

Ремоделювання міокарда та жорсткість артерій залежно від рівня альдостерону в пацієнтів із хронічною хворобою нирок та артеріальною гіпертензією

О. В. Курята*^{A-F}, В. В. Семенов^{A-F}

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – визначити зв'язок між рівнем альдостерону в сироватці крові та ремоделюванням міокарда, змінами пружно-еластичних властивостей артерій у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) та артеріальною гіпертензією (АГ).

Матеріали та методи. Здійснили одномоментне дослідження 44 пацієнтів (14 чоловіків і 30 жінок віком 56,0 [52,0; 60,5] року) із ХХН та АГ, які приймали інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину у стабільній дозі протягом 3 або більше місяців. Вивчали рівень альдостерону сироватки крові, пружно-еластичні властивості артерій і виконували трансторакальну ехокардіографію за стандартною методикою. Жорсткість артерій визначали як швидкість поширення пульсової хвилі, котру обчислювали за формулою, що запропонована Товариством артеріальної жорсткості, та вимірювали за допомогою пристрою ВАТ41-2.

Результати. У 8 пацієнтів (18,2 %) встановили рівень альдостерону сироватки понад 90 пг/мл. Кількість жінок серед пацієнтів із нормальним рівнем альдостерону була вірогідно більшою ($p = 0,03$). У пацієнтів із підвищенням рівня альдостерону зареєстровано на 5 років більший середній вік і на 10 мл/хв меншу швидкість клубочкової фільтрації. Рівень альдостерону сироватки крові вірогідно корелював із показниками структурно-функціонального стану міокарда (кінцево-діастолічний і кінцево-систолический розміри лівого шлуночка (ЛШ), кінцево-діастолічний і кінцево-систолический об'єми ЛШ, маса міокарда (ММЛШ), індекс маси міокарда (ИММЛШ), товщина міжшлуночкової перетинки) у чоловіків і пацієнтів віком понад 55 років. У жінок виявили слабкий зворотний взаємозв'язок рівня альдостерону із систолическим і діастолічним артеріальним тиском.

Висновки. Встановили зв'язок між рівнем альдостерону сироватки крові понад 90 пг/мл у пацієнтів із ХХН та АГ із дилатацією порожнин лівого шлуночка та передсердь, а також з гіпертрофією лівого шлуночка (за показниками ММЛШ і ИММЛШ). Ця залежність мала більше статистичне значення для пацієнтів чоловічої статі та для пацієнтів віком понад 55 років. Зв'язок між рівнем альдостерону та жорсткістю артерій (індекс аугментації на плечовій артерії та аорті) виявили тільки в пацієнтів, які старші за 55 років.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, артеріальна гіпертензія, альдостерон, ремоделювання міокарда, жорсткість артерій.

Патологія. – 2019. – Т. 16, № 3(47). – С. 315–322

DOI: 10.14739/2310-1237.2019.3.188790

***E-mail:** gt1@dsma.dp.ua

Ремоделирование миокарда и жесткость артерий в зависимости от уровня альдостерона у пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией

А. В. Курята, В. В. Семенов

Цель работы – определить связь между уровнем альдостерона в сыворотке крови и ремоделированием миокарда и изменениями упруго-эластических свойств артерий у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. Проведено одномоментное исследование 44 пациентов (14 мужчин и 30 женщин в возрасте 56,0 [52,0; 60,5] лет) с ХБП и АГ, принимавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина в стабильной дозе в течение 3 или более месяцев. Проводили исследования уровня альдостерона сыворотки крови, упруго-эластических свойств артерий и трансторакальную эхокардиографию по стандартной методике. Жесткость артерий определяли как скорость распространения пульсовой волны, которую вычисляли по формуле, предложенной Обществом артериальной жесткости, и измеряли с помощью устройства ВАТ41-2.

Результаты. У 8 пациентов (18,2 %) в исследовании установлен уровень альдостерона сыворотки выше 90 пг/мл. Среди пациентов с нормальным уровнем альдостерона было достоверно больше женщин ($p = 0,03$). У пациентов с повышением уровня альдостерона зарегистрировано на 5 лет больший средний возраст и на 10 мл/мин меньшую скорость клубочковой фильтрации. Уровень альдостерона сыворотки крови достоверно коррелировал с показателями структурно-функционального состояния миокарда (конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого желудочка (ЛЖ), конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ, масса миокарда (ММЛЖ), индекс массы миокарда (ИММЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки) у мужчин и пациентов старше 55 лет. У женщин установлена слабая обратная корреляция уровня альдостерона с систолическим и диастолическим артериальным давлением.

Выводы. Установлена связь между уровнем альдостерона сыворотки крови выше 90 пг/мл у пациентов с ХБП и АГ с дилатацией полостей левого желудочка и предсердий, а также с гипертрофией левого желудочка (по показателям ММЛЖ и ИММЛЖ). Эта зависимость имела большую статистическую значимость для пациентов мужского пола и для пациентов в возрасте старше 55 лет. Связь между уровнем альдостерона и жесткостью артерий (индекс аугментации на плечевой артерии и аорте) установлена только у пациентов старше 55 лет.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, альдостерон, ремоделирование миокарда, жесткость артерий.

Патология. – 2019. – Т. 16, № 3(47). – С. 315–322

Key words:
chronic kidney
disease,
hypertension,
aldosterone,
myocardial
remodeling,
arterial stiffness.

Pathologia
2019; 16 (3), 315–322

Myocardial remodeling and arterial stiffness depending on aldosterone level in patients with chronic kidney disease and arterial hypertension

O. V. Kuryata, V. V. Semenov

The aim. To analyze the relationship between serum aldosterone levels and myocardial remodeling and changes in elastic properties of arteries in patients with chronic kidney disease (CKD) and hypertension (AH).

Materials and methods. A cross-sectional study of 44 patients (14 men and 30 women, aged 56.0 [52.0; 60.5] years) with CKD and AH who were treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers at a stable dose for at least of 3 months was performed. Serum aldosterone levels, elastic properties of the arteries, and transthoracic echocardiography using a standard method were performed. Arterial stiffness was defined as a pulse wave velocity, which was calculated using equation proposed by Arterial Stiffness Society and was measured using a device BAT41-2.

Results. In 8 patients (18.2 %) we detected serum aldosterone levels above 90 pg/ml. The proportion of female patients among patients with normal aldosterone levels was significantly higher ($P = 0.03$). Patients with elevated aldosterone levels had a 5-year higher median age and 10 ml/min lower glomerular filtration rate. Serum aldosterone levels correlated significantly with myocardial structural and functional parameters (left ventricle (LV) end-systolic and end-diastolic dimensions and volumes, LV myocardial mass and LV mass index, thickness of interventricular septum) in men and patients over 55 years of age. Women showed a weak correlation of aldosterone levels with systolic and diastolic blood pressure.

Conclusions. An association was found between serum aldosterone levels above 90 pg/ml in patients with CKD and hypertension with dilatation of left ventricular and atrial cavities, and with left ventricular hypertrophy (by LV mass and mass index). This association was stronger for males and for patients aged >55 years. A correlation between aldosterone level and arterial stiffness (augmentation index on the brachial artery and aorta) has only been found in patients over 55 years of age.

Пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) мають високий ризик смерті від серцево-судинної патології [1]. У майже 80 % випадків ХХН супроводжується артеріальною гіпертензією (АГ), зі збільшенням стадії ХХН досягнення цільового артеріального тиску стає більш проблематичним [2]. Навіть за умови успішного лікування ішемічної хвороби серця та АГ у пацієнтів із ХХН визначають високий ризик раптової серцевої смерті [3], цей ризик збільшується зі зниженням ниркової функції [1]. Інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (іАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) є препаратами вибору для лікування АГ при ХХН [4,5] і вірогідно впливають на ризику серцево-судинних ускладнень [6,7]. До 50 % пацієнтів, які приймають іАПФ, мають підвищений рівень альдостерону (меншою мірою це стосується БРА) [8]. Цей феномен отримав назву «вислизання альдостерону» [8]. У такому випадку на тлі стабільного центрального та периферичного артеріального тиску [8] альдостерон виявляє профібротичні та прозапальні властивості (негеномні ефекти альдостерону) [9], що погіршує клінічний прогноз пацієнтів переважно через ураження серцево-судинної системи [3].

Гіпертрофічне ремоделювання серця виявляють у більшості пацієнтів із ХХН [10], його вважають компенсаторною реакцією [11], наявність якої, однак, удвічі підвищує ризик раптової серцевої смерті [3]. Розвиток гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) може бути пов'язаний із переважанням об'ємом, підвищеним рівнем запалення та іншими факторами, що супроводжують зниження ниркової функції [12]. Жорсткість артерій перебуває в щільному функціональному взаємозв'язку з лівим шлуночком і може впливати на тип розвитку серцевої недостатності. Водночас жорсткість артерій є перспективним фактором ризику серцево-судинних захворювань [13,14]. У численних дослідженнях показано асоціацію альдостерону з міокардальним фіброзом, ендотеліальною дисфункцією, протромботичною активністю крові, ризиком розвитку АГ [9,15,16]. У

клінічних дослідженнях застосування антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) призводило до зворотних змін у міокарді та артеріальній стінці [17–19]. Дослідження асоціації рівня альдостерону зі змінами серцево-судинної системи в умовах попереднього застосування іАПФ або БРА є нечисленними [20]. Результати дослідження RALES [21], у якому ступінь зниження летальності на тлі застосування спіронолактону зумовив дострокове припинення дослідження, та досліджень ASPIRANT-EXT [22] і PATHWAY-2 [23], у яких продемонстровано пріоритет спіронолактону під час лікування резистентної АГ, додають важливості вивченню ефектів альдостерону у пацієнтів різних клінічних груп.

Переважаючі органи серцево-судинної системи серед мішеней альдостерону [9] вплинуло на вибір ехокардіографії та вимірювання жорсткості артерій для дослідження впливу рівня альдостерону сироватки.

Мета роботи

Визначити зв'язок між рівнем альдостерону у сироватці крові та ступенем ремоделювання міокарда та змінами пружно-еластичних властивостей артерій у пацієнтів із ХХН та АГ.

Матеріали і методи дослідження

На базі КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова» здійснили одномоментне дослідження 44 пацієнтів (14 чоловіків і 30 жінок) із ХХН та АГ. Критерії залучення в дослідження: ХХН 1–3а стадії (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) ≥ 45 мл/хв) [24], АГ I–II ступеня, приймання іАПФ або БРА у стабільній дозі протягом 3 або більше місяців. Критерії виключення з дослідження: ХХН стадії 3б і вище (ШКФ < 45 мл/хв), нефротичний синдром (протеїнурія $> 3,5$ г/добу), гіперкаліємія ($> 5,5$ ммоль/л),

гіпокаліємія (<3,0 ммоль/л), інфаркт міокарда або інсульт в анамнезі, порушення ритму серця, що потребують медикаментозної корекції, цукровий діабет 1 або 2 типу, що потребує призначення інсулінотерапії, порушення функції щитоподібної залози, наявність доброякісних чи злоякісних новоутворень, уроджені захворювання нирок (полікістоз, аномалії розвитку).

Діагноз АГ базувався на рекомендаціях Європейського товариства кардіологів 2013 р. щодо ведення пацієнтів з АГ [6]. Діагноз ХХН встановлювали на підставі рекомендацій KDIGO 2012 р. [24]. 13 пацієнтам (29,5 %) призначили іАПФ, 31 пацієнту (70,5 %) – БРА у складі комбінованої антигіпертензивної терапії. Усім пацієнтам терапія призначена згідно з Європейськими та локальними стандартами [6,24,25].

ШКФ визначали за допомогою формули СКД-ЕРІ [24]. Креатинін крові визначали за стандартною методикою. Трансторакальну ехокардіографію виконали за стандартною методикою на апараті Vivid 7 PRO, General Electric Medical System.

Дослідження рівня альдостерону сироватки крові здійснили, використовуючи реактив Diagnostics Biochem Canada Aldosterone Elisa Kit, CAN-ALD-450. Кров для дослідження альдостерону сироватки брали натще після перебування пацієнта в сидячому положенні протягом 15 хвилин. негайно після взяття кров центрифугували при кімнатній температурі на швидкості 2000 обертів за хвилину протягом 15 хвилин. Сироватку зберігали при температурі -20 °С. Підвищення рівня альдостерону визначали при рівні альдостерону сироватки 90 пг/мл і більше [26]. Дослідження виконали за допомогою автоматизованого аналізатора мікропланшетів ELx808 (BIO-TEK® INSTRUMENTS, INC., Highland Park, P.O. Box 998, Winooski, Vermont 05404-0998 USA).

Жорсткість артерій визначали як швидкість поширення пульсової хвилі, котру обчислювали за формулою, що запропонована Товариством артеріальної жорсткості [27] (розрахована), та вимірювали за допомогою пристрою VAW41-2 (каротидно-феморальна) [28].

Опрацювання, аналіз даних здійснювали за допомогою пакетів програм Libre Office та R [29–31]. Понад 50 % даних мали відмінний від нормального тип

розподілу за тестом Шапіро–Уїлка, тому під час аналізу використали методи непараметричної статистики, дані описували як медіану та 25 і 75 квартилі. Порівнюючи кількісні показники, використовували тест Манна–Уїтні; порівнюючи якісні показники, використовували тест Хі-квадрат (χ^2) Пірсона. Кореляційний аналіз виконали за допомогою непараметричного коефіцієнта кореляції Спірмена (ρ). Лінії тренду на діаграмах відповідають лінії лінійної регресії. Критичний рівень p при перевірці статистичних гіпотез взято <0,05.

Дослідження здійснили відповідно принципів Гельсінської Декларації, схвалене етичними комісіями ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова». Усі пацієнти дали інформовану письмову згоду на збір та обробку інформації.

Результати

У 8 із 44 пацієнтів (18,2 %) в дослідженні виявлено рівень альдостерону сироватки понад 90 пг/мл (табл. 1). Серед пацієнтів із нормальним рівнем альдостерону було вірогідно більше жінок ($p = 0,03$). У пацієнтів із підвищенням рівня альдостерону зареєстровано на 5 років вищий середній вік і на 10 мл/хв нижчу ШКФ.

Встановили статистично вірогідно ($p < 0,05$) вищі середні показники СТЛА, кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка (КДР ЛШ), кінцево-систолічного розміру ЛШ (КСР ЛШ), маси міокарда ЛШ (ММЛШ), а також більший розмір лівого передсердя та більшу площу правого передсердя у пацієнтів з альдостероном сироватки понад 90 пг/мл (табл. 2). Встановили тенденцію ($p < 0,10$) до відмінності індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) і товщини міжшлуночкової перетинки (ТМШП) між групами за рівнем альдостерону сироватки крові, що не набула статистичної вірогідності. За жодним із показників пружно-еластичних властивостей артерій значущі відмінності не виявили.

Кореляційний аналіз із залученням усіх пацієнтів у дослідженні не виявив взаємозв'язки рівня альдостерону сироватки з проаналізованими показниками. Після розподілу пацієнтів за рівнем альдостерону встановили сильний позитивний зв'язок рівня аль-

Таблиця 1. Порівняння клінічних характеристик пацієнтів із нормальним і високим рівнем альдостерону сироватки крові

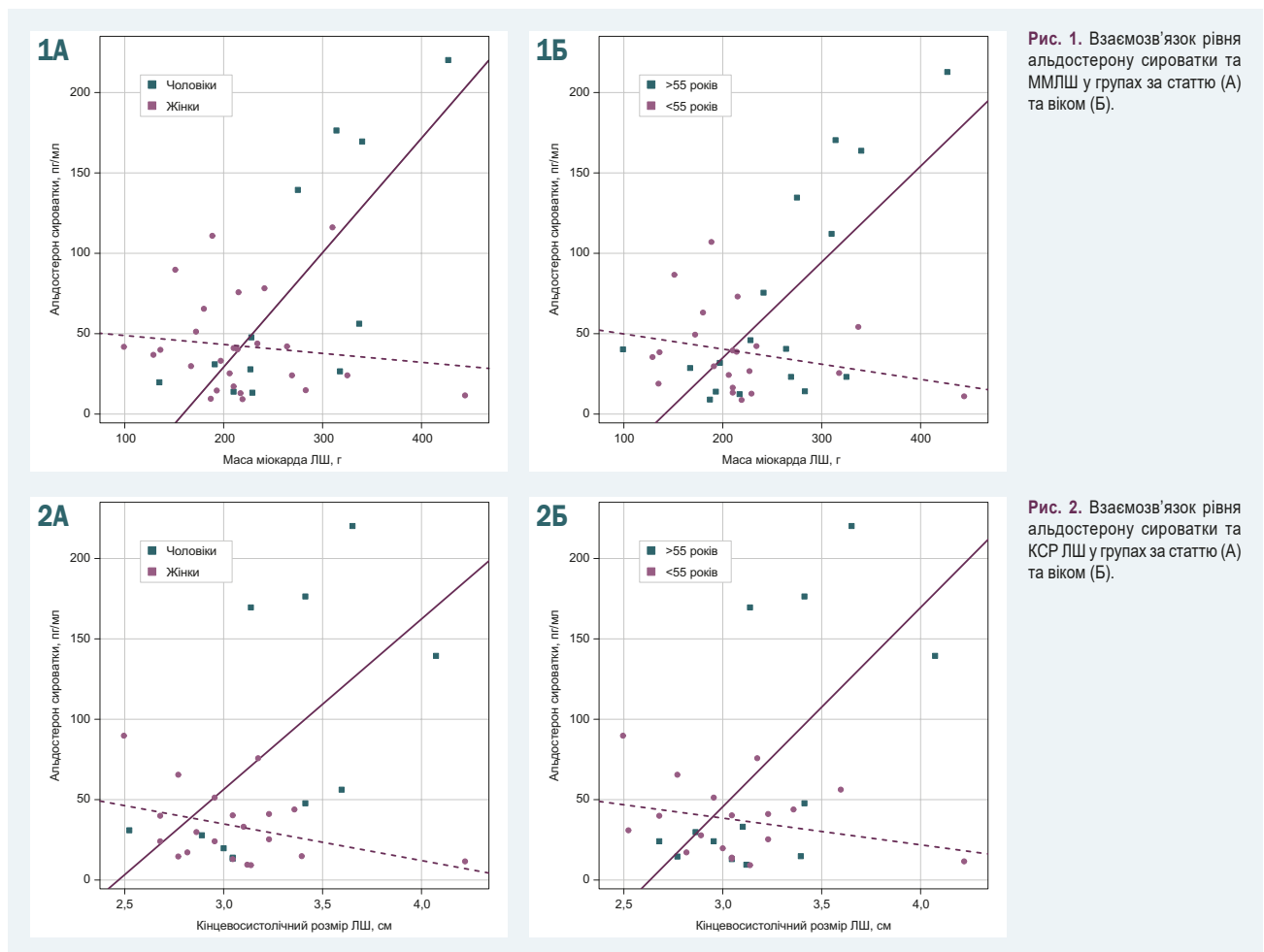
Параметр, одиниці вимірювання	Усі пацієнти (n = 44)	Альдостерон сироватки <90 пг/мл (n = 36)	Альдостерон сироватки ≥90 пг/мл (n = 8)	p
Жінки, n (%)	30 (68,2)	27 (75,0)	3 (37,5)	0,03
Цукровий діабет, n (%)	10 (22,7)	9 (25,0)	1 (12,5)	0,44
Вік, роки	56,0 [52,0; 60,5]	55,0 [50,0; 59,2]	60,0 [56,5; 62,5]	0,09
ІМТ, кг/м ²	32,0 [27,5; 34,5]	31,2 [26,3; 34,2]	34,4 [30,9; 42,0]	0,12
САТ, мм рт. ст.	140,0 [130,0; 150,0]	140,0 [130,0; 150,0]	140,0 [135,0; 162,5]	0,61
ДАТ, мм рт. ст.	90,0 [80,0; 100,0]	90,0 [80,0; 100,0]	90,0 [87,5; 100,0]	0,38
Гемоглобін, г/л	143,0 [133,5; 149,0]	143,0 [135,5; 148,5]	148,0 [133,0; 151,5]	0,77
ШКФ, мл/хв	75,8 [66,9; 85,1]	77,7 [68,0; 87,0]	67,8 [65,1; 75,4]	0,06
Глюкоза сироватки, ммоль/л	5,4 [4,9; 6,2]	5,4 [4,9; 6,2]	5,2 [5,0; 6,7]	0,82
Загальний холестерин, ммоль/л	5,5 [4,4; 6,2]	5,5 [4,9; 6,1]	4,3 [3,9; 6,1]	0,52
Сечова кислота, ммоль/л	354,0 [281,0; 421,0]	339,0 [275,0; 427,0]	380,0 [318,0; 407,0]	0,83
Протеїнурія, n (%)	27 (62,7)	21 (58,3)	6 (85,7)	0,17
Добова протеїнурія, мг/добу	0 [0; 115]	0 [0; 110]	37,5 [0; 333]	0,66

ІМТ: індекс маси тіла; САТ: систолічний артеріальний тиск; ДАТ: діастолічний артеріальний тиск; ШКФ: швидкість клубочкової фільтрації.

Таблиця 2. Показники структурно-функціонального стану міокарда та жорсткість артерій залежно від рівня альдостерону сироватки

Параметр, одиниці вимірювання	Альдостерон сироватки <90 пг/мл (n = 36)	Альдостерон сироватки ≥90 пг/мл (n = 8)	p
СТЛА, мм рт. ст.	23,0 [19,5; 25,4]	32,5 [29,8; 34,5]	0,001
КДР ЛШ, см	4,7 [4,5; 4,9]	5,6 [5,0; 6,1]	0,05
КСР ЛШ, см	3,1 [2,9; 3,3]	3,6 [3,4; 3,9]	0,02
КДО ЛШ, мл	100,0 [92,0; 112,0]	153,5 [110,5; 189,8]	0,15
КСО ЛШ, мл	37,0 [32,5; 44,0]	54,5 [48,5; 63,2]	0,02
УО, мл	63,0 [57,5; 74,5]	80,5 [63,2; 106,0]	0,17
ФВ, %	64,0 [59,5; 66,5]	60,0 [56,5; 63,5]	0,15
ММЛШ, г	212,0 [185,2; 235,8]	312,0 [283,8; 333,5]	0,02
ІММЛШ, г/м ²	111,0 [95,2; 124,8]	140,0 [136,8; 149,2]	0,06
ІВТС ЛШ, мм	0,5 [0,4; 0,5]	0,5 [0,4; 0,6]	0,86
ТМШП, см	1,2 [1,1; 1,3]	1,5 [1,3; 1,6]	0,09
Ліве передсердя (розмір), см	3,8 [3,5; 4,0]	4,2 [3,8; 4,6]	0,001
Праве передсердя (площа), см ²	14,1 [12,6; 15,4]	22,9 [22,2; 23,6]	0,002
кфШППХ, м/с	9,1 [8,6; 9,8]	9,2 [8,8; 10,1]	0,62
рШППХ, м/с	8,7 [7,8; 10,9]	9,1 [8,3; 13,1]	0,46

СТЛА: середній тиск в легеневій артерії; **КДР ЛШ:** кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка; **КСР ЛШ:** кінцево-систолический розмір лівого шлуночка; **КДО ЛШ:** кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка; **КСО ЛШ:** кінцево-систолический об'єм лівого шлуночка; **УО:** ударний об'єм; **ФВ:** фракція викиду; **ММЛШ:** маса міокарда лівого шлуночка; **ІММЛШ:** індекс маси міокарда лівого шлуночка; **ІВТС ЛШ:** індекс відносної товщини стінки лівого шлуночка; **ТМШП:** товщина міжшлуночкової перетинки; **кфШППВ:** каротидно-феморальна швидкість поширення пульсової хвилі; **рШППХ:** розрахована швидкість поширення пульсової хвилі.



достерону сироватки з ММЛШ ($\rho = +0,89$; $p < 0,05$) та з ІММЛШ ($\rho = +0,83$; $p < 0,05$) у групі пацієнтів із підвищенням альдостерону сироватки крові.

Беручи до уваги статистично значущу відмінність між групами за розподілом за статтю та суттєву різницю за віком, виконали кореляційний аналіз рівня альдо-

стерону з показниками, які досліджували, після стратифікації пацієнтів за статтю та медіаною віку (55 років).

У групі чоловіків виявили середньої сили взаємозв'язок між рівнем альдостерону та КДР ЛШ ($\rho = +0,55$; $p = 0,08$), КСР ЛШ ($\rho = +0,68$; $p < 0,05$), КДО ЛШ ($\rho = +0,57$; $p = 0,06$), КСО ЛШ ($\rho = +0,67$; $p < 0,05$), ММЛШ

($\rho = +0,67$; $p < 0,05$), ІММЛШ ($\rho = +0,57$; $p = 0,06$), ТМШП ($\rho = +0,65$; $p < 0,05$). У групі жінок виявили слабкий зворотний взаємозв'язок рівня альдостерону з систолічним ($\rho = -0,34$; $p = 0,06$) і діастолічним ($\rho = -0,37$; $p < 0,05$) артеріальним тиском (АТ). Серед пацієнтів віком понад 55 років рівень альдостерону корелював із КСРЛШ ($\rho = +0,62$; $p < 0,05$), КСО ЛШ ($\rho = +0,64$; $p < 0,05$), ММЛШ ($\rho = +0,58$; $p < 0,05$), ІММЛШ ($\rho = +0,47$; $p = 0,06$), індексом аугментації на плечовій артерії ($\rho = -0,42$; $p = 0,07$) та аорті ($\rho = -0,42$; $p = 0,07$). У групі пацієнтів віком менше ніж 55 років статистично значущих кореляційних зв'язків не було. На *рис. 1* і *рис. 2* наведений взаємозв'язок між рівнем альдостерону сироватки і ММЛШ і КСО ЛШ у групах за статтю та віком.

Обговорення

Перший результат роботи – виявлення високого відсотка (18,2 %) пацієнтів із підвищенням альдостерону сироватки на тлі приймання іАПФ/БРА, що може бути пов'язане з феноменом «вислизання альдостерону» (*табл. 1*). У пацієнтів із високим і нормальним альдостероном системний АТ, що суттєво впливає на ремоделювання серця [32], відрізнявся несуттєво.

Другий результат дослідження – встановлення асоціації між рівнем альдостерону та показниками структурно-функціонального стану міокарда (*табл. 2*). Усі пацієнти, залучені у дослідження, отримували іАПФ або БРА у складі антигіпертензивної терапії, хоча середній АТ в обох групах був вищим від оптимального ($\geq 140/90$ мм рт. ст.). Частота досягнення цільового рівня АТ $< 140/90$ мм рт. ст. у групах із нормальним і високим альдостероном значущо не відрізнялася (11 (30,5 %) і 3 (37,5 %), $p = 0,91$). Більша товщина стінок і розміри камер серця у групі з високим альдостероном сироватки можуть вказувати на суттєвий вплив альдостерону на ремоделювання серця та доцільність застосування АМР у цій групі пацієнтів. Вираженіші зміни структурно-функціонального стану міокарда в пацієнтів із підвищенням рівня альдостерону сироватки при схожих показниках системного АТ (*табл. 1*) підтверджують цю тезу.

Виявили різноспрямований взаємозв'язок між підвищенням альдостерону сироватки крові та жорсткістю артерій. У всій вибірці пацієнтів не було суттєвих відмінностей за жорсткістю артерій при нормальному й високому альдостероні сироватки крові. Кореляція між рівнем альдостерону та індексом аугментації на плечовій артерії та аорті у групі пацієнтів віком понад 55 років збігається з результатами дослідження PARAMETER [33], в якому застосування АМР призвело до зменшення жорсткості артерій у старших за 60 років пацієнтів. Накопичено дані про позитивний вплив іАПФ/БРА на рівень протеїнуриї та ендотеліальну функцію при ХХН [34]. У численних дослідженнях виявили вірогідний вплив альдостерону на жорсткість артерій та ендотеліальну функцію [15, 16, 35], але в усіх цих дослідженнях брали участь пацієнти з загальної популяції. Наявність у пацієнтів із ХХН додаткових факторів ризику серцево-судинних подій (перевантаження рідиною, вищий рівень запалення, порушення іонного балансу) може «маскувати» ефекти альдосте-

рону на судинну стінку [12]. Отримані дані збігаються з результатами дослідження за участю 19 пацієнтів із контрольованим АТ, котрі приймали іАПФ/БРА, в якому «вислизання» альдостерону також не асоціювалося зі змінами центральної гемодинаміки [20].

Вивчення причин судинного ремоделювання складне, і результати досліджень з цієї теми не повністю узгоджуються. Системний артеріальний тиск вважають значущим фактором збільшення жорсткості артерій [36], ця залежність покладена в основу формули для її розрахунку [27]. Однак в оглядовій статті D. R. Jacobs et al. викладена думка про суперечливі результати дослідження Chen et al., обговорено можливість первинних змін стінки артерій [36,37]. У дослідженні MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) товщина комплексу інтима-медіа сонних артерій була потужним предиктором розвитку АГ [38]. Негативна кореляція рівня альдостерону з систолічним, діастолічним АТ і відсутність інших закономірностей у групі жінок вказують на відмінності перебігу ремоделювання серця залежно від статі. Гендерні відмінності ремоделювання серцево-судинної системи можна пояснити протективним впливом жіночих статевих гормонів [39]. При медіані віку жінок у нашому дослідженні 56 [52; 60] років імовірно, що в більшості пацієнток менопауза вже настала. Це дає можливість пояснити відсутність різниці за жорсткістю артерій між групами та відзначити зв'язок наших результатів із роботою T. Continho et al., які спостерігали більшу жорсткість артерій у жінок, ніж у чоловіків [40].

Ремоделювання камер і стінок серця передуює розвитку серцевої недостатності, ризик розвитку якої для пацієнтів із ХХН утричі вищий, ніж для загальної популяції [11]. ММЛШ є предиктором серцево-судинних подій, особливо для пацієнтів старшої вікової групи (понад 65 років) [41]. Наявність безсимптомної гіпертрофії міокарда, згідно з рекомендаціями Американської колегії кардіологів, класифікують як стадію В серцевої недостатності, що потребує призначення іАПФ/БРА для профілактики маніфестної серцевої недостатності [42]. Серцева недостатність складно піддається лікуванню, але можливо сповільнити її розвиток через зменшення гіпертрофії міокарда [42]. Призначення АМР є перспективним для поліпшення діастолічної функції, але їхнє застосування в пацієнтів зі зниженою нирковою функцією обмежене [42]. Визначення рівня альдостерону перед ініціацією терапії допоможе визначити пацієнтів, для яких користь від терапії переважить потенційний ризик побічних ефектів (передусім гіперкаліємії) [6].

Висновки

1. Виявлено зв'язок між рівнем альдостерону сироватки крові понад 90 пг/мл у пацієнтів із ХХН та АГ із дилатацією порожнин лівого шлуночка та передсердь, а також із гіпертрофією лівого шлуночка. Ця залежність мала більше статистичне значення для пацієнтів чоловічої статі та для пацієнтів віком понад 55 років.
2. Зв'язок між рівнем альдостерону та жорсткістю артерій (індекс аугментації на плечовій артерії та аорті) виявили тільки в пацієнтів віком понад 55 років.

Обмеження дослідження

1. Переважання чоловіків у групі пацієнтів віком понад 55 років могло вплинути на результати дослідження через відмінність нормативних показників порожнин і стінок серця в чоловіків і жінок [43]. Старший вік чоловіків разом із більш раннім дебютом АГ у них [6] могли зумовити довший термін перебігу АГ і розвиток ремоделювання серця з гемодинамічних причин.

2. Не досліджували ренін крові, що не дало змогу визначити генез підвищення альдостерону.

3. Не досліджували альдостерон крові перед початком антигіпертензивної терапії, тому неможливо пояснити підвищення його рівня в частини пацієнтів феноменом «вислизання».

Перспективи подальших досліджень. Необхідні додаткові дослідження ефектів препаратів для контролю калію крові для пацієнтів із ХХН, що отримують АМР (визначення інтенсивності лікування, необхідності корекції дози залежно від рівня калію та функції нирок, цільових категорій пацієнтів, що потребують призначення цих препаратів). Перспективними шляхами корекції та профілактики гіперкаліємії є застосування препаратів, що посилюють виведення калію через шлунково-кишковий тракт (калієві біндери) або використання нових препаратів із класу АМР, як-от фінеренон [44].

Подяка

Автори висловлюють вдячність ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» за фінансову допомогу під час закупівлі реактиву для визначення рівня альдостерону сироватки крові та проведення дослідження.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 26.09.2019

Після доопрацювання / Revised: 28.10.2019

Прийнято до друку / Accepted: 04.11.2019

Відомості про авторів

Курята О. В., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини 2 і фізіотерії, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

ORCID ID: 0000-0001-7642-0077

Семенов В. В., аспірант каф. внутрішньої медицини 2 і фізіотерії, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

ORCID ID: 0000-0003-3363-0159

Сведения об авторах:

Курята А. В., д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины 2 и физиотерии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Семенов В. В., аспирант каф. внутренней медицины 2 и физиотерии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Information about authors:

Kuryata O. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine 2 and Phthiology, SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro. Semenov V. V., PhD student of the Department of Internal Medicine 2 and Phthiology, SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.

Список літератури

- [1] Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function / S. Thompson, M. James, N. Wiebe et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015. Vol. 26, Iss. 10. P. 2504-2511. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014070714>
- [2] Judd E., Calhoun D. A. Management of Hypertension in CKD: Beyond the Guidelines. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2015. Vol. 22, Iss. 2. P. 116-122. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2014.12.001>
- [3] Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment / L. Di Lullo, A. Gorini, D. Russo et al. *Cardiorenal Medicine*. 2015. Vol. 5, Iss. 4. P. 254-266. <https://doi.org/10.1159/000435838>
- [4] Carey R. M., Whelton P. K., Wri A. A. H. G. Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. *Annals of Internal Medicine*. 2018. Vol. 168, Iss. 5. 351. <https://doi.org/10.7326/m17-3203>
- [5] Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) blood pressure work group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease / G. J. Becker, D. C. Wheeler, D. De Zeeuw et al. *Kidney International Supplements*. 2012. Vol. 2, Iss. 5. P. 337-414. doi:10.1038/kisup.2012.46
- [6] 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34, Iss. 28. P. 2159-2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh1151>
- [7] 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37, Iss. 29. P. 2315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- [8] Narayan H., Webb D. J., Webb, D. J. New Evidence Supporting the Use of Mineralocorticoid Receptor Blockers in Drug-Resistant Hypertension. *Current Hypertension Report*. 2016. Vol. 18, Iss. 5. P. 34. <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0643-8>
- [9] Latest aspects of aldosterone actions on the heart muscle / A. A. Kritis, C. P. Gouta, E. I. Liaretidou, K. I. Kallaras. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2016. Vol. 67, Iss. 1. P. 21-30.
- [10] Kidney disease measures and left ventricular structure and function: The atherosclerosis risk in communities study / K. Matsushita, L. Kwak, Y. Sang et al. *Journal of the American Heart Association*. 2017. Vol. 6, Iss. 9 <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006259>
- [11] Segall L., Nistor I., Covic A. Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Integrative Review. *BioMed Research International*. 2014. Vol. 2014. P. 1-21. <https://doi.org/10.1155/2014/937398>
- [12] Tsuruya K., Eriguchi M. Cardiorenal syndrome in chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2015. Vol. 24, Iss. 2. P. 154-162. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000099>
- [13] Greve S. V., Laurent S., Olsen, M. H. Estimated Pulse Wave Velocity Calculated from Age and Mean Arterial Blood Pressure. *Pulse*. 2016. Vol. 4, Iss. 4. P. 175-179. <https://doi.org/10.1159/000453073>
- [14] 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. Vol. 55, Iss. 13. P. 1318-1327. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061>
- [15] Plasma Aldosterone Concentration Is Positively Associated With Pulse Pressure in Patients With Primary Hypertension / X. G. Yao, N. F. Li, Y. J. Zhang et al. *Medicine*. 2015. Vol. 94, Iss. 10. P. e614. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000000614>
- [16] Role of Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor in Cardiovascular Aging / S. Gorini, S. K. Kim, M. Infante et al. *Frontiers in Endocrinology*. 2019. Vol. 10. P. 584. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00584>
- [17] Effect of Spironolactone on Exercise Tolerance and Arterial Function in Older Adults with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / B. Upadhyay, W. G. Hundley, P. H. Brubaker et al. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017. Vol. 65, Iss. 11. P. 2374-2382. <https://doi.org/10.1111/jgs.14940>
- [18] Low dose-eplerenone treatment decreases aortic stiffness in patients with resistant hypertension / T. Kalizki, B. M. W. Schmidt, U. Raff et al. *Journal of Clinical Hypertension*. 2017. Vol. 19, Iss. 7. P. 669-676. <https://doi.org/10.1111/jch.12986>
- [19] Effect of eplerenone on the severity of obstructive sleep apnea and arterial stiffness in patients with resistant arterial hypertension / B. Krasinska, A. Miazga, S. Cofta et al. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej-Polish Archives of Internal Medicine*. 2016. Vol. 126, Iss. 5. P. 330-339. <https://doi.org/10.20452/pamw.3410>
- [20] Beenken A., Bomback A. S. Aldosterone breakthrough does not alter central hemodynamics. *JRAAS – Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 2017. Vol. 18, Iss. 4. P. 1-5. doi:10.1177/1470320317735002

- [21] The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure / B. Pitt, F. Zannad, W. J. Remme et al. *New England Journal of Medicine*. 1999. Vol. 341, Iss. 10. P. 709-717. <https://doi.org/10.1056/nejm199909023411001>
- [22] Effect of Spironolactone in Resistant Arterial Hypertension A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (ASPIRANT-EXT) / J. Vaclavik, R. Sedlak, J. Jarkovsky et al. *Medicine*. 2014. Vol. 93, Iss. 27. P. e162. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000000162>
- [23] Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial / B. Williams, T. M MacDonald, S. Morant et al. *Lancet*. 2015. Vol. 386, Iss. 10008. P. 2059-2068. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00257-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00257-3)
- [24] KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / G. Eknoyan, N. Lameire, K. Echarid et al. *Kidney International Supplements*. 2013. Vol. 3, Iss. 1. P. 1-150. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.76>
- [25] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0384282-12?lang=uk>
- [26] Мостовой Ю. М., Сідоров А. А. Аналізи: Нормативні показники, трактування змін: довідник для лікарів-терапевтів та сімейних лікарів. Київ, 2016. 108 с.
- [27] Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values' / F. U. S. Mattace-Raso, A. Hofman, G. C. Verwoert et al. *European Heart Journal*. 2010. Vol. 31, Iss. 19. P. 2338-2350. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq165>
- [28] Вимірювач артеріального тиску ВАТ41-2: посібник з експлуатації. URL: <https://www.google.com.ua/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi6pbXz5avmAhXAwcQBHaUoB5sQFjABegQIAxAK&url=http%3A%2F%2Fwww.ics-tech.kiev.ua%2Fdownload%2Fvat41-2.pdf&usq=AovVaw2wnrwsCSMk9VAK2hDYFour>
- [29] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing / R Foundation for Statistical Computing. Vienna, 2019. URL: <http://www.R-project.org/>
- [30] Sarkar D. Lattice: Multivariate Data Visualization with R. New York : Springer, 2008. URL: <http://mdvr.r-forge.r-project.org>
- [31] Firke S. Janitor: Simple Tools for Examining and Cleaning Dirty Data. 2018. URL: <https://cran.r-project.org/package=janitor>
- [32] Tomek J., Bub G. Hypertension-induced remodeling: on the interactions of cardiac risk factors. *Journal of Physiology-London*. 2017. Vol. 595, Iss. 12. P. 4027-4036. <https://doi.org/10.1113/jp273043>
- [33] Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Olmesartan on Central Hemodynamics in the Elderly With Systolic Hypertension The PARAMETER Study / B. Williams, J. R. Cockcroft, K. Kario et al. *Hypertension*. 2017. Vol. 69, Iss. 3. P. 411. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.08556>
- [34] Курята О. В., Гармш І. П. Рівень протеїнуриї та стан ендотеліальної функції судин у хворих на хронічну хворобу нирок у поєднанні із субклінічним гіпотиреозом під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії. *Медичні перспективи*. 2018. Т. 23, № 2. С. 19-24. [https://doi.org/10.2664/12307-0404.2018.2\(part1\).129510](https://doi.org/10.2664/12307-0404.2018.2(part1).129510)
- [35] Multimarker Approach to Evaluate Correlates of Vascular Stiffness The Framingham Heart Study / W. Lieb, M. G. Larson, E. J. Benjamin et al. *Circulation*. 2009. Vol. 119, Iss. 1. P. 37-43. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.816108>
- [36] Temporal Relationship Between Elevated Blood Pressure and Arterial Stiffening Among Middle-Aged Black and White Adults / W. Chen, S. X. Li, C. Fernandez et al. *American Journal of Epidemiology*. 2016. Vol. 183, Iss. 7. P. 599-608. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv274>
- [37] Jacobs D. R., Duprez D. A., Shimbo D. Invited Commentary: Hypertension and Arterial Stiffness—Origins Remain a Dilemma. *American Journal of Epidemiology*. 2016. Vol. 183, Iss. 7. P. 609-612. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv276>
- [38] Structural and Functional Vascular Alterations and Incident Hypertension in Normotensive Adults / C. A. Peralta, K. L. Adeney, M. G. Shlipak et al. *American Journal of Epidemiology*. 2010. Vol. 171, Iss. 1. P. 63-71. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp319>
- [39] Moss M. E., Carvajal B., Jaffe I. Z. The endothelial mineralocorticoid receptor: Contributions to sex differences in cardiovascular disease. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019. Vol. 203. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.06.009>
- [40] Sex Differences in Arterial Stiffness and Ventricular-Arterial Interactions / T. Coutinho, B. A. Borlaug, P. A. Pellikka et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Vol. 61, Iss. 1. P. 96-103. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.997>
- [41] Left Ventricular Mass as a Predictor of Cardiovascular Disease Events in Elderly Subjects With Metabolic Syndrome and Diabetes / K. Hoang, B. Lee, J. Gardin et al. *Circulation*. 2009. Vol. 120, Iss. 18. P. S544-S545.
- [42] 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. Vol. 70, Iss. 6. P. 776. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.025>
- [43] Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study / S. Kou, L. Caballero, R. Dulgheru et al. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2014. Vol. 15, Iss. 6. P. 680-690. <https://doi.org/10.1093/ehjci/et284>
- [44] Zannad F., Ferreira J. P., Pitt B. Potassium binders for the prevention of hyperkalaemia in heart failure patients: implementation issues and future developments. *European Heart Journal Supplements*. 2019. Vol. 21(A). P. A55-A60. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suy034>

References

- [1] Thompson, S., James, M., Wiebe, N., Hemmelgarn, B., Manns, B., Klarenbach, S., & Tonelli, M. (2015). Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(10), 2504-2511. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014070714>
- [2] Judd, E., & Calhoun, D. A. (2015). Management of Hypertension in CKD: Beyond the Guidelines. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 22(2), 116-122. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2014.12.001>
- [3] Di Lullo, L., Gorini, A., Russo, D., Santoboni, A., & Ronco, C. (2015). Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients : From Pathophysiology to Treatment. *Cardiorenal Medicine*, 5, 254-266. <https://doi.org/10.1159/000435838>
- [4] Carey, R. M., Whelton, P. K., & Wri, A. A. H. G. (2018). Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. *Annals of Internal Medicine*, 168(5), 351-+. <https://doi.org/10.7326/m17-3203>
- [5] Becker, G. J., Wheeler, D. C., De Zeeuw, D., Fujita, T., Furth, S. L., Holdaas, H., ... Zoccali, C. (2012). Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) blood pressure work group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*, 2(5), 337-414. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.46>
- [6] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Bohm, M., & Task Force, M. (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 34(28), 2159-2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz151>
- [7] Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., & Verschuren, W. M. M. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 37(29), 2315-+. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- [8] Narayan, H., & Webb, D. J. (2016). New Evidence Supporting the Use of Mineralocorticoid Receptor Blockers in Drug-Resistant Hypertension. *Current Hypertension Reports*, 18(5), Article 34. <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0643-8>
- [9] Kritis, A. A., Gouta, C. P., Liaretidou, E. I., & Kallaras, K. I. (2016). Latest aspects of aldosterone actions on the heart muscle. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 67(1), 21-30.
- [10] Matsushita, K., Kwak, L., Sang, Y., Ballew, S. H., Skali, H., Shah, A. M., ... Solomon, S. (2017). Kidney disease measures and left ventricular structure and function: The atherosclerosis risk in communities study. *Journal of the American Heart Association*, 6(9) <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006259>
- [11] Segall, L., Nistor, I., & Covic, A. (2014). Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Integrative Review. *BioMed Research International*, 2014, 1-21. <https://doi.org/10.1155/2014/937398>
- [12] Tsuruya, K., & Eriguchi, M. (2015). Cardiorenal syndrome in chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 24(2), 154-162. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000099>
- [13] Greve, S. V., Laurent, S., & Olsen, M. H. (2016). Estimated Pulse Wave Velocity Calculated from Age and Mean Arterial Blood Pressure. *Pulse*, 4(4), 175-179. <https://doi.org/10.1159/000453073>
- [14] Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K., & Stefanadis, C. (2010). Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(13), 1318-1327. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061>
- [15] Yao, X. G., Li, N. F., Zhang, Y. J., Zhang, J. H., Abulikh, S., Zhang, D. L., ... Kong, J. Q. (2015). Plasma Aldosterone Concentration Is Positively Associated With Pulse Pressure in Patients With Primary Hypertension. *Medicine*, 94(10), Article e614. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000000614>
- [16] Gorini, S., Kim, S. K., Infante, M., Mammi, C., La Vignera, S., Fabbri, A., ... Caprio, M. (2019). Role of Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor in Cardiovascular Aging. *Frontiers in Endocrinology*, 10, Article 584. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00584>

- [17] Upadhyay, B., Hundley, W. G., Brubaker, P. H., Morgan, T. M., Stewart, K. P., & Kitzman, D. W. (2017). Effect of Spironolactone on Exercise Tolerance and Arterial Function in Older Adults with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(11), 2374-2382. <https://doi.org/10.1111/jgs.14940>
- [18] Kalizki, T., Schmidt, B. M. W., Raff, U., Reinold, A., Schwarz, T. K., Schneider, M. P., Schmieder, R. E., & Schneider, A. (2017). Low dose-epplerenone treatment decreases aortic stiffness in patients with resistant hypertension. *Journal of Clinical Hypertension*, 19(7), 669-676. <https://doi.org/10.1111/jch.12986>
- [19] Krasinska, B., Miazga, A., Cofta, S., Szczepaniak-Chichel, L., Trafas, T., Krasinski, Z., ... Tykarski, A. (2016). Effect of eplerenone on the severity of obstructive sleep apnea and arterial stiffness in patients with resistant arterial hypertension. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej-Polish Archives of Internal Medicine*, 126(5), 330-339. <https://doi.org/10.20452/pamw.3410>
- [20] Beenken, A., & Bombardieri, A. S. (2017). Aldosterone breakthrough does not alter central hemodynamics. *JRAAS – Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 18(4), 1-5. doi:10.1177/1470320317735002
- [21] Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., ... Randomized Aldactone Evaluation Study, I. (1999). The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New England Journal of Medicine*, 341(10), 709-717. <https://doi.org/10.1056/nejm199909023411001>
- [22] Vaclavik, J., Sedlak, R., Jarkovsky, J., Kocianova, E., & Taborsky, M. (2014). Effect of Spironolactone in Resistant Arterial Hypertension A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine*, 93(27), Article e162. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000000162>
- [23] Williams, B., MacDonald, T. M., Morant, S., Webb, D. J., Sever, P., McInnes, G., ... British Hypertension Soc, P. S. (2015). Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*, 386(10008), 2059-2068. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00257-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00257-3)
- [24] Eknoyan, G., Lameire, N., Echardt, K., Kasiske, B., Wheeler, D., & Abboud, O. (2013). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, 3(1), 1-150. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.76>
- [25] Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tekhnohichnykh dokumentiv z standartyzatsii medychnoi dopomohy pry arterialnii hipertenzii. Nakaz MOZ Ukrainy vid 24.05.2012 No. 384 [Ministry of Health of Ukraine (2012, May 24). On approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care for arterial hypertension (No. 384)]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0384282-12?lang=en> [in Ukrainian].
- [26] Mostovoi, Yu. M., & Sidorov, A. A. (2016). *Analizy: Normatyvni pokaznyky, traktuvannia zmin: dovidnyk dlia likariv-terapevtiv ta simeinykh likariv [Analyzes: normal ranges, interpretation of changes]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [27] Mattace-Raso, F. U. S., Hofman, A., Verwoert, G. C., Witteman, J. C. M., Wilkinson, I., Cockcroft, J., ... Reference Values Arterial, S. (2010). Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *European Heart Journal*, 31(19), 2338-2350. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq165>
- [28] *Vymiruvach arterialnoho tysku VAT41-2: posibnyk z ekspluatatsii [Blood pressure meter VAT41-2. User manual regarding]*. Retrieved from <https://www.google.com.ua/url?sa=t&rc=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi6pbXz5avmAhXAwwQBHaUoB5sQFjABegQIAxAK&url=http%3A%2F%2Fwww.ics-tech.kiev.ua%2Fdoccont%2Fvat41-2.pdf&usq=A0vVaw2wn-wrCSMk9Vak2hDYFour> [in Ukrainian].
- [29] R Core Team (2019). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing. Vienna: Austria. Retrieved from <http://www.R-project.org/>
- [30] Sarkar, D. (2008). *Lattice*. New York, NY: Springer-Verlag New York. Retrieved from <http://lmdvr.r-forge.r-project.org>
- [31] Firke, S. (2018). *Janitor: Simple tools for examining and cleaning dirty data*. Retrieved from <https://cran.r-project.org/package=janitor>
- [32] Tomek, J., & Bub, G. (2017). Hypertension-induced remodelling: on the interactions of cardiac risk factors. *Journal of Physiology-London*, 595(12), 4027-4036. <https://doi.org/10.1113/jp273043>
- [33] Williams, B., Cockcroft, J. R., Kario, K., Zappe, D. H., Brunel, P. C., Wang, Q., & Guo, W. N. (2017). Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Olmesartan on Central Hemodynamics in the Elderly With Systolic Hypertension The PARAMETER Study. *Hypertension*, 69(3), 411-+. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.08556>
- [34] Kuryata, O. V., & Garmish, I. P. (2018). Riven proteinurii ta stan endotelialnoi funktsii sudyn u khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok u poiednanni z subklinichnym hipotyreozyom pid vplyvom antyhipertensyynoi terapii [The level of proteinuria and the state of endothelial function in patients with chronic kidney disease combined with subclinical hypothyroidism under the influence of combined antihypertensive therapy]. *Medycyni Perspektivi*, 23(2), 19-24. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2\(part1\).129510](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2(part1).129510)
- [35] Lieb, W., Larson, M. G., Benjamin, E. J., Yin, X., Tofler, G. H., Selhub, J., ... Mitchell, G. F. (2009). Multimarker Approach to Evaluate Correlates of Vascular Stiffness The Framingham Heart Study. *Circulation*, 119(1), 37-43. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.816108>
- [36] Chen, W., Li, S. X., Fernandez, C., Sun, D. J. Y., Lai, C. C., Zhang, T., ... Deng, H. W. (2016). Temporal Relationship Between Elevated Blood Pressure and Arterial Stiffening Among Middle-Aged Black and White Adults. *American Journal of Epidemiology*, 183(7), 599-608. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv274>
- [37] Jacobs, D. R., Duprez, D. A., & Shimbo, D. (2016). Invited Commentary: Hypertension and Arterial Stiffness-Origins Remain a Dilemma. *American Journal of Epidemiology*, 183(7), 609-612. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv276>
- [38] Peralta, C. A., Adeney, K. L., Shlipak, M. G., Jacobs, D., Duprez, D., Bluemke, D., ... Kestenbaum, B. R. (2010). Structural and Functional Vascular Alterations and Incident Hypertension in Normotensive Adults. *American Journal of Epidemiology*, 171(1), 63-71. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp319>
- [39] Moss, M. E., Carvajal, B., & Jaffe, I. Z. (2019). The endothelial mineralocorticoid receptor: Contributions to sex differences in cardiovascular disease. *Pharmacology & Therapeutics*, 203. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.06.009>
- [40] Coutinho, T., Borlaug, B. A., Pellikka, P. A., Turner, S. T., & Kullo, I. J. (2013). Sex Differences in Arterial Stiffness and Ventricular-Arterial Interactions. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(1), 96-103. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.997>
- [41] Hoang, K., Lee, B., Gardin, J., Carnethon, M., Mukamal, K., Yanez, D., & Wong, N. (2009). Left Ventricular Mass as a Predictor of Cardiovascular Disease Events in Elderly Subjects With Metabolic Syndrome and Diabetes. *Circulation*, 120(18), S544-S545.
- [42] Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Colvin, M. M., ... Westlake, C. (2017). 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(6), 776-+. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.025>
- [43] Kou, S., Caballero, L., Dulgheru, R., Voilliot, D., De Sousa, C., Kacharava, G., ... Lancellotti, P. (2014). Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. *European Heart Journal-Cardiopulmonary Imaging*, 15(6), 680-690. <https://doi.org/10.1093/ehjci/et284>
- [44] Zannad, F., Ferreira, J. P., & Pitt, B. (2019). Potassium binders for the prevention of hyperkalaemia in heart failure patients: implementation issues and future developments. *European Heart Journal Supplements*, 21(A), A55-A60. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suy034>