

Шевелёк А.Н.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПЛАЗМЕННЫХ УРОВНЕЙ АЛЬДОСТЕРОНА И МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», 283003, Донецк, Украина (ДНР)
Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, 283045, Донецк, Украина (ДНР)

Цель исследования: определить взаимосвязь между плазменными уровнями альдостерона и мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ). **Материал и методы.** Обследованы 158 пациентов со стабильной ХСНсФВ. Диагноз ХСНсФВ устанавливали при наличии симптомов и/или признаков ХСН, ФВ левого желудочка 50%, повышения уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) крови и характерных структурных изменений сердца. В исследование не включали пациентов с первичным гиперальдостеронизмом и лиц, принимавших антагонисты минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 нед. У всех пациентов определяли плазменные концентрации альдостерона и NT-proBNP. **Результаты.** Средний возраст пациентов составил $69,9 \pm 6,35$ года, среди них преобладали женщины (64%). У 59 (37%) больных уровень альдостерона крови превышал верхнюю границу референсного диапазона (160 пг/мл), у остальных 99 (63%) он был в пределах нормы (40–160 пг/мл). Пациенты с гиперальдостеронемией были моложе и чаще страдали сопутствующей патологией. Они имели более высокий уровень NT-proBNP по сравнению с пациентами с нормальной концентрацией альдостерона плазмы (медиана 480 (356–623) пг/мл против 224 (165–302) пг/мл, $p < 0,001$). Показатели индекса массы тела, систолического артериального давления, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, креатинина и выраженность диастолической дисфункции (E/e') у пациентов с гиперальдостеронемией были достоверно выше, а уровень калия и скорость клубочковой фильтрации — ниже по сравнению с группой нормальной концентрации альдостерона (все $p < 0,05$). Корреляционный анализ выявил наличие мощной высокодостоверной связи между уровнем альдостерона и NT-proBNP ($r = 0,593$, $p < 0,001$). **Вывод.** У больных ХСНсФВ плазменная концентрация альдостерона тесно взаимосвязана с уровнем NT-proBNP. Уровень NT-proBNP существенно выше среди лиц с гиперальдостеронемией по сравнению с больными, имеющими нормальный уровень альдостерона. По мере возрастания степени гиперальдостеронемии плазменная концентрация NT-proBNP увеличивается.

Ключевые слова: альдостерон; вторичный гиперальдостеронизм; ренин-ангиотензин-альдостероновая система; натрийуретический пептид; хроническая сердечная недостаточность; диастолическая дисфункция.

Для цитирования: Шевелёк А.Н. Взаимосвязь плазменных уровней альдостерона и мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Клиническая медицина*. 2020;98(9–10):679–684. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-679-684>

Для корреспонденции: Шевелёк Анна Николаевна — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, старший научный сотрудник отдела кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, e-mail: a.shevelyok@mail.ru

Shevelyok A.N.

INTERRELATION BETWEEN PLASMA LEVELS OF ALDOSTERONE AND BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

M. Gorky Donetsk National Medical University, 83003, Donetsk, Ukraine
Institute of Urgent and Recovery Surgery named after Husak V.K., 83045, Donetsk, Ukraine

Purpose. The study aims to investigate the interrelation between plasma levels of aldosterone and brain natriuretic peptide in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). **Material and methods.** A cross-sectional study included 158 patients with HFpEF. The diagnosis of HFpEF was made in the presence of symptoms and/or signs of heart failure, left ventricular EF 50%, increased NT-proBNP level and structural changes in the heart within echocardiography. The study did not include patients with primary hyperaldosteronism and those who received mineralocorticoid receptors antagonists in the previous 6 weeks. In all patients plasma levels of aldosterone and NT-proBNP were evaluated. **Results.** Patients' mean age was 69.9 ± 6.35 years; most of them were women (64%). According to laboratory results 99 patients (63%) had normal (40–160 pg/ml) aldosterone plasma level (nAld) and 59 patients (37%) had high (160 pg/ml) aldosterone level (hAld). hAld patients were younger and, most likely, had comorbidity. They had higher level of NT-proBNP compared to nAld (median level 480 (356–623) pg/ml versus 224 (165–302) pg/ml, $p < 0.001$). Body mass index, systolic blood pressure, total cholesterol, low density lipoproteins, creatinine and E/e' were significantly higher in hAld group, while plasma potassium and glomerular filtration rate were lower compared to nAld group ($p < 0.05$). Plasma aldosterone was strongly and positively correlated with NT-proBNP ($r = 0.593$, $p < 0.001$). **Conclusion.** In HFpEF plasma aldosterone is closely related to NT-proBNP. The level of NT-proBNP is significantly higher in patients with hyperaldosteronemia compared to patients with normal aldosterone.

Keywords: aldosterone; secondary hyperaldosteronism; renin-angiotensin-aldosterone system; natriuretic peptide; chronic heart failure; diastolic dysfunction.

For citation: Shevelyok A.N. Interrelation between plasma levels of aldosterone and brain natriuretic peptide in chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(9–10):679–684.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-679-684>

For correspondence: Anna N. Shevelok — MD, PhD, associate professor of the department of hospital therapy M. Gorky Donetsk National Medical University, senior researcher of the department of cardiology and cardiac surgery «Institute of Urgent and Recovery Surgery named after V.K. Husak», e-mail: a.shevelyok@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about author

Shevelyok A.N., <https://orcid.org/0000-0001-6192-2576>

Received 15.06.2020

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее актуальных медицинских, социальных и экономических проблем современности. Ее распространенность в общей популяции развитых стран мира составляет 1–2% и продолжает неуклонно возрастать с каждым годом. По данным эпидемиологических исследований в Российской Федерации ХСН выявляют у 10% населения, а общая смертность больных достигает 6% в год [1]. Экономические затраты, связанные с лечением ХСН, составляют 2–3% бюджета здравоохранения. В половине случаев у пациентов с ХСН заболевание протекает с сохраненной фракцией выброса (сФВ) левого желудочка (ЛЖ), а в его основе лежит диастолическая дисфункция миокарда.

Центральную роль в патогенезе ХСН играет избыточная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и ее конечного компонента — альдостерона. Многочисленные экстраренальные эффекты этого гормона (фиброзирование, эндотелиальная дисфункция, индукция оксидативного стресса и воспаления) вносят весомый вклад в развитие и прогрессирование дисфункции миокарда. Плазменный уровень альдостерона является независимым предиктором ухудшения кардиоваскулярного прогноза у различных категорий пациентов. Концентрация гормона, находящаяся даже в пределах верхнего процентилля референтных значений, ассоциируется с возрастанием риска развития инфаркта миокарда, инсульта, фибрилляции предсердий, сердечно-сосудистой и общей смертности [2–5]. Блокада минералокортикоидных рецепторов, в свою очередь, приводит к значимому снижению риска госпитализаций и смерти у постинфарктных пациентов и больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [6].

Помимо альдостерона, течение ХСН предопределяется многими другими биологическими веществами. Основным диагностическим маркером ХСН, особенно при сФВ, является мозговой натрийуретический пептид (МНУП), а его высокая концентрация в крови ассоциируется с худшим прогнозом. Самостоятельная клиническая и прогностическая ценность альдостерона и МНУП доказана в нескольких крупных исследованиях [7–11], однако возможные ассоциации этих двух биомаркеров недостаточно изучены.

Целью данного исследования явилось определение взаимосвязи между плазменными уровнями альдостерона и МНУП у пациентов с ХСНсФВ.

Материал и методы

Одномоментное поперечное исследование было проведено в соответствии с международными стандартами

GCP. Протокол исследования и форма информированного согласия для пациентов были одобрены комиссией по вопросам биоэтики при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького (протокол заседания № 2 от 22.04.2016 г.).

Обследованы 158 пациентов со стабильной ХСНсФВ, основной причиной которой являлась артериальная гипертензия в сочетании с ишемической болезнью сердца. Диагноз ХСНсФВ устанавливали при наличии симптомов и/или признаков ХСН, ФВ ЛЖ 50%, повышения уровня предшественника МНУП (NT-proBNP) крови и характерных структурных изменений сердца [12]. Пациентов включали в исследование после подписания информированного согласия. Исключались больные с первичным гиперальдостеронизмом, портальной гипертензией, нефротическим синдромом, стенозом почечных артерий в анамнезе, а также лица, принимавшие антагонисты минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 нед.

Измерение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления проводили с помощью тонометра Gamma, 700K-BLK (КНР) в положении сидя после 10-минутного отдыха. При антропометрии устанавливали наличие и степень ожирения.

Забор крови пациентов для определения уровней альдостерона крови выполняли после 30-минутного отдыха в положении лежа натопак утром в течение 2–3 ч после пробуждения. Исследование проводили иммуноферментным методом на фотометре Multiskan (Thermo Electron, Германия) с использованием тест-систем DRG (Германия). Референтными значениями считали уровень гормона 40–160 пг/мл. Определение уровня NT-proBNP выполняли с помощью количественного иммунологического теста на аппарате Cardiac Reader (Roche, Германия) с использованием стандартных наборов (Roche Diagnostics). Чувствительность метода составляет 60 пг/мл, диапазон определения — 60–3000 пг/мл. Пороговым значением NT-proBNP для верификации диагноза ХСН считали 125 пг/мл.

Статистический анализ результатов выполняли на персональном компьютере с помощью программного обеспечения Jamovi 1.2.2. Для проверки распределения на нормальность применяли критерии χ^2 и W Шапиро–Уилка. Количественные признаки описывали как среднее арифметическое и среднееквадратичное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном законе распределения либо как медиану с интерквартильным интервалом ($Me (Q_1–Q_3)$) в случае неподчинения данных нормальному закону распределения. Категориальные показатели представля-

лись как абсолютное число и процентное соотношение (n (%)). Для анализа количественных данных использовались методы параметрической (t -критерий Стьюдента, корреляционный анализ по Пирсону) и непараметрической (критерии Манна–Уитни, корреляционный анализ по Спирмену) статистики. Для сравнения категориальных показателей применяли анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов составил $69,9 \pm 6,35$ года, среди них преобладали женщины (64%). ХСН I функционального класса (ФК) имели 19% пациентов, II — 47% и III — 44% больных. У 59 (37,3%) пациентов, (95 % доверительный интервал 30,0–45,0) уровень альдостерона крови превышал верхнюю границу референсного диапазона, у остальных 99 (62,7%) (95% доверительный интервал 55,0–70,0) он был в пределах нормы. Пациенты с гиперальдостеронемией были моложе, имели более высокий ФК ХСН и чаще страдали сопутствующей патологией. Клинико-демографическая характеристика всех пациентов, а также лиц с нормальным и повышенным уровнем альдостерона представлена в табл. 1.

Лица с повышением альдостерона плазмы имели более высокий уровень NT-proBNP (табл. 2). Показатели

индекса массы тела, САД, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, креатинина и выраженность диастолической дисфункции (E/e') у этих пациентов были также достоверно выше, а уровень калия и скорость клубочковой фильтрации — ниже по сравнению с группой нормальной концентрации альдостерона.

Корреляционный анализ выявил наличие мощной высокодостоверной связи между уровнем альдостерона и NT-proBNP. Значимые ассоциации этих гормонов были обнаружены и с рядом других лабораторно-инструментальных показателей: уровнем креатинина, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, калия крови, индекса массы тела, САД и E/e' (табл. 3 и 4).

Обсуждение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи между альдостероном и МНУП у больных ХСНсФВ. Уровень МНУП существенно выше среди лиц с гиперальдостеронемией по сравнению с больными, имеющими нормальный уровень альдостерона. По мере возрастания степени гиперальдостеронемии плазменная концентрация МНУП увеличивается.

Данные литературы, посвященные вопросу взаимодействия альдостерона и МНУП, довольно противо-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Все пациенты ($n = 158$)	Нормальный уровень альдостерона ($n = 99$)	Повышенный уровень альдостерона ($n = 59$)	p
Возраст, годы	$69,9 \pm 6,35$	$71,9 \pm 5,77$	$66,5 \pm 5,88$	$< 0,001$
Мужской пол, n (%)	58 (36%)	35 (35%)	23 (39%)	0,775
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности, n (%)				
I	14 (9%)	10 (10%)	4 (7%)	0,674
II	74 (47%)	56 (57%)	18 (31%)	0,003
III	70 (44%)	33 (33%)	37 (63%)	$< 0,001$
Артериальная гипертензия, n (%)	158 (100 %)	99 (100)	59 (100)	—
Стенокардия напряжения, n (%)	147 (93%)	96 (97%)	51 (86%)	0,028
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	76 (48%)	41 (41%)	35 (60%)	0,044
Фибрилляция предсердий, n (%)	37 (23%)	17 (17%)	20 (34%)	0,027
Курение, n (%)	31 (20%)	23 (23%)	8 (14%)	0,203
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	23 (15%)	7 (7%)	16 (27%)	0,001
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	42 (27%)	19 (19%)	23 (39%)	0,011
Ожирение, n (%)	67 (42%)	29 (29%)	38 (64%)	$< 0,001$
Индекс массы тела, $кг/м^2$	28 (26-33)	27 (24-31)	32 (27,5-35,5)	$< 0,001$
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$134 \pm 15,2$	$132 \pm 14,5$	$139 \pm 16,2$	0,033
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$87,6 \pm 6,62$	$86,2 \pm 6,54$	$89,3 \pm 7,52$	0,07
Фракция выброса левого желудочка, %	$53,1 \pm 2,01$	$53,4 \pm 2,26$	$52,8 \pm 1,78$	0,9
E/e'	$13,0 \pm 2,61$	$12,4 \pm 2,22$	$14,0 \pm 2,91$	$< 0,001$

Примечание: здесь и в табл. 2 непрерывные данные приводятся как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$) либо как медиана и интерквартильные интервалы (Me ($Q1$ – $Q3$)); p — различия между пациентами с нормальным и повышенным уровнем альдостерона.

Таблица 2

Лабораторная характеристика пациентов

Параметр	Все пациенты (n = 158)	Нормальный уровень альдостерона (n = 99)	Повышенный уровень альдостерона (n = 59)	p
Альдостерон крови, пг/мл	121 (97,3–184)	102 (92–118)	196 (179–243)	< 0,001
NT-proBNP, пг/мл	299 (197–461)	224 (165–302)	480 (356–623)	< 0,001
Калий крови, ммоль/л	4,52 ± 0,53	4,64 ± 0,52	4,31 ± 0,47	< 0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,67 ± 1,19	5,27 ± 1,04	6,36 ± 1,11	< 0,001
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,80 (2,80–4,47)	3,40 (2,70–4,05)	4,40 (3,80–4,70)	< 0,001
Креатинин, мкмоль/л	90,5 (78–115)	86 (76–98,5)	106 (92,5–117)	< 0,001
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73	58 (48,5–73)	66 (53–79)	52 (46–67,5)	0,002

речивы. Многие исследования демонстрируют наличие тесной связи между плазменными уровнями этих двух биомаркеров, однако характер этой связи различается в отдельных работах. Аналогичные нашим результаты получены в нескольких исследованиях с участием других категорий пациентов. Так, в работе B.R. Palmer и соавт. [13], включавшей 583 больных с острым инфарктом миокарда, уровень альдостерона прямо коррелировал с уровнем NT-proBNP ($p < 0,01$). В данном исследовании лица с концентрацией альдостерона в пределах нижнего квартиля имели лучшую пятилетнюю выживаемость по сравнению с больными с более высоким уровнем гормона ($p = 0,002$). Пациенты, у которых наблюдалось превышение среднего уровня обоих гормонов — NT-proBNP и альдостерона — умирали гораздо чаще, чем остальные (39,8% против 25,3%, $p = 0,026$). В другом небольшом исследовании тесная положительная корреляционная связь альдостерона и МНУП ($r = 0,74$, $p < 0,05$) была установлена у 78 пациентов с ожирением.

В некоторых работах, напротив, показан отрицательный характер корреляции между альдостероном и МНУП. В исследовании A. Buglioni [14] с участием 1674 лиц общей популяции жителей штата Миннесота, США, по мере возрастания уровня альдостерона наблюдалось снижение концентраций МНУП. Аналогичная отрицательная взаимосвязь между этими гормонами была показана и в исследовании T. Yamada [15] с участием 139 беременных женщин.

Подтверждением наличия взаимосвязи между альдостероном и другими биомаркерами ХСН служат исследования с применением антагонистов минералокортикоидных рецепторов. M. Rousseau и соавт. [16] оценили нейrogормональные эффекты спиронолактона, изучив динамику плазменных концентраций некоторых биомаркеров в подгруппе из 107 пациентов — участников исследования RALES через 3 и 6 месяцев лечения. Было выявлено, что по сравнению с группой плацебо применение спиронолактона приводило к снижению уровня МНУП, обусловленному, по-видимому, изменениями диастолического давления наполнения левого желудочка. Уровни ангиотензина II и альдостерона при этом, напротив, повышались, что, вероятно, являлось отражением механизмов обратной связи РААС. В исследова-

Таблица 3

Взаимосвязь между уровнем альдостерона и другими лабораторно-инструментальными показателями

Параметр	Коэффициент корреляции r	p
NT-proBNP	0,59	< 0,001
Креатинин	0,28	< 0,001
Общий холестерин	0,66	< 0,001
Липопротеины низкой плотности	0,59	< 0,001
Калий	–0,34	< 0,001
Индекс массы тела	0,59	< 0,001
Систолическое артериальное давление	0,28	0,024
E/e'	0,58	< 0,001

Таблица 4

Взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и другими лабораторно-инструментальными показателями

Параметр	Коэффициент корреляции r	p
Креатинин	0,32	< 0,001
Общий холестерин	0,48	< 0,001
Липопротеины низкой плотности	0,45	< 0,001
Калий	–0,18	0,014
Индекс массы тела	0,48	< 0,001
Систолическое артериальное давление	0,19	0,034
E/e'	0,32	< 0,001

нии EPHESUS применение эплеренона также приводило к снижению уровня МНУП [17].

Обнаруженная нами и другими исследователями корреляция между плазменными уровнями альдостерона и МНУП лишь демонстрирует факт наличия связи между этими гормонами, не проясняя ее причинно-следственный характер. Потенциальные причины подобного взаимодействия сложны и разнообразны.

Известно, что НУП является ингибитором секреции альдостерона в надпочечниках. В свою очередь, главным

стимулом синтеза НУП предсердиями и желудочками является повышение давления в камерах сердца и растяжение их стенок [18]. Избыточная продукция альдостерона и/или увеличение экспрессии минералокортикоидных рецепторов в сердце влекут за собой стимуляцию процессов гипертрофии и фиброобразования миокарда и развитие его диастолической дисфункции [19]. Возрастающее напряжение стенок сердца приводит к индукции синтеза МНУП и увеличению его концентрации в системном кровотоке. Таким образом, МНУП крови является маркером гемодинамического стресса, индуцированного гиперальдостеронемией.

Взаимодействие двух изучаемых гормонов может быть опосредовано жировой тканью. Показано, что МНУП вызывает усиление липолиза в жировой ткани, способствуя секреции в кровоток свободных жирных кислот. В избытке высвобождаясь из депо висцерального жира, окисленные жирные кислоты стимулируют секрецию альдостерона надпочечниками [20].

Посредником между альдостероном и МНУП могут быть и другие сопутствующие заболевания. Так, хронические обструктивные заболевания легких и почечная дисфункция являются известными внекардиальными причинами повышения уровня как МНУП, так и альдостерона [18, 21]. В нашем исследовании эти заболевания наряду с ожирением чаще встречались среди лиц с гиперальдостеронемией.

Заключение

Таким образом, у больных ХСНсФВ плазменная концентрация альдостерона тесно взаимосвязана с уровнем NT-proBNP. Уровень NT-proBNP существенно выше среди лиц с гиперальдостеронемией по сравнению с больными, имеющими нормальный уровень альдостерона. По мере возрастания степени гиперальдостеронемии плазменная концентрация NT-proBNP увеличивается.

Новизной и главной научной ценностью нашей работы стало выявление прямой взаимосвязи между альдостероном и МНУП у пациентов с ХСНсФВ. Несомненным лимитирующим фактором исследования является его поперечный характер. Дальнейшие проспективные работы в этой области помогут пролить свет на причины такой взаимосвязи и усовершенствовать методы биомаркер-управляемой терапии больных ХСН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7–13. [Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7–13. (in Russian)] DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
2. Mentz R.J., Bakris G.L., Waechter B., McMurray J.J.V., Gheorghiu M., Ruilope L.M. The past, present and future of renin-angiotensin aldosterone system inhibition. *Int. J. Cardiol.* 2013;167:1677–1687. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.007
3. Milliez P., Girerd X., Plouin P.-F., Blacher J., Safar M.E., Mourad J.-J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;45:1243–1248. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.015
4. Murin J. Cardiovascular effects of aldosterone. *Bratisl. Lek. Listy*. 2005;106:3–19.
5. Sata M., Fukuda D. Crucial role of renin-angiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis. *J. Med. Investig. JMI*. 2010;57:12–25. DOI: 10.2152/jmi.57.12
6. Funder J.W. RALES, EPHESUS and redox. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005;93:121–125. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2004.12.010
7. Медведева Е.А. Применение биомаркеров для диагностики, прогнозирования и управляемой терапии хронической сердечной недостаточности. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(4):105–114. [Medvedeva E.A. Application of biomarkers use for diagnostics, prediction and controlled therapy of chronic heart failure. *Siberian Medical Review*. 2017;(4):105–114. (in Russian)] DOI: 10.20333/2500136-2017-4-105-114
8. Anand I.S., Latini R., Glazer R., Hester A., Masson S., Maggioni A.P. Prognostic Value of Aldosterone in Heart Failure — Results from Val-HeFT. *J. Card. Fail.* 2003;9:29. DOI: 10.1016/S1071-9164(03)00442-1
9. Güder G., Hammer F., Deutschbein T., Brenner S., Berliner D., Deubner N. Prognostic value of aldosterone and cortisol in patients hospitalized for acutely decompensated chronic heart failure with and without mineralocorticoid receptor antagonism. *J. Card. Fail.* 2015;21:208–216. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.12.011
10. Linssen G.C.M., Jaarsma T., Hillege H.L., Voors A.A., van Veldhuisen D.J. A comparison of the prognostic value of BNP versus NT-proBNP after hospitalisation for heart failure. *Neth. Heart J. Mon. J. Neth. Soc. Cardiol. Neth. Heart Found.* 2018;26:486–492. DOI: 10.1007/s12471-018-1145-x
11. Prognostic value of BNP in heart failure. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2005;2:231–232. DOI: 10.1038/npcardio0182
12. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Kardiol. Pol.* 2016;74(10):1037–1147. DOI: 10.5603/KP.2016.0141
13. Palmer B.R., Pilbrow A.P., Frampton C.M., Yandle T.G., Skelton L., Nicholls M.G. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2008;29:2489–2496. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn383
14. Buglioni A., Cannone V., Cataliotti A., Sangaralingham S.J., Heublein D.M., Scott C.G. Circulating Aldosterone and Natriuretic Peptides in the General Community: Relationship to Cardiorespiratory and Metabolic Disease. *Hypertension*. 2015;65:45–53. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03936
15. Yamada T., Koyama T., Furuta I., Takeda M., Nishida R., Yamada T. Association of NT-proBNP with plasma renin activity and plasma aldosterone concentration in women with singleton pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4:23–28. DOI: 10.1016/j.preghy.2013.08.002
16. Rousseau M.F., Gurné O., Duprez D., Van Mieghem W., Robert A., Ahn S. Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure: results from the RALES neurohormonal substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;40:1596–1601. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02382-3
17. Ketelslegers J.-M., Zannad F., Gruson D., Cumps J., Vincent J. Relationship between Survival and Basal and Early Changes in BNP, Nt-pBNP, and Big-ET-1 Found in EPHESUS Data. *J. Card. Fail.* 2008;14:38. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.06.133
18. Козлов И.А., Харламова И.Е. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение. *Общая реаниматология*. 2009;1:89–97. [Kozlova I.A., Kharlamova I.Ye. Natriuretic Peptides: Biochemistry, Physiology, Clinical Implication. *Jeneral Reanimatology*. 2009;1:89–97. (in Russian)]
19. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Дегтярева А.Э., Касем С.С. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии. *Журнал НАМН Украины*. 2014;20(1):43–51. [Vatutin N.T., Shevelyok A.N. The role of hyperaldosteronism and prospects of using aldosterone antagonists in resistant arterial hypertension. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2014;20(1):43–51. (in Russian)]
20. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Дегтярева А.Э. Альдостерон и ожирение: где искать ключ к терапии? *Архив внутренней медицины*. 2016;6(4):21–29. [Vatutin N.T., Shevelyok A.M., Degtiarova G.E.

- Aldosterone and obesity: where to look for the key to therapy? *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(4):21–29. (in Russian)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-21-29
21. Вату́тин Н.Т., Шеве́льк А.Н. Влияние коморбидных состояний на уровень альдостерона крови у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):92–98. [Vatutin N.T., Shevelyok A.N. Influence of comorbidities on blood aldosterone level in chronic heart failure with preserved systolic function of the left ventricle. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):92–98. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-92-98

Поступила 15.06.2020