



Оригинальная статья

Гиперальдостеронемия как фактор риска почечной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Шевелёк А.Н.^{1,2}

Цель – оценить взаимосвязь между плазменным уровнем альдостерона и функцией почек у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса.

Материал и методы. Проведено одномоментное поперечное исследование, в которое включили 158 больных с подтвержденным диагнозом ХСН с сохраненной фракцией выброса в фазе компенсации. В исследование не включались пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, отеком синдромом, хронической болезнью почек 5-й стадии, а также лица, принимавшие антагонисты минералокортикоидных рецепторов на протяжении последних 6 недель. Функцию почек оценивали путем определения суточной экскреции альбумина с мочой и уровня креатинина крови с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Концентрацию альдостерона в плазме измеряли иммуноферментным методом.

Результаты. Пациенты были разделены на две группы: одну группу составили 99 человек

с нормальной концентрацией гормона (в пределах 40–160 пг/мл), вторую – 59 человек с гиперальдостеронемией (> 160 пг/мл). У пациентов с гиперальдостеронемией суточная экскреция альбумина была достоверно выше (медиана 342 мг/сут [межквартильные значения 253; 453] против 116 мг/сут [32; 255], $p < 0,001$), а СКФ – ниже (52 мл/мин/1,73 м² [46; 67,5] против 66 мл/мин/1,73 м² [53; 79]) по сравнению с группой с нормальной концентрацией альдостерона. Доля пациентов, имеющих нарушения фильтрационной функции почек и выраженную альбуминурию, была выше среди лиц с гиперальдостеронемией ($p < 0,001$). При регрессионном анализе с поправкой на возраст, тяжесть ХСН и сопутствующую патологию повышенный уровень альдостерона крови оказался независимым предиктором значимого (< 60 мл/мин/1,73 м²) снижения СКФ (отношение шансов 4,25, 95% доверительный интервал 2,01–16,6) и очень высокой (> 300 мг/сут) альбуминурии (отношение шансов 2,23, 95% доверительный интервал 1,24–9,63).

Заключение. Плазменный уровень альдостерона тесно связан с показателями функции почек. Развитие вторичного гиперальдостеронизма ассоциировано с возрастанием риска нарушений фильтрационной способности почек и увеличением выраженности альбуминурии.

Ключевые слова: альдостерон, вторичный альдостеронизм, функция почек, альбуминурия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Шевелёк А.Н. Гиперальдостеронемия как фактор риска почечной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Альманах клинической медицины. 2020;48(5):316–24. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-058.

Поступила 20.10.2020; доработана 30.10.2020; принята к публикации 02.11.2020; опубликована онлайн 11.11.2020

Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему, десятилетия занимая лидирующие позиции в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности во всем мире. Ежегодно они уносят жизни 17 млн, при этом каждый четвертый погибает в трудоспособном возрасте.

В Российской Федерации среди причин смерти на долю сердечно-сосудистых болезней приходится более 50%, что превышает показатели многих развитых стран [1].

Течение большинства сердечно-сосудистых заболеваний осложняется развитием синдрома хронической сердечной недостаточности (ХСН). Продолжительное время ХСН связывали



со сниженной систолической функцией левого желудочка, однако крупнейшие эпидемиологические исследования последних лет показали высокий удельный вес (около 50%) больных с сохраненной фракцией выброса (сФВ) левого желудочка в структуре данной патологии [1]. В основе развития ХСН в этих случаях, как правило, лежит диастолическая дисфункция миокарда. Постоянное увеличение числа таких пациентов позволило определить проблему ХСНсФВ как одну из неинфекционных эпидемий XXI века.

Течение ХСН осложняет развитие почечной дисфункции. По данным отечественных регистров, признаки хронической болезни почек (ХБП) наблюдаются у 36% в возрасте старше 60 лет и у 16% людей трудоспособного возраста [2]. Среди пациентов с ХСН почечную дисфункцию имеют более трети больных. Возникновение ХБП ассоциируется с возрастанием риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти [3]. В свою очередь, сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти при любых ХБП независимо от стадии почечной дисфункции.

Кардиоваскулярная и почечная патология объединены целым рядом общих этиопатогенетических механизмов, таких как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, системное воспаление и эндотелиальная дисфункция [4]. Важнейшую, порой определяющую роль в их развитии играет гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Гиперпродукция конечных эффекторов системы и повышение экспрессии ангиотензиновых и минералокортикоидных рецепторов в почках и сердечно-сосудистой системе приводят к широкому спектру неблагоприятных эффектов, вызывая прогрессирование почечной и кардиоваскулярной дисфункции. Сообщается [5], что активация минералокортикоидных рецепторов и локальная секреция альдостерона могут выступать одним из главных медиаторов опосредованного РААС повреждения почек у пациентов с ХБП, однако ассоциация между концентрацией гормона в системном кровотоке и почечной функцией изучена мало.

Целью настоящего исследования стала оценка взаимосвязи между плазменным уровнем альдостерона и функцией почек в популяции больных ХСНсФВ.

Материал и методы

Проведено одномоментное поперечное исследование, в которое включили 158 больных

Шевелёк Анна Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренней медицины № 3¹, ст. науч. сотр. отдела кардиологии и кардиохирургии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6192-2576> ✉ 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16, Украина. Тел.: +38 (062) 385 05 17. E-mail: a.shevelyok@mail.ru

с подтвержденным диагнозом ХСНсФВ в фазе компенсации. Пациенты имели симптомы и/или признаки ХСН, повышенный уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и характерные структурные изменения сердца в сочетании с сФВ левого желудочка (> 50%). В исследование не включались больные с первичным гиперальдостеронизмом, отечным синдромом, ХБП 5-й стадии (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 15 мл/мин/1,73 м²), а также люди, принимавшие антагонисты минералокортикоидных рецепторов на протяжении последних 6 недель. Все участники подписали информированное согласие. Протокол исследования и форма информированного согласия для пациентов были одобрены комиссией по вопросам биоэтики при ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького (протокол заседания № 2 от 22.04.2016).

У всех пациентов анализировали демографические (пол, возраст), анамнестические (АГ, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, сахарный диабет (СД), хроническое обструктивное заболевание легких, функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA, прием препаратов, ингибирующих РААС) и объективные (индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление (АД)) показатели. Лабораторное исследование включало оценку почечной функции, уровней NT-proBNP, альдостерона, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), глюкозы натощак и калия крови.

Функцию почек оценивали путем определения суточной экскреции альбумина (СЭА) с мочой и уровня креатинина крови с последующим расчетом СКФ. Уровень креатинина сыворотки крови определяли кинетическим методом Яффе. СКФ рассчитывали с помощью компьютерной программы по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), при этом использовали следующие параметры: раса, пол, возраст, уровень креатинина сыворотки пациента. СКФ была нормализована по площади поверхности тела и выражалась в миллилитрах в минуту на 1,73 м². Концентрацию альбумина в моче определяли иммунотурбидиметрическим методом с помощью набора реагентов «Микроальбумин-Ново» («Вектор-Бест», Россия). При СЭА < 30 мг/сут категория альбуминурии определялась как А1 (нормальная или незначительно повышенная), при 30–300 мг/сут – как А2 (высокая), в случае > 300 мг/сут – как А3 (очень высокая) [6].

Уровень NT-proBNP определяли с помощью количественного иммунологического теста

¹ ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»; 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16, Украина

² Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР; 283045, г. Донецк, Ленинский пр-т, 47, Украина



на аппарате Cardiac Reader (Roche, Германия) с использованием стандартных наборов Roche Diagnostics. Пороговым значением NT-proBNP для верификации диагноза ХСН считали 125 пг/мл.

Концентрацию альдостерона измеряли иммуноферментным методом на фотометре Multiskan (Thermo Electron, Германия) с использованием тест-систем DRG (Германия), при этом забор крови выполняли после 30-минутного отдыха в положении лежа натощак утром в течение 2–3 часов после пробуждения. Референтными значениями считали уровень гормона 40–160 пг/мл.

Определение уровня глюкозы венозной крови проводили натощак колориметрическим глюкозооксидазным методом, ХС-ЛПНП – прямым энзиматическим методом на анализаторе Olympus 480 (Beckman Coulter, США). Уровень калия в сыворотке крови оценивали с помощью ион-селективных электродов на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas C 311 (Roche Diagnostics, Германия).

Уровень АД устанавливали с помощью ртутного сфигмоманометра после не менее 10 минут отдыха в положении сидя путем усреднения 3 последовательных измерений. ИМТ вычисляли как отношение массы тела в килограммах к величине роста в метрах, возведенной в квадрат.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с помощью программного обеспечения Jamovi 1.2.2. Количественные признаки были представлены как среднее арифметическое и среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном законе распределения либо как медиана с интерквартильным интервалом ($Me [Q1; Q3]$) в случае неподчинения данных нормальному закону распределения, категориальные показатели – как абсолютное число и процентное соотношение (n (%)). Для анализа количественных данных использовались методы параметрической (t -критерий Стьюдента, корреляционный анализ по Пирсону) и непараметрической (критерии Манна – Уитни, Уилкоксона, корреляционный анализ по Спирмену) статистики. Для сравнения категориальных показателей применяли анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Силу взаимосвязи между категориальными признаками устанавливали посредством определения отношения шансов с 95% доверительным интервалом. При однофакторном анализе для каждого предиктора была построена отдельная бинарная логистическая модель. Многофакторный анализ проводился с пошаговым включением в модель переменных,

показавших достоверную взаимосвязь с изучаемым параметром при однофакторном анализе. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от результатов измерения плазменного уровня альдостерона все пациенты были разделены на две группы: одну группу составили 99 человек с нормальной концентрацией гормона (в пределах 40–160 пг/мл), вторую – 59 человек с гиперальдостеронемией (> 160 пг/мл). Сравнительный анализ клинико-демографических параметров двух групп показал, что пациенты с повышенным уровнем альдостерона были моложе, имели больший ИМТ, уровень АД и ФК ХСН, чаще имели инфаркт миокарда в анамнезе, фибрилляцию предсердий, хроническую obstructивную болезнь легких, СД и ожирение, дольше принимали препараты, блокирующие РААС (табл. 1).

При анализе лабораторных характеристик пациентов также был выявлен ряд различий (табл. 2). У пациентов с гиперальдостеронемией уровни ХС-ЛПНП, NT-proBNP, креатинина и СЭА были статистически значимо выше, а уровень калия и СКФ – ниже по сравнению с группой с нормальной концентрацией альдостерона.

Детальный анализ функции почек показал, что среди всех обследованных пациентов 84,8% имели высокую (СЭА 30–300 мг/сут) либо очень высокую (СЭА > 300 мг/сут) степень альбуминурии, при этом снижение расчетной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² выявлено у 53,2% больных. При межгрупповом сравнении получены высокодостоверные различия в отношении распространенности разных категорий альбуминурии: так, среди пациентов с повышенным уровнем альдостерона чаще наблюдалась выраженная альбуминурия (61,0 против 19,2%) и значительно реже (3,4 против 22,2%) – нормальные или незначительно повышенные показатели СЭА (табл. 3).

Корреляционный анализ выявил наличие тесной взаимосвязи плазменного уровня альдостерона с концентрацией креатинина, калия, глюкозы крови натощак, NT-proBNP, СЭА, ИМТ и систолического АД (табл. 4). СЭА, в свою очередь, также была прямо связана с уровнем NT-proBNP, калия крови, ИМТ и систолического АД (табл. 5).

Логистический регрессионный анализ показал, что наличие гиперальдостеронемии ассоциировалось со значимым возрастанием риска падения СКФ и развития выраженной альбуминурии



Таблица 1. Клинико-демографические параметры пациентов

Параметр	Нормальный уровень альдостерона (n=99)	Повышенный уровень альдостерона (n=59)	Значение p	Всего (n=158)
Возраст, годы, M±SD	71,9±5,77	66,5±5,88	< 0,001	69,9±6,35
Мужчины/женщины, n (%)	35/64 (35/65)	23/36 (39/61)	0,775	58/100 (36/64)
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q1; Q3]	27 [24; 31]	32 [27,5; 35,5]	< 0,001	28 [26; 33]
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., M±SD	132±14,5	139±16,2	0,033	134±15,2
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст., M±SD	86,2±6,54	89,3±7,52	0,07	87,6±6,62
Фракция выброса левого желудочка, %, M±SD	53,4±2,26	52,8±1,78	0,9	53,1±2,01
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности, n (%):				
I	10 (10)	4 (7)	0,674	14 (9)
II	56 (57)	18 (31)	0,003	74 (47)
III	33 (33)	37 (63)	< 0,001	70 (44)
Артериальная гипертензия, n (%)	99 (100)	59 (100)	–	158 (100)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	41 (41)	35 (60)	0,044	76 (48)
Фибрилляция предсердий, n (%)	17 (17)	20 (34)	0,027	37 (23)
Курение, n (%)	23 (23)	8 (14)	0,203	31 (20)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	7 (7)	16 (27)	0,001	23 (15)
Сахарный диабет, n (%)	19 (19)	23 (39)	0,011	42 (27)
Ожирение, n (%)	29 (29)	38 (64)	< 0,001	67 (42)
Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	86 (87)	54 (91,5)	0,53	140 (89)
Прием антагонистов рецепторов к ангиотензину-2, n (%)	13 (13)	5 (8,5)	0,53	18 (11)
Длительность лечения блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, годы, Me [Q1; Q3]	4 [2; 5]	6 [3; 8]	0,001	5 [2; 7]

(табл. 6). Данная взаимосвязь сохранялась и при многофакторном анализе с поправкой на возраст, ФК ХСН и сопутствующую патологию.

Обсуждение

Данные многочисленных исследований показывают, что плазменный уровень альдостерона служит независимым предиктором ухудшения кардиоваскулярного и общего прогноза у различных категорий пациентов. Избыточная продукция альдостерона ассоциируется с возрастанием риска развития АГ, инфаркта миокарда, инсульта, фибрилляции предсердий, метаболического синдрома, сердечно-сосудистой и общей смертности

[7–9]. Результаты проведенного нами исследования демонстрируют наличие тесной взаимосвязи между гиперальдостеронемией и нарушением почечной функции. Развитие вторичного гиперальдостеронизма ассоциировано с возрастанием риска снижения СКФ и увеличением выраженности альбуминурии.

Аналогичные результаты получены в ряде исследований с участием других категорий пациентов. Так, наличие достоверной прямой зависимости уровня креатинина крови от концентрации альдостерона показано у нефрологических больных [10, 11] и пациентов с острым инфарктом миокарда в сочетании с ХБП [12]. При первичном

**Таблица 2.** Лабораторные параметры пациентов

Параметр	Нормальный уровень альдостерона (n=99)	Повышенный уровень альдостерона (n=59)	Значение p	Всего (n=158)
Альдостерон крови, пг/мл, Ме [Q1; Q3]	102 [92; 118]	196 [179; 243]	< 0,001	121 [97,3; 184]
Калий крови, ммоль/л, М±SD	4,64±0,52	4,31±0,47	< 0,001	4,52±0,53
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	3,40 [2,70; 4,05]	4,40 [3,80; 4,70]	< 0,001	3,80 [2,80; 4,47]
NT-proBNP, пг/мл, Ме [Q1; Q3]	224 [165; 302]	480 [356; 623]	< 0,001	299 [197; 461]
Креатинин, мкмоль/л, Ме [Q1; Q3]	86 [76; 98,5]	106 [92,5; 117]	< 0,001	90,5 [78; 115]
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² , Ме [Q1; Q3]	66 [53; 79]	52 [46; 67,5]	0,002	58 [48,5; 73]
Доля пациентов со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	41 (41,4)	43 (72,9)	< 0,001	84 (53,2)
Суточная экскреция альбумина с мочой, мг/сут, Ме [Q1; Q3]	116 [32; 255]	342 [253; 453]	< 0,001	226 [52,5; 354]

Таблица 3. Распределение пациентов в группах в зависимости от категории альбуминурии, n (%)

Категория альбуминурии	Нормальный уровень альдостерона (n=99)	Повышенный уровень альдостерона (n=59)	Значение p	Всего (n=158)
A1 (< 30 мг/сут), n (%)	22 (22,2)	2 (3,4)	0,003	24 (15,2)
A2 (30–300 мг/сут), n (%)	58 (58,6)	21 (35,6)	0,008	79 (50,0)
A3 (> 300 мг/сут), n (%)	19 (19,2)	36 (61,0)	< 0,001	55 (34,8)

Таблица 4. Взаимосвязь между плазменным уровнем альдостерона и другими параметрами

Параметр	Коэффициент корреляции r	95% доверительный интервал	Значение p
Креатинин	0,32	0,17–0,45	< 0,001
Скорость клубочковой фильтрации	-0,16	-0,004–0,031	0,045
Суточная экскреция альбумина	0,61	0,50–0,70	< 0,001
NT-proBNP	0,69	0,60–0,77	< 0,001
Калий крови	-0,37	-0,19–0,47	< 0,001
Индекс массы тела	0,76	0,69–0,82	< 0,001
Глюкоза крови	0,21	0,05–0,35	0,01
Систолическое артериальное давление	0,28	0,06–0,38	0,01

гиперальдостеронизме выраженность протеинурии достоверно превосходит таковую у людей с первичной АГ, даже при сопоставимых уровнях АД и СКФ [13]. В проспективном исследовании C.S. Fox и соавт. [14] с участием 2345 добровольцев без анамнеза ХБП и ХСН плазменный уровень альдостерона оказался независимым предиктором возникновения новых случаев ХБП и микроальбуминурии в течение последующих 10 лет.

Риск сердечно-сосудистых заболеваний прогрессивно возрастает по мере снижения СКФ и значительно повышен даже на самых ранних стадиях повреждения почек. Тем не менее известно, что уровень креатинина сыворотки зависит от мышечной массы, возраста и расы пациента, поэтому в случае выраженной почечной дисфункции либо, напротив, при субклиническом поражении почек расчетная СКФ не может служить надежным инструментом ее оценки. Решающее значение для диагностики при этом приобретает наличие маркеров повреждения почек, в связи с чем

**Таблица 5.** Взаимосвязь между суточной экскрецией альбумина и другими параметрами

Параметр	Коэффициент корреляции <i>r</i>	95% доверительный интервал	Значение <i>p</i>
NT-proBNP	0,43	0,27–0,53	< 0,001
Калий крови	-0,19	-0,04–0,34	0,013
Индекс массы тела	0,62	0,51–0,71	< 0,001
Систолическое артериальное давление	0,35	0,28–0,47	0,006

Таблица 6. Взаимосвязь между гиперальдостеронемией и почечной дисфункцией

Параметр	Отношение шансов	95% доверительный интервал	Значение <i>p</i>
Однофакторный анализ			
Суточная экскреция альбумина > 300 мг/сут	6,59	3,20–13,6	< 0,001
Скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м ²	3,80	1,89–7,65	< 0,001
Многофакторный анализ*			
Суточная экскреция альбумина > 300 мг/сут	4,25	2,01–16,64	< 0,001
Скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м ²	2,23	1,24–9,63	0,003

*Данные приведены с поправкой на возраст, функциональный класс хронической сердечной недостаточности, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, хронической обструктивной болезни легких, фибрилляции предсердий

с целью объективизации функции почек помимо традиционного расчета СКФ мы исследовали уровень альбуминурии.

Альбуминурия – частое, но не однородное проявление ХБП. Она представляет собой наиболее ранний маркер гломерулярных заболеваний и появляется, как правило, еще до снижения СКФ. Высокая клиническая и прогностическая значимость альбуминурии не вызывает сомнения. Микроальбуминурия служит маркером повышенного риска сердечно-сосудистых событий, прогрессирующей ХБП и смерти от всех причин [15]. Взаимосвязь альбуминурии с такими общепринятыми маркерами сердечно-сосудистого риска, как АГ, СД и метаболический синдром, лишь частично объясняет ее негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Тем не менее в ряде исследований данная связь сохраняется даже

после учета названных факторов в многомерных моделях [16, 17]. Это говорит о том, что не все патофизиологические механизмы, объединяющие альбуминурию и сердечно-сосудистые заболевания, известны. Наше исследование расширяет представление о возможных механизмах такой взаимосвязи, демонстрируя важный вклад альдостерона.

Данные современных исследований [18] показывают, что альбуминурия имеется у каждого пятого пациента кардиологических и эндокринологических стационаров, несмотря на прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) либо блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА). В нашем исследовании частота выявления клинически значимой альбуминурии составила 84,8%, тогда как снижение СКФ было зарегистрировано только у половины больных. Это подтверждает данные литературы об альбуминурии как наиболее раннем маркере почечного повреждения. Примечательно, что все включенные в исследование пациенты принимали ренопротекторные препараты (иАПФ/БРА) на протяжении длительного времени. Столь высокая частота альбуминурии на фоне лечения антагонистами РААС отчасти может быть обусловлена синдромом ускользания альдостерона из-под лекарственного контроля и возникновением вторичного гиперальдостеронизма.

Механизмы, объясняющие связь между гиперальдостеронемией и почечной дисфункцией, пока не ясны. На ранних стадиях ХБП активация РААС выступает компенсаторной реакцией организма, направленной на поддержание СКФ, но при длительной персистенции она приобретает дезадаптивный характер и приводит к прогрессирующему повреждению почек. Традиционно в качестве основного медиатора поражения почек, вызванного гиперактивностью РААС, рассматривается ангиотензин-2 ввиду его гломерулярных, провоспалительных и профибротических эффектов [19], а современные стандарты лечения ХБП предусматривают его подавление путем применения иАПФ или БРА [1]. Однако в последние годы фокус исследователей все больше смещается в сторону другого эффектора РААС – альдостерона, а количество данных, подтверждающих его существенный вклад в развитие почечного повреждения, постоянно растет [19].

Появляется все больше доказательств того, что альдостерон – мощный медиатор повреждения почек. Помимо физиологического действия гормона, заключающегося в реабсорбции натрия и экскреции калия в почках, он оказывает влияние



далеко за пределами классических почечных рецепторов – в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах, воспалительных клетках и фибробластах [20]. Исследования *in vitro* показали, что минералокортикоидные рецепторы ярко экспрессируются в гломерулярных мезангиальных клетках, подоцитах и интерстициальных фибробластах почек. Длительное введение альдостерона экспериментальным животным приводит к развитию тяжелой протеинурии, гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [21], а лечение антагонистами минералокортикоидных рецепторов, напротив, уменьшает повреждение почек [22, 23].

Вызванное альдостероном повреждение почечной ткани отчасти может быть обусловлено развитием АГ, однако объяснить его только изменениями АД не удастся. Независимое от давления влияние альдостерона было выявлено в клинических исследованиях [24] и различных экспериментальных моделях повреждения почек, таких как диабетическая нефропатия [25], гломеруло-нефрит [26], ишемия/реперфузия [27] и др. [28]. В нашем исследовании связь между альдостероном и почечной дисфункцией также сохранялась после учета влияния АГ и СД – двух важнейших факторов риска ХБП [29, 30]. Механизмы повреждающего действия альдостерона многочисленны и включают активацию свободнорадикального окисления, воспаления, фиброобразования, васкулопатию и нарушения гомеостаза внеклеточного матрикса. Таким образом, альбуминурию у наших пациентов можно рассматривать как проявление системного эндотелиального

повреждения, индуцированного гиперальдостеронемией.

К преимуществам проведенной работы можно отнести определение распространенности вторичного гиперальдостеронизма и частоты альбуминурии в популяции больных с ХСНсФВ, а также подтверждение взаимосвязи между системной гиперальдостеронемией и почечной дисфункцией, не зависящей от наличия АГ, СД и других сопутствующих состояний. Очевидно и определенное ограничение исследования – его одномоментный характер, не позволяющий установить временные и причинно-следственные связи между гиперальдостеронизмом и повреждением почек.

Выводы

- Уровень альдостерона в системном кровотоке тесно связан с наличием почечной дисфункции.
- Возникновение гиперальдостеронемии ассоциировано с возрастанием риска нарушений фильтрационной функции почек и увеличением выраженности альбуминурии.
- Определение плазменных уровней альдостерона, СКФ и СЭА с мочой при ХСНсФВ дает возможность клиницистам идентифицировать пациентов высокого риска, нуждающихся в более активной терапии, направленной на предупреждение поражения почек. Дополнительные исследования помогут определить роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов в профилактике развития и прогрессирования почечной дисфункции у пациентов с ХСНсФВ. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Автор выражает благодарность д.м.н., проф. Н.Т. Ватутины за содействие и поддержку при выполнении исследовательской работы.

Литература / References

1. Моисеев ВС, Мухин НА, Смирнов АВ, Кобалава ЖД, Бобкова ИН, Виллевалде СВ, Ефремовцева МА, Козловская ЛВ, Швецов МЮ, Шестакова МВ, Арутюнов ГП, Бойцов СА, Галявич АС, Гринштейн ЮИ, Добронравов ВА, Драпкина ОМ, Ермоленко ВМ, Карпов ЮА, Каюков ИГ, Котовская ЮВ, Кухарчук ВВ, Мартынов АИ, Морозова ТЕ, Оганов РГ, Подзолков ВИ, Рожинская ЛЯ, Терещенко СН, Фомин ВВ, Хирманов ВН, Чазова ИЕ, Шамхалова МШ,

Шилов ЕМ, Шляхто ЕВ, Шутов АМ. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;(8):7–37. doi: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37. [Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, Kobalava JD, Bobkova IN, Villevalde SV, Yefremovtseva MA, Kozlovskaya LV, Shvetsov MYu, Shestakova MV, Arutyunov GP, Boytsov SA, Galyavich AS, Greenstein YI, Dobronravov VA,

Drapkina OM, Ermolenko VM, Karpov YuA, Kayukov IG, Kotovsky JV, Kukharchuk VV, Martynov AI, Morozova TE, Oganov RG, Podzolokov VI, Rozhinskaya LY, Tereshchenko SN, Fomin VV, Khirmanov VN, Chazova IE, Shamkhalova MS, Shilov EM, Shlyakhto EV, Shutov AM. [Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies]. Russian Journal of Cardiology. 2014;(8):7–37. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.]



2. Андрусев АМ, Томилина НА, Перегудова НГ, Шинкарев МБ. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014–2018 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества [Интернет]. Российское диализное общество. Регистр 2018. Доступно на: <http://nephro.ru/index.php?r=site/pageView&id=298%20,%20journal.nephro.ru/index.php?r=journal/pageView&id=298>. [Andrusev AM, Tomilina NA, Peregudova NG, Shinkarev MB. [Replacement therapy for end stage renal disease in the Russian Federation 2014–2018. Report on the data of the All-Russian Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society] [Internet]. Russian Dialysis Society. Register 2018. Russian. Available from: <http://nephro.ru/index.php?r=site/pageView&id=298%20,%20journal.nephro.ru/index.php?r=journal/pageView&id=298>.]
3. Astor BC, Hallan SI, Miller ER 3rd, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol.* 2008;167(10):1226–34. doi: 10.1093/aje/kwn033.
4. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013;382(9889):339–52. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4.
5. Quinkler M, Zehnder D, Eardley KS, Lepenies J, Howie AJ, Hughes SV, Cockwell P, Hewison M, Stewart PM. Increased expression of mineralocorticoid effector mechanisms in kidney biopsies of patients with heavy proteinuria. *Circulation.* 2005;112(10):1435–43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539122.
6. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, Francisco ALMD, Jong PED, Griffith KE, Hemmelgarn BR, Iseki K, Lamb EJ, Levey AS, Riella MC, Shlipak MG, Wang H, White CT, Winearls CG. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1–150. doi: 10.1038/kisup.2012.73.
7. Mentz RJ, Bakris GL, Waeber B, McMurray JJ, Gheorghiu M, Ruilope LM, Maggioni AP, Swedberg K, Piña IL, Fiuzat M, O'Connor CM, Zannad F, Pitt B. The past, present and future of renin-angiotensin aldosterone system inhibition. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):1677–87. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.007.
8. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1243–8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.015.
9. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, Mulatero P. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(1):41–50. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30319-4.
10. Карабаева АЖ. Альдостерон, сердечно-сосудистая система и почки. *Нефрология.* 2006;10(1):25–34. doi: 10.24884/1561-6274-2006-10-1-25-34. [Karabaeva AZh. [Aldosterone, cardiovascular system and kidneys]. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2006;10(1):25–34. Russian. doi: 10.24884/1561-6274-2006-10-1-25-34.]
11. Карабаева АЖ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Смирнов АВ. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек. *Нефрология.* 2006;10(4):43–8. doi: 10.24884/1561-6274-2006-10-4-43-48. [Karabaeva AZh, Kayukov IG, Essaian AM, Smirnov AV. [Renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease]. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2006;10(4):43–8. Russian. doi: 10.24884/1561-6274-2006-10-4-43-48.]
12. Ташук ВК, Полянская ОС, Гулага ОИ. Влияние альдостерона на маркеры коллагенообразования у больных с инфарктом миокарда при почечной дисфункции. *Запорожский медицинский журнал.* 2018;4(20):467–70. doi: 10.14739/2310-1210.2018.4.135791. [Tashchuk VK, Polianska OS, Gulaga OI. [The effect of aldosterone on collagen formation markers in patients with myocardial infarction and renal dysfunction]. *Zaporozhye Medical Journal.* 2018;4(20):467–70. Russian. doi: 10.14739/2310-1210.2018.4.135791.]
13. Wrenn SM, Vaidya A, Lubitz CC. Primary aldosteronism. *Gland Surg.* 2020;9(1):14–24. doi: 10.21037/gs.2019.10.23.
14. Fox CS, Gona P, Larson MG, Selhub J, Tofler G, Hwang SJ, Meigs JB, Levy D, Wang TJ, Jacques PF, Benjamin EJ, Vasan RS. A multi-marker approach to predict incident CKD and microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(12):2143–9. doi: 10.1681/ASN.2010010085.
15. Su WY, Wu PY, Huang JC, Chen SC, Chang JM. Increased Proteinuria is Associated with Increased Aortic Arch Calcification, Cardio-Thoracic Ratio, Rapid Renal Progression and Increased Overall and Cardiovascular Mortality in Chronic Kidney Disease. *Int J Med Sci.* 2020;17(8):1102–11. doi: 10.7150/ijms.45470.
16. Márquez DF, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Ruilope L. Microalbuminuria and cardiorenal risk: old and new evidence in different populations. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1659. doi: 10.12688/f1000research.17212.1.
17. Mulè G, Castiglia A, Cusumano C, Scaduto E, Geraci G, Altieri D, Di Natale E, Cacciatore O, Cerasola G, Cottone S. Subclinical Kidney Damage in Hypertensive Patients: A Renal Window Opened on the Cardiovascular System. *Focus on Microalbuminuria. Adv Exp Med Biol.* 2017;956:279–306. doi: 10.1007/5584_2016_85.
18. Ren Q, Ma C, Wang J, Guo X, Ji L. Prevalence of Albuminuria in Cardiology and Endocrinology Departments and Its Influencing Factors: A Multicenter, Real-World Evidence Study in China. *Int J Hypertens.* 2020;2020:1231593. doi: 10.1155/2020/1231593.
19. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med.* 2019;33(2):363–82. doi: 10.1111/jvim.15454.
20. Ватутин НТ, Шевелёк АН, Дегтярева АЭ, Касем СС. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии (обзор литературы). *Журнал Національної академії медичних наук України.* 2014;20(1):43–51. [Vatutin NT, Shevelyok AM, Degtiarova GE, Qaseim SS. [The role of hyperaldosteronism and prospects of using aldosterone antagonists in resistant arterial hypertension (review of literature)]. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.* 2014;20(1):43–51. Russian.]
21. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE, Blomme EA, Polly ML, McMahon EG. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int.* 2003;63(5):1791–800. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00929.x.
22. Nishiyama A, Abe Y. Molecular mechanisms and therapeutic strategies of chronic renal injury: renoprotective effects of aldosterone blockade. *J Pharmacol Sci.* 2006;100(1):9–16. doi: 10.1254/jphs.fmj05003x3.
23. Kiyomoto H, Rafiq K, Mostofa M, Nishiyama A. Possible underlying mechanisms responsible for aldosterone and mineralocorticoid receptor-dependent renal injury. *J Pharmacol Sci.* 2008;108(4):399–405. doi: 10.1254/jphs.08r02cr.
24. Кутырина ИМ, Крячкова АА, Савельева СА, Шестакова МВ. Роль альдостерона в поражении почек при метаболическом синдроме, ассоциированном с ожирением. *Клиническая нефрология.* 2010;(4):34–44. [Kutyryna IM, Kriachkova AA, Savelieva SA, Shestakova MV. [Role of aldosterone in development of kidney disease in metabolic syndrome, associated with obesity]. *Clinical Nephrology.* 2010;(4):34–44. Russian.]
25. Bamberg K, Johansson U, Edman K, William-Olsson L, Myhre S, Gunnarsson A, Geschwindner S, Aagaard A, Björnson Gran-



qvist A, Jaisser F, Huang Y, Granberg KL, Jansson-Löfmark R, Hartleib-Geschwindner J. Preclinical pharmacology of AZD9977: A novel mineralocorticoid receptor modulator separating organ protection from effects on electrolyte excretion. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193380. doi: 10.1371/journal.pone.0193380.

26. Asai M, Monkawa T, Marumo T, Fukuda S, Tsuji M, Yoshino J, Kawachi H, Shimizu F, Hayashi M, Saruta T. Spironolactone in combination with cilazapril ameliorates proteinuria and renal interstitial fibrosis in rats with anti-Thy-1 irreversible nephritis. *Hypertens Res*. 2004;27(12):971–8. doi: 10.1291/hypres.27.971.

27. Barrera-Chimal J, Pérez-Villalva R, Ortega JA, Sánchez A, Rodríguez-Romo R, Durand M, Jaisser F, Bobadilla NA. Mild ischemic injury leads to long-term alterations in the kidney: amelioration by spironolactone administration. *Int J Biol Sci*. 2015;11(8):892–900. doi: 10.7150/ijbs.11729.

28. Spencer S, Wheeler-Jones C, Elliott J. Aldosterone and the mineralocorticoid receptor in renal injury: A potential therapeutic target in feline chronic kidney disease. *J Vet Pharmacol Ther*. 2020;43(3):243–67. doi: 10.1111/jvp.12848.

29. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA*. 2004;291(7):844–50. doi: 10.1001/jama.291.7.844.

30. Kshirsagar AV, Bang H, Bomback AS, Vupputuri S, Shoham DA, Kern LM, Klemmer PJ, Mazumdar M, August PA. A simple algorithm to predict incident kidney disease. *Arch Intern Med*. 2008;168(22):2466–73. doi: 10.1001/archinte.168.22.2466.

Hyperaldosteronemia as a risk factor of renal dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction

A.N. Shevelok^{1,2}

Objective: To assess the relationship between plasma aldosterone levels and renal function in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).

Materials and methods: A cross-sectional study included 158 patients with confirmed HFpEF. Patients with primary hyperaldosteronism, edema syndrome, end stage renal disease and taking mineralocorticoid receptor antagonists were excluded. Renal function was assessed by determining daily urinary albumin excretion (UAE) and calculating the glomerular filtration rate (GFR). Plasma aldosterone was measured by enzyme immunoassay.

Results: The patients were divided into two groups: 99 patients had normal (40–160 pg/ml) aldosterone plasma level (nAld) and 59 patients had high (> 160 pg/ml) aldosterone level (hAld). hAld patients had significantly higher UAE (median 342 mg/day [interquartile value 253; 453] versus 116 mg/day [32; 255], $p < 0.001$), and lower GFR (52 ml/min/1.73 m² [46; 67.5] versus 66 ml/min/1.73 m² [53; 79]) compared to nAld. The prevalence of impaired renal filtration function and severe albuminuria was higher in hAld group than in nAld ($p < 0.001$). In binomial logistic

regression models adjusted for age, severity of HFpEF and comorbidities high aldosterone plasma level were independent risk factors of significant (< 60 ml/min/1.73 m²) decrease in GFR (odds ratio 4.25, 95% confidence interval 2.01–16.6) and very high (> 300 mg/day) albuminuria (odds ratio 2.23, 95% confidence interval 1.24–9.63).

Conclusion: In HFpEF plasma aldosterone levels are closely related to renal function. Secondary hyperaldosteronism is associated with an increased risk of impaired renal filtration and severe albuminuria.

Key words: aldosterone, secondary aldosteronism, renal function, albuminuria, heart failure, chronic kidney disease

For citation: Shevelok AN. Hyperaldosteronemia as a risk factor of renal dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(5):316–24. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-058.

Received 20 October 2020; revised 30 October 2020; accepted 2 November 2020; published online 11 November 2020

Anna N. Shevelok – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine No. 3¹; Senior Research Fellow, Department of Cardiology and Cardiac Surgery²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6192-2576>

✉ 16 Il'icha prospekt, Donetsk, 283003, Ukraine. Tel.: +38 (062) 385 05 17. E-mail: a.shevelyok@mail.ru

Conflict of interests

The author declares that she has no conflict of interests.

Acknowledgements

The author is grateful to Prof. N.T. Vatutin, MD, PhD for his help and support in conducting the research.

¹M. Gorky Donetsk National Medical University; 16 Il'icha prospekt, Donetsk, 283003, Ukraine

²Institute of Urgent and Recovery Surgery named after V.K. Husak; 47 Leninskiy prospekt, Donetsk, 283045, Ukraine