



¹ Научно-исследовательский институт питания РАМН

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

³ Российская медицинская академия последипломного образования

Альдостерон – возможный предиктор сердечной недостаточности у больных ожирением?

А.Р. Богданов^{1,2}, С.А. Дербенева¹, А.А. Голубева^{1,3}

Адрес для переписки: Альфред Равилевич Богданов, bogdanov.ar@mail.ru

Цель. Изучение патогенетических механизмов нейрогормональной активации и их роли в формировании сердечной недостаточности при ожирении.

Материал и методы. Обследовано 78 пациентов с ожирением. 40 больных ожирением 3-й степени (средний индекс массы тела (ИМТ) – 53,2 кг/м²) составили основную группу, 38 больных ожирением 1–2-й степени (средний ИМТ – 35,9 кг/м²) – группу сравнения. Изучались клиничко-функциональные проявления хронической сердечной недостаточности, содержание в плазме крови NT-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), уровень альдостерона, ренина, ангиотензина II. Перечисленные показатели оценивались при поступлении в стационар и через 14 суток на фоне гипокалорийной гипонатриевой диетотерапии.

Результаты. У 46,2% больных ожирением 1–2-й степени и 85,7% больных ожирением 3-й степени выявлен повышенный уровень альдостерона плазмы крови на фоне нормального содержания ренина и умеренного повышения ангиотензина II. Больные ожирением 3-й степени имели достоверно более высокий уровень плазменного альдостерона (на 25,9%, $p < 0,05$) по сравнению с пациентами, страдающими ожирением 1–2-й степени. Установлена тесная корреляция уровня альдостерона с концентрацией NT-proBNP ($r = 0,74$, $p < 0,05$) и выраженностью сердечной недостаточности по шкале оценки клинического статуса ($r = 0,54$, $p < 0,05$). Показано, что низкокалорийная гипонатриевая диетотерапия вызывает высокодостоверное повышение уровня альдостерона у больных ожирением 1–2-й степени на 23,4% ($p < 0,001$), у больных ожирением 3-й степени – на 51,2% ($p < 0,001$). При этом у пациентов с ожирением 3-й степени наблюдается двукратное повышение содержания ренина ($p = 0,01$).

Заключение. У больных ожирением по мере его прогрессирования развивается вторичный гиперальдостеронизм. При выборе тактики лечения таких пациентов необходимо учитывать уровень альдостерона и ренина плазмы крови и в случае их повышения назначать соответствующую лекарственную терапию.

Ключевые слова: ожирение, альдостерон, гиперальдостеронизм, низкокалорийная гипонатриевая диетотерапия

Ожирение – огромная медицинская, социальная и экономическая проблема, затрагивающая большинство стран мира, в том числе Россию. Можно смело утверждать, что с конца XX столетия имеет место эпидемия ожирения [1]. Всего около 1 млрд 100 млн взрослых и 10% детей в настоящее время имеют избыточный вес или страдают ожирением. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), его распространенность в мире с 1980 г. возросла в два раза. Более половины европейского населения имеет избыточный вес и до 30% страдают ожирением. По данным центров по контролю и профилактике заболеваний, последние два десятилетия наблюдается устойчивый рост ожирения в Соединенных Штатах: если в 1997 г. среди взрослого населения ожирением страдали 19,4%, то в 2010 г. этот показатель достиг 35,7% [2–4].

Сегодня ожирение признается одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [5–8]. Рассматривается несколько патогенетических паттернов развития кардиальной патологии при ожирении, однако ведущими остаются два – потенцирование атерогенеза и патологическое ремоделирование миокарда с исходом в хроническую сердечную недостаточность.

Доказательства того, что ожирение – независимый фактор риска ишемической болезни сердца, были получены еще в Фремингемском исследовании [9]. Результаты исследований последних лет пока-



зали, что наряду с хорошо известными механизмами, такими как дислипидемия, гипертония, сахарный диабет 2-го типа [8, 10–12], существуют и другие факторы влияния ожирения на сердечно-сосудистую систему. Речь, в частности, идет о субклиническом воспалении, повышении концентрации инсулина и лептина, грубых нарушениях энергетического обмена и окисления основных макронутриентов [13], obstructивном апноэ во сне [14] и увеличении концентрации свободных жирных кислот [15, 16].

Не менее многогранной и не менее острой считается проблема формирования так называемой кардиопатии ожирения. Наиболее характерное сердечно-сосудистое проявление ожирения – гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Вероятность развития ГЛЖ у лиц с нормальной массой тела составляет 5,5%, а у лиц с ожирением – 29,9% [17]. Фремингемское исследование продемонстрировало достоверную связь между индексом массы тела (ИМТ), размерами полостей сердца и толщиной стенок левого желудочка. Указанная взаимосвязь оставалась достоверной даже с учетом поправок на возраст, пол и уровень артериального давления [18, 19]. Следствием ГЛЖ являются его диастолическая дисфункция и постепенное формирование сердечной недостаточности (СН) с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Связь между ожирением и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) сложна и обусловлена различными патофизиологическими механизмами и участием большого числа взаимодействующих факторов. Достаточного понимания указанных причинно-следственных связей на сегодняшний день нет. Тем не менее очевидно, что доминирующим компонентом патогенеза в этом случае выступает прогрессирующий фиброз и апоптоз миокарда.

Ведущей концепцией развития СН является избыточная активация нейрогормональных систем, прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadrenalовой [20]. Важную роль в патогенезе фиброза и апоптоза миокарда

напрямую или через каскад сигнальных посредников играют ангиотензин II, ренин и альдостерон. Так, ангиотензин II, образующийся в миокарде под влиянием тканевой РААС, повышает проницаемость эндотелия коронарных артерий, облегчая диффузию ростовых факторов к месту их действия, регулирует процессы апоптоза, активирует митогены и факторы роста, участвующие в процессах ремоделирования сердца, стимулирует продукцию цитокинов и других нейрогомонов (альдостерона, вазопрессина, эндотелина) [21].

Не меньшее значение в регуляции тканевых процессов миокарда имеет альдостерон, гиперактивация которого лежит в основе двух главных патогенетических паттернов. Во-первых, это один из механизмов атерогенеза за счет развития дисфункции эндотелия, снижения биодоступности оксида азота, системного воспаления, гиперкоагуляции (стимуляция ингибитора активатора плазминогена) [22]. Во-вторых, механизм прогрессирующего фиброза миокарда (снижение плазменного уровня N-концевого пептида коллагена типа III, активации профибротического цитокина TGF-beta) и формирования ригидной стенки ЛЖ. Такое сочетание нарушенного кровоснабжения миокарда и процессов фиброза миокардиального матрикса служит основанием для развития патологического ремоделирования сердца с исходом в ХСН.

Как известно, альдостерон стимулирует синтез коллагена фибробластами и, влияя на внутриклеточный баланс электролитов, способствует гибели кардиомиоцитов. В свою очередь активация фибробластов приводит к фиброзу миокарда, увеличению жесткости стенок ЛЖ, диастолической дисфункции, нарушению передачи электрических импульсов и апоптозу. Все эти процессы потенцируют развитие СН, увеличивают электрическую гетерогенность миокарда, лежащую в основе механизмов re-entry (повторный вход импульса) и снижения порога развития жизненно опасных желудочковых нарушений ритма.

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что патогенетической основой ассоциации ожирения и артериальной гипертензии являются нейрогуморальные нарушения, в частности нарушения РААС. На сегодняшний день как минимум два механизма могут объяснить взаимодействие жировой ткани с РААС. Во-первых, жировая ткань человека инкретирует несколько гуморальных компонентов РААС, в основном ангиотензиноген. Во-вторых, повышение уровня жирных кислот, особенно неэстерифицированных, у тучных пациентов может стимулировать инкрецию альдостерона независимо от ренина [22].

Из сказанного следует, что изучение патогенетических механизмов нейрогормональной активации и их значения в формировании сердечной недостаточности при ожирении является актуальной проблемой современной медицины, решение которой позволит проводить эффективную профилактику сердечно-сосудистых осложнений, оптимизировать лечение и улучшить прогноз пациентов с ожирением. Это стало целью настоящего исследования.

Материал и методы исследования

В исследовании участвовали больные с морбидным ожирением 3-й степени (ИМТ > 45 кг/м²) и пациенты с начальным ожирением 1–2-й степени (ИМТ – 30–40 кг/м²). Всего в исследование было включено 78 пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении сердечно-сосудистой патологии Клиники ФГБУ «НИИ питания» РАМН. Критериями включения стали наличие ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) и отсутствие перенесенных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) в анамнезе. Критерии исключения: сахарный диабет обоих типов, хроническая почечная недостаточность по любым причинам, ишемическая болезнь сердца и перенесенные сердечно-сосудистые события в анамнезе.



Пациенты были рандомизированы на две группы. В первую группу вошли 38 пациентов с ожирением 1–2-й степени, средним ИМТ 35,9 кг/м², в том числе 20 (52,6%) мужчин и 18 (47,4%) женщин. Средний возраст – 60,5 ± 10,1 года. Вторую группу составили 40 пациентов с ожирением 3-й степени, средним ИМТ 53,2 кг/м², в том числе 26 (65,0%) мужчин и 14 (35,0%) женщин. Средний возраст составил 64,9 ± 11,0 года.

У 83,8% больных первой группы и 87,1% пациентов второй отмечалась артериальная гипертензия 1–3-й степени при удовлетворительной медикаментозной коррекции.

Всем пациентам провели анализ следующих показателей: демографические (возраст и пол) и антропометрические (рост, вес, ИМТ), показатели состава тела методом биоимпедансометрии, проводимая медикаментозная терапия, стадия и функциональный класс ХСН по шкале оценки клинического статуса (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000 г.), гемодинамические показатели, выраженность клинических признаков ХСН (одышка в покое и при физической нагрузке, слабость, отеки в области лодыжек, тахикардия, тахипноэ, двусторонние застойные хрипы в легких, плевральный выпот, набухание и пульсация яремных вен, гепатомегалия), тест с шестиминутной ходьбой, эхокардиография, лабораторные биомаркеры плазмы крови – уровень альдостерона, ренина, ангиотензина II, NT-концевой фрагмент моз-

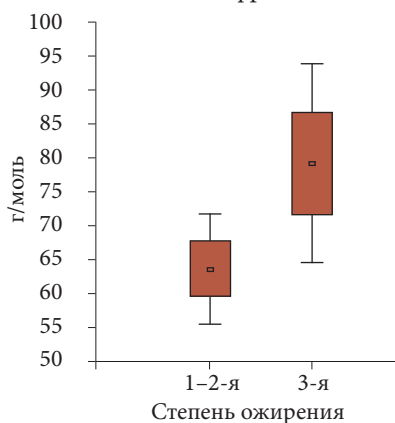


Рис. 1. Содержание альдостерона в плазме крови больных ожирением

гового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Перечисленные показатели оценивали при поступлении в стационар и через 14 суток на фоне комплексного медикаментозного лечения и стандартной гипокалорийной и гипонатриевой диетотерапии (энергетическая ценность – 1605 ккал/сут, содержание белка – 81,5 г/сут, жиров – 63,7 г/сут, углеводов – 176,6 г/сут). Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. При анализе основных характеристик использовали параметрические критерии. Данные представлялись как среднее ± стандартное отклонение или % общего числа пациентов. В остальных случаях использовали непараметрические критерии: для номинальных и категориальных данных критерий хи-квадрат, для числовых данных U-критерий Манна – Уитни и тест Крускала – Уоллиса. Взаимосвязь между переменными оценивали с помощью коэффициентов ρ Спирмана и r Пирсона. В этом случае данные представлялись как медиана [25-й; 75-й перцентили] или % общего числа пациентов. Сравнение и оценка значимости различий проводились также с использованием непараметрических методов: U-критерий Манна – Уитни, для оценки взаимосвязи между переменными – коэффициент ρ Спирмана. Вероятность $p < 0,05$ считали достаточной для вывода о достоверности различий между вариационными рядами. При $p > 0,05$ разницу между величинами расценивали как статистически недостоверную.

Результаты и их обсуждение

Полученные данные показали, что пациенты с ожирением в большинстве своем характеризуются повышенным уровнем альдостерона плазмы крови, причем указанное явление носит дозозависимый характер – по мере прогрессирования ожирения концентрация гормона возрастает (рис. 1). В исследовании уровень альдостерона у больных ожирением 1–2-й степени был приближен к верхней границе

нормы и составлял 58,9 [54,9; 73,8] пг/мл (при норме 10–60 пг/мл), в то время как аналогичный показатель у больных ожирением 3-й степени был равен 79,5 [64,5; 90,1] пг/мл, что на 25,9% выше, чем у больных первой группы, и на 24,5% выше нормы (при $p < 0,05$).

Детальный анализ данных показал, что группы достоверно различаются не только по средним значениям плазменного альдостерона, но и по абсолютному количеству больных с гиперальдостеронизмом, число которых возрастает с 46,2% в группе пациентов с ожирением 1–2-й степени до 85,7% среди больных ожирением 3-й степени. Представленные данные позволяют сделать как минимум два важных вывода. Во-первых, даже при незначительном избытке веса у части больных развивается умеренная гиперальдостеронемия, по мере прогрессирования ожирения гиперальдостеронемия становится значительной и доля этих больных достоверно возрастает. Во-вторых, у части пациентов (14,3%), несмотря на наличие выраженного ожирения, сохраняются абсолютно нормальные показатели альдостерона крови.

Важно, что вторичный гиперальдостеронизм протекает на фоне нормального содержания ренина, уровень которого у больных ожирением 1–2-й степени составил 23,2 [10,9; 51,8] пг/мл, а у больных ожирением 3-й степени – 22,4 [11,2; 39,8] пг/мл (при референсных значениях лаборатории 4–37,52 пг/мл). Это практически исключает возможный вклад гемодинамических нарушений системы кровоснабжения почек и снижения клубочковой фильтрации в развитие вторичного гиперальдостеронизма у больных по мере прогрессирования ожирения.

Нам не удалось показать достоверных различий по содержанию ангиотензина II у пациентов сравниваемых групп (рис. 2): среднее значение показателя у пациентов с ожирением 1–2-й степени составило 7,95 [7,58; 8,53] пг/мл, а у больных с ожирением 3-й степени – 8,54 [8,25; 8,83] пг/мл. Тем не менее следует отметить тенденцию к более



высокому содержанию ангиотензина II у пациентов с более выраженным ожирением (на 11%, $t = -1,25$, $p = 0,22$), что скорее всего обретет большую доказательность при увеличении количества наблюдений. Это в целом согласуется с представлениями о том, что жировая ткань выступает альтернативным источником инкретиции ангиотензина I с последующим образованием ангиотензина II.

В то же время высокие значения коэффицента «альдостерон/ренин», а также «альдостерон/ангиотензин II» убедительно свидетельствуют в пользу значимости ангиотензин-независимых путей активации синтеза альдостерона надпочечниками. Как известно, в качестве стимуляторов синтеза альдостерона могут выступать эндотелин, серотонин, дофамин, вазопрессин, гистамин, простагландины, адренокортикотропный гормон, норадреналин, кортизол, гиперкалиемия и др. Для ожирения характерно каскадное повышение многих из этих факторов, поэтому вопрос нейрогормональных взаимодействий и причинно-следственных компонентов патогенеза вторичной гиперальдостеронемии у больных ожирением требует дополнительного изучения.

Особую актуальность полученные данные приобретают в свете так называемой новой биологии альдостерона, в которой альдостерону отводится роль фактора развития патологического фиброза и ремоделирования миокарда, эндотелиальной дисфункции, процессов воспаления и тканного повреждения, гиперкоагуляции, проаритмогенного действия и т.д. Результаты исследования позволяют предположить, что именно индукция вторичного гиперальдостеронизма у части больных ожирением лежит в основе большинства кардиальных осложнений ожирения. Выявленное повышение активности и взаимодействия альдостерона и ангиотензина II может быть причиной развития застойных явлений в легких и периферических отеков, которые в совокупности с дисфункцией ЛЖ составляют клини-

ческий синдром ХСН у больных ожирением.

Это согласуется с полученными нами данными клинических проявлений ХСН по ШОКС, пробы с шестиминутной ходьбой и уровнем NT-proBNP у больных (табл. 1). Как видно из табл. 1, по мере нарастания степени ожирения достоверно снижается толерантность к физической нагрузке, возрастает средний балл по ШОКС, а также уровень натрийуретического пептида. Так, расстояние, пройденное за шесть минут больными с ожирением 1–2-й степени, было ниже нормальных значений на 13,9%, у больных с ожирением 3-й степени – на 30,2%. Средний балл по ШОКС в первой группе составил $5,3 \pm 1,3$, что соответствовало функциональному классу (ФК) ХСН II, во второй группе – $7,4 \pm 1,9$ (ФК ХСН III).

Интересны результаты исследования уровня NT-proBNP. Этот лабораторный маркер ранних стадий СН у пациентов с морбидным ожирением превышал аналогичный показатель у пациентов с начальными формами ожирения в 5,8 раза. Повышение содержания в плазме BNP определяется при дисфункции ЛЖ и застойной СН раньше, чем их признаки, выявляемые при инструментальных исследованиях, включая эхокардиографию. Это делает практически незаменимым определение содержания BNP в крови для ранней диагностики данных патологий. Особое значение этот маркер может приобретать при дифференциальной диагностике ХСН у больных ожирением в случаях, когда трудно дифференцировать характер одышки, отежного синдрома и переносимости физической нагрузки. В ряде ситуаций эти клинические проявления ХСН могут быть обусловлены ожирением

при удовлетворительном функциональном состоянии сердца. Результаты нашего исследования показали, что, несмотря на клинические проявления недостаточности кровообращения, у всех больных ожирением 1–2-й степени уровень NT-proBNP соответствовал норме. То есть клиническая картина ХСН не подтверждалась лабораторными данными и, следовательно, была обусловлена ожирением как таковым. Клиническая картина недостаточности кровообращения у больных ожирением 3-й степени соответствовала ФК III, при этом 70% больных имели повышенный уровень NT-proBNP. Анализ корреляционных связей показал, что уровень альдостерона тесно коррелирует с содержанием NT-proBNP ($r = 0,74$, $p < 0,05$), имеет корреляцию средней силы с баллами по ШОКС ($r = 0,54$, $p < 0,05$) и не коррелирует с расстоянием, пройденным больными во время пробы с шестиминутной ходьбой. Это свидетельствует о том, что уровень альдостерона достаточно точно отражает гемодинамическую ситуацию в организме больного ожи-

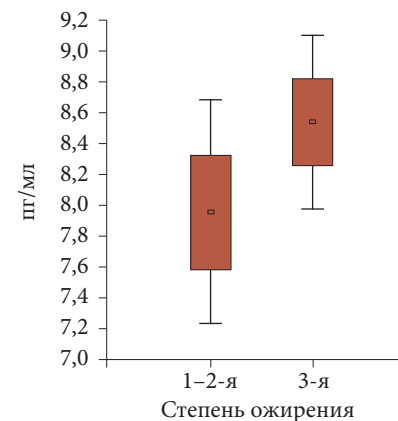


Рис. 2. Содержание ангиотензина II в плазме крови больных с различной степенью ожирения

Таблица 1. Клинико-лабораторные маркеры ХСН у больных ожирением

Показатель	Больные ожирением 1–2-й степени	Больные ожирением 3-й степени
Проба с шестиминутной ходьбой, м (M ± SD) (% от нормы)	419,4 ± 88,8 (86,1)	290 ± 73,6 (69,8)
Шкала ШОКС, баллы (M ± SD)	5,3 ± 1,3	7,4 ± 1,9
NT-proBNP, пг/мл, Median [Q25%; Q75%]	23,7 [10,6; 23,6]	138,0 [121,5; 145,9]



рением и может использоваться в качестве маркера развития у него кардиальных осложнений.

Любопытно и результаты динамики биомаркеров РААС на фоне стандартной диетотерапии больных ожирением, редуцированной по калорийности и содержанию поваренной соли. Оказалось, что влияние диеты на больных далеко не безупречно: у пациентов отмечалось достоверное возрастание активности гормонов РААС (табл. 2).

Анализируя данные, представленные в табл. 2, становится очевидным высокодостоверное повышение уровня альдостерона плазмы крови у больных на фоне 14-дневной диетотерапии. При этом у пациентов с ожирением 1–2-й степени диета вызывает увеличение содержания минералокортикоида на 23,4% ($p < 0,001$), а у пациентов с ожирением 3-й степени – на 51,2% ($p < 0,001$).

Изучение динамики содержания ренина плазмы крови больных позволило определить однонаправленный тренд повышения его концентрации в обеих группах. В группе больных ожирением 1–2-й степени эта тенденция хотя и была значительной (на 35,9%), но носила недостоверный характер ($p = 0,21$). Однако в группе больных ожирением 3-й степени нам удалось показать достоверное и более чем двукратное повышение содержания гормона при $p = 0,01$.

В свете представленных данных неоднозначно выглядит динамика уровня ангиотензина II на фоне

диетологического воздействия. Нам не удалось показать значимых изменений маркера в обеих группах. Это еще раз подтверждает предположение о значимости у больных ожирением ангиотензин II-независимых путей активации синтеза альдостерона.

Положительные тенденции выявлены в динамике содержания натрийуретического пептида (рис. 3): уровень NT-proBNP в первой группе остался в пределах нормы, в то время как во второй группе достоверно снизился на 35,2% ($c 133,5 \pm 30,4$ до $86,6 \pm 41,2$, $p = 0,0022$). Это отражает уменьшение давления в камерах сердца на фоне положительных гемодинамических и метаболических изменений при коррекции массы тела, прежде всего снижения объема циркулирующей крови и преднагрузки на сердце, артериального давления и давления в малом круге кровообращения.

Таким образом, на фоне диетотерапии в обеих группах отмечалось два разнонаправленных тренда динамики биомаркеров – снижение уровня NT-proBNP и повышение уровня альдостерона (а также ренина в группе пациентов с ожирением 3-й степени). Первый тренд отражает позитивную клиническую динамику больных на фоне коррекции массы тела в виде снижения одышки, отечного синдрома, увеличения толерантности к физической нагрузке, сатурации кислорода в крови и, наконец, улучшения общего самочувствия. Второй тренд показывает скрытые

от клинициста реакции организма на диетологическое воздействие – в виде активации нейрогормональных регуляторных систем. И эта активация может иметь ряд важных клинических последствий, определяющих прогноз больного. Во-первых, гиперальдостеронизм в краткосрочной перспективе вызывает задержку натрия и воды и может служить причиной прекращения редукации массы тела на фоне продолжающейся диетотерапии – так называемой фазы плато. Во-вторых, повышение плазменного альдостерона приводит к резкому усилению процессов фиброза миокарда, а значит, к формированию его диастолической дисфункции. Это в свою очередь лежит в основе нарушения внутрисердечной гемодинамики и патологического ремоделирования миокарда, формирования его электрической гетерогенности, приводит к развитию нарушений ритма и проводимости сердца, сердечной недостаточности, то есть всего симптомокомплекса, который объединяют в понятие «кардиопатия ожирения». Вполне возможно, что механизм развития вторичного гиперальдостеронизма лежит и в основе развития самого частого аритмогенного осложнения на фоне диетотерапии – впервые возникшей фибрилляции предсердий, непосредственной причиной которой в этом случае может быть диастолическая дисфункция ЛЖ. Нельзя исключать роль гиперальдостеронизма в развитии гипокалиемии, которая далеко не всегда обуслов-

Таблица 2. Динамика маркеров РААС у больных на фоне диетотерапии

		Содержание биомаркеров РААС в плазме крови											
		альдостерон				ренин				ангиотензин II			
		M	SD	t	p	M	SD	t	p	M	SD	t	p
Ожирение 1–2-й степени	До диеты	63,9	14,7			31,5	26,5			7,9	1,9		
	На 14-е сутки диеты	78,9	19,6	-15,7	< 0,001	42,8	41,4	-1,30	0,21	8,3	1,8	-1,1	0,29
	Δ	14,9				11,3				0,4			
Ожирение 3-й степени	До диеты	88,4	31,1			34,2	26,0			8,5	1,7		
	На 14-е сутки диеты	133,7	52,4	-30,9	< 0,001	68,9	45,7	-2,83	0,01	8,7	1,9	-1,0	0,30
	Δ	45,4				34,6				0,2			

лена диуретическим эффектом бессолевой диеты.

Из представленных данных следует простой, но клинически важный вывод: чем чаще больной использует низкокалорийные диеты, тем выше вероятность развития у него кардиомиопатии ожирения. Диетотерапия у больных ожирением (особенно с морбидными формами) требует крайней осторожности. Низкокалорийные диеты больным с морбидным ожирением и сопутствующей артериальной гипертензией не рекомендованы.

Триггерная роль в инициации каскада альдостерон-зависимых осложнений диетотерапии, по нашему мнению, принадлежит дистресс-синдрому и гиперсимпатикотонии у больных ожирением на фоне значительного ограничения питания, что согласуется с литературными данными [22]. Учитывая, что указанные явления формируются у пациентов с исходно высокой калорийностью домашнего питания, можно предположить, что существует некая граница снижения калорийности и/или объема потребляемой пищи, которая приводит к развитию дистресс-синдрома, срыву адаптации, выбросу норадреналина и кортизола и, как следствие, развитию вторичного гиперальдостеронизма. Подобные предположения требуют уточнения или опровержения при проведении дальнейших исследований.

Наиболее важным практическим моментом данного исследования является понимание необходимости профилактики и медикаментозного контроля развития вторичного гиперальдостеронизма у больных в ходе диетологичес-

кой коррекции веса. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) в этом случае позволяет контролировать синтез или действие ангиотензина II, но это не позволяет справиться с рикошетным повышением ренина и ангиотензина I, для чего используется их комбинация с бета-адреноблокаторами (БАБ), опосредованно блокирующими синтез ренина. Однако известно, что при длительном приеме иАПФ, АРА, их комбинации с БАБ и даже тройная комбинация «иАПФ + АРА + БАБ» не способны адекватно контролировать активность альдостерона, даже в случае их использования в максимальных дозах.

Результаты исследования обосновывают целесообразность проведения селективной блокады рецепторов альдостерона у больных ожирением при назначении низкокалорийных диет с использованием антагонистов альдостерона, что требует дополнительных исследований.

Выводы

Во-первых, у 46,2% больных ожирением 1–2-й степени и 85,7% больных ожирением 3-й степени определяется повышенный уровень альдостерона плазмы крови, сопровождаемый нормальным содержанием ренина и умеренным повышением ангиотензина II.

Во-вторых, у больных ожирением 3-й степени, в том числе с морбидным ожирением, достоверно более высокий средний уровень плазменного альдостерона (на 25,9%, $p < 0,05$) по сравнению с пациентами с ожирением 1–2-й степени.

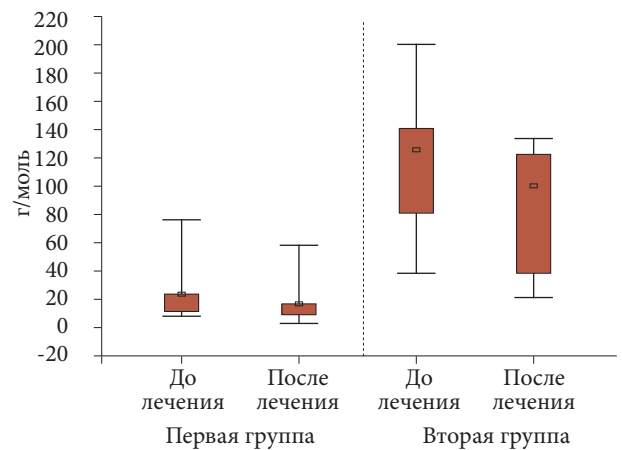


Рис. 3. Динамика уровня NT-proBNP у больных на фоне диетотерапии

В-третьих, уровень альдостерона тесно коррелирует с содержанием NT-proBNP ($r = 0,74$, $p < 0,05$), а также выраженностью сердечной недостаточности по ШОКС ($r = 0,54$, $p < 0,05$) ($r = 0,54$, $p < 0,05$) и, следовательно, может служить предиктором развития ХСН у больных ожирением.

В-четвертых, низкокалорийная гипонатриевая диетотерапия вызывает значительное достоверное повышение уровня альдостерона плазмы крови: у больных ожирением 1–2-й степени на 23,4% ($p < 0,001$), у больных ожирением 3-й степени на 51,2% ($p < 0,001$). При этом у пациентов с ожирением 3-й степени наблюдается более чем двукратное повышение содержания ренина ($p = 0,01$).

В-пятых, селективная блокада альдостерона может иметь особую привлекательность в терапевтической стратегии у пациентов с ожирением с позиции снижения риска развития ХСН. ☺

Литература

- Ogden C.L., Carroll M.D., Curtin L.R. et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004 // JAMA. 2006. Vol. 295. № 13. P. 1549–1555.
- Nicklas T.A., Baranowski T., Cullen K.W., Berenson G. Eating patterns, dietary quality and obesity // J. Am. Coll. Nutr. 2001. Vol. 20. № 6. P. 599–608.
- Whitaker R.C., Wright J.A., Pepe M.S. et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 337. № 13. P. 869–873.
- Parsons T.J., Power C., Logan S., Summerbell C.D. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1999. Vol. 23. Suppl. 8. P. S1–107.
- Whaley-Connell A., Sowers J.R. Hypertension and insulin resistance // Hypertension. 2009. Vol. 54. № 3. P. 462–464.
- Whaley-Connell A., Sowers J.R. Indices of obesity and cardiometabolic risk // Hypertension. 2011. Vol. 58. № 6. P. 991–993.
- Schenk S., Saberi M., Olefsky J.M. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation // J. Clin. Invest. 2008. Vol. 118. № 9. P. 2992–3002.



8. Poirier P., Giles T.D., Bray G.A. et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism // *Circulation*. 2006. Vol. 113. № 6. P. 898–918.
9. Kenchaiah S., Evans J.C., Levy D. et al. Obesity and the risk of heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. № 5. P. 305–313.
10. Narkiewicz K., Wolf J., Lopez-Jimenez F., Somers V.K. Obstructive sleep apnea and hypertension // *Curr. Cardiol. Rep.* 2005. Vol. 7. № 6. P. 435–440.
11. Romero-Corral A., Montori V.M., Somers V.K. et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies // *Lancet*. 2006. Vol. 368. № 9536. P. 666–678.
12. Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Стародубова А.В., Юдочкин А.В. Современные представления о роли питания и генетических факторов в развитии метаболического синдрома // *Вопросы питания*. 2011. Т. 80. № 3. С. 18–24.
13. Богданов А.Р., Залетова Т.С., Богданов Р.Р. Показатели метаболометрии у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и ожирением // *Доктор.Ру*. 2012. № 10 (78). С. 17–23.
14. Шамиева Д.С., Голубева А.А. Дыхательные расстройства у пациентов с ожирением // *Доктор.Ру*. 2013. № 8 (86). С. 57–61.
15. Sierra-Johnson J., Romero-Corral A., Lopez-Jimenez F. Utility of different lipid measures to predict coronary heart disease // *JAMA*. 2008. Vol. 299. № 1. P. 35.
16. Romero-Corral A., Sierra-Johnson J., Lopez-Jimenez F. et al. Relationships between leptin and C-reactive protein with cardiovascular disease in the adult general population // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2008. Vol. 5. № 7. P. 418–425.
17. Gottdiener J.S., Reda D.J., Materson B.J. et al. Importance of obesity, race and age to the cardiac structural and functional effects of hypertension. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994. Vol. 24. № 6. P. 1492–1498.
18. Lauer M.S., Anderson K.M., Kannel W.B., Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study // *JAMA*. 1991. Vol. 266. № 2. P. 231–236.
19. Post W.S., Levy D. New developments in the epidemiology of left ventricular hypertrophy // *Curr. Opin. Cardiol.* 1994. Vol. 9. № 5. P. 534–541.
20. Арутюнов Г.П. Терапия ХСН. Всегда ли детерминирован выбор первого препарата? // *Русский медицинский журнал*. 2006. № 2. С. 137–142.
21. Vogt B., Bochud M., Burnier M. The association of aldosterone with obesity-related hypertension and the metabolic syndrome // *Semin. Nephrol.* 2007. Vol. 27. № 5. P. 529–537.
22. Ruano M., Silvestre V., Castro R. et al. Morbid obesity, hypertensive disease and the renin-angiotensin-aldosterone axis // *Obes. Surg.* 2005. Vol. 15. № 5. P. 670–676.

Aldosterone – Is It a Potential Predictor for Cardiac Insufficiency in Obese Patients?

A.R. Bogdanov^{1,2}, S.A. Derbeneva¹, A.A. Golubeva^{1,3}

¹ Research Institute of Nutrition of the Russian Academy of Medical Sciences

² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Alfred Ravilevich Bogdanov, bogdanov.ar@mail.ru

Objective. Investigation of pathogenic mechanisms underlying neurohormonal activation and their role in development of cardiac insufficiency during obesity.

Materials and methods. There were examined 78 obese patients: 40 patients with class III obesity (mean body mass index (BMI) – 53.2 kg/m²) comprised the main group, 38 patients with class I–II obesity (mean BMI – 35.9 kg/m²) were included into comparison group. Clinical and functional manifestations of chronic cardiac insufficiency as well as level of the blood serum NT-proBNP, aldosterone, rennin, and angiotensin II were assessed at admission to hospital and 14 days after the onset of low-calorie low-sodium diet therapy.

Results. It was found that 46.2% and 85.7% of patients with class I–II and class III obesity, respectively, revealed elevated aldosterone level in the blood serum paralleled with normal range of rennin and moderate increase of angiotensin II. Moreover, patients with class III obesity had significantly higher level of serum aldosterone (by 25.9%, $p < 0.05$) compared to patients with class I–II obesity. A close correlation between the levels of aldosterone, NT-proBNP ($r = 0.74$, $p < 0.05$) and cardiac insufficiency was found based on clinical status scale evaluation ($r = 0.54$, $p < 0.05$). It was demonstrated that low-calorie low-sodium diet therapy resulted in significantly elevating level of aldosterone in patients with class I–II obesity by 23.4% ($p < 0.001$), class III obesity – by 51.2% ($p < 0.001$). At the same time, patients with class III obesity were showed to have a 2-fold elevated level of rennin in the blood serum ($p = 0.01$).

Conclusions. Secondary hyperaldosteronism was found to exaggerate during deterioration of obesity. While selecting therapeutic tactics for such patients, it is necessary to take into consideration the level of aldosterone and rennin in the blood serum, and apply medicated therapy if they are elevated.

Key words: obesity, aldosterone, hyperaldosteronism, low-calorie low-sodium diet therapy