,3% vs 41,4% ($p = 0,044$), comorbid atrial fibrillation — 33,9% vs 17,2% ($p = 0,027$), long-term (>10 years) arterial hypertension (AH) — 57,6% vs 25,3% ($p < 0,001$), chronic obstructive lung disease (COLD) — 27,1% vs 7,1% ($p = 0,001$), diabetes mellitus — 39,0% and 19,2% ($p = 0,011$), obesity — 64,4% and 29,3% ($p < 0,001$), and renal dysfunction — 88,1% and 50,5% ($p < 0,001$) in the group II significantly higher than in group I. Multiple regression showed that after correction by age and severity of CHF, only long lasting AH, COLD, obesity and renal dysfunction were associated with hyperaldosteronemia.

Conclusion. In CHF with preserved EF LV patients, aldosterone level is closely linked with comorbidities. Long term anamnesis of AH, presence

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +38062-385-05-17, +380622-66-61-46

e-mail: a.shevelyok@mail.ru

[Ватутин Н. Т. — ¹д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ²зав. отделом кардиологии и кардиохирургии, Шевелёк А. Н. — ¹к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, ²к.н.с. отдела кардиологии и кардиохирургии].

of COLD, obesity and renal dysfunction are independent factors for the risk of secondary hyperaldosteronism.

Key words: aldosterone, renin-angiotensin-aldosterone system, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, obesity, renal dysfunction.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(6): 92–98
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-92-98>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВГА — вторичный гиперальдостеронизм, ДД — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида, NYHA — New-York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. В общей популяции ее распространенность достигает 7%, и увеличивается с возрастом [1]. По результатам больших рандомизированных исследований у 40–55% больных с ХСН, независимо от ее этиологии, при инструментальных методах исследования выявляют нормальную фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). В основе развития ХСН у таких пациентов, как правило, лежит диастолическая дисфункция (ДД) миокарда [2].

В последние годы представления о патогенетических механизмах, ответственных за развитие ДД миокарда, претерпели существенные изменения. Результаты современных научных работ привели к пониманию важнейшей роли альдостерона в развитии ремоделирования сердечной мышцы [3]. Локальная или системная гиперпродукция этого гормона и повышение экспрессии минералокортикоидных рецепторов, расположенных в сердечно-сосудистой системе, являются ключевым патогенетическим звеном развития гипертрофии и фиброза миокарда [4].

Результаты клинических исследований убедительно свидетельствуют о том, что уровень альдостерона крови является независимым предиктором ухудшения кардиоваскулярного прогноза при ХСН [5]. Тем не менее, пока не установлено, зависит ли концентрация этого гормона в крови от наличия сопутствующих заболеваний и состояний.

Целью настоящего исследования стал анализ взаимосвязи уровня альдостерона крови с наличием коморбидной патологии у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

Материал и методы

Исследование было выполнено 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).

Выполнено поперечное исследование с участием 158 пациентов — 58 мужчин и 100 женщин, средний возраст $62,3 \pm 7,4$ лет. Критериями включения в исследование были: возраст >18 лет; компенсированная ХСН I–III функциональных классов (ФК) по классификации NYHA (New-

York Heart Association — Нью-Йоркская ассоциация сердца) с сохраненной ФВ ЛЖ ($>50\%$), протекающая на фоне ишемической болезни сердца (ИБС): стенокардия напряжения и/или инфаркт миокарда (ИМ) без зубца Q в анамнезе и мягкая или умеренная степень артериальной гипертензии (АГ); доказанная ДД ЛЖ по данным эхокардиографии [6] и/или повышенный уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) крови; госпитализация по поводу декомпенсации ХСН в течение предшествующих 6 мес.; стабильное клиническое состояние в течение предшествующих 3 мес.; адекватная медикаментозная терапия ХСН, ИБС и АГ: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)/антагонисты рецепторов к ангиотензину-II, β -адреноблокаторы, статины, антитромботические препараты, в соответствии с действующими стандартами в течение не менее 6 мес.; подписанное информированное согласие.

Основными критериями исключения явились: прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 нед. до забора крови для определения уровня альдостерона; первичный гиперальдостеронизм; клинически явные признаки состояний, ассоциированных с развитием вторичного гиперальдостеронизма (ВГА); ХСН IV ФК по NYHA; хроническая недостаточность коры надпочечников; гипер- или гипокальциемия; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м²; любые острые сопутствующие заболевания; хронические сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации.

Медиана продолжительности ХСН составила 5 лет (3, 8). Среди обследованных 14 (8,9%) пациентов имели I ФК ХСН (95% доверительный интервал (ДИ): 4,9–13,8%), 74 (46,8%) пациента (95% ДИ: 39,1–54,6%) — II ФК и 70 (44,3%) больных (95% ДИ: 36,7–52,1%) — III ФК ХСН.

У 28 (17,7%) пациентов (95% ДИ: 12,2–24,0%) была диагностирована стенокардия напряжения I ФК, у 87 (55,1%) (95% ДИ: 47,3–62,7%) — II ФК, у 32 (20,3%) больных (95% ДИ: 14,4–26,9%) — III ФК, у 11 (7%) пациентов (95% ДИ: 3,5–11,4%) была зарегистрирована безболевого ишемия миокарда. 76 (48,1%) пациентов (95% ДИ: 40,4–55,9%) имели в анамнезе ИМ без зубца Q. Все (100%) пациенты имели АГ (95% ДИ: 98,8–100%), 42 (26,6%) (95% ДИ: 20,0–33,7%) — сахарный диабет (СД), 26 (16,5%) больных (95% ДИ: 11,1–22,6%) — сопутствующую ХОБЛ, 37 (23,4%) (95% ДИ: 17,2–30,3%) — фибрилляцию предсердий (ФП), 67 (42,4%) (95% ДИ: 34,8–50,2%) — ожирение, 109 (69,0%) (95% ДИ: 61,6–75,9%) — начальное снижение СКФ (60–89 мл/мин/1,73 м²), 41 (25,9%) (95% ДИ: 19,4–33,0%) — курили.

У всех больных определяли уровень альдостерона сыворотки крови иммуноферментным методом, забор

Таблица 1

Клиническо-демографическая характеристика пациентов

Параметр	I группа (n=99)	II группа (n=59)	Уровень значимости
Возраст, годы, $m \pm \sigma$	65,02 \pm 7,1	57,75 \pm 7,5	$p < 0,001$
Мужской пол, n больных (%):	35 (35,4)	23 (39,0)	$\chi^2 = 0,08$, $p = 0,775$
ФК ХСН, n больных (%):			
I	10 (10,1)	4 (6,8)	$\chi^2 = 0,18$, $p = 0,674$
II	56 (56,6)	18 (30,5)*	$\chi^2 = 9,06$, $p = 0,003$
III	33 (33,3)	37 (62,7)*	$\chi^2 = 11,77$, $p < 0,001$
Длительность анамнеза ХСН, годы, Me (Q1; Q3)	5 (3; 7)	5 (3; 8)	$p = 0,9$
АГ, число больных (%)	99 (100%)	59 (100%)	$\chi^2 = 0,00$, $p = 1$
Длительность анамнеза АГ, годы, Me (Q1; Q3)	8 (6; 13)	12 (8; 17)	$p < 0,001$
АГ >10 лет, число больных (%)	25 (25,3)	34 (57,6)*	$\chi^2 = 15,21$, $p < 0,001$
Стенокардия напряжения, n (%)	96 (97,0)	51 (86,4)*	$\chi^2 = 4,81$, $p = 0,028$
из них:			
стенокардия напряжения I ФК, n больных (%)	21 (21,2)	7 (11,9)	$\chi^2 = 1,62$, $p = 0,203$
стенокардия напряжения II ФК, n больных (%)	59 (59,6)	28 (47,5)	$\chi^2 = 1,74$, $p = 0,188$
стенокардия напряжения III ФК, n больных (%)	16 (16,2)	16 (27,1)	$\chi^2 = 2,11$, $p = 0,146$
Безболевого ишемия миокарда, n больных (%)	3 (3,0)	8 (13,6)*	$\chi^2 = 4,81$, $p = 0,028$
ИМ без зубца Q в анамнезе, n больных (%)	41 (41,4)	35 (59,3)*	$\chi^2 = 4,06$, $p = 0,044$
ФП, n больных (%)	17 (17,2)	20 (33,9)*	$\chi^2 = 4,87$, $p = 0,027$
из них постоянная форма, n больных (%)	8 (8,1)	11 (18,6)	$\chi^2 = 2,96$, $p = 0,085$
Курение, n больных (%)	23 (23,2)	8 (13,6)	$\chi^2 = 1,62$, $p = 0,203$
ХОБЛ, n больных (%)	7 (7,1)	16 (27,1)*	$\chi^2 = 10,39$, $p = 0,001$
СД 2 типа, n больных (%)	19 (19,2)	23 (39,0)*	$\chi^2 = 6,44$, $p = 0,011$
Ожирение, n больных (%)	29 (29,3)	38 (64,4)*	$\chi^2 = 17,25$, $p < 0,001$
Избыточная масса тела, n больных (%)	35 (35,4)	17 (28,8)	$\chi^2 = 0,45$, $p = 0,503$
Начальное снижение СКФ, n больных (%)	50 (50,5)	52 (88,1)*	$\chi^2 = 21,26$, $p < 0,001$
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, n больных (%)	13 (13,1)	7 (11,9)	$\chi^2 = 0,00$, $p = 0,989$
Патология щитовидной железы, n больных (%)	9 (9,1)	6 (10,2)	$\chi^2 = 0,00$, $p = 0,956$
Патология желудочно-кишечного тракта, n больных (%)	7 (7,1)	7 (11,9)	$\chi^2 = 0,54$, $p = 0,462$

Примечание: * — различия значимы по сравнению с I группой ($p < 0,05$).

материала происходил после 30-минутного отдыха в положении лежа, натощак, утром в течение 2-3 ч после пробуждения из локтевой вены. Референтными значениями считали концентрацию гормона 40-160 пг/мл.

Для оценки клинической значимости гиперальдостеронемии была проанализирована взаимосвязь концентрации альдостерона с основными клинико-демографическими показателями и коморбидными состояниями.

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием пакетов статистического анализа "Medstat" и "Statistica 6.0". Для проверки распределения на нормальность применяли критерии χ^2 и W Шапиро-Уилка. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), при отличном от нормального — обозначены как медиана (Me) и 25-; 75-процентили. Для сравнения средних двух выборок использовали критерий Стьюдента. В условиях неподчинения данных закону нормального распределения сравнение двух разных групп по количественным признакам проводилось по U-критерию Манна-Уитни. Относительные величины сравнивали с помощью критерия χ^2 . Отношение шансов (ОШ) определяли с 95% ДИ. Для его расчета использовали угловое преобразование Фишера. Во всех слу-

чаях проверки гипотез различия считались статистически значимым при величине $p < 0,05$.

Результаты

По результатам измерения концентрации альдостерона крови все пациенты были разделены на две группы: I составили 99 (67,1%) больных (95% ДИ: 59,6-74,2%), у которых уровень гормона находился в пределах нормы, II — 59 (37,3%) пациентов (95% ДИ: 30,0-45,0%) с гиперальдостеронемией. Средний уровень альдостерона в I группе составил 124,2 \pm 18,6 пг/мл, во II — 208,6 \pm 16,8 пг/мл ($p < 0,001$).

При анализе клинико-демографической характеристики больных был обнаружен ряд различий между группами (таблица 1).

Больные с гиперальдостеронемией (II группа) были моложе по сравнению с пациентами I группы. Гендерные различия между группами отсутствовали.

Пациенты II группы имели более тяжелую кардиальную патологию по сравнению с больными

Таблица 2

Взаимосвязь гиперальдостеронемии с клинико-демографическими параметрами пациентов (однофакторный регрессионный анализ)

Параметр	ОШ (95% ДИ)
Возраст <60 лет	2,46 (1,52-3,24)
III ФК ХСН	3,36 (1,72-6,59)
Длительность анамнеза АГ >10 лет	4,03 (2,03-8,00)
Безболевая ишемия миокарда	5,02 (1,28-19,75)
ИИ без зубца Q в анамнезе	2,06 (1,07-3,97)
ФП	2,47 (1,16-5,24)
ХОБЛ	5,39 (2,06-14,13)
СД 2 типа	2,69 (1,30-5,55)
Ожирение	4,37 (2,20-8,68)
Начальное снижение СКФ, п больных (%)	7,28 (3,01-17,59)

Таблица 3

Взаимосвязь гиперальдостеронемии с клинико-демографическими параметрами пациентов (многофакторный регрессионный анализ)

Параметр	ОШ (95% ДИ)
Возраст <60 лет	1,14 (0,86-1,64)
III ФК ХСН	1,31 (1,46-4,21)
Длительность анамнеза АГ >10 лет	2,67 (1,58-5,59)
Безболевая ишемия миокарда	1,28 (0,92-1,56)
ИМ без зубца Q в анамнезе	1,06 (0,67-1,78)
ФП	1,34 (0,89-1,96)
ХОБЛ	4,62 (2,00-8,53)
СД 2 типа	1,67 (0,78-1,78)
Ожирение	3,15 (1,96-6,24)
Начальное снижение СКФ, число больных (%)	4,82 (2,12-10,61)

I группы. Выраженность клинических признаков ХСН была больше у пациентов с гиперальдостеронемией: среди них лица с ХСН III ФК преобладали над больными с ХСН II ФК, в то время как в I группе соотношение было обратным. Распространенность перенесенного ИМ, сопутствующей ФП и безболевого ишемии миокарда, а также продолжительность анамнеза АГ во II группе были значимо выше, чем в I (все $p < 0,05$). Длительность существования ХСН существенно не отличалась между группами.

Различия между группами были обнаружены и по сопутствующим заболеваниям. В целом внесердечную патологию имел 61 (61,6%) (95% ДИ: 51,8-71,0%) пациент I группы и все 59 (100%) больных (95% ДИ 96,8-100%) II группы ($\chi^2=27,75$, $p < 0,001$); у 68 (68,7%) (95% ДИ: 59,1-77,5%) и 52 (88,1%) 95% ДИ: 78,5-95,2%) пациентов, соответственно, было ≥ 2 коморбидных состояния ($\chi^2=6,63$, $p=0,01$). Пациенты с гиперальдостеронемией чаще страдали ХОБЛ, СД 2 типа и ожирением (все $p < 0,05$), чаще имели начальную почечную дисфункцию — СКФ в пределах 60-90 мл/мин/1,73 м². Распространенность острого нарушения мозгового кровообращения, патологии желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы и частота курения значимо не различались между группами ($p > 0,05$).

Для оценки взаимосвязи между гиперальдостеронемией и наличием кардиальной и внекардиальной сопутствующей патологии был проведен логистический регрессионный анализ с включением 10 параметров, по которым были обнаружены различия между группами: возраст, ФК ХСН, длительность анамнеза АГ, безболевого ишемии миокарда, ИМ в анамнезе, ФП, ХОБЛ, СД, ожирение, наличие почечной дисфункции (таблица 2).

При однофакторном анализе все 10 показателей продемонстрировали взаимосвязь с наличием повышенного уровня альдостерона крови. Для

выделения признаков, обладающих независимой предсказующей ценностью в отношении развития гиперальдостеронемии, был выполнен многофакторный логистический регрессионный анализ (таблица 3). Риск гиперальдостеронемии значимо возрастал при наличии у пациента клинически выраженной ХСН (III ФК), длительного анамнеза АГ, сопутствующей ХОБЛ, ожирения и почечной дисфункции. Возраст, наличие безболевого ишемии миокарда, перенесенного ИМ, ФП и СД утрачивали свое влияние в многофакторной модели.

Обсуждение

В настоящее время повышение уровня альдостерона в плазме крови у пациентов с ХСН рассматривается большинством исследователей как проявление ВГА [7]. Этот синдром не имеет специфических клинических проявлений, поскольку является компенсаторным феноменом при многих заболеваниях и состояниях. При ВГА усиление секреции альдостерона обусловлено различными внепочечными стимулами, в первую очередь, повышением активности ренина и ангиотензина-II крови. ВГА является следствием активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при АГ, нарушениях водно-электролитного обмена, уменьшении объема циркулирующей крови или перераспределении внеклеточной жидкости со снижением объема крови в крупных сосудах при отеках синдромах. ВГА нередко сопровождает течение декомпенсированного СД и несахарного диабета, протекающих с полиурией. Причинами ВГА могут служить длительная терапия тиазидовыми диуретиками, обладающими натрийуретическим эффектом, прием эстроген-содержащих контрацептивов, продолжительная диета с ограничением соли [8].

Основными патогенетическими механизмами гиперальдостеронемии у пациентов с ХСН выступают гиперпродукция гормона надпочечниками

и нарушение его метаболизма в печени. Известно [8], что главным стимулом секреции альдостерона корой надпочечников является гипоперфузия почек, приводящая к высвобождению ренина, а в последующем — усилению секреции ангиотензина-II, которые, в свою очередь вызывают увеличение внутрисосудистого объема и преднагрузки на сердце. При ХСН недостаточная ренальная перфузия, как правило, обусловлена снижением сердечного выброса. У больных с застойной сердечной недостаточностью она может быть связана с уменьшением объема циркулирующей крови, вызванным перераспределением жидкости в организме — выход плазмы из просвета капилляров во внеклеточное пространство в результате повышения проницаемости капиллярных мембран в условиях гипоксии, и/или приемом диуретиков.

Существуют и другие факторы, которые наряду с ангиотензином-II оказывают положительное влияние на продукцию альдостерона надпочечниками в условиях ХСН: гипонатриемия, вызванная ограничением потребления натрия либо применением диуретической терапии, гиперкалиемия, развивающаяся при бесконтрольном назначении высоких доз ИАПФ либо антагонистов минералокортикоидных рецепторов. В меньшей мере стимуляторами синтеза альдостерона могут выступать вазопрессин и эндотелины, в избытке вырабатываемые при ХСН [8].

Повышение плазменной концентрации альдостерона при ХСН может быть обусловлено не только избыточным синтезом гормона корой надпочечников, но и его локальной гиперпродукцией в тканях сердечно-сосудистой системы, в первую очередь в миокарде и эндотелии сосудов [7]. Однако, независимо от места гиперпродукции альдостерона и стимулов, ее вызывающих, последняя приводит к росту внутрисосудистого объема, тем самым увеличивая преднагрузку на сердце и усугубляя тяжесть ХСН.

Другой причиной развития гиперальдостеронемии при ХСН наряду с повышением продукции гормона могут быть нарушения его метаболизма — так называемый относительный ВГА. Разрушение альдостерона происходит в гепатоцитах, а снижение печеночного клиренса альдостерона приводит к повышению его плазменной концентрации в 3-4 раза [8].

С целью исключения заведомо известных причин для развития ВГА в представленное исследование не включали пациентов со сниженным сердечным выбросом, отеком синдромом, клинически выраженными заболеваниями печени и почек, высоким уровнем АД. Тем не менее, даже при исключении указанных причин у трети обследованных больных уровень альдостерона все же превышал норму. Многофакторный анализ с поправкой на возраст продемонстрировал достоверную взаи-

мосвязь между высоким уровнем альдостерона с одной стороны, и выраженностью кардиальной патологии и наличием сопутствующих состояний — с другой. Наличие гиперальдостеронемии было тесно связано с клинически выраженной ХСН (III ФК), длительным анамнезом АГ, сопутствующими ХОБЛ, ожирением и почечной дисфункцией.

Обнаруженная взаимосвязь между высоким ФК ХСН и наличием гиперальдостеронемии соотносится с изложенной выше концепцией о природе этого явления у больных с ХСН. Длительная персистенция гиперальдостеронемии при ХСН способствует реализации широкого спектра негативных эффектов гормона, таких как фиброзирование миокарда, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, гиперсимпатикотония и др. Последующее развитие нарушений коронарного кровотока, систолической и/или ДД миокарда, в свою очередь, способствует дальнейшему прогрессированию ХСН и усугублению вторичного гиперальдостеронизма, замыкая тем самым порочный круг [2].

В настоящей работе была обнаружена взаимосвязь между концентрацией альдостерона и длительностью анамнеза АГ. Известно, что гиперальдостеронизм имеет важное значение в развитии АГ. В исследовании [9] описана четкая зависимость между уровнем альдостерона и риском возникновения АГ. У пациентов с уровнем альдостерона, попадающим даже в верхний квартиль нормального интервала, наблюдается более высокий рост АД в течение 5-летнего периода, чем у пациентов с концентрацией гормона, приближающейся к нижней границе нормы. Большинство исследователей полагают, что повышение АД при избытке альдостерона в большей степени связано с его негативным воздействием на сосуды и центральную нервную систему, а не с натрий-задерживающим эффектом [7]. Тем не менее, представленное исследование оставляет открытым вопрос о том, явилась ли гиперальдостеронемия индуктором развития АГ, либо напротив, длительно существующая АГ “запустила” механизмы активации РААС и способствовала возникновению ВГА. Для изучения такой взаимосвязи необходимы дальнейшие исследования с определением не только уровня альдостерона, но и ренина в крови.

Также нельзя исключить, что в наличие обнаруженной взаимосвязи между длительной АГ и высоким уровнем альдостерона крови вносит свой вклад терапия с применением ИАПФ — развивается так называемый феномен ускользания. Ранее полагали, что ИАПФ могут надежно подавлять синтез этого гормона путем блокады РААС. Позднее было выявлено, что снижение выработки альдостерона в начале терапии этим классом препаратов является кратковременным, а затем его концентрация в крови вновь возрастает. Это обусловлено эффек-

том ускользания гормона из-под лекарственного контроля. Согласно результатам некоторых исследований, даже комбинации ИАПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину-II не могут в должной мере подавить продукцию альдостерона. Это объясняется наличием других, не АПФ-зависимых, путей его образования [10].

Обнаружена взаимосвязь между концентрацией альдостерона крови и сопутствующей ХОБЛ. Эти данные подтверждаются в некоторых других исследованиях [11]. Гиперальдостеронемия при ХОБЛ, вероятно, также имеет вторичный генез, т.к. по данным литературы, положительная динамика в ходе лечения больных ХОБЛ приводит к снижению содержания этого гормона в крови.

Причинно-следственные связи гиперальдостеронемии и почечной дисфункции, обнаруженные в настоящей работе, до конца не ясны. Известно, что ВГА является компенсаторным феноменом при многих заболеваниях и состояниях, однако среди них на первый план выходят те, что сопровождаются резкой ишемией почек: АГ, почечная гипертензия [12]. В исследование не включали пациентов с неконтролируемой, резистентной АГ и тяжелым нарушением функции почек. Тем не менее, даже начальное снижение СКФ было тесно связано с наличием повышенного уровня альдостерона плазмы. Поперечный характер выполненного исследования не позволяет сформировать ясное представление о причинно-следственных связях этого явления. Литературные источники свидетельствуют о гиперактивации РААС при различной степени выраженности патологии почек [12, 13]. Показано [13], что концентрация ангиотензина-II и альдостерона крови нарастает по мере прогрессирования хронической болезни почек и достигает максимальных значений у больных, получающих лечение гемодиализом. С другой стороны, нельзя исключить, что гиперальдостеронемия, выявленная в исследовании, может быть первична по отношению к снижению СКФ и являться фактором, участвующим в патогенезе нарушения функции почек.

Согласно полученным результатам, риск развития гиперальдостеронемии возрастал при наличии у пациента ожирения. Патогенетические механизмы, лежащие в основе такой взаимосвязи, только начинают изучать. Длительное время жировая ткань считалась гормонально неактивным «хранилищем» триглицеридов. И лишь в последние годы в связи с возрастающей распространенностью связанных с ее избытком осложнений, жировая ткань стала рассматриваться как активный эндокринный орган, играющий ключевую роль в поддержании гомеостаза и участвующий

в патогенезе многих заболеваний [14]. К настоящему времени накоплено немало сведений, подтверждающих, что адипоциты жировой ткани и макрофаги ее стромы способны синтезировать биологически активные вещества, так называемые адипопродуцируемые гормоны — адипокины, или адипоцитокины, к которым относятся лептин, адипонектин, резистин, провоспалительные цитокины, регуляторы метаболизма липопротеинов, ингибитор активатора плазминогена-1 и др. [15]. Этот перечень не является окончательным, он регулярно пополняется постоянно растущим числом открываемых веществ.

С открытием тканевой РААС было показано, что жировая ткань является важным источником синтеза многих компонентов этой гормональной цепи. Уже доказана локальная продукция ангиотензиногена, АПФ и ангиотензина-II адипоцитами [15]. При этом обнаружено, что синтез этих веществ в большей степени выражен в висцеральной, а не в подкожной жировой ткани. Результаты авторских исследований и ряда других работ [14], сообщающих о повышенной распространенности гиперальдостеронизма среди лиц с ожирением, позволяют предположить, что жировая ткань может являться активным продуцентом альдостерона. Подтверждением этой гипотезы служит недавнее обнаружение в адипоцитах функционально активной альдостеронсинтазы. Определенный вклад в развитие гиперальдостеронемии при ожирении может вносить и опосредованная стимуляция секреции альдостерона надпочечниками с помощью адипокинов, минералокортикоидных рилизинг факторов или окисленных свободных жирных кислот, в избытке высвобождающихся из депо висцерального жира.

Заключение

Таким образом, у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ уровень альдостерона сыворотки крови тесно связан с наличием коморбидных заболеваний и состояний. Длительный анамнез АГ, наличие ХОБЛ, ожирения и почечной дисфункции являются независимыми факторами риска развития вторичного гиперальдостеронизма. Оказывая негативные эффекты далеко за пределами эпителиальных рецепторов почек, альдостерон может быть ключевым фактором, объясняющим высокий риск неблагоприятных событий у больных с ХСН и коморбидностью. Будет ли оправдана блокада минералокортикоидных рецепторов у этой категории больных, пока не известно, но дальнейшие экспериментальные и клинические исследования позволят найти ответ на этот вопрос.

Литература

1. Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National guidelines for the diagnostic and management of heart failure of Society for heart failure, Russian Society of Cardiology and Russian Scientific Society of medical practitioners (fourth edition). *Heart Failure* 2013; 14 (7): 1-81. (in Russ.) Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная Недостаточность* 2013; 14 (7): 1-81.
2. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Congestive heart failure. *Heart Failure* 2017; 18 (1): 3-40. (in Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Хроническая сердечная недостаточность. *Сердечная недостаточность* 2017; 18 (1): 3-40.
3. Gilyarevskiy RS, Goldshmid MV, Kuzmina IM. The role of aldosterone antagonists in the prevention and treatment of cardiovascular and renal diseases: reality and prospects. *Russian Medical Journal* 2014; 22 (23): 1689-98. (in Russ.) Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Роль антагонистов альдостерона в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных заболеваний: реальность и перспективы. *Русский медицинский журнал* 2014; 22 (23): 1689-98.
4. He BJ, Anderson ME. Aldosterone and cardiovascular disease: the heart of the matter. *Trends Endocrinol Metab.* 2013; 24 (1): 21-30.
5. Gunder G, Hammer F, Deutschbein T. Prognostic value of aldosterone and cortisol in patients hospitalized for acutely decompensated chronic heart failure with and without mineralocorticoid receptor antagonism. *J Card Fail* 2015; 21 (3): 208-16.
6. Nagueh FS, Otto AS, 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* 2016; 29: 277-314.
7. Vatutin NT, Shevelok AN, Degtyareva AE, et al. The role of hyperaldosteronism and aldosterone antagonists in resistant arterial hypertension. *J. of National academy of medical science of Ukraine* 2014; 1 (20): 43-52. (in Russ.) Ватутин Н.Т., Шевелек А.Н., Дегтярева А.Э. и др. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии. *Журнал национальной академии медицинских наук Украины* 2014; 1 (20): 43-52.
8. Pankiv VI. Hyperaldosteronism: definition, etiology, classification, clinical signs and symptoms, diagnosis, treatment. *International Journal of Endocrinology* 2011; 39 (7): 122-9. (in Russ.) Паньків В.І. Гіперальдостеронізм: визначення, етіологія, класифікація, клінічні ознаки і синдроми, діагностика, лікування. *Міжнародний ендокринологічний журнал* 2011; 39 (7): 122-9.
9. Vasan RS, Evans JC, Larson MG, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 33-41.
10. Prakash ES. Aldosterone Escape or Refractory Hyperaldosteronism. *Med Gen* 2005; 7 (3): 25.
11. Kichigin VA, Gerasimova LI. Association of chronic obstructive pulmonary disease with blood levels of the adrenal cortex hormones. *Modern problems of science and education* 2016; 6: 27-32. (in Russ.) Кичигин В.А., Герасимова Л.И. Связь течения хронической обструктивной болезни легких с содержанием в крови гормонов коры надпочечников. *Современные проблемы науки и образования* 2016; 6: 27-32.
12. Markova TN, Parshin VV, Mishchenko NC. Secondary hyperaldosteronism is caused by abnormal development of the renal vessels, in clinical practice endocrinologist. *Endocrine Surgery* 2016; 10 (1): 28-34. (in Russ.) Маркова Т.Н., Паршин В.В., Мищенко Н.К. Вторичный гиперальдостеронизм, обусловленный аномалиями развития почечных сосудов, в клинической практике врача-эндокринолога. *Эндокринная хирургия* 2016; 10 (1): 28-34.
13. Karabaeva AZh. Aldosterone, cardiovascular system and kidneys. *Nephrology* 2006; 10 (1): 25-34. (in Russ.) Карабаева А.Ж. Альдостерон, сердечно-сосудистая система и почки. *Нефрология* 2006; 10 (1): 25-34.
14. Vatutin NT, Shevelok AN. Association of plasma aldosterone level with obesity in chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Clinical medicine* 2016; 4: 265-9. (in Russ.) Ватутин Н.Т., Шевелек А.Н. Взаимосвязь альдостерона крови и соматометрических параметров больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Клиническая медицина* 2016; 4: 265-9.
15. Smitka K, Marešová D. Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment. *Prague Med Re* 2015; 116 (2): 87-111.