

А.Н. Шевелёк^{1,2}¹ — ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина² — Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Украина

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНЕМИИ С ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

A.N. Shevelok^{1,2}¹ — State Educational Institution of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine² — Institute of Urgent and Recovery Surgery named after V.K. Husak, Donetsk, Ukraine

Association Between Hyperaldosteronemia and Electrophysiological Myocardial Activity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Резюме

Обоснование исследования. Внезапная сердечная смерть — один из наиболее распространенных видов кардиальной смерти — чаще всего обусловлена желудочковыми нарушениями ритма. Плазменный уровень альдостерона является независимым фактором риска жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка после острого инфаркта миокарда. Наблюдается ли такой же эффект альдостерона у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса, в настоящее время неизвестно. **Целью** исследования явилась оценка взаимосвязи между плазменным уровнем альдостерона и электрофизиологическим состоянием миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. **Материал и методы.** Проведено одномоментное поперечное исследование с участием 158 пациентов (58 мужчин и 100 женщин, средний возраст 62,3±7,4 лет) с компенсированной хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (>50%). Пациенты не страдали первичным гиперальдостеронизмом и не принимали антагонисты минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 недель. Всем больным выполняли суточное мониторирование электрокардиограммы и определение уровня альдостерона плазмы крови. **Результаты.** По результатам измерения концентрации альдостерона у 99 больных (62,7 (95%CI 55,0-70,0) %) уровень гормона находился в пределах нормы (40-160 пг/мл), у остальных 59 пациентов (37,3 (95%CI 30,0-45,0) %) наблюдалась гиперальдостеронемия (>160 пг/мл). Лица с гиперальдостеронемией чаще имели удлинение интервала QTc (44,1% против 18,2%, $p < 0,0001$) и прогностически неблагоприятные желудочковые нарушения ритма (желудочковая экстрасистолия высоких градаций, эпизоды желудочковой тахикардии — 39,0% против 19,0%, $p=0,01$) по сравнению с больными с нормальным уровнем альдостерона крови. Среднесуточное количество преждевременных желудочковых комплексов было выше в группе гиперальдостеронемии (214(IQR:64-758)) по сравнению с группой нормального уровня альдостерона (52(IQR:16-198), $p < 0,0001$) Регрессионный анализ с поправкой на возраст и сопутствующую патологию продемонстрировал, что уровень альдостерона крови был тесно связан с наличием прогностически неблагоприятных нарушений ритма (OR 1,8, 95% CI 1,2-6,8) и удлинением интервала QTc (OR 1,6, 95% CI 1,1-5,7). **Выводы.** Развитие вторичного гиперальдостеронизма у больных хронической сердеч-

*Контакты: Шевелёк Анна Николаевна, e-mail: a.shevelyok@mail.ru

*Contacts: Anna N. Shevelok, e-mail: a.shevelyok@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6492-2576>

ной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса является независимым предиктором возникновения прогностически неблагоприятных желудочковых нарушений ритма и удлинения интервала QT.

Ключевые слова: альдостерон, вторичный гиперальдостеронизм, хроническая сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, аритмии, интервал QT, внезапная сердечная смерть

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 03.07.2020 г.

Принята к публикации 30.08.2020 г.

Для цитирования: Шевелёк А.Н. ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИИ С ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА. Архив внутренней медицины. 2020; 10(5): 382-389. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-382-389

Abstract

Background. Sudden cardiac death, one of the most common types of cardiac death, is most often triggered by ventricular arrhythmia. Plasma aldosterone level has been shown to be an independent risk factor of life-threatening ventricular arrhythmia in patients with left ventricular systolic dysfunction following acute myocardial infarction. Whether either effect also occurs in patients with heart failure and preserved ejection fraction is currently unknown. **Purpose.** The study aims to investigate the relationship between plasma aldosterone level and ventricular arrhythmias in long-term heart failure with preserved ejection fraction. **Methods.** A cross-sectional study included 158 patients (58 men and 100 women, mean age 62.3±7.4 years) with heart failure with preserved ejection fraction (> 50%). Patients had no history of primary aldosteronism and did not use the mineralocorticoid receptor antagonists during the last 6 weeks. Aldosterone plasma level was measured and 24-hour electrocardiographic monitoring was performed. **Results.** According to laboratory results 99 patients (62.7%, 95% confidence interval 55.0-70.0%) had normal (40-160 pg/ml) aldosterone plasma level (nAld) and 59 patients (37.3%, 95% CI 30.0-45.0%) had high (> 160 pg/ml) aldosterone level (hAld). hAld patients more often had QTc prolongation (44.1% versus 18.2%) and ventricular arrhythmias (83.1% vs 61.6%) compared to nAld patients (all $P_s < 0.001$). The number of ventricular premature complexes in 24 hours were higher in hAld group (median 214, range 64-758) compared to nAld (median 52, range 16-198, $P < 0.003$). hAld patients more often occurred bigemy, couple ventricular ectopy and nonsustained ventricular tachycardia (39.0% vs 19.0%, $p=0.01$). In Cox regression model's high aldosterone plasma level was the independent risk factors of QTc prolongation (odds ratio 1.6, 95% confidence interval 1.1-5.7, $p=0.034$) and prognostically unfavorable ventricular arrhythmias (odds ratio 1.8, 95% confidence interval 1.2-6.8, $p=0.024$). **Conclusion.** In long-term HFpEF plasma aldosterone level is significantly related to QTc prolongation as well as ventricular arrhythmias.

Key words: aldosterone, secondary hyperaldosteronism, heart failure, preserved ejection fraction, arrhythmias, QT interval, sudden cardiac death

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 03.07.2020

Accepted for publication on 30.08.2020

For citation: Shevelok A.N. Association Between Hyperaldosteronemia and Electrophysiological Myocardial Activity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(5): 382-389. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-382-389

ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ППП — поздние потенциалы предсердий, сФВ — сохраненная фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, QTc — скорректированный интервал QT

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы. По данным эпидемиологических исследований ЭПОХА за последние полтора десятилетия распространенность ХСН в Российской Федерации выросла в два раза: с 4,9% в 1998г. до 10,2% в 2014г. [1]. Общая смертность больных ХСН независимо от этиологии составляет 6% в год, а пятилетняя выживаемость не превышает 25-38% [2]. У половины больных ХСН смерть наступает в результате полиорганной недостаточности на фоне рефрактерности к терапии, остальные пациенты погибают внезапно. Риск внезапной смерти среди пациентов с ХСН в 5 раз выше,

чем в общей популяции, а главной её причиной являются желудочковые нарушения ритма [3, 4].

В основе прогностически неблагоприятных нарушений ритма при ХСН лежат различные структурные и электрофизиологические изменения сердца. Существенный вклад в генез ремоделирования миокарда вносит гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в особенности её конечного эффектора альдостерона. Показано, что плазменный уровень альдостерона является независимым фактором риска жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка после острого инфаркта миокарда [5, 6]. Наблюдается ли такой же эффект

альдостерона у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса (сФВ), в настоящее время неизвестно. Также сообщается о роли избыточной активности альдостерона в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий, однако взаимосвязь между гиперальдостеронемией и электрической нестабильностью предсердий у лиц с ХСНсФВ не изучена [7, 8].

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка взаимосвязи между плазменным уровнем альдостерона и электрофизиологическим состоянием миокарда у пациентов с СНсФВ.

Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии с международными стандартами GCP (Good Clinical Practice — надлежащая клиническая практика). 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 одномоментное поперечное исследование были включены 158 пациентов (58 мужчин и 100 женщин, средний возраст $62,3 \pm 7,4$ лет) со стабильной СНсФВ I-III функционального класса. Диагноз СНсФВ подтверждали на основании наличия симптомов и признаков ХСН, повышения уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона В типа (NT-proBNP) крови, ФВ левого желудочка (ЛЖ) $>50\%$ и, как минимум, одного из следующих критериев: 1) релевантные структурные изменения сердца (гипертрофия ЛЖ и/или увеличение объема левого предсердия (ЛП)); 2) диастолическая дисфункция ЛЖ по данным эхокардиографии. Все включенные в исследование пациенты получали медикаментозную терапию основных заболеваний в соответствии с действующими рекомендациями. Критериями исключения явились следующие заболевания и состояния: прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 недель 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 месяцев; артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление ≥ 160 мм рт. ст.); сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; онкологические заболевания; беременность; алкогольная и наркотическая зависимость.

Трансторакальная эхокардиография выполнялась в М-модальном, двухмерном и доплеровском режимах на системе ультразвукового исследования сердца «Aplio MX SSA-780 A» (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония) в положении больного на левом боку или спине. Исследования проводились в левой парастернальной позиции по длинной и короткой осям, а также в апикальной четырех- и двухкамерной позициях. Определяли объем ЛП, индексированный к площади поверхности тела, конечно-диастолический и конечно-систолический объемы, ФВ ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ и толщину межжелудочковой перегородки в диастолу, относительную толщину стенок ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ. Гипертрофию ЛЖ диагностировали при индексе массы миокарда ЛЖ ≥ 115 г/м² у мужчин и ≥ 95 г/м² у женщин. Состояние диастолической функции ЛЖ оценивалось с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока и тканевого доплеровского исследования диастолического подъема основания ЛЖ. При этом определялись следующие показатели: максимальные скорости раннего диастолического наполнения (Е) и наполнения в систолу предсердий (А), септальную и латеральную скорость движения кольца митрального клапана (e'), индексированный объем левого предсердия и максимальную скорость трикуспидальной регургитации. Диастолическую дисфункцию ЛЖ диагностировали при наличии у пациента как минимум трёх из следующих признаков:

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

Всем пациентам выполняли суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) с помощью комплекса «Кардиотехника 04-3Р» («ИНКАРТ», Россия) с регистрацией трех модифицированных отведений, близких к V₄, V₆ и III стандартному. При этом оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС), скорректированный интервал QT (QTc), наличие нарушений ритма, проводимости и ишемически значимых изменений сегмента ST. Изменениями сегмента ST ишемического характера считали его горизонтальное или косонисходящее снижение на 1 мм и более, отстоящее не менее 80 мс от точки J, продолжительностью не менее 1 мин. Минимальным интервалом времени между двумя эпизодами депрессии сегмента ST считали 1 мин. Во время мониторирования больные придерживались обычного режима физической активности. При этом они вели дневник, в котором отражали действия, выполненные в ходе исследования, и изменения самочувствия. Данные дневника сопоставлялись с зарегистрированной ЭКГ.

Для анализа поздних потенциалов предсердий (ППП) использовали модуль программного обеспечения «Result-2» («ИНКАРТ», Россия). Оценивали продолжительность фильтрованной Р-волны (FiP) и среднеквадратичную амплитуду ее последних 20 мс (RMS-20). Критериями патологической ЭКГ считали $FiP > 125$ мс и $RMS-20 < 3,5$ мкВ. Присутствие обоих критериев свидетельствовало о наличии ППП.

Уровень NT-proBNP определяли с помощью количественного иммунологического теста на аппарате Cardiac Reader («Roche», Германия) с использованием стандартных наборов (Roche Diagnostics). Чувствительность метода составляет 60 пг/мл, диапазон определения — 60–3000 пг/мл. Пороговым значением NT-proBNP для верификации диагноза ХСН считали 125 пг/мл.

Уровень альдостерона в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом на фотометре «Multiskan» (Thermo Electron, Германия) с использованием тест-систем DRG (Германия). Забор крови выполняли после 30-минутного отдыха в положении лежа натопак утром в течение 2–3 часов после пробуждения (между 8.00 и 11.00). Референтными значениями считали уровень гормона 40–160 пг/мл. Статистический анализ результатов выполняли на персональном компьютере с помощью программного обеспечения «MedStat» и «Statistica 6.0». Для описания параметрических признаков использовали среднее арифметическое и среднеквадратичное отклонение ($m \pm \sigma$), для непараметрических — медиану и межквартильные интервалы (Me (IQR)). Для сравнения двух выборок непрерывных переменных, подлежащих нормальному закону распределения, использовали парный и непарный t-критерий Стьюдента, при отличном от нормального — критерий Вилкоксона. Для сравнения качественных показателей применяли метод анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Для показателей указывался 95% доверительный интервал (CI). Взаимосвязь между признаками устанавливали посредством однофакторного и многофакторного регрессионного анализов. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На основании результатов измерения уровня альдостерона крови все пациенты были разделены на две группы: 1-ю составили 99 больных (62,7 (95%CI 55,0–70,0) %) 95%CI 55,0–70,0%), у которых уровень гормона находился в пределах нормы, 2-ю — 59 пациентов (37,3 (95%CI 30,0–45,0) %) с гиперальдостеронемией. Средний уровень альдостерона в 1-й группе составил $124,2 \pm 18,6$ пг/мл, во 2-й — $208,6 \pm 16,8$ пг/мл ($p < 0,0004$). Пациенты с гиперальдостеронемией были моложе, имели более высокий функциональный класс ХСН, чаще страдали ожирением, сахарным диабетом, фибрилляцией

предсердий, хронической обструктивной болезнью легких, чаще имели инфаркт миокарда в анамнезе и нарушение функции почек (табл. 1; в настоящей публикации представлены данные работы, начатой и опубликованной ранее [9]).

По данным суточного мониторирования ЭКГ средняя ЧСС, число наджелудочковых экстрасистол, эпизодов нарушений проводимости, частота регистрации и выраженность ишемически значимых изменений сегмента ST значимо не различались между группами (табл. 2).

Среднесуточное количество преждевременных желудочковых комплексов было выше в группе гиперальдостеронемии (214(IQR:64–758) по сравнению с группой нормального уровня альдостерона (52(IQR:16–198), $p < 0,0004$). У пациентов 2-й группы чаще регистрировались прогностически неблагоприятные желудочковые нарушения ритма (желудочковая экстрасистолия высоких градаций, эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии — 39% против 19%, $p = 0,01$, $\chi^2 = 6,44$). Кроме того, больные 2-й группы чаще по сравнению с лицами 1-й группы имели удлинение интервала QTc (44,1% против 18,2%, $p < 0,0004$, $\chi^2 = 11,07$).

Частота сопутствующей фибрилляции предсердий (ФП) была значимо выше среди пациентов с гиперальдостеронемией, чем у больных с нормальным уровнем альдостерона крови (33,9% и 17,2% соответственно, $p = 0,027$, $\chi^2 = 4,87$). У пациентов 2-й группы также выше была частота регистрации ППП (30,5% против 14,1%, $p = 0,023$, $\chi^2 = 5,16$).

Для выявления связи плазменного уровня альдостерона с биоэлектрическими параметрами миокарда было рассчитано отношение шансов, при этом все четыре показателя — наличие прогностически неблагоприятных желудочковых нарушений ритма, ППП, ФП и удлинение QTc продемонстрировали взаимосвязь с гиперальдостеронемией при однофакторном анализе (табл. 3).

После поправки на пол, возраст, тяжесть ХСН и сопутствующую патологию, высокий уровень альдостерона крови был тесно связан с наличием неблагоприятных желудочковых нарушений ритма и удлинением интервала QT. Связь с ФП и ППП в многофакторной модели была утрачена (табл. 4).

Результаты нашего исследования показали, что у пациентов с СНсФВ высокий уровень альдостерона крови тесно связан с ухудшением электрофизиологических свойств миокарда и ассоциируется с возрастанием риска желудочковых нарушений ритма. Последствия избыточной продукции альдостерона и активации минералокортикоидных рецепторов в отношении развития серьезных нарушений ритма часто недооценивают. Тем не менее, роль альдостерона в развитии электрической нестабильности миокарда очевидна и велика.

В 1999 г. канадскими врачами был описан клинический случай дебюта первичного альдостеронизма в виде внезапной смерти, вызванной фибрилляцией

желудочков, у 37-летней прежде здоровой женщины [10]. После успешной кардиоверсии обращала на себя внимание тяжелая персистирующая гипокалиемия (1,4 ммоль/л). Дальнейшие исследования выявили повышение уровня альдостерона в сыворотке крови и узловое образование правого надпочечника при визуализации. Это был первый описанный случай манифестации аденомы надпочечников внезапной сердечной смертью.

Позднее в 2009 г. израильские клиницисты описали дебют аденокарциномы фибрилляцией желудочков [11]. В данном случае аритмия была вызвана тяжелой гипокалиемией на фоне злокачественной альдостерон-секретирующей опухоли. Необъяснимая персистирующая гипокалиемия после успешной реанимации пациента в сочетании с артериальной гипертензией побудила врачей выполнить исследование надпочечников, при котором и был

обнаружен аденокарцинома. В последние годы подобные случаи всё чаще описываются в литературе [12].

В исследовании OPERA более высокие уровни альдостерона крови у пациентов с острым инфарктом миокарда, даже находящиеся в пределах физиологических значений, были связаны с повышенным риском желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма, наряду с увеличением риска повторного инфаркта, инсульта, ХСН и смерти [6]. Аналогичные данные были получены и в других подобных исследованиях [5]. Улучшение выживаемости, показанное в исследованиях RALES, EPHEBUS, EMPHASIS-HF на фоне применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов, во многом достигалось за счёт снижения риска внезапной сердечной смерти, обусловленной, как правило, желудочковыми нарушениями ритма [4].

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Параметр/ Parameter	1-я группа/ 1 st group, (n=99)	2-я группа/ 2 nd group, (n=59)	P
Возраст, годы Age, years	65,02±7,1	57,75±7,5*	<0,0001
Мужской пол Male	35 (35,4%)	23 (39,0%)	0,775
Функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA: NYHA class:			
I	40 (40,1%)	4 (6,8%)	0,674
II	56 (56,6%)	48 (81,3%)*	<0,0001
III	33 (33,3%)	37 (62,7%)*	<0,0001
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	99 (100%)	59 (100%)	1
Инфаркт миокарда в анамнезе History of myocardial infarction	41 (41,4%)	35 (59,3%)*	0,044
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	17 (17,2%)	20 (33,9%)*	0,027
из них постоянная форма including permanent form	8 (8,1%)	11 (18,6%)	0,085
Курение Smoking	23 (23,2%)	8 (13,6%)	0,203
Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic obstructive pulmonary disease	7 (7,1%)	16 (27,1%)*	0,001
Сахарный диабет Diabetes mellitus	19 (19,2%)	23 (39,0%)*	0,011
Ожирение Obesity	29 (29,3%)	38 (64,4%)*	<0,0001
Избыточная масса тела Overweight	35 (35,4%)	17 (28,8%)	0,503
Снижение скорости клубочковой фильтрации Decreased glomerular filtration rate	50 (50,5%)	52 (88,1%)*	<0,0001
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе History of stroke or transient ischemic attack	13 (13,1%)	7 (11,9%)	0,989

Примечание: * — различия значимы по сравнению с 1-й группой ($p < 0,05$); непрерывные данные приводятся как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$); категориальные данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и их процентной доли от общего числа пациентов в группе

Note: * — differences are significant compared to the 1st group ($p < 0,05$); continuous data are given as the mean and standard deviation ($M \pm SD$); categorical data are presented as the absolute number of patients and their percentage of the patients total number in the group

Таблица 2. Результаты суточного мониторирования электрокардиограммы
Table 2. The results of electrocardiogram daily monitoring

Параметр/ Parameter	1-я группа/ 1 st group, (n=99)	2-я группа/ 2 nd group, (n=59)	P
Средняя частота сердечных сокращений, уд/мин/ The mean heart rate, beats per min	75,6±8,2	76,9±6,4	0,16
Суточное количество наджелудочковых экстрасистол/ Daily number of supraventricular extrasystoles	152 (43; 246)	174 (67; 312) *	0,09
Суточное количество желудочковых экстрасистол/ Daily number of ventricular extrasystoles	52 (16; 198)	214 (64; 758) *	<0,0001
Прогностически неблагоприятные желудочковые нарушения ритма/ Prognostically unfavorable ventricular arrhythmias, n (%)	19 (19,2%)	23 (39,0%) *	0,01
Суточное количество синусовых пауз/ Daily number of sinus pauses	3,5 (2,0; 5,0)	4,0 (2,0; 5,5)	0,20
Суммарная продолжительность синусовых пауз, с/ Total duration of sinus pauses, sec	7,6 (6,6; 10,2)	6,8 (4,9; 11,0)	0,44
Суточное количество эпизодов атриовентрикулярной блокады/ Daily number of atrioventricular block episodes	2,0 (2,0; 3,5)	2,0 (1,5; 3,5)	0,6
Суммарная продолжительность эпизодов атриовентрикулярной блокады, с/ Total duration of atrioventricular block episodes, sec	3,6 (2,8; 4,9)	4,0 (2,5; 4,8)	0,2
Ишемически значимые изменения сегмента ST/ ST segment ischemical changes, n (%)	43 (43,4%)	24 (40,7%)	0,8
Суммарная длительность эпизодов депрессии сегмента ST, мин/ Total duration of ST segment depression, min	16,8 (6,3; 26,6)	19,4 (8,7; 36,5)	0,08
Удлинение QTc/ QTc prolongation, n (%)	18 (18,2%)	26 (44,1%) *	<0,0001
Наличие поздних потенциалов предсердий/ The presence of late atrial potentials, n (%)	14 (14,1%)	18 (30,5%) *	0,025

Примечание: * — различия значимы по сравнению с 1-й группой ($p < 0,05$); непрерывные данные приводятся как медиана и интерквартильный размах (Me (IQR), либо как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$); категориальные данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и их процентной доли от общего числа пациентов в группе.

Note: * — differences are significant compared to the 1st group ($p < 0,05$); continuous data are given as the median and interquartile intervals (Me (IQR) or as the mean and standard deviation ($M \pm SD$); categorical data are presented as the absolute number of patients and their percentage of the patients total number in the group.

Таблица 3. Взаимосвязь гиперальдостеронемии с биоэлектрическими параметрами сердца (однофакторный регрессионный анализ)

Table 3. The relationship between hyperaldosteronemia and bioelectrical parameters of the heart (univariate regression analysis)

Параметр/ Parameters	Отношение шансов (OR) (95% доверительный интервал (CI))/ Odds ratio (OR) (95% confidence interval (CI))
Прогностически неблагоприятные желудочковые нарушения ритма/ Prognostically unfavorable ventricular arrhythmias	2,69 (1,30-5,55)
Удлинение QTc/ QTc prolongation	3,55 (1,72-7,32)
Наличие поздних потенциалов предсердий/ Late atrial potentials	2,66 (1,21-5,88)
Наличие фибрилляции предсердий/ Atrial fibrillation	2,47 (1,16-5,24)

Таблица 4. Взаимосвязь гиперальдостеронемии с биоэлектрическими параметрами сердца (многофакторный регрессионный анализ)

Table 4. The relationship between hyperaldosteronemia and bioelectrical parameters of the heart (multivariate regression analysis)

Параметр/ Parameters	Отношение шансов (OR) (95% доверительный интервал (CI))/ Odds ratio (OR) (95% confidence interval (CI))
Прогностически неблагоприятные желудочковые нарушения ритма/ Prognostically unfavorable ventricular arrhythmias	1,8 (1,2-6,8)
Удлинение QTc/ QTc prolongation	1,6 (1,1-5,7)
Наличие поздних потенциалов предсердий/ Late atrial potentials	1,5 (0,9-5,8)
Наличие фибрилляции предсердий/ Atrial fibrillation	1,3 (0,9-5,2)

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что альдостерон является важнейшим медиатором электрического ремоделирования миокарда [13]. Проаритмогенные механизмы влияния альдостерона на электрофизиологические процессы реализуются через многочисленные геномные и негеномные эффекты гормона: индукцию окислительного стресса [14], нарушение функции ионных каналов кардиомиоцитов в результате гиперпродукции ядерного фактора κB (NF- κB) [15] и перегрузки кальцием [16], повышение тонуса симпатической нервной системы, снижение вариабельности сердечного ритма, нарушение функции барорецепторов, изменения в гомеостазе электролитов [17].

Определенный вклад в реализацию проаритмогенного потенциала альдостерона вносят и структурные изменения миокарда. Стимуляция альдостероном интенсивного коллагенообразования приводит к нарушению электрической однородности миокарда желудочков, увеличению времени проведения импульсов между кардиомиоцитами и создает морфологический субстрат для возникновения желудочковых нарушений ритма [18].

Некоторые авторы сообщают о роли альдостерона в развитии электрической нестабильности предсердий. Подтверждением этой концепции служат исследования Milliez P., et al. (2005), показавшие многократное возрастание риска ФП у лиц с первичным гиперальдостеронизмом, а также экспериментальные модели ФП [8, 19]. В ряде работ отмечено, что уровень альдостерона крови возрастает во время пароксизма ФП и возвращается к норме после восстановления синусового ритма [20, 21]. Наше исследование не выявило достоверной взаимосвязи между уровнем альдостерона крови и электрической нестабильностью предсердий у больных с СНсФВ. Несмотря на то, что пациенты с гиперальдостеронемией чаще имели ФП и/или ППП по сравнению с лицами с нормальной плазменной концентрацией гормона, связь между этими параметрами была утрачена в многофакторной модели. Одной из причин таких результатов может служить исследование уровня альдостерона крови вне эпизода ФП, когда нейрогормональная активация выражена в меньшей степени.

Выводы

Таким образом, роль альдостерона в индукции электрофизиологических нарушений в миокарде желудочков в настоящее время очевидна. Гиперальдостеронемия у лиц с СНсФВ приводит к удлинению интервала QT, возрастанию желудочковой эктопической активности и может служить объяснением высокой частоты внезапной сердечной смерти у данной категории больных. Дальнейшие исследования смогут разрешить вопрос о целесообразности включения плазменного уровня альдостерона в комплексную оценку риска смерти у пациентов с СНсФВ.

Список литературы/ References:

1. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; (8): 7-13. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016; (8): 7-13. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13 [in Russian].
2. Ho K.K., Pinsky J.L., Kannel W.B. et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol. 1993;22(4 Suppl A):6A-13A. doi:10.1016/0735-1097(93)90455-a.
3. Manolis A.S., Manolis A.A., Manolis T.A. et al. Sudden death in heart failure with preserved ejection fraction and beyond: an elusive target. Heart Fail Rev. 2019; 24(6): 847-866. doi:10.1007/s10741-019-09804-2.
4. Шлякто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). М.: ИД «Медпрактика-М». 2018; 247 с.
Shlyakto E.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N. National guidelines for risk assessment and prevention of sudden cardiac death (2nd edition). M.: Publishing House «Medpraktika-M». 2018; 247 p. [in Russian].
5. Beygui F, Collet J-P, Benoliel J-J. et al. High plasma aldosterone levels on admission are associated with death in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction. Circulation. 2006;114(24):2604-2610. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634626.
6. Beygui F., Montalescot G., Vicaut E. et al. Aldosterone and long-term outcome after myocardial infarction: A substudy of the french nationwide Observatoire sur la Prise en charge hospitalière, l'Evolution à un an et les caractéristiques de patients présentant un infarctus du myocarde avec ou sans onde Q (OPERA) study. Am Heart J. 2009;157(4):680-687. doi:10.1016/j.ahj.2008.12.013.
7. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Incidence of atrial fibrillation and mineralocorticoid receptor activity in patients with medically and surgically treated primary aldosteronism. JAMA Cardiol. 2018;3(8):768-774. doi:10.1001/jamacardio.2018.2003.
8. Reil J-C, Hohl M, Selejan S, et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. Eur Heart J. 2012;33(16):2098-2108. doi:10.1093/eurheartj/ehr266.
9. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н. Влияние коморбидных состояний на уровень альдостерона крови у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(6): 92-98. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-92-98.
Vatutin N.T., Shevelok A.N. Influence of comorbidities on blood aldosterone level in chronic heart failure with preserved systolic function of the left ventricle. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017; 16(6): 92-98. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-92-98 [in Russian].
10. Abdo A., Bebb R.A., Wilkins G.E. Ventricular fibrillation: an extreme presentation of primary hyperaldosteronism. Can J Cardiol. 1999;15(3):347-348.
11. Shimony A., Bereza S., Shalev A. et al. Ventricular fibrillation as the presenting manifestation of adrenocortical carcinoma. Am Heart Hosp J. 2009;7(1):65-66. doi:10.15420/ahhj.2009.7.1.65.
12. Zern N.K., Eaton K.D., Roth M.Y. Aldosterone-Secreting Adrenocortical Carcinoma Presenting With Cardiac Arrest. J Endocr Soc. 2019;3(9):1678-1681. doi:10.1210/je.2019-00092.
13. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Кравченко И.Н. Роль альдостерона в развитии фибрилляции предсердий: современный взгляд на проблему. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(2): 107-116. doi:10.20514/2226-6704-2019-9-2-107-116.
Vatutin N.T., Shevelok A.N., Kravchenko I.N. The role of aldosterone in the development of atrial fibrillation: modern understanding of problem. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(2): 107-116. doi:10.20514/2226-6704-2019-9-2-107-116 [in Russian].
14. Briones A.M., Touyz R.M. Aldosterone/MR Signaling, Oxidative Stress, and Vascular Dysfunction. Aldosterone-Miner Recept —

- Cell Biol Transl Med. Published online September 25, 2019. doi:10.5772/intechopen.87225.
15. Wu F., Lin Y., Liu Q. The emerging role of aldosterone/mineralocorticoid receptors in the pathogenesis of erectile dysfunction. *Endocrine*. 2018;61(3):372-382. doi:10.1007/s12020-018-1610-8.
 16. Lalevée N., Rebsamen M.C., Barrère-Lemaire S. et al. Aldosterone increases T-type calcium channel expression and in vitro beating frequency in neonatal rat cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*. 2005;67(2):216-224. doi:10.1016/j.cardiores.2005.05.009
 17. Степанов Д.А., Лойко Д.И., Абрамов М.А., и др. Механизмы возникновения внезапной сердечной смерти. *Российские Биомедицинские Исследования*. 2018;3(2):3-14. Stepanov D.A., Luiko D.I., Abramov M.A. et al. Mechanisms of sudden cardiac death. *Russian Biomedical Research*. 2018;3(2):3-14 [in Russian].
 18. Yan Y., Wang C., Lu Y. et al. Mineralocorticoid receptor antagonism protects the aorta from vascular smooth muscle cell proliferation and collagen deposition in a rat model of adrenal aldosterone-producing adenoma. *J Physiol Biochem*. 2018;74(1):17-24. doi:10.1007/s13105-017-0600-2.
 19. Milliez P., Girerd X., Plouin P.F. et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1243-1248. doi:10.1016/j.jacc.2005.01.015.
 20. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Кравченко И.Н. Уровень альдостерона крови у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(1):40-44. doi:10.15829/1728-8800-2016-1-40-44. Vatutin N.T., Shevelok A.N., Kravchenko I.N. Blood aldosterone level in various types of atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(1):40-44. doi:10.15829/1728-8800-2016-1-40-44 [in Russian].
 21. Goette A., Hoffmanns P., Enayati W. et al. Effect of successful electrical cardioversion on serum aldosterone in patients with persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2001;88(8):906-909, A8. doi:10.1016/s0002-9149(01)01905-1.

ESC Heart Fail. 2020 Sep 16.
doi: 10.1002/ehf2.13015. Online ahead of print.

Obradovic Slobodan, Dzudovic Boris, Subotic Bojana, Matijasevic Jovan, Mladenovic Zorica, Bokan Aleksandar, Trobok Jadranka, Pekovic Sandra, Salinger-Martinovic Sonja, Jovanovic Ljiljana, Kos Ljiljana, Kovacevic-Preradovic Tamara, Nikolic Maja, Miloradovic Vladimir, Kovacevic-Kuzmanovic Ana, Zec Nenad, Markovic-Nikolic Natasa, Srdanovic Ilija, Gluvic Zoran, Kafedzic Srdjan, Pancevacki Sasa, Neskovic Aleksandar, Konstantinides Stavros

Прогностическая ценность сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса по сравнению с сохраненной фракцией выброса для исхода при тромбоземболии легочной артерии

Predictive value of heart failure with reduced versus preserved ejection fraction for outcome in pulmonary embolism

Цели: это исследование было направлено на изучение того, отличается ли риск краткосрочной смертности у пациентов с тромбоземболией легочной артерии (ТЭЛА) с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса по сравнению с пациентами с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса.

Методы и результаты: прогностическая ценность сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса или сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса для 7-дневной (внутрибольничной) и 30-дневной смертности от всех причин была определена в когорте 1055 из 1201 пациентов с острой ТЭЛА, последовательно включенных в Сербский многоцентровой регистр ТЭЛА. Пациенты были разделены на группы сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса или сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в соответствии с критериями, предложенными в национальном руководстве. 7-дневная (внутрибольничная) и 30-дневная смертность от всех причин составила 18,5% против 7,3% против 4,5% ($P < 0,001$) и 22,2% против 16,3% против 7,9% ($P < 0,001$) для пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, с хронической недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и без сердечной недостаточности соответственно. Многопараметрический анализ, скорректированный с учетом возраста, пола, истории хронической обструктивной болезни легких, сахарного диабета, артериальной гипертензии, наличия фибрилляции предсердий и оценки риска смерти при поступлении, показал, что только сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, но не хроническая недостаточность с сохраненной фракцией выброса, была независимым прогностическим фактором в течение 7 дней (отношение рисков 2,22, 95% доверительный интервал 1,25–4,38, $P = 0,021$), и ни сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ни сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса не были независимыми предикторами 30-дневной смертности. Среди различных параметров только систолическое давление у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса ($p < 0,001$), частота сердечных сокращений ($p = 0,01$) и систолическое давление в правом желудочке ($p = 0,039$) у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса значительно различались у умерших пациентов по сравнению с теми, кто выжил в течение первых 7 дней госпитализации.

Заключение: исследование показало, что наличие в анамнезе сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, но не сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, при острой ТЭЛА является независимым фактором риска смерти в течение первых 7 дней госпитализации.