

## ЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ З ПЛАЗМОВИМ РІВНЕМ АЛЬДОСТЕРОНУ В ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ЧАСТИМИ РЕЦИДИВАМИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

В.П. Іванов, Т.Д. Данилевич

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

**Мета роботи** - визначити кореляційні зв'язки між різними клініко-інструментальними параметрами та плазмовим рівнем альдостерону у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) та частими рецидивами (ФП).

**Матеріал і методи.** Обстежено 146 пацієнтів із ГХ II стадії, ускладненої частими рецидивами ФП, 26 пацієнтів із ГХ II стадії без ФП та 20 відносно здорових осіб шляхом визначення рівня альдостерону в сироватці крові, проведення добового моніторингу ЕКГ та ехокардіографії.

**Результати.** Суттєво вищий рівень альдостерону зареєстрований у пацієнтів з ГХ та ФП ( $p < 0,0001$ ,  $p = 0,04$ ). Крім того, рівень гормону найвищий у пацієнтів з персистою формою ФП ( $p = 0,02$ ,  $p = 0,008$ ) та адреналовим варіантом ФП ( $p < 0,0001$ ). У пацієнтів з ГХ і часто рецидивуючою ФП достовірно вищий рівень альдостерону визначений у разі супутнього абдомінального ожиріння ( $p = 0,004$ ), наявності структурного ремоделювання сонних артерій (атеросклеротичні бляшки або/і ТІМ  $> 0,9$  мм), ( $p = 0,01$ ); іММЛШ  $> 123$  г/м<sup>2</sup>, ( $p = 0,02$ ); наявності концентричної гіпертрофії ( $p = 0,0006$ ), помірної мітральної ( $p = 0,03$ ) і трикуспідальної регургітації ( $p = 0,002$ ).

**Висновок.** Виявлена залежність плазмового рівня альдостерону від наявності ГХ і ФП, а також клінічної форми і вегетативного варіанту аритмії. У пацієнтів з ГХ і часто рецидивуючою ФП достовірно вищий рівень альдостерону визначений у разі супутнього абдомінального ожиріння, наявності структурного ремоделювання сонних артерій; іММЛШ  $> 123$  г/м<sup>2</sup>; наявності концентричної гіпертрофії, помірної мітральної і трикуспідальної регургітації.

### Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, фібриляція передсердь, альдостерон, холтерівське моніторування ЕКГ, ехокардіографія.

Клінічна та експериментальна патологія Т.17, №1 (63), С.48-55.

DOI:10.24061/1727-4338.XVII.1.63.2018.76

E-mail: ivanov.vp1965@gmail.com

## СВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ С ПЛАЗМЕННЫМ УРОВНЕМ АЛЬДОСТЕРОНА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ЧАСТЫМИ РЕЦИДИВАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

В.П. Іванов, Т.Д. Данилевич

**Цель работы** - определить корреляционные связи между различными клинико-инструментальными параметрами и плазменным уровнем альдостерона у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и частыми рецидивами (ФП).

**Материал и методы.** Обследовано 146 пациентов с ГБ II стадии, осложненной частыми рецидивами ФП, 26 пациентов с ГБ II стадии без ФП и 20 относительно здоровых лиц путем определения уровня альдостерона в сыворотке крови, проведения суточного мониторирования ЭКГ и эхокардиографии.

**Результаты.** Более высокий уровень альдостерона был зарегистрирован у пациентов с ГБ и ФП ( $p < 0,0001$ ,  $p = 0,04$ ). Кроме того, уровень гормона был выше у пациентов с персистирующей формой ФП ( $p = 0,02$ ,  $p = 0,008$ ) и адреналовым вариантом ФП ( $p < 0,0001$ ). У пациентов с ГБ и часто рецидивирующей ФП уровень альдостерона был выше в случае сопутствующего абдомінального ожирения ( $p = 0,004$ ), наличия структурного ремоделирования сонных артерий (атеросклеротические бляшки и/или ТИМ  $> 0,9$  мм), ( $p = 0,01$ ); иММЛЖ  $> 123$  г/м<sup>2</sup> ( $p = 0,02$ ), наличии концентрической гипертрофии ( $p = 0,0006$ ), умеренной митральной ( $p = 0,03$ ) и трикуспидальной регургитации ( $p = 0,002$ ).

**Вывод.** Виявлена залежність плазменного рівня альдостерона від наявності ГБ і ФП, а також клінічної форми і вегетативного варіанта аритмії. У пацієнтів з ГБ і часто рецидивуючою ФП достовірно вищий рівень альдостерона визначений у разі супутнього абдомінального ожиріння, наявності структурного ремоделювання сонних артерій; іММЛЖ  $> 123$  г/м<sup>2</sup>; наявності концентричної гіпертрофії, умеренної мітральної і трикуспідальної регургітації.

### Ключевые слова:

гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, альдостерон, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография.

Клиническая и экспериментальная патология Т.17, №1 (63), С.48-55.

**Key words:**  
arterial  
hypertension,  
atrial fibrillation,  
aldosterone, holter  
monitoring of  
ECG,  
echocardiography.

Clinical and  
experimental  
pathology. Vol.17,  
№1 (63). P.48-55.

## CONNECTION OF INDICATORS OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM WITH THE PLASMA LEVEL OF ALDOSTERONE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND FREQUENT RECURRENCES OF ATRIAL FIBRILLATION

V.P. Ivanov, T.D. Danilevych

**The aim** - to determine the correlation between different clinical and instrumental parameters and plasma level of aldosterone in patients with arterial hypertension (AH) and frequent recurrences of atrial fibrillation (AF).

**Materials and methods** 146 patients with AH stage II complicated by frequent recurrences of AF, 26 patients with AH II stage without AF and 20 relatively healthy people were examined by determining serum aldosterones levels, daily monitoring of ECG and echocardiography.

**Results.** Significantly higher aldosterone levels were in patients with AH and AF ( $p < 0.0001$ ,  $p = 0.04$ ). The highest level of the hormone was in patients with persistent form of AF ( $p = 0.02$ ,  $p = 0.008$ ) and adrenal variant of AF ( $p < 0.0001$ ). Significantly higher level of aldosterone in patients with AH and frequent recurrent AF was in the case of concomitant abdominal obesity ( $p = 0.004$ ), structural remodeling of carotid arteries (atherosclerotic plaques or/and the thickness of the intima media complex  $> 0.9$  mm) ( $p = 0.01$ ); myocardial mass index  $> 123$  g / m<sup>2</sup>, ( $p = 0.02$ ); the presence of concentric hypertrophy ( $p = 0.0006$ ), moderate mitral ( $p = 0.03$ ) and tricuspid regurgitation ( $p = 0.002$ ).

**Conclusion.** The dependence of the plasma level of aldosterone from presence of AH and AF, the clinical form and vegetative variant of arrhythmia were established in the study. Significantly higher aldosterone level in patients with AH and frequent recurrences of AF was determined in the case of concomitant abdominal obesity, the presence of structural remodeling of carotid arteries; myocardial mass index  $> 123$  g / m<sup>2</sup>; the presence of concentric hypertrophy, moderate mitral and tricuspid regurgitation.

### Вступ

Значний академічний і практичний інтерес останній час викликає проблема порушень серцевого ритму і, в першу чергу, фібриляція передсердь (ФП) так, як дана аритмія реєструється в 1-2% осіб у загальній популяції, створює значні труднощі у курації пацієнтів та асоціюється з підвищеним ризиком розвитку смерті, інсульту, інших тромбоемболічних подій, серцевої недостатності, госпіталізацій, зниженням якості життя і працездатності [1]. З погляду на це профілактика розвитку ФП у пацієнтів з серцево-судинною патологією представляється сьогодні вельми актуальною.

Досить велика кількість наукових досліджень присвячена вивченню впливу різних нейрогуморальних факторів (альдостерон, галектин-3, натрійуретичний пептид, ангіотензин II, С-реактивний білок, інтерлейкін-6, трансформуючий фактор росту  $\beta$ ) на виникнення та прогресування ФП [2]. З них великий інтерес дослідників викликає альдостерон, який сприяє накопиченню колагену в інтерстиційному просторі міокарда [3], призводить до розвитку його фіброзу і зумовлює формування морфологічного субстрату для виникнення ФП. Результати одного з досліджень свідчать, що в осіб з первинним гіперальдостеронізмом поширеність ФП збільшується у 12 разів порівняно з загальною популяцією [4]. У дослідженні В. Wozakowska-Karlon та співавт. встановлено, що зниження рівня альдостерону більше, ніж на 13,2 пг/мл за 24 год після кардіоверсії асоціювалося з утриманням синусового ритму впродовж наступних 30 днів [5]. За даними інших дослідників, блокада альдостерону за допомогою блокатору мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактону суттєво

зменшує передсердний фіброз і пригнічує розвиток ФП [6]. Доведено, що використання мінералокортикоїдних блокаторів зменшує апоптоз, міоліз, активність профіброзних процесів, гибель мітохондрій та надає можливість підтримувати нормальні функціональні параметри шлуночків і передсердь, що в свою чергу може сприяти попередженню виникнення та профілактики розвитку рецидивів ФП [7].

### Мета роботи

Визначити кореляційні зв'язки між різними клініко-інструментальними параметрами та плазмовим рівнем альдостерону в пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) та частими рецидивами (ФП).

### Матеріал і методи дослідження

Обстежено 146 пацієнтів із ГХ II стадії, ускладненої частими рецидивами ФП, віком від 37 до 86 (в середньому  $61,2 \pm 0,7$ ) років, які склали основний клінічний масив дослідження. Серед основного масиву 68 (46,6%) обстежених були чоловіки і 78 (53,4%) - жінки відповідно, що демонструвало гендерну однорідність ( $\chi^2=1,37$ ;  $p=0,24$ ) основної вибірки хворих. В якості груп порівняння обстежено 26 пацієнтів із ГХ II стадії без ФП, яка виключалась за допомогою анамнестичних даних і даних ХМ ЕКГ, віком від 39 до 74 (в середньому  $59,3 \pm 2,2$ ) років. Серед них 11 (42,3%) обстежених були чоловіки і 15 (57,7%) - жінки відповідно ( $\chi^2=1,23$ ;  $p=0,27$ ). А також група відносно здорових людей ( $n=20$ ) віком від 32 до 51 (в середньому -  $41,6 \pm 1,7$  років). Із них 8 (40,0%) пацієнтів були чоловічої статі. Всі пацієнти проходили лікування і обстеження на базі КЗ Вінниць-

кого регіонального центру серцево-судинної патології впродовж 2015-2017 років.

До критеріїв залучення в дослідження належали: 1) ГХ II стадії, встановленої відповідно до уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ № 384 від 24.05.2012) та клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) (2013); [8, 9] 2) пароксимальна або персистуюча форма ФП за рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2016), Європейського товариства кардіологів (ESC, 2016) і уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ № 597 від 15.06.2016) [1, 10, 11] з частими симптомними нападами аритмії (1 напад на 2 місяці і частіше), яка потребувала антиаритмічної терапії з метою контролю синусового ритму; 3) відсутність попередньої постійної антиаритмічної терапії.

Критеріями виключення слугували: 1) ГХ I або III стадії та симптоматичні артеріальні гіпертензії (АГ); 2) верифікована ІХС; 3) рідкі напади ФП (рідше ніж 1 напад на 2 місяці); 4) синдром слабкості синусового вузла, АВ-блокади II-III ступеня, імплантований або потреба в імплантації штучного водія ритму (ШВР) з різних причин; 5) тяжкі та клінічно значимі коморбідні стани (хронічні обструктивні захворювання легень, декомпенсований цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози, печінки і нирок з порушенням їх функцій, анемії) і зловживання алкоголем.

Тривалість аритмічного анамнезу (визначалась з моменту першого зареєстрованого епізоду ФП) коливалась від 1 до 30 і в середньому склала  $5,7 \pm 0,5$  років. Спостерігалось, що в переважній більшості (89,7%) пацієнтів тривалість аритмії не перевищувала 10-и років. У 56 (38,4%) хворих перебіг аритмії носив характер пароксизмальний і в 90 (61,6%) - персистуючої форми відповідно. Розподіл пацієнтів за вегетативними варіантами ФП здійснювався згідно рекомендацій Coumel (1992 р.). [12]. Так, у 31 (21,2%) пацієнта визначали вагусний, у 70 (47,9%) - адреналовий і у 45 (30,9%) - змішаний варіанти аритмії.

Частота реєстрації нападів ФП коливалась від щоденних до 1 нападу в 50 днів і в середньому склала - 1 напад у  $23,6 \pm 1,2$  дні. Клінічний перебіг ФП у 62% пацієнтів відповідав III і у 38% - II класу за EHRA. У 96% обстежених пацієнтів було виявлено від 1 до 3 балів за шкалою стратифікації CHA2DS2-VASc.

Аналіз різних характеристик АГ показав, що в дослідженні переважали пацієнти з II (33,7%) і III ступенями АГ (39,0%). Анамнез АГ коливався від 1 до 40 і в середньому склав  $11,6 \pm 0,6$  років.

Усім хворим проведено добове моніторування ЕКГ за допомогою системи Dia Card з програмним забезпеченням версії 2.1 (АТЗТ "Сольвейг", Україна) згідно з стандартним протоколом [13]. Трансторакальну ЕхоКГ проводили на ультразвуковому апараті "SIM 5000 PLUS BIOMEDIKA" у М-, В- та Д-режимах відповідно до існуючих рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства та Європейського товариства з кардіоваскулярної візуалізації [14].

Для визначення вмісту альдостерону в сироватці крові використовували метод імуноферментного аналізу з використанням набору "Aldosterone ELISA (EIA-4128)" (DRG, США) відповідно до інструкції фірми-виробника. Згідно методів варіаційної статистики було отримано, що в пацієнтів основного клінічного масиву мінімальний і максимальний рівні альдостерону склали - 6 і 470 пг/мл відповідно. Середнє значення показника -  $135 \pm 7,6$  пг/мл, медіана - 121 і інтерквартильний розмах - 62 і 184 пг/мл відповідно. Таким чином, відносно низький (значення менше 25-го перцентилу) рівень альдостерону для даної вибірки був визначений як  $< 62$  пг/мл і відносно високий (більше 75-го перцентилу) як  $> 184$  пг/мл відповідно. У свою чергу проміжне значення показника знаходилось у діапазоні 62-184 пг/мл.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою стандартних методів із застосуванням пакета прикладних програм StatSoft "Statistica" v. 12.0 згідно з рекомендаціями [15]. У разі кількісних величин результати були представлені у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху (25 і 75 перцентилі) і у разі відносних величин у вигляді відсотків (%). Порівняння кількісних величин у групах проводили за допомогою U-критерію Манна - Уїтні і Kruskal-Wallis ANOVA test, відносних величин - за критерієм  $\chi^2$ . Кореляційний аналіз зв'язків отриманих даних був проведений за непараметричним методом Спірмена (R).

### Результати та їх обговорення

Згідно з отриманими результатами, плазмовий рівень альдостерону (табл. 1) у групі хворих на ГХ без ФП склав 98 (75; 126) пг/мл і був достовірно вищим у порівнянні з групою практично здорових осіб 42 (21; 68) пг/мл, ( $p = 0,008$ ). У свою чергу, плазмовий рівень альдостерону а групі хворих з ГХ і ФП склав 121 (62; 184) пг/мл та був значно вищим, ніж у групі хворих з ГХ без ФП та у групі практично здорових осіб ( $p = 0,04$  та  $p < 0,0001$  відповідно).

Встановлено (табл. 2), що рівень альдостерону в групі хворих на ГХ та персистуючу форму ФП досто-

Таблиця 1

Плазмовий рівень альдостерону в пацієнтів з гіпертонічною хворобою з/та без фібриляції передсердь у порівнянні зі здоровими особами

Групи хворих	1. Здорові особи (n=20)	2. Хворі з ГХ (n=26)	3. Хворі з ГХ і ФП (n=146)	p
Рівень альдостерону, пг/мл	42 (21; 68)	98 (75; 126)	121 (62; 184)	P1-2=0,008 P1-3<0,0001 P2-3=0,04

Примітка. Порівняння результатів проведено за Kruskal-Wallis ANOVA test

Таблиця 2

**Плазмовий рівень альдостерону в пацієнтів з гіпертонічною хворобою залежно від клінічної форми фібриляції передсердь**

Групи хворих	1. Хворі з ГХ без ФП (n=26)	2. Хворі з ГХ і пароксизмальною ФП (n=56)	3. Хворі з ГХ і персистуючою ФП (n=90)	p
Рівень альдостерону, пг/мл	98 (75; 126)	97 (71; 129)	144 (98; 207)	P1-2=0,93 P1-3=0,02 P2-3=0,008

Примітка. Порівняння результатів проведено за Kruskal-Wallis ANOVA test

вірно вищий в порівнянні з групою хворих на ГХ без ФП та групою хворих на ГХ та пароксизмальну форму ФП (144 проти 98 та 97,  $p=0,02$  та  $p=0,008$  відповідно).

Отримані результати перекликаються з даними інших досліджень, в яких доведено достовірне підвищення рівня альдостерону в пацієнтів з ФП, а також у разі її персистуючого, на відміну від пароксизмального перебігу [16]. Ватутін та співавт. (2016) демонструють достовірне підвищення рівня альдостерону в пацієнтів з ФП у порівнянні з хворими з синусовим ритмом. При цьому в осіб з пароксизмальною і персистуючою ФП рівень альдостерону значимо перевищив такий у пацієнтів з постійною формою [17].

Результати дослідження Tsai та співавт. (2010) показали суттєве збільшення кількості рецепторів до альдостерону в хворих з ФП, на відміну від хворих без аритмії, при однакових рівнях цих гормонів у тканинах передсердь. У хворих з рецидивуючою ФП концентрація альдостерону крові підвищується під час епізоду аритмії і

зменшується через 24-48 год після відновлення синусового ритму. Відсутність зниження рівня альдостерону після успішної кардіоверсії є предиктором розвитку рецидивів аритмії в найближчі 3 міс [18]. Показано, що передопераційне підвищення рівня альдостерону призводить до зростання ризику виникнення ФП у пацієнтів після проведеного аорто-коронарного шунтування [19].

Результати аналізу рівня альдостерону (табл. 3) в залежності від вегетативного варіанту аритмії показали, що у групі пацієнтів з адреналовим варіантом ФП рівень альдостерону був статистично вищим в порівнянні з іншими групами (156 проти 55 та 122 пг/мл;  $p<0,0001$  і  $p=0,02$ , відповідно). Натомість в групі з вагусним варіантом ФП рівень нейrogормону був найменшим, що носило високу статистичну достовірність по відношенню до інших груп (55 проти 156 і 122 пг/мл,  $p<0,0001$ ).

Так, дані інших досліджень демонструють чіткий

Таблиця 3

**Плазмовий рівень альдостерону в пацієнтів з гіпертонічною хворобою залежно від вегетативного варіанту фібриляції передсердь**

Групи хворих	1. Пацієнти з вагусним варіантом ФП (n=31)	2. Пацієнти з адреналовим варіантом ФП (n=70)	3. Пацієнти з змішаним варіантом ФП (n=45)	p
Рівень альдостерону, пг/мл	55 (21; 73)	156 (108; 225)	122 (66; 193)	P1-2<0,0001 P1-3<0,0001 P2-3=0,02

Примітка. Порівняння результатів проведено за Kruskal-Wallis ANOVA test

зв'язок рівня альдостерону з характером вегетативної регуляції серцево-судинної системи. Показано, що рівень гормону пов'язаний з симпатичною гіперактивацією і підвищенням АТ [20, 21]. У дослідженнях P. Raheja (2012) та B. S. Huang (2010) продемонстровано, що блокада мінералокортикоїдних рецепторів за допомогою спіронолактону запобігала симпатичній активації і підвищенню АТ. Беручи до уваги ці дані, можна пояснити отримані нами більш високі рівні альдостерону саме в хворих з адреналовим та змішаним варіантом ФП.

При аналізі плазмового рівня альдостерону (табл. 4) в залежності від різних вікових градацій (<45, 45-59, >60, >74 років) у групі хворих з ГХ і ФП достовірної різниці виявлено не було.

Відсутність достовірних відмінностей в рівні альдостерону була отримана також при проведенні гендерного аналізу (табл. 5). Слід сказати, що в цьому відношенні Клінічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №1 (63)

результати інших досліджень є далеко неоднозначними. Так, Umarov Azamatjon та співавт. (2016) виявили значно вищі показники альдостерону в жінок (212,5 проти 148,9 пг/мл,  $p=0,03$ ). Крім того в жіночій когорті, на відміну від чоловічої, спостерігався негативний кореляційний зв'язок між рівнем альдостерону та екстрагенами та позитивний - між рівнем альдостерону та величиною швидкості клубочкової фільтрації і індексу ММЛШ. У свою чергу в іншому дослідженні показаний значно вищий вміст альдостерону в плазмі крові саме в пацієнтів чоловічої статі, що, на відміну від жінок, супроводжувалось більшим позаклітинним об'ємом та систолічним АТ [22, 23].

Певний інтерес для нас представив аналіз плазмового рівня альдостерону в залежності від різних клініко-інструментальних характеристик хворих з ГХ і частими рецидивами ФП (табл. 6). Проведений аналіз свідчив, що рівень альдостерону був статистично вищим (144

Таблиця 4

Плазмовий рівень альдостерону залежно від вікових градацій в пацієнтів із гіпертонічною хворобою і фібриляцією передсердь (n=146)

Градації віку	< 45 (n=2)	45-59 (n=63)	> 60-74 (n=71)	>74 (n=10)	P
Рівень альдостерону, пг/мл	120 (48; 193)	133 (62; 165)	110 (63; 200)	134 (57; 238)	НД

Примітка. Порівняння результатів проведено за допомогою тесту Kruskal-Wallis ANOVA test

Таблиця 5

Плазмовий рівень альдостерону залежно від статі в групі хворих із гіпертонічною хворобою і фібриляцією передсердь (n=146)

Градації віку	Чоловіки (n=68)	Жінки (n=78)	p
Рівень альдостерону, пг/мл	130 (68; 182)	118 (53; 200)	НД

Примітка. Порівняння результатів проведено за допомогою тесту Mann-Whitney U test

Таблиця 6

Аналіз плазмового рівня альдостерону в різних групах у хворих з гіпертонічною хворобою і фібриляцією передсердь

Величина ІМТ	ІМТ ≤ 30 кг/м <sup>2</sup>	ІМТ > 30 кг/м <sup>2</sup>	P
ГХ і ФП (n=146)	n=65 (44,5%) 101 (58; 140)	n=81 (55,5%) 144 (74; 188)	0,06 <b>0,004</b>
Тривалість аритмії	≤ 5 років	> 5 років	
ГХ і ФП (n=146)	n=100 (68,5%) 124 (64; 184)	n=46 (31,5%) 116 (58; 192)	<0,0001 0,62
Частота нападів аритмії	1 напад в 20 днів і частіше	Рідше ніж 1 напад в 20 днів	
ГХ і ФП (n=146)	n=80 (54,8%) 133 (64; 208)	n=66 (45,2%) 118 (57; 173)	0,10 0,41
Наявність ЦД II типу	Так	Ні	
ГХ і ФП (n=146)	n=17 (11,6%) 137 (118; 169)	n=129 (88,4%) 114 (58; 188)	<0,0001 0,29
Наявність дисліпидемії	Так	Ні	
ГХ і ФП (n=146)	n=105 127 (62; 193)	n=41 114 (65; 158)	<0,0001 0,78
Наявність ШКФ < 60 мл/хв/1,7м <sup>2</sup>	Так	Ні	
ГХ і ФП (n=146)	n=39 118 (65; 216)	n=107 126 (58; 180)	<0,0001 0,90
Наявність а/склеротичних бляшок або ТІМ > 0,9 мм	Так	Ні	
ГХ і ФП (n=146)	n=58 143 (72; 192)	n=88 109 (65; 164)	0,0005 <b>0,01</b>
Величина ЛП	ЛП ≤ 42 мм	ЛП > 42 мм	
ГХ і ФП (n=146)	n=82 (56,2%) 120 (58; 200)	n=64 (43,8%) 122 (63; 169)	<b>0,03</b> 0,94
Величина іММЛШ	іММЛШ ≤ 123 г/м <sup>2</sup>	іММЛШ > 123 г/м <sup>2</sup>	
ГХ і ФП (n=146)	n=68 (46,6%) 108 (56; 164)	n=78 (53,4%) 136 (62; 188)	0,24 <b>0,02</b>
Варіант гіпертрофії ЛШ	Концентрична гіпертрофія	Ексцентрична гіпертрофія	
ГХ і ФП (n=146)	n=120 (82,2%) 134 (63; 192)	n=26 (17,8%) 89 (57; 136)	<0,0001 <b>0,0006</b>
Величина E/e' серед	E/e' ≤ 7	E/e' > 7	
ГХ і ФП (n=146)	n=76 (52,1%) 134 (60; 186)	n=70 (47,9%) 113 (62; 184)	0,48 0,29
Стан діастолічного трансмітрального кровотоку	Норма	Ригідний	
ГХ і ФП (n=146)	n=29 (19,9%) 114 (71; 192)	n=102 (69,9%) 126 (61; 184)	<0,0001 0,37

Величина ІМТ	ІМТ≤30 кг/м <sup>2</sup>	ІМТ>30 кг/м <sup>2</sup>	P
<b>Наявність мітральної регургітації II ступеня</b>	<b>Так</b>	<b>Ні</b>	
ГХ і ФП (n=146)	n=31 (21,2%) 147 (55; 238)	n=115 (78,8%) 114 (62; 173)	<b>&lt;0,0001</b> <b>0,03</b>
<b>Наявність трикуспідальної регургітації II ступеня</b>	<b>Так</b>	<b>Ні</b>	
ГХ і ФП (n=146)	n=16 (11,0%) 188 (84; 270)	n=130 (89,0%) 116 (61; 177)	<b>&lt;0,0001</b> <b>0,002</b>

проти 101 пг/мл,  $p=0,004$ ) у пацієнтів з абдомінальним ожирінням (ІМТ>30 кг/м<sup>2</sup>); наявністю структурного ремоделювання сонних артерій (143 проти 109 пг/мл,  $p=0,01$ ), що визначалось наявністю атеросклеротичних бляшок або/і ТІМ > 0,9 мм за даними сонографії; величиною ІММЛШ > 123 г/м<sup>2</sup> (взята медіана значення показника в обстеженій групі) (136 проти 108 пг/мл,  $p=0,02$ ); концентричною, на відміну від ексцентричної гіпертрофії (134 проти 89 пг/мл,  $p=0,0006$ ); наявністю помірної мітральної (147 проти 114 пг/мл,  $p=0,03$ ) і трикуспідальної регургітації (188 проти 116 пг/мл,  $p=0,002$ ).

Експериментально доведеним фактом є наявність локального синтезу альдостерону жировою тканиною [24]. З погляду на це саме здатність адипокінів активувати синтез альдостерону може, в певній мірі, пояснити отриманий нами зв'язок між рівнем альдостерону та абдомінальним ожирінням (ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>). Взаємозв'язок між рівнем альдостерону і величиною ІМТ доведений і в інших дослідженнях, в яких спостерігали осіб з резистентною АГ (афро-американців та кавказців). При цьому найбільш потужний зв'язок цих чинників був зареєстрований у пацієнтів чоловічої статі [25]. Факт асоціації між підвищенням рівня альдостерону і величиною ІМТ підтверджений і українськими дослідниками [26]. Наведені дані, певним чином обґрунтовують необхідність застосування блокаторів мінералокортикоїдних рецепторів в пацієнтів з абдомінальним ожирінням і різною серцево-судинною патологією.

Згідно результатів дослідження М.А. Hillaert (2013) підвищення рівня альдостерону асоціюється з серйозними серцево-судинними подіями (інфаркт міокарду, інсульт, серцево-судинна смерть). Крім того доведеним фактом є зв'язок підвищеного плазматичного рівня альдостерону з наявністю та прогресуванням атеросклерозу судин [27, 28]. Низкою експериментально-клінічних досліджень показаний перекопливий патогенетичний зв'язок рівня альдостерону з характером структурного ремоделювання серця і розвитком гіпертрофії міокарда, насамперед концентричної [29, 30]. Отже, слід визнати, що дані літератури, певним чином, підтверджують результати отримані в нашому дослідженні.

## Висновки

1. Виявлена залежність плазматичного рівня альдостерону від наявності гіпертонічної хвороби і фібриляції передсердь, а також клінічної форми і вегетативного варіанту аритмії. Суттєво вищий рівень альдостерону зареєстрований у пацієнтів з персистуючою формою і адреналовим варіантом фібриляції передсердь.

2. У пацієнтів з гіпертонічною хворобою і часто ре-Клінічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №1 (63)

цидивуючою фібриляцією передсердь достовірно вищий рівень альдостерону визначений у разі супутнього абдомінального ожиріння, наявності структурного ремоделювання сонних артерій (атеросклеротичні бляшки або/і товщина комплексу інтима-медіа > 0,9 мм); індексу маси міокарду лівого шлуночка > 123 г/м<sup>2</sup>; наявності концентричної гіпертрофії, помірної мітральної і трикуспідальної регургітації.

## Перспективи подальших досліджень

Таким чином, ураховуючи що рівень альдостерону асоціюється з ФП, представляється необхідним подальша розробка заходів, направлених на попередження розвитку та прогресування аритмії. У свою чергу розробка наукового напрямку *upstream-терапії* при ФП, на підставі вивчення клінічної ефективності блокаторів мінералокортикоїдних рецепторів представляється достатньо перспективною, актуальною і практично важливою терапевтичною стратегією, направленою на підвищення ефективності лікування ФП.

## Список літератури

- 1.Жарінов ОЙ, Таласва ТВ, Ліщишина ОМ, Божко ЛІ, Гетьман ТВ, Залевський ВП, та ін. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Фібриляція передсердь. Рекомендації Робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України; 2016. 136 с.
- 2.Іванов ВП, Данілевич ТД. Роль альдостерону в розвитку фібриляції передсердь, антиальдостеронова концепція в *upstream-терапії*. Кардіологія от науки к практике. 2016;1:89-101.
- 3.Reil JC, Hohl M, Selejan S, Lipp P, Drautz F, Kazakow A, et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2012;33:2098-2108.
- 4.Milliez P, Girend X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45:1243-1248.
- 5.Wozakowska-Kaplon B, Bartkowiak R, Janis-zewska G. A decrease in serum aldosterone level is associated with maintenance of sinus rhythm after successful cardioversion of atrial fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol*. 2010;33 (5):561-5.
- 6.Yang SS, Han W, Zhou HY, Dong G, Wang BC, Huo H, et al. Effects of spironolactone on electrical and structural remodeling of atrium in congestive heart failure dogs. *Chinese Medical Journal*. 2008;121:38-42.
- 7.Zhao J, Li J, Li Y, Shan H, Gong Y, Yang B. Effects of spironolactone on atrial structural remodeling in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged atrial pacing. *British Journal of Pharmacology*. 2010; 159: 1584-1594.
- 8.Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J* 2016;37:2893-2962.
- 9.Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної

допомоги. Фібриляція передсердь. Наказ МОЗ № 597 від 15.06.2016.

10. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Артеріальна гіпертензія № 384 від 24.05.2012 р.

11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357.

12. Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. In: RH Falk, PJ Podrid, eds. *Atrial fibrillation. Mechanisms and management.* New York: Raven Press, 1992:109-25.

13. Сичов О.С., Лутай М.І., Романова О.М. Амбулаторне ЕКГ-моніторування. Рекомендації Асоціації кардіологів України - Київ - 2010 - 44 с.

14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.

15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. - М.: МедиаСфера, 2006. 312 с.

16. Ионин ВА, Соболева АВ, Листопад ОВ, Нифонтов СЕ, Баженова Е, Васильева ЕЮ, и др. Галектин 3 и альдостерон у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал.* 2015;4:79-83.

17. 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.

18. Tsai CT, Chaing FT, Tseng CD, Hwang JJ, Kuo KT, Wu CK, et al. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010; 55: 758-770.

19. Alexandre J, Sezai A, Milliez P. Comment on "Aldosterone pathway blockade to prevent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis" by Neefs et al. *International journal of cardiology.* 2017; 242: 22.

20. Raheja P, Price A, Wang Z, Arbique D, Adams-Huet B, Auchus RJ, et al. Spironolactone prevents chlorthalidone-induced sympathetic activation and insulin resistance in hypertensive patients. *Hypertension.* 2012;60:319-325

21. Huang BS, Ahmadi S, Ahmad M, White RA, Leenen FHH. Central neuronal activation and pressor responses induced by circulating ANG II: role of the brain aldosterone-"ouabain" pathway. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology.* 2010; 299(2):422-430.

22. Umarov A, Vakhobova N, Prokhorova A, Narzikulova M. Gender features of the renin-angiotensin-aldosterone system (raas) in patients with arterial hypertension in Uzbekistan. *Journal of hypertension.* 2016; 34:82.

23. Toering TJ, Gant CM, Visser FW, Graaf AM, Laverman GD, Jan Danser AH, et al. Gender differences in renin angiotensin aldosterone system affect extra cellular volume in healthy subjects. *American journal of physiology. Renal physiology.* 2017. Доступно: <http://www.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajprenal.00109.2017>.

24. Shinozaki K, Ayajiki K, Nishio Y, Sugaya T, Kashiwagi A, Okamura T. Evidence for a causal role of the renin-angiotensin system in vascular dysfunction associated with insulin resistance. *Hypertens.* 2004;43:255-262.

25. Dudenbostel T, Ghazi L, Liu M, Li P, Oparil S, Calhoun DA. Body mass index predicts 24-hr urinary aldosterone levels in patients with resistant hypertension. *Hypertension.* 2016;68(4): 995-1003.

26. Курята ОВ, Кушнір ЮС. Маса тіла та рівні альдостерону, лептину у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду. *Сучасні медичні технології.* 2014;1:12-16.

27. Hillaert MA, Lentjes EG, Kemperman H, van der Graaf Y, Nathoe HM, Beygui F, et al. SMART Study Group. Aldosterone,

atherosclerosis and vascular events in patients with stable coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):1929-35.

28. de Rita O, Hackam DG, Spence JD, Can J. Effects of aldosterone on human atherosclerosis: plasma aldosterone and progression of carotid plaque. *Cardiol.* 2012;28(6):706-11.

29. Lammers C, Dartsch T, Brandt MC, Rotländer D, Zobel C. Spironolactone prevents aldosterone induced increased duration of atrial fibrillation in rat. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2012;29:833-840.

30. Edelmann F, Tomaschitz A, Wachter R, Gelbrich G, Knoke M, Dürigen HD, et al. Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *European Heart Journal.* 2012;33(2): 203-212.

## References

1. Zharinov OI, Talaieva TV, Lishchysyna OM, Bozhko LI, Hetman TV, Zalevskiy VP, et al. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. *Fibryliatsiia peredserd. Rekomendatsii Robochoji hrupy z porushen rytmu sertsia Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy [Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the Ukrainian Society of heart rhythm disorders.* 2016;136. (in Ukrainian).

2. Ivanov VP, Danilevych TD. Rol aldosteronu v rozvytku fibryliatsii peredserd, antyaldosteronova kontseptsiiia v upstream-terapii [The role of aldosterone in the development of atrial fibrillation, antialdosterones conception in upstream therapy]. *Kardiolohyia ot nauky k praktyke.* 2016;1:89-101. (in Ukrainian).

3. Reil JC, Hohl M, Selejan S, Lipp P, Drautz F, Kazakov A, et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *European Heart Journal.* 2012;33:2098-2108.

4. 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. *Journal of the American College of Cardiology.* 2005;45:1243-1248.

5. Wozakowska-Kaplon B, Bartkowiak R, Janis-zewska G. A decrease in serum aldosterone level is associated with maintenance of sinus rhythm after successful cardioversion of atrial fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2010;33 (5):561-5.

6. Yang SS, Han W, Zhou HY, Dong G, Wang BC, Huo H, et al. Effects of spironolactone on electrical and structural remodeling of atrium in congestive heart failure dogs. *Chinese Medical Journal.* 2008;121:38-42.

7. Zhao J, Li J, Li Y, Shan H, Gong Y, Yang B. Effects of spironolactone on atrial structural remodeling in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged atrial pacing. *British Journal of Pharmacology.* 2010; 159: 1584-1594.

8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J* 2016;37:2893-2962.

9. Уніфіковані клінічні протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. *Фібриляція передсердь. Наказ МОЗ № 597 від 15.06.2016 (in Ukrainian).*

10. Уніфіковані клінічні протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. *Артеріальна гіпертензія № 384 від 24.05.2012 (in Ukrainian).*

11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357.

12. Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. In: RH Falk, PJ Podrid, eds. *Atrial fibrillation. Mechanisms and management.* New York: Raven Press, 1992:109-25.

13. Sychov O.S., Lutai M.I., Romanova O.M. Амбулаторне ЕКГ-моніторування. Рекомендації Асоціації кардіологів України [Ambulatory ECG monitoring. Guidelines of the Association of Cardiologists of Ukraine]. 2010; 44 p (in Ukrainian).

14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.

tification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28(1):1-39.

15. Rebroya Olu. Statisticheski analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package] *MedyaSfera.* 2006; 312 (in Russian).

16. Ionin VA, Soboleva AV, Listopad OV, Nifontov SE, Bazhenova E, Vasil'eva EJu, et al. Baranova EI, SHJahto EV. Galektin 3 i al'dosteron u pacientov s fibrilljaciej predserdij i metabolicheskim sindromom. [Galectin 3 and aldosterone in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2015;4:79-83 (in Russian).

17. Vatutin N.T., Sheveljok A.N., Kravchenko I.N. Uroven' al'dosterona krovi u pacientov s razlichnymi formami fibrilljaciej predserdij. [Blood aldosterone level in various types of atrial fibrillation]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika.* 2016;15(1): 40-44. (In Russian).

18. Tsai CT, Chaing FT, Tseng CD, Hwang JJ, Kuo KT, Wu CK, et al. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010; 55: 758-770.

19. Alexandre J, Sezaï A, Milliez P. Comment on "Aldosterone pathway blockade to prevent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis" by Neefs et al. *International journal of cardiology.* 2017; 242: 22.

20. Raheja P, Price A, Wang Z, Arbiq D, Adams-Huet B, Auchus RJ, et al. Spironolactone prevents chlorthalidone-induced sympathetic activation and insulin resistance in hypertensive patients. *Hypertension.* 2012;60:319-325

21. Huang BS, Ahmadi S, Ahmad M, White RA, Leenen FHH. Central neuronal activation and pressor responses induced by circulating ANG II: role of the brain aldosterone-"ouabain" pathway. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology.* 2010; 299 (2):422-430.

22. Umarov A, Vakhobova N, Prokhorova A, Narzikulova M.

Gender features of the renin-angiotensin-aldosterone system (raas) in patients with arterial hypertension in Uzbekistan. *Journal of hypertension.* 2016; 34:82.

23. Toering TJ, Gant CM, Visser FW, Graaf AM, Laverman GD, Jan Danser AH, et al. Gender differences in renin angiotensin aldosterone system affect extra cellular volume in healthy subjects. *American journal of physiology. Renal physiology.* 2017. Доступно: <http://www.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajprenal.00109.2017>.

24. Shinozaki K, Ayajiki K, Nishio Y, Sugaya T, Kashiwagi A, Okamura T. Evidence for a causal role of the renin-angiotensin system in vascular dysfunction associated with insulin resistance. *Hypertens.* 2004;43:255-262.

25. Dudenbostel T, Ghazi L, Liu M, Li P, Oparil S, Calhoun DA. Body mass index predicts 24-hr urinary aldosterone levels in patients with resistant hypertension. *Hypertension.* 2016;68(4): 995-1003.

26. Kuriata OV, Kushnir YS. Masa tila ta rivni aldosteronu, leptynu u khvorykh na khronichnu sertsevu nedostatnist zi zberzhenoiu fraktsiieiu vykydu. [Body weight and aldosterone levels, leptin in patients with chronic heart failure with a preserved ejection fraction]. *Suchasni medychni tekhnolohii.* 2014;1:12-16.

27. Hillaert MA, Lentjes EG, Kemperman H, van der Graaf Y, Nathoe HM, Beygui F, et al. SMART Study Group. Aldosterone, atherosclerosis and vascular events in patients with stable coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):1929-35.

28. de Rita O, Hackam DG, Spence JD. Can J. Effects of aldosterone on human atherosclerosis: plasma aldosterone and progression of carotid plaque. *Cardiol.* 2012;28(6):706-11.

29. Lammers C, Dartsch T, Brandt MC, Rottländer D, Zobel C. Spironolactone prevents aldosterone induced increased duration of atrial fibrillation in rat. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2012;29:833-840.

30. Edelmann F, Tomaschitz A, Wachter R, Gelbrich G, Knoke M, Düngen HD, et al. Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *European Heart Journal.* 2012;33 (2):203-212.

#### Відомості про авторів:

Іванов В. П. - д. мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини №3, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна.

Данілевич Т. Д. - асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, пошукач каф. внутрішньої медицини №3, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна.

#### Сведения об авторах:

Іванов В. П. - д. мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины №3, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница, Украина.

Данилевич Т. Д. - ассистент каф. пропедевтики внутренней медицины, соискатель каф. внутренней медицины №3, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница, Украина.

#### Information about authors:

Ivanov V. P. - doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Internal medicine №3, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Danilevych T. D. - assistant professor of the department of the propedeutics of internal medicine, aspiring Degree Candidate of Department of Internal medicine №3, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

*Стаття надійшла до редакції 1.02.2018*

*Рецензент – проф. Т.О. Ілацук*

*© В.П. Іванов, Т.Д. Данілевич, 2018*