

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

Лискова Ю. В., Столбова М. В., Стадников А. А.

ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия (460000, Оренбург, ул. Советская, 6), e-mail:liskovaj@bk.ru

Широкая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, которые приводят к нарушению гемодинамики с уменьшением сердечного выброса и перфузии тканей, в конечном итоге характеризуется ростом синдрома сердечной недостаточности (СН). В настоящее время 23 миллиона человек по всему миру страдают СН. Пациенты с СН часто предъявляют жалобы и симптомы, которые неспецифичны, особенно на ранних стадиях, что представляет трудности в постановке диагноза и ошибочной тактике лечения. Нейрогуморальная модель развития хронической СН (ХСН) доказала, что в реализации компенсаторных гемодинамических механизмов, функционирующих при СН, ведущая роль принадлежит гиперактивации локальных или тканевых нейрогормонов. В настоящее время натрийуретические пептиды представляют собой золотой стандарт среди сердечных нейроэндокринных маркеров согласно рекомендациям РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр, 2013 г). Высокая распространенность сопутствующей патологии у пожилых пациентов на фоне ХСН привело к необходимости использования комплексного подхода с участием нескольких более чувствительных биомаркеров в диагностике СН. Этот обзор содержит краткое представление последних достижений в области нейроэндокринных маркеров, используемых в настоящее время в диагностике и прогнозе пациентов с ХСН.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, биомаркеры, натрийуретические пептиды, адреномедуллин, эндотелин-1, копеptин, мелатонин.

NEUROENDOCRINE MARKERS OF CHRONIC HEART FAILURE: IMPLICATIONS FOR DIAGNOSIS AND PROGNOSIS

Liskova Y. V., Stolbova M. V., Stadnikov A. A.

Orenburg State Medical Academy, Department of Histology, Cytology and Embryology, Orenburg, Russia (460000, Orenburg, Sovetskayastreet, 6), e-mail:liskovaj@bk.ru

The prevalence of cardiovascular disease, which lead to disruption of hemodynamics and cardiac output decrease in tissue perfusion, eventually syndrome is characterized by growth of heart failure (HF). Currently, 23 million people worldwide suffer from HF. Patients with heart failure often complain and symptoms are nonspecific, especially in the early stages, it presents difficulties in diagnosis and incorrect treatment strategy. Neurohumoral model of chronic heart failure (CHF) has shown that in the implementation of compensatory hemodynamic mechanisms operating at HF, the leading role belongs to the hyperactivation of local tissue or neurohormones. Currently, natriuretic peptides are the gold standard among heart neuroendocrine markers as recommended by Russian Society of Cardiology for diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision, 2013). The high prevalence of comorbidity in older patients on a background of HF led to the need for an integrated approach involving a number of more sensitive biomarkers in the diagnosis of HF. This review provides a brief presentation of the latest achievements in the field of neuroendocrine markers currently used in the diagnosis and prognosis of patients with CHF

Keywords: heart failure, biomarkers, natriuretic peptides, adrenomedullin, endothelin-1, kopeptin, melatonin.

Хроническая сердечная недостаточность – (ХСН) является одним из заключительных этапов сердечно-сосудистого континуума, а также осложнением большинства болезней сердца. ХСН – состояние, сопровождающееся значительным ухудшением качества и сокращением продолжительности жизни [44]. Распространенность ее достаточно высока: по данным эпидемиологических исследований в Российской Федерации оценка заболеваемости ХСН насчитывает – 8,9 % взрослого населения [1, 3]. Кроме того, распространенность ХСН

увеличивается с возрастом, от 1 % людей в возрастной группе от 50 до 59 лет, и до 10 % тех, кому более 80 лет [13, 28]. При высокой распространенности это состояние сопряжено с большими затратами на лечение, что связано, в первую очередь, с частыми госпитализациями: по результатам программы EuroHeartFailuresurvey 40 % госпитализаций пациентов с ХСН обусловлены ее декомпенсацией [11]. 25 % выписанных пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью (СН) повторно возвращаются в больницу уже через 30 дней, 44 % – через 60 дней, и половина – через полгода.

О серьезности проблемы говорит и тот факт, что, как показало Фрамингемское исследование, пятилетняя выживаемость после появления симптомов ХСН составляет всего 25 % у мужчин и 38 % у женщин [25]. Вместе с тем, в немногочисленных исследованиях говорится о сложностях ведения больных с сердечной недостаточностью, в т.ч. трудностях постановки диагноза и ошибочной тактике лечения пациентов с неподтвержденной в конечном итоге ХСН [18].

Для диагностики СН необходимо наличие характерных симптомов и жалоб, а также объективных доказательств того, что они связаны с повреждением сердца. Если при низкой фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) диагноз не вызывает затруднений, то при $ФВ > 50\%$ алгоритм диагностики СН включает комплекс лабораторно-инструментальных методов исследования (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХОКГ), рентгенография грудной клетки и т.д.). Кроме того, наиболее распространенные симптомы и жалобы (главным образом, одышка) низко специфичны и встречаются при других заболеваниях, что не исключает гипердиагностику [1, 17, 26]. Тем не менее, одышка в сочетании с любой сердечно-сосудистой патологией позволяет предполагать наличие ХСН и используется в качестве, так называемых, «мягких» критериев в эпидемиологических исследованиях. Так, в Российских исследованиях ЭПОХА-ХСН и ПРЕМЬЕРА показана довольно большая распространенность ХСН (8,9 % в популяции Европейской части РФ и до 70 % у кардиологических пациентов) [2, 3]. Вместе с тем, еще в исследованиях 90-х годов было показано, насколько некорректен диагноз, основанный на симптомах, и в первую очередь – у женщин, пожилых пациентов и больных с избыточным весом [13, 38].

Практически все симптомы и клинические признаки, даже «классическая триада» – одышка, отеки ног и влажные хрипы в легких, не говоря уже об утомляемости и сердцебиении, нередко встречаются и при других заболеваниях или нивелируются проводимым лечением, что делает их малочувствительными и низкоспецифичными для диагностики СН [15].

В связи с этим, значительные усилия кардиологической научной общественности направлены на поиск и изучение новых, перспективных биомаркеров для ранней

диагностики СН и стратификации риска. Важным аспектом, стимулирующим получение новых данных по сердечным маркерам, является и тот факт, что использование дорогостоящих трудоемких методов исследования для постановки диагноза ХСН (или для дифференциальной диагностики с альтернативной патологией), таких как доплер-эхокардиография, рентгенография, однофотонная эмиссионная томография миокарда с нагрузкой, эргоспирометрия, катетеризация правых отделов сердца, не всегда может быть информативным у пациентов с сохраненной фракцией выброса и отсутствием клинической картины ХСН или ее периодичностью [47]. Клиническая значимость повышения или снижения уровня отдельных нейрогормональных маркеров и их трактовка у пациентов с ХСН продолжает изучаться.

Согласно Рекомендациям по диагностике и лечению ХСН (ОССН, РКО и РНМОТ, четвертый пересмотр, 2013 г.) натрийуретические пептиды представляют собой золотой стандарт среди сердечных биомаркеров. Секреция в крови натрийуретических гормонов – семейства пептидов, возрастает при органических поражениях сердца, а также при повышении гемодинамической нагрузки на сердце (например, при фибрилляции предсердий, тромбоэмболии легочной артерии), а также при ряде внесердечных состояний (например, при почечной недостаточности) [31, 12, 19]. Содержание натрийуретических гормонов также повышается с возрастом, но может быть низким у лиц с ожирением или гипотиреозом [45]. Нормальное содержание натрийуретических гормонов при отсутствии предшествующего лечения фактически исключает значимое поражение сердца, что делает необязательным проведение ЭХОКГ. У больных с разным началом симптомов используются разные пороговые значения. При остром начале симптомов или резком их нарастании для исключения СН уровень мозгового натрийуретического гормона (BNP) должен быть менее 100 пг/мл. При постепенном начале симптомов для исключения СН уровень BNP должен быть менее 35 пг/мл. Таким образом, оказалось, что чувствительность и специфичность тестов на BNP при постепенном начале симптомов СН ниже, чем при остром начале [29, 30, 34]. В настоящее время в рандомизированных клинических испытаниях, посвященных перспективности данного маркера, были получены весьма противоречивые результаты [37]. BNP и предшественник мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) не могут служить маркерами ремоделирования сердца и фиброза, хотя и коррелируют с уровнями металлопротеиназ крови [7]. В этой связи для определения более точного прогноза у больных с ХСН целесообразно как сочетанное использование известных биомаркеров, так и поиск новых. Одним из таких маркеров может стать копептин.

Копептин – С-концевой фрагмент (из 39 аминокислот) предшественника аргинина-вазопрессина. Копептин отражает продукцию вазопрессина, являясь суррогатным маркером

уровня вазопрессина в крови и более тонким маркером острого эндогенного стресса по сравнению с кортизолом. Ряд исследований показали прогностические возможности копептина у пациентов с СН [33]. Исследование ВАСН показало, что копептин является предиктором неблагоприятного прогноза – смерти и повторных госпитализаций у пациентов с СН [32]. В другом исследовании, включающем 340 пациентов с ХСН, уровень копептина возрастал с функциональным классом (ФК) СН, свидетельствуя о неблагоприятном прогнозе у больных со II и III ФК ХСН. В данном исследовании, копептин продемонстрировал себя как более чувствительный маркер по сравнению с VNP и NT-proBNP [8,31].

Другим биомаркером со сходной прогностической характеристикой в отношении СН является адреномедуллин (АМ) – вазоактивный пептид, относящийся к семейству, связанному с геном кальцитонина. Выделяют две формы АМ: зрелую активную и промежуточную форму (MR-проАМ), которая является более стабильной фракцией. I. Szokodi с соавторами [42] показали, что АМ повышает сократимость миокарда через циклические аденозинмонофосфат (цАМФ) независимые механизмы, подтверждая, его роль, как эндогенного инотропного пептида. Гипоксия и образование цитокинов при ишемической болезни сердца (ИБС), так же как напряжение миокарда (shearstress) при артериальной гипертензии (АГ) и ХСН, вызывает секрецию АМ клетками сосудов [14]. Продemonстрировано, что АМ как аутокринный или паракринный фактор (или оба) вовлекается в развитие гипертрофии миокарда и регуляцию функции сердца. Тканевая концентрация АМ и экспрессия его мРНК увеличиваются у крыс гипертрофией миокарда и ХСН [36]. Показано, что сердечные фибробласты секретируют АМ в большем количестве, чем кардиомиоциты (КМЦ). Эти данные подтверждают, что АМ может участвовать в ремоделировании сердца, посредством ингибирования синтеза коллагена в сердечных фибробластах.

Khan S. с соавторами показали роль MR-про-АМ в прогнозировании смертности и развитии ХСН после острого ИМ, сравнивая содержание MR-про-АМ в плазме крови с плазменным уровнем NT-proBNP [14]. Отмечено, что увеличение MR-про-АМ и NT-proBNP были существенными независимыми предикторами смерти при ХСН, наряду с такими показателями как возраст, пол, уровень креатинина и инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе. Причем, данные MR-про-АМ позволяли проводить дополнительно стратификацию риска у пациентов с уровнями NT-proBNP выше средних значений. У пациентов с ХСН продемонстрировано повышение содержания АМ в плазме крови пропорционально степени тяжести ХСН [35], что может быть связано с увеличением объема плазмы и/или активации симпатической нервной системы. Данные экспериментальных и предварительных

клинических исследований свидетельствуют о том, что АМ может быть не только важным биохимическим маркером оценки тяжести ХСН, но и прогностическим показателем [20].

Одним из главных нейроэндокринных маркеров, вырабатываемых эндотелием, является эндотелин-1, при этом в отличие от других эндотелинов, он может синтезироваться также в гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов, нейронах, астроцитах, эндометрии, гепатоцитах, мезангиоцитах, тканевых базофилах [10]. Образование эндотелина-1 начинается с неактивного полипептидного предшественника – препроэндотелина, который после отщепления олигопептидных фрагментов превращается в «большой эндотелин» (Big-эндотелин). В свою очередь, из Big-эндотелина в результате ограниченного протеолиза под действием эндотелинпревращающего фермента образуется непосредственно эндотелин-1 [9]. Синтез эндотелина-1 осуществляется в эндотелиоцитах, как на их поверхности, так и внутри клеточной мембраны, а также на поверхности ГМК сосудов. Эндотелин-1, действуя на рецепторы гладких мышц сосудов, вызывает их сокращение и рост, и аутокринно/паракринным способом воздействуя на эндотелиальные клетки, стимулирует выработку вазодилататоров, стимулирующих факторов роста –NO и простаглицина [40]. Известно, что вазоконстрикторный и метаболические (в том числе, хроно-и инотропные) эффекты эндотелина-1, а также потенцирование им роста и дифференцировки клеток реализуются путем взаимодействия с двумя типами рецепторов –А и В. При этом оба типа рецепторов экспрессируются в КМЦ. Повышение концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови при хронической СН было обнаружено в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. Так, было показано, что при СН, развившейся вследствие кардиомиопатии или других причин, экспрессия эндотелина-1 в миокарде значительно превышала нормальный уровень [43]. Предполагают, что потеря положительного инотропного эффекта у больных с терминальными стадиями СН может быть обусловлена значительным снижением плотности рецепторов эндотелина типа А на поверхности КМЦ. При этом уровень эндотелина-1 в сыворотке крови положительно коррелировал с функциональным классом СН [27].

Новый нейроэндокринный маркер – мелатонин изучался с момента его открытия А. Лернером с соавторами в 1958 году как гормон шишковидной железы. Только в 2003 году, в ряде исследований была продемонстрирована причастность мелатонина к регуляции сердечно-сосудистой системы, артериального давления, сократимости миокарда [39]. Первоначально считалось, что гормон синтезируется исключительно в эпифизе, однако есть указания на наличие экстрапинеального мелатонина, который образуется в различных органах, а также синтезируется и в самом сердце [41]. Мелатонин, как оказалось, – эффективный акцептор свободных радикалов. Он действует синергически с другими

антиоксидантами, стимулируя синтез супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы [5]. Мелатонин реализует свои эффекты через рецептор-зависимые и рецептор-независимые механизмы. Рецепторы мелатонина принадлежат к суперсемейству трансмембранных доменов, которые передают сигнал внутриклеточно через G-протеины. КМЦ и эндотелий сосудов являются «мишенью» для мелатонина и экспрессирует оба вида рецепторов (MT1 и MT2) [22]. Расширение кровеносных сосудов опосредуется через MT2 рецепторы, в то время как MT1-зависимая активация приводит к вазоконстрикции [16]. Мелатонин обладает мощным антиадренергическим эффектом. Показано, что мелатонин значительно снижает уровень как изопротеренол, так и форсколин-индуцированной цАМФ, что также способствует его кардиопротективному действию [21]. Снижение уровня мелатонина было выявлено при АГ, ИБС, ИМ и сердечной недостаточности [46, 23]. На сегодняшний день известно, что мелатонин полезен сердцу своими антиоксидантными и сосудорасширяющими эффектами [6]. По мнению исследователей, MT2-рецептор-опосредованная вазодилатация является эндотелийзависимой и реализуется путем повышения синтеза оксида азота, стимуляцией ацетилхолина и/или ингибированием эффектов норадреналина [5]. Нарушения секреторной активности периферических звеньев синтеза мелатонина, а также изменение чувствительности MT2-рецепторов в миокарде может играть важную патогенетическую роль в прогрессировании СН.

Ряд исследований показали, что у пациентов с тяжелой СН(ФК II-III по NYHA) ночная секреция мелатонина в крови отрицательно коррелирует с NT-proBNP. Полагают, что уменьшение концентрации мелатонина может быть результатом торможения его синтеза из-за активации нейрогормональных систем при ХСН (особенно гиперактивности адренергической системы) [24]. В работе Girotti L. в 2003 г. продемонстрировано, что уровень мелатонина сульфата в моче у больных с ХСН в среднем в 3 раза ниже, чем у здоровых обследуемых [23]. При этом отмечено отсутствие статистически значимых различий между уровнем мелатонина сульфата в моче у пациентов с острой и хронической СН. Таким образом, снижение уровня мелатонина у пациентов с ХСН, вероятно, может играть важную роль в ее ранней диагностике.

В настоящее время большое внимание продолжает уделяться поиску новых нейроэндокринных факторов, участвующих в регуляции тканевого гомеостаза, а также процессов репаративных гистогенезов в сердце. В патогенетическом континууме появление клинических симптомов СН представляется как заключительная и необратимая стадия сформировавшегося патологического процесса, когда резервы компенсаторных механизмов организма оказываются недостаточными и перепрограммирование транскрипции генома, прежде всего в КМЦ, уже необратимо [10]. Понимание патогенеза СН выдвигает в качестве

необходимости выявления более ранних ее признаков, т.е. диагностирование СН до возникновения ее клинических симптомов, и выбор новых системных терапевтических мишеней. Диагностика возникающей СН реальна, по-видимому, лишь на основе биомаркеров нового поколения. Даже выявление начала ухудшения эхокардиографических показателей может оказаться запоздалым для успешного противостояния прогрессированию СН [4].

Таким образом, изучение новых перспективных сердечных биомаркеров для выявления пациентов с ХСН на ранней бессимптомной стадии, а также для динамической оценки эффективности лечения и прогноза СН является актуальной задачей. Можно предположить, что на основании новых данных по изучению эффективности нейроэндокринных биомаркеров – копептина, адреномедуллина, эндотелина-1 и мелатонина, будет разработана перспективная скрининговая мультимаркерная панель, которую можно будет использовать в клинической практике в качестве стандарта для ранней диагностики, оценки прогноза и эффективности лечения пациентов с ХСН.

Список литературы

1. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Как мы диагностируем и лечим СН в реальной клинической практике в начале XXI века? Результаты исследования IMPROVEMENTHF. // ConsiliumMedicum. – 2001. – № 3. – С. 65-72.
2. Карпов Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. Результаты клинического этапа национальной программы ПРЕМЬЕРА // Прогресс в кардиологии. – 2006. – № 2. – С. 12–16.
3. Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН // Сердечная Недостаточность. – 2006. – Т. 7. – № 1. – С. 4-6.
4. Харченко Е. П. Сердечная недостаточность: патогенетический континуум и биомаркеры // Кардиология. – 2012. – Т. 52. – № 3. – С. 53-64.
5. Ahmet Korkmaz, Russel JReiter, Turgut Topal, Lucien CManchester, Sukru Oter, and Dun-XianTan. Melatonin: AnEstablishedAntioxidant Worthy of Use in Clinical Trials // Mol. Med. – 2009. –15 (1-2). – P. 43–50.
6. Ahmet Ozer Shirlil, Derya Koyun, Sermin Tetik, Derya Ozsavc, Omer Yiginer et al. Melatonin protects against ischemic heart failure in rats // J. Pineal Res. – 2013. – 55. – P. 138–148.
7. Andrew T. Yan, Raymond T. Yan, Francis G. Spinale et al. Relationships between plasma levels of matrix metalloproteinases and neurohormonal profile in patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2008;10:P. 125-128.

8. Balling L., Kistorp C., Schou M., et al. Plasma copeptin levels and prediction of outcome in heart failure outpatients: relation to hyponatremia and loop diuretic doses. *J Card Fail* 2012;18: P. 351-8.
9. Boffa G.M., Zaninotto M., Bacchiega E. et al. Correlations between clinical presentation, brain natriuretic peptide, big endothelin-1, tumor necrosis factor-alpha and cardiac troponins in heart failure patients // *Ital. Heart J.* – 2005. – Vol. 6. – P. 125-132.
10. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:P. 2148-59.
11. Cleland J. G., Cohen-Solal A., Aguilar J. A. et al. IMPROVEMENT of Heart Failure Programme Committees and Investigators. Improvement programme in evaluation and management; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of The European Society of Cardiology. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of heart failure programme): an international survey. // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 1631–1639.
12. Daniels L. B., Clopton P., Bhalla V. et al. How obesity affects the cutpoints for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J.* 2006;151 (5):P. 999-1005.
13. Dargie H. J., McMurray J., Poole-Wilson P.A. Managing Heart Failure in Primary Care. // London, Blackwell Healthcare Communication. – 1997. – P. 23-34.
14. Dhillon O. S., Khan S. Q., Narayan H. K. et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin levels taken on admission and discharge in non-ST-elevation myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56 (2). – P. 125-33.
15. Doust J. A., Glasziou P. P., Pietrzak E. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med.* 2004;164 (18):P. 1978–1984.
16. Ekmekcioglu C., Thalhammer T., Humpeler S., Mehrabi M. R., Glogar H. D., Hölzenbein T., Markovic O, Leibetseder VJ, Strauss-Blasche G, Marktl W. The melatonin receptor subtype MT2 is present in the human cardiovascular system. // *J Pineal Res.* – 2003 Aug; 35(1):P. 40-4.
17. Fonseca C., Morais H., Mota T. et al. The diagnosis of heart failure in primary care: value of symptoms and signs. // *Eur J Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6.– P. 793-794.
18. Fuat A., Hungin A. P., Murphy J. J. et al. Barriers to accurate diagnosis and effective management of heart failure in primary care: qualitative study. // *BMJ.* – 2003. – Vol. 326. – P. 196.
19. Fuat A., Murphy J. J., Hungin A. P. et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract.* 2006May;56 (526):P. 327-333.
20. Funke-Kaiser, A.; Havulinna, A. S.; Zeller, T. et al. Predictive value of midregional pro-adrenomedullin compared to natriuretic peptides for incident

cardiovascular disease and heart failure in the population-based FINRISK 1997 cohort. *Ann. Med.* 2014, 46. P. 155-162.

21. Genade S. I., Genis A., Ytrehus K., Huisamen B., Lochner A. Melatonin receptor-mediated protection against myocardial ischaemia/reperfusion injury: role of its anti-adrenergic actions // *J Pineal Res.* 2008 Nov. 45(4):P. 449-58.

22. Gerdin M. J. Short-term exposure to melatonin differentially affects the functional sensitivity and trafficking of the hMT1 and hMT2 melatonin receptors / Gerdin M.J., Masana M.I., Ren D., Miller R.J. and Dubocovich M. L. // *J PharmacolExpTher.* – 2003. – No. 304. – P. 931-939.

23. Girotti L., Lago M., Ianovsky O., Elizari M. V., Dini A., Lloret S.P., Albornoz L.E., Cardinali D.P. Low urinary 6-sulfatoxymelatonin levels in patients with severe congestive heart failure // *Endocrine.* – 2003. – Vol. 22 – No. 3. – P. 245-248.

24. Grzegorz Dzida¹, Andrzej Prystupa¹, Patrycja Lachowska-Kotowska. Alteration in diurnal and nocturnal melatonin serum level in patients with chronic heart failure. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2013. –Vol. 20. – No 4. – P. 745–748.

25. Ho K. K., Anderson K. M., Kannel W. B., Grossman W., Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects // *Circulation.* – 1993. – Vol. 88. – P. 107-115.

26. Hobbs F.D.R., Korewicki J., Cleland J.G.F., Eastaugh J., Freemantle N. The diagnosis of heart failure in European primary care: The IMPROVEMENT Programme survey of perception and practice. // *Eur J Heart Fail.* – 2005. – Vol. 7 (5). – P. 768-779.

27. Jankowska E. A., Filippatos G. S., von Haehling S., et al. Identification of chronic heart failure patients with a high 12-month mortality risk using biomarkers including plasma C-terminal pro-endothelin-1. *PLoS ONE* 2011;6: P.145-06.

28. Kannel W. B., Belanger A. J. Epidemiology of heart failure // *Am Heart J.* – 1991. – Vol. 121. – P. 951-957.

29. Kelder J. C., Cowie M. R., McDonagh T. A. et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart.* 2011;97 (12):P. 959–963.

30. Kelder J. C., Cramer M. J., Verweij W. M. et al. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail.* 2011;17 (9):P. 729–734.

31. Maisel A., Mueller C., Adams K. Jr. et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10 (9):P. 824–839.

32. Maisel A., Xue Y., Shah K., et al. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circ Heart Fail* 2011;4:P. 613-20.
33. Morgenthaler N. G. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congest Heart Fail* 2010;16: P.37-44.
34. Nielsen O.W., Rasmussen V., Christensen N. J., Hansen J. F. Neuroendocrine testing in community patients with heart disease: plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts morbidity and mortality stronger than catecholamines and heart rate variability. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004;64 (7):P. 619-628.
35. Nishikimi T., Kuwahara K., Nakagawa Y. et al. Adrenomedullin in cardiovascular disease: a useful biomarker, its pathological roles and therapeutic application // *Curr Protein Pept Sci.* – 2013. – Vol. 14 (4). – P. 256-67.
36. Nishikimi T., Yoshihara F., Horinaka S. et al. Chronic administration of adrenomedullin attenuates transition from left ventricular hypertrophy to heart failure in rats // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1034-1041.
37. Porapakkham P., Porapakkham P., Zimmet H. et al. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *ArchIntern Med.* 2010;170 (6):P. 507-514.
38. Remes J., Miettinen H., Reunanen A. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. // *Eur Heart J.* – 1991. – Vol. 12(3). – P. 315-21.
39. Rechciński T., Trzos E., Wierzbowska-Drabik K., Krzemińska-Pakuła M., Kurpesa M. Melatonin for nondippers with coronary artery disease: assessment of blood pressure profile and heart rate variability // *Hypertens Res.* – 2010. – Vol. 33. – No. 1. – P. 56-61.
40. Rivera M., Cortes R., Portoles M. et al. Plasma concentration of big endothelin-1 and its relation with plasma NT-proBNP and ventricular function in heart failure patients // *Rev. Esp. Cardiology.* – 2005. – Vol. 158. – P. 241-243.
41. Russel J. Reiter and Dun X. Tan. Melatonin and cardiac pathophysiology // *Heart Metab.* - 2009. – Vol. 44. – P. 31–34.
42. Szokodi I., Tavi P., Foldes G. et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility // *Circ Res.* – 2002. – Vol. 91 (5). – P. 434-40.
43. Teerlink JR. The role of endothelin in the pathogenesis of heart failure. *CurrCardiol Rep* 2002;4:P. 206-12.
44. Thomas S., Rich M.W. Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in the elderly. // *Heart Fail. Clin.* – 2007. – Vol. 3(4). – P. 381-387.
45. Yamamoto K., Burnett J. C. Jr., Bermudez E. A. et al. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail.* 2000;6 (3):P. 194-200.

46. Yaprak M., Altun A., Vardar A., Aktoz M., Ciftci S &Ozbay G (2003) Decreased nocturnal synthesis of melatonin in patients with coronary artery disease. //Int J Cardiol 89.P. 103-107.
47. Zaphiriou A., Robb S., Murray-Thomas T. et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. Eur J Heart Fail. 2005;7 (4):P. 537-541.

Рецензенты:

Сайфутдинов Р. И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург;

Галин П. Ю., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург.