

## ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ АЛЬДОСТЕРОНА КРОВИ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА И СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Крутиков Е. С., Цветков В. А., Чистякова С. И.

Кафедра пропедевтики внутренней медицины, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Чистякова Светлана Игоревна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренней медицины Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского», e-mail: sve-chistyakova@yandex.ru

**For correspondence:** Svetlana Chistyakova, PhD, Department of Internal Medicine Propaedeutic, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: sve-chistyakova@yandex.ru

### Information about authors:

**Krutikov E. S.**, <http://orcid.org/0000-0002-5754-4418>

**Tsvetkov V. A.**, <http://orcid.org/0000-0003-0477-0435>

**Chistyakova S. I.**, <http://orcid.org/0000-0002-3505-2658>

### РЕЗЮМЕ

256 пациентам определяли уровень альдостерона крови, проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и эходоплеркардиографию, изучали показатели жесткости артериальных сосудов. У больных с СД 2 типа и АГ уровень альдостерона крови составил от 25 до 186 пг/мл, что соответствовало референсной норме. Пациенты с уровнем альдостерона менее 25-го перцентиля составили 15 % обследованных - I группа; II группа - больные с средним уровнем альдостерона (25-75 перцентили) - 46%; с уровнем более 75-го перцентиля - 39%, были включены в III группу. В исследуемых группах офисное артериальное давление (АД) не зависело от уровня альдостерона, однако у пациентов как с уровнем альдостерона более 75-го перцентиля, так и менее 25-го перцентиля при проведении СМАД было выявлено повышение среднесуточного пульсового АД и недостаточная степень ночного снижения АД. Аналогично, в I и III группах было выявлено статистически значимое увеличение показателей артериальной жесткости, по сравнению с лицами, имевшими средний уровень альдостерона. Нарушения диастолической функции и гипертрофия ЛЖ также были более выражены в группах пациентов с уровнем альдостерона менее 25-го и более 75-го перцентиля. Заключение. У пациентов с СД 2 типа уровень альдостерона крови менее 25-го и более 75-го перцентиля в пределах референсной нормы ассоциируется с большей выраженностью процессов ремоделирования миокарда и артериальных сосудов.

**Ключевые слова:** альдостерон; ремоделирование миокарда; артериальная гипертензия; сахарный диабет 2 типа

## ALDOSTERONE BLOOD LEVEL INFLUENCE ON THE REMODELING OF HEART AND VESSELS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND ARTERIAL HYPERTENSION

Krutikov E. S., Tsvetkov V. A., Chistyakova S. I.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

256 patients with type 2 diabetes and arterial hypertension (AH) were examined. The blood aldosterone level was determined in all patients, 24-hour blood pressure monitoring (BPM) and echodopplercardiography were performed, and the parameters of arterial vascular stiffness were studied. Results. In patients with type 2 diabetes and hypertension, the level of aldosterone in the blood ranged from 25 to 186 pg / ml, which corresponded to the reference norm. Patients with a level of aldosterone less than 25 percentile accounted for 15% of the examined - group I; Group II - patients with middle aldosterone levels (25-75 percentiles) - 46%; with a level more than 75 percentile - 39%, were included in group III. In the studied groups, office blood pressure (BP) did not depend on the level of aldosterone, however, in patients with both aldosterone levels above the 75th percentile and below the 25th percentile, an increase in the average daily pulse BP and an insufficient degree of nighttime BP reduction were revealed during BPM. Similarly, in groups I and III, there was a statistically significant increase in arterial stiffness indicators, compared with individuals with an average level of aldosterone. Disorders of diastolic function and LV hypertrophy were also more pronounced in groups of patients with aldosterone levels less than the 25th and more than 75th percentile. Conclusion. In patients with type 2 diabetes, the level of blood aldosterone less than the 25th and more than 75th percentile within the reference norm is associated with a greater severity of myocardial and arterial vessel remodeling processes.

**Key words:** aldosterone, myocardial remodeling, arterial hypertension, type 2 diabetes

Открытие ренин-ангиотензин-альдостеро-новой системы (РААС) в середине XX века по-

зволило добиться значительного прогресса в понимании патогенеза артериальной гипертен-

2020, том 23, № 3

зии (АГ). Дальнейшие исследования выявили не только гемодинамические эффекты РААС, но и её непосредственное повреждающее действие на кардиомиоциты, приводящее в конечном итоге к развитию сердечной недостаточности (СН) [1, 2]. Физиологическая функция РААС заключается в основном в регуляции артериального давления (АД), объема циркулирующей крови, содержания натрия и калия организме [1]. Первоначально РААС рассматривалась только как циркулирующая эндокринная система, но затем было выявлено наличие возможности синтеза компонентов РААС непосредственно в миокарде, сосудистой стенке и других органах [3; 4]. Последующие исследования показали, что повышенные уровни эффекторных компонентов РААС – ангиотензина II и альдостерона, приводят не только к АГ, но и к развитию ремоделирования миокарда и сосудистой стенки [5, 6]. На сегодняшний день РААС отводится ключевое значение в развитии и прогрессировании большинства сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Кроме того, наибольшую доказательную базу среди лекарственных средств, используемых в современной кардиологии, имеют препараты, оказывающие подавляющее влияние на РААС [7].

Учитывая очень высокую распространённость сердечно-сосудистой патологии, а также частое поражение почек при сахарном диабете (СД), большое внимание исследователей привлекло изучение возможной роли РААС в развитии этих осложнений у данных пациентов. К настоящему времени установлена потенциальная роль активации РААС в развитии как самого СД 2-го типа, так и его сердечно-сосудистых осложнений [8; 9]. При этом, ещё в конце 90-х годов прошлого века у многих больных с СД как 1-го, так и 2-го типа было выявлено снижение активности ренина и альдостерона, несмотря на наличие тяжелой кардиоваскулярной патологии. В результате, Price D.A. и соавторы (1999) описали парадокс низкого уровня ренина и альдостерона при СД. Данный феномен объясняют высоким уровнем ангиотензина II, вероятно за счёт его тканевой выработки, который в свою очередь ингибирует синтез ренина и альдостерона. При этом необходимо отметить, что в данное исследование были включены пациенты с достаточно большим уровнем альбуминурии, указывающей на значимое поражение почек [10]. Дальнейшие исследования подтвердили взаимосвязь между повышенным уровнем ангиотензина II и степенью тяжести сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД. В отношении уровня альдостерона получены противоречивые сведения. С одной стороны, выявлено значимое его повышение при ожирении, АГ – состояниях, очень часто ассоциированных с СД 2-го типа. С другой стороны – во многих случаях при СД определяется состояние, характери-

зующееся гипорениновым гипоальдостеронизмом [8,9]. При этом, данные крупных контролируемых исследований RALES и EPHEsus показали, что антагонисты альдостерона и в популяции больных с СД имеют выраженные благоприятные эффекты [11; 12].

Таким образом, роль альдостерона в возникновении и прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений при СД в настоящее время остаётся неясной.

Целью настоящего исследования было определение влияния уровня альдостерона на показатели ремоделирования миокарда левого желудочка и артериальной стенки у больных сахарным диабетом 2 типа.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели было обследовано 256 больных с СД 2 типа и АГ. Диагноз устанавливался в соответствии с «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 9-й выпуск (2019) [13] и клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых (2020) [14], все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения в исследование были: наличие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения, постоянная форма трепетания или фибрилляции предсердий, морбидное ожирение, выраженные нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или альбуминурия >300 мг/сут.), хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA (1984), систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), нарушения содержания натрия и калия в крови, первичный гипо- и гиперальдостеронизм, гипо- и гиперрениновые формы АГ. Компоненты РААС (ренин, альдостерон) определялись в плазме крови радиоиммунным методом с использованием реактивов «Immunotech» (Чехия). Все обследованные пациенты на протяжении длительного времени (не менее 1,5 лет) постоянно принимали в качестве антигипертензивной терапии ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину

II. Другие препараты, влияющие на РААС (антагонисты альдостерона, прямые ингибиторы ренина, мочегонные, β-адреноблокаторы) не применялись. Женщины, имевшие менструальный цикл, исследовались в его фолликулиновую фазу. Обследуемым лицам была рекомендована в течение 10 дней диета с суточным содержанием Na 160-180 ммоль и приёмом жидкости до 1,5 л/сут. Забор крови проводился в полулежачем положении пациента для исключения рефлекторной активации синтеза ре-

нина. Референсными значениями для альдостерона по данной методике были приняты показатели – 30-160 пг/мл, для ренина - 0,2 – 1,9 нг/мл/час.

Для оценки АГ и параметров жесткости артериальной стенки всем включенным в исследование пациентам выполнено суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате BPLab (Россия). СМАД проводили в соответствии с рекомендациями рабочей группы по амбулаторному мониторингу АД национальной программы США «High Blood Pressure Education Program» [15]. Проведена оценка следующих показателей СМАД: среднесуточного, среднедневного и средненочного систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и пульсового АД (ПАД), а также циркадного ритма АД с выявлением «dipper», «non-dipper», «night-peaker» и «over-dipper» пациентов. Также были проанализированы показатели жесткости артериальных сосудов: скорость пульсовой волны (СПВ), амбулаторный индекс жесткости артерий (АСИ), центральное САД (цСАД) и центральное ПАД (цПАД).

Всем включенным в исследование пациентам выполнено эходоплеркардиографическое исследование на ультразвуковом сканере Mindray DC-8EXP (Китай) в М- и В-режимах в соответствии со стандартной методикой [16]. Для установления степени гипертрофии и выявления типов ремоделирования ЛЖ проводилась оценка индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и индекса относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТС). ИММЛЖ рассчитывали, как отношение массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела. ИОТС определяли по формуле:  $ИОТС = (МЖП + ЗСЛЖ) / КДР$ , где МЖП - толщина межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ, КДР - конечно-диастолический размер. Для оценки диастолической функции ЛЖ исследован трансмитральный диастолический кровоток с определением максимальной скорости раннего диастолического потока (пик Е), максимальной скорости потока в систолу предсердий (пик А) и отношение Е/А. Дополнительно выполнена тканевая доплерография, с помощью которой определено соотношение Е/е, где е – скорость движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу и измерено давление заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК) по формуле:  $2+1/3 \times Е/е$ .

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением программного обеспечения Statistica 10.0. Характер распределения количественных признаков оценивался по методу Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Во всех случаях выявлено несоответствие признаков закону нормального распределения. Полученные количественные данные выражались в виде медианы (Ме) и квартильных интервалов (25-й, 75-й процентиля), а категориальные – частоты и

доли в %. Оценку различий между множественными выборками проводили с помощью критерия Краскелла-Уоллиса (критерий H). При выявлении статистически значимых ( $p < 0,05$ ) межгрупповых различий по критерию Краскелла — Уоллиса далее проводили апостериорные сравнения с помощью критерия Манна — Уитни (U). Статистическая значимость попарных сравнений определялась по методу Бенджамини-Хохберга - false discovery rate  $q < 0,05$  в программной среде R (r-project.org).

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации и одобрено комитетом по этике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», протокол №5 от 07.05.2019 г.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У обследуемых больных с СД 2 типа и АГ уровень альдостерона плазмы находился в пределах от 25 до 186 пг/мл. Для выявления взаимосвязи уровня альдостерона с показателями ремоделирования сердца и артериальной стенки все лица, участвовавшие в исследовании, были разделены на три группы в зависимости от уровня альдостерона. Пациенты с уровнем альдостерона менее 25-го перцентиля составили 15 % обследованных (38 человек) – I группа; II группа – больные со средним уровнем альдостерона (25-75 процентиля) – 46% (118 человек); с уровнем более 75-го перцентиля – 39% (100 человек) были включены в III группу. Характеристики обследованных групп представлены в таблице 1.

Приведенные характеристики пациентов, включенных в настоящее исследование, указывают на отсутствие взаимосвязи между уровнем альдостерона крови и традиционными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений при СД. Так, во всех группах больных возраст, длительность заболевания, индекс массы тела и степень компенсации гликемии были сопоставимы ( $p > 0,05$ ). Также, необходимо отметить, что у всех лиц, включенных в исследование, показатели ренина и альдостерон-ренинового соотношения находились в пределах референсных значений, значимых различий между группами по этим показателям выявлено не было. Одной из важнейших причин поражения сердца и артерий при СД является АГ. При оценке офисного АД и СМАД были получены результаты, представленные в таблице 2.

Таким образом, несмотря на одинаковый уровень офисного АД в трех представленных группах, выявили наиболее высокие показатели суточного САД и ПАД в группах с уровнем альдостерона менее 25-го и более 75-го перцентиля. При этом, наиболее неблагоприятный профиль АД выявлен в группе пациентов с уровнем альдостерона менее 25-го перцентиля. Как видно из представленной таблицы среди данных лиц чаще встречались па-

Таблица 1

## Характеристики групп обследованных пациентов

Показатель	I группа, (n=38)	II группа, (n=118)	III группа, (n=100)	Межгрупповое сравнение по критерию Краскелла-Уоллиса
Уровень альдостерона, пг/мл	32 (28; 46)	105 (62; 112)	158 (142; 174)	P=0,011
Возраст больных, лет	56 (50; 62)	54 (48; 59)	55 (49; 61)	P=0,58
Половое распределение - мужчины/женщины, %	48,2/51,8	46,7/53,3	47,2/52,8	P=0,59
Длительность верифицированного СД 2 типа	5 (4; 7)	6 (4; 8)	5 (4; 7)	P=0,63
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	32 (30; 34)	31 (30; 33)	32 (30; 34)	P=0,62
Уровень HbA1c, %	7,9 (7,7; 8,1)	7,8 (7,7; 8,1)	7,8 (7,6; 8,0)	P=0,85
Уровень ренина нг/мл/час	0,8 (0,4; 0,12)	0,72 (0,36; 0,11)	0,76 (0,4; 0,12)	P=0,54

Таблица 2

## Показатели АД пациентов с СД 2 типа и АГ в зависимости от уровня альдостерона

Показатель	I группа, (n=38)	II группа, (n=118)	III группа, (n=100)	Межгрупповое сравнение по критерию Краскелла-Уоллиса	Попарное сравнение по критерию Манна-Уитни
Офисное САД, мм рт.ст.	168 (156; 172)	162 (150; 168)	164 (152; 170)	P=0,096	-
Офисное ДАД, мм рт.ст.	96 (92; 98)	92 (88; 94)	94 (90; 96)	P=0,24	-
Среднее суточное САД, мм рт.ст.	158 (148; 170)	143 (132; 151)	152 (142; 168)	P=0,041	P (I-II) = 0,038* P (I - III) = 0,075 P (II-III) = 0,045
Среднее суточное ДАД, мм рт.ст.	88 (84; 96)	85 (82; 89)	84 (82; 96)	P=0,45	
Среднее ПАД, мм рт.ст.	70 (64; 74)	58 (50; 62)	68 (60; 72)	P=0,043	P (I-II) = 0,039* P (I - III) = 0,055 P (II-III) = 0,041
Степень ночного снижения, %	12 (8; 14)	17 (12; 19)	15 (10; 18)	P=0,029	P (I-II) = 0,028* P (I - III) = 0,032* P (II-III) = 0,092

Примечания: \* - статистическая значимость попарного сравнения при использовании метода Бенджамини-Хохберга при  $q < 0,05$

пациенты с недостаточной степенью ночного снижения АД – «non-dipper» и с устойчивым повышением АД в ночное время – «night-peaker». Так, в I группе больных количество dipper пациентов составило – 47,3%, non-dipper – 43%, night-peaker – 5,7%, over-dipper – 4%. Во II группе - количество dipper пациентов составило – 64%, non-dipper – 28%, night-peaker – 3%, over-dipper – 5%. В III

группе - количество dipper пациентов составило – 58%, non-dipper – 30%, night-peaker – 4%, over-dipper – 8%.

В качестве показателей ремоделирования артериальной стенки нами были изучены показатели жесткости сосудов (таблица 3).

Полученные данные демонстрируют, что в I и III группах статистически значимо преобладали

Таблица 3

Показатели жесткости артерий пациентов с СД 2 типа и АГ в зависимости от уровня альдостерона

Показатель	I группа, (n=38)	II группа, (n=118)	III группа, (n=100)	Меж-групповое сравнение по критерию Краскелла-Уоллиса	Попарное сравнение по критерию Манна-Уитни
ЦСАД, мм рт.ст.	156 (148; 162)	134 (128; 142)	166 (152; 170)	P =0,023	P (I-II) = 0,028* P (I -III) = 0,042 P (II-III) = 0,24*
ЦПАД, мм рт.ст.	64 (52; 70)	44 (38; 50)	72 (68; 74)	P =0,031	P (I-II) = 0,036* P (I -III) = 0,044 P (II-III) = 0,033*
СПВ, м/с	11 (9; 12)	8 (6; 9)	12 (9;13)	P =0,043	P (I-II) = 0,040* P (I -III) = 0,052 P (II-III) = 0,039*
ASI, мм рт.ст.	206 (182; 224)	176 (168; 188)	216 (190; 228)	P =0,038	P (I-II) = 0,029* P (I -III) = 0,035* P (II-III) = 0,022*

Примечание: \* - статистическая значимость попарного сравнения при использовании метода Бенджамини-Хохберга при  $q < 0,05$

пациенты с повышенной ригидностью артериальной стенки, что характеризовалось более высокими показателями СПВ и ASI, так же достоверно выше были показатели центрального аортального САД и ПАД. При этом, наиболее выраженные нарушения жесткости сосудов наблюдались в группе пациентов с СД 2 типа и уровнем альдостерона более 75-го перцентиля.

При проведении эходоплеркардиографии у 84% больных с СД 2 типа и АГ выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ. При анализе частоты различных вариантов диастолической дисфункции ЛЖ во всех группах преобладал ригидный тип: в I группе он составил 48%, во II группе – 61%, в III группе – 56%. Псевдонормальный тип диастолической дисфункции в I группе определялся у 41%, во II группе – 34%, в III группе – 36%. Межгрупповое сравнение по критерию Краскелла-Уоллиса не выявило различий в частоте этих вариантов диастолической дисфункции у обследованных больных ( $p > 0,05$ ). Наиболее редко в группах пациентов встречался рестриктивный тип: 11%, 5% и 8% соответственно, с различиями между I, III и II группами при попарных сравнениях с использованием критерия Манна-Уитни ( $p$  I-II = 0,022;  $p$  II-III = 0,037, статистически значимо по методике Бенджамини-Хохберга).

При изучении ремоделирования ЛЖ у больных с СД 2 типа были получены следующие результаты (таблица 4).

Таким образом, гипертрофия ЛЖ была выявлена у 81 % пациентов с СД 2 типа с АГ и уровнем альдостерона менее 25-го перцентиля. При этом, в этой группе у наибольшего числа больных наблюдалось ремоделирование ЛЖ по типу концентрической гипертрофии – 50 %, эксцентрическая гипертрофия отмечалась у 43%, концентрическое ремоделирование – 6%, нормальная геометрия ЛЖ – 1%. У пациентов II группы частота гипертрофии ЛЖ составила – 74%, концентрическая гипертрофия выявлена у 58 %, в 4% случаев - эксцентрическая гипертрофия, у 26% больных - концентрическое ремоделирование миокарда, нормальная геометрия ЛЖ определялась у 12%. В III группе пациентов гипертрофия ЛЖ была у 79 % пациентов. С наибольшей частотой обнаруживалось ремоделирование ЛЖ по типу концентрической гипертрофии – 78 %. У 8% выявлена эксцентрическая гипертрофия, у 12% больных - концентрическое ремоделирование миокарда, нормальная геометрия ЛЖ была у 2% обследованных лиц.

Следовательно, при сопоставимой частоте гипертрофии ЛЖ в 3х исследуемых группах выявлены следующие особенности – при уровне альдостерона более 75-го перцентиля преобладает концентрическая гипертрофия ЛЖ, при уровне альдостерона менее 25-го перцентиля высока частота эксцентрической гипертрофии, сопровождающаяся дилатацией полостей сердца. В наименьшей степени изменения геометрии ЛЖ отмечаются

Таблица 4

Показатели геометрии ЛЖ у больных с СД 2 типа и АГ в зависимости от уровня альдостерона

Показатель	I группа, (n=38)	II группа, (n=118)	III группа, (n=100)	Межгрупповое сравнение по критерию Краскелла-Уоллиса	Попарное сравнение по критерию Манна-Уитни
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	144 (132; 152)	106 (100; 112)	116 (114; 122)	P=0,028	P (I-II) = 0,026* P (I-III) = 0,038* P (II-III) = 0,032*
ИОТС	0,48 (0,43; 0,5)	0,42 (0,4; 0,44)	0,52 (0,46; 0,54)	P=0,033	P (I-II) = 0,032* P (I-III) = 0,048 P (II-III) = 0,028*

Примечание: \* - статистическая значимость попарного сравнения при использовании метода Бенджамини-Хохберга при  $q < 0,05$

в группе больных с СД 2 типа и средним уровнем альдостерона.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД 2 типа играет активация РААС, одним из основных эффекторов которой является альдостерон [1; 5]. Изменение уровня альдостерона влияет не только на уровень АД, но и обладает целым спектром негемодинамических эффектов [3]. В популяции больных СД 2 типа встречаются пациенты как с высоким уровнем альдостерона, так и нормальным, а также сниженным его содержанием в крови [8]. В обследованной нами когорте больных СД 2 типа и АГ уровень альдостерона плазмы крови варьировал от 25 до 186 пг/мл, что в целом соответствовало референсным значениям для использованной методики. У всех больных была АГ 2 степени, на момент включения в исследование АД не контролировалось на фоне длительного (более 1,5 лет) приёма ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента либо сартанов в средних дозах. 62% пациентов также принимали дигидропиридиновые антагонисты кальция, других антигипертензивных средств не использовали. Несмотря на данные ряда авторов о наличии прямой корреляционной связи между уровнем альдостерона и давлением крови при эссенциальной АГ, при СД 2 типа рутинное измерение АД не выявило существенных различий в группах больных с различным содержанием альдостерона. Однако, при проведении СМАД установлено, что у пациентов с СД 2 типа и уровнем альдостерона менее 25-го перцентиля чаще выявлялся неблагоприятный суточный профиль АД. Так, у этих больных отмечались статистически значимо более высокие цифры среднесуточного САД. Кроме того, величина ПАД, являющегося индикатором повышенной ригидности крупных артериальных сосудов и вы-

ступающего в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых осложнений, также была выше в данной группе пациентов. Неблагоприятными изменениями характеризовался суточный ритм АД у этих лиц, чаще выявлялись больные с недостаточной степенью ночного снижения АД «non-dipper» и с устойчивым повышением АД в ночное время «night-peaker», что может ассоциироваться с большей частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений на фоне СД 2 типа проявляется не только функциональными изменениями артерий, но также их структурной перестройкой, изменением соотношения между ее компонентами в сторону преобладания коллагена и снижения эластических волокон, а также развитием атеросклеротических процессов, что, в конечном итоге, приводит к повышению сосудистой жёсткости, увеличивает центральное пульсовое давление и нагрузку на ЛЖ. Параметрами, оценивающими ригидность артериальной стенки, являются СПВ, цПАД и цСАД, а также ASI. Клинические исследования установили, что повышение артериальной ригидности является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [17]. Полученные нами данные указывают на значимо большие значения жесткости артерий как в группе с уровнем альдостерона более 75-го перцентиля, так и менее 25-го перцентиля.

Важнейшим этапом ремоделирования миокарда является нарушение его диастолической функции. При СД 2 типа диастолическую дисфункцию миокарда ЛЖ считают самым ранним признаком поражения сердца. Расстройства диастолической функции часто предшествуют гипертрофии ЛЖ, снижению его систолической функции и могут возникать при отсутствии каких-либо симптомов сердечной недостаточности [6]. По данным на-

стоящего исследования у всех пациентов выявлено преобладание ригидного типа диастолической дисфункции, реже встречался её псевдонормальный тип без межгрупповых различий. Однако, у больных с уровнем альдостерона менее 25-го и более 75-го перцентиля по сравнению с пациентами со средним уровнем альдостерона значительно чаще выявлялся наиболее неблагоприятный тип диастолической дисфункции - рестриктивный. Относительно высокая частота выраженной диастолической дисфункции (по псевдонормальному и рестриктивному типу) вероятно обусловлена сочетанием неконтролируемой АГ с метаболическими изменениями в миокарде при СД 2 типа и наличием избыточной массы тела у включенных в исследование пациентов. Частота гипертрофии ЛЖ была сравнима в обследованных группах пациентов вне зависимости от уровня альдостерона. Однако, в группе лиц с уровнем альдостерона более 75-го перцентиля чаще наблюдается концентрическая гипертрофия ЛЖ, а у больных с его содержанием менее 25-го перцентиля возрастает частота эксцентрической гипертрофии, сочетающейся с дилатацией полостей сердца. Таким образом, у больных с СД 2 типа и АГ показатели уровня альдостерона крови, соответствующие даже нижней и верхней границе референсной нормы, ассоциируются с неблагоприятным влиянием на показатели ремоделирования сердца и артериальной стенки в сравнении с его средними значениями.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных СД 2 типа и АГ, включенных в настоящее исследование, показатели уровня альдостерона крови соответствовали референсным значениям. Однако, при анализе показателей ремоделирования миокарда и артериальной стенки в группах с уровнем альдостерона менее 25-го и более 75-го перцентиля были выявлены статистически значимые различия по сравнению с пациентами, имевшими средний его уровень. Так, несмотря на сопоставимые показатели офисного АД у всех обследованных лиц, при проведении СМАД было выявлено повышение среднесуточного ПАД и недостаточная степень ночного снижения АД в группах с уровнем альдостерона менее 25-го и более 75-го перцентиля. Аналогично, у этих больных было выявлено значимое увеличение показателей артериальной жесткости. Нарушения диастолической функции и гипертрофия ЛЖ также были более выражены не только при уровне альдостерона, превышающем 75-й перцентиль, но и при его содержании менее 25-го перцентиля.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Mirabito Colafella K. M, Danser AHJ. Recent advances in angiotensin research. *Hypertension*. 2017;69:994–999. doi:0.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08931.
2. Neves M. F., Cunha A. R., Cunha M. R., Gismondi R. A., Oigman W. The Role of Renin–Angiotensin–Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2018;25:137–145. doi:10.1007/s40292-018-0252-5.
3. Aroor A. R., Demarco V. G., Jia G., Sun Z., Nistala R., Meininger G. A. The role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Frontiers in endocrinology*. 2013;4:161. doi: 10.3389/fendo.2013.00161.
4. Lother A., Hein L. Vascular mineralocorticoid receptors: linking risk factors, hypertension, and heart disease. *Hypertension*. 2016;68:6–10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07418.
5. Briet M., Schiffrin E. L. Vascular actions of aldosterone. *Journal of vascular research*. 2013;50:89–99. doi: 10.1159/000345243.
6. Jia G, Aroor A R, Hill M A, Sowers J R. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation in Promoting Cardiovascular Fibrosis and Stiffness. *Hypertension*. 2018;72:537–548. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11065.
7. Solomon S. D., Claggett B., Lewis E. F., Desai A., Anand I., Sweitzer N. K. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2016;37 (5):455–62. doi: 10.1093/eurheartj/ehv464.
8. Ribeiro-Oliveira A Jr, Nogueira A I, Pereira R M, Boas W W, Dos Santos R A, Simões e Silva A C. The renin-angiotensin system and diabetes: An update. *Vascular Health and Risk Management*. 2008;4(4):787–803. doi:10.2147/VHRM.S1905.
9. Griffin T. P., Wall D., Browne G. A., Denny M. C., O’Shea P. M. Associations between glycaemic control and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in participants with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Annals of clinical biochemistry*. 2018;55(3):373–84. doi:10.1177/0004563217728964.
10. Price D. A., Porter L. E., Gordon M., Fisher ND, De`Oliveira JMF, Laffel LMB. The Paradox of the Low-Renin State in Diabetic Nephropathy. *Journal Of The American Society Of Nephrology*. 1999;10(11):2382–2391. ISSN: 1046-6673.
11. Pitt B., Williams G., Remme W., Martinez F., Lopez-Sendon J., Zannad F. The EPHEsus Trial: Eplerenone in Patients with Heart Failure Due to Systolic Dysfunction Complicating Acute Myocardial Infarction. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2001;15:79–87. doi: 10.1023/A:1011119003788.

12. Pitt B. ACE inhibitor co-therapy in patients with heart failure: Rationale for the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *European Heart Journal*. 1995;16(1):107–110. doi: 10.1093/eurheartj/16.suppl\_N.107.

13. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю., Шамхалова М. Ш., Никонова Т. В., Сухарева О. Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2019;22(S.1):1-121. doi: 10.14341/DM221S1.

14. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):37-86. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.

15. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R., Cushman W. C., Green L. A., Izzo Jr. JL et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *Jama*. 2003;289(19):2560-71. doi:10.1001/jama.289.19.2560.

16. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2015;16(30):233–271. doi: 10.1093/ehjci/jev014.

17. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:1318–1327. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.

#### REFERENCES

1. Mirabito Colafella K. M., Danser AHJ. Recent advances in angiotensin research. *Hypertension*. 2017;69:994–999. doi:0.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08931.

2. Neves M. F., Cunha A. R., Cunha M. R., Gismondi R. A., Oigman W. The Role of Renin–Angiotensin–Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2018;25:137–145. doi:10.1007/s40292-018-0252-5.

3. Aroor A. R., Demarco V. G., Jia G., Sun Z., Nistala R., Meininger G. A. The role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Frontiers in endocrinology*. 2013;4:161. doi: 10.3389/fendo.2013.00161.

4. Lothar A., Hein L. Vascular mineralocorticoid receptors: linking risk factors, hypertension, and heart

disease. *Hypertension*. 2016;68:6–10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07418.

5. Briet M., Schiffrin E. L. Vascular actions of aldosterone. *Journal of vascular research*. 2013;50:89–99. doi: 10.1159/000345243.

6. Jia G, Aroor AR, Hill MA, Sowers JR. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation in Promoting Cardiovascular Fibrosis and Stiffness. *Hypertension*. 2018;72:537–548. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11065.

7. Solomon S. D., Claggett B., Lewis E. F., Desai A., Anand I., Sweitzer N. K. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2016;37 (5):455–62. doi: 10.1093/eurheartj/ehv464.

8. Ribeiro-Oliveira AJr, Nogueira AI, Pereira RM, Boas WW, Dos Santos RA, Simões e Silva AC. The renin-angiotensin system and diabetes: An update. *Vascular Health and Risk Management*. 2008;4(4):787-803. doi:10.2147/VHRM.S1905.

9. Griffin T. P., Wall D., Browne G. A., Denny M. C., O’Shea P. M. Associations between glycaemic control and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in participants with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Annals of clinical biochemistry*. 2018;55(3):373-84. doi:10.1177/0004563217728964.

10. Price D. A., Porter L. E., Gordon M., Fisher ND, De`Oliveira JMF, Laffel LMB. The Paradox of the Low-Renin State in Diabetic Nephropathy. *Journal Of The American Society Of Nephrology*. 1999;10(11):2382-2391. ISSN: 1046-6673.

11. Pitt B., Williams G., Remme W., Martinez F., Lopez-Sendon J., Zannad F. The EPHEsus Trial: Eplerenone in Patients with Heart Failure Due to Systolic Dysfunction Complicating Acute Myocardial Infarction. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2001;15:79–87. doi: 10.1023/A:1011119003788.

12. Pitt B. ACE inhibitor co-therapy in patients with heart failure: Rationale for the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *European Heart Journal*. 1995;16(1):107–110. doi: 10.1093/eurheartj/16.suppl\_N.107.

13. Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu., Shamhalova M.Sh., Nikonova T.V., Suhareva O.Yu. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S.1):1-121. doi: 10.14341/DM221S1. (In Russ.).

14. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyaheto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. (In Russ.).

15. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R., Cushman W. C., Green L. A., Izzo Jr. JL et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood

pressure: the JNC 7 report. *Jama*. 2003;289(19):2560-71. doi:10.1001/jama.289.19.2560.

16. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, *European Heart Journal -*

*Cardiovascular Imaging*. 2015;16(30):233–271. doi: 10.1093/ehjci/jev014.

17. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:1318–1327. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.

