

К вопросу о патогенезе и лечении асимметричной гипертрофии левого желудочка при эссенциальной гипертензии

А.В. Барсуков, Е.В. Пронина, С.Б. Шустов
Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. Асимметричная гипертрофия левого желудочка (АГЛЖ) — редкий тип его ремоделирования при эссенциальной гипертензии, встречающийся приблизительно у 1% пациентов. **Цель.** Изучить характер суточного профиля артериального давления (АД), ультразвуковые особенности структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ, уровень суточной экскреции катехоламинов, содержание в плазме крови ангиотензина I (АТ-I), альдостерона и инсулина, а также оценить клиническую значимость долговременной фармакологической блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с АГЛЖ. **Материалы и методы.** Обследован 101 пациент с гипертонической болезнью I–II стадии. У 37 диагностирована АГЛЖ, у 32 пациентов — симметричная ГЛЖ (СГЛЖ), и 32 пациента с АГ без ГЛЖ составили группу сравнения. **Результаты.** У больных с АГЛЖ по сравнению с лицами с СГЛЖ наблюдались достоверно более высокий индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, $p < 0,001$), большая степень концентричности ГЛЖ ($p < 0,001$), более высокие уровни суточной экскреции адреналина ($p < 0,05$), секреции альдостерона ($p < 0,001$) и инсулина ($p < 0,001$). На фоне 24-недельной терапии, основанной на приеме ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) квинаприла, было установлено достоверное уменьшение среднесуточных величин систолического и диастолического АД ($p < 0,05$), ИММЛЖ ($p < 0,001$), суточной экскреции адреналина ($p < 0,01$) и норадреналина ($p < 0,001$), содержания в плазме крови альдостерона ($p < 0,001$). **Заключение.** Асимметричность ГЛЖ при эссенциальной гипертензии — трудно объяснимый феномен, который, однако, сопряжен с традиционными пролиферативными гемодинамическими и нейрогуморальными детерминантами, а также предполагает позитивный ответ на блокаду РААС.

Ключевые слова: асимметричная гипертрофия левого желудочка, эссенциальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, симпатико-адреналовая система, квинаприл.

Actual aspects of pathogenesis and treatment of asymmetric left ventricular hypertrophy in essential hypertension

A. V. Barsukov, E. V. Pronina, S. Shustov

Resume

Background: asymmetric left ventricular hypertrophy (ALVH) is the rarest type of hypertensive left ventricular (LV) remodeling, which is prevalent in approximately 1% of people with essential hypertension (EH). **Aim:** to estimate 24-h blood pressure (BP) parameters, ultrasound left ventricle features, sympathetic and rennin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activity, insulin secretion level, and to assess the efficacy of RAAS pharmacologic blockade in EH patients with ALVH. **Material and methods:** we examined 101 EH subjects with 1–3 degree of BP increase (ESC/ESH, 2007) and I–II stages of hypertension. 37 of them had ALVH, 32 ones had symmetric LVH (SLVH), 32 people had normal LV geometry. **Results:** Patients with ALVH in comparison with SLVH people demonstrated a significantly higher LV mass index (LVMI, $p < 0,001$), LVH concentricity degree ($p < 0,001$), 24-h epinephrine excretion levels ($p < 0,05$), aldosterone and insulin secretion levels ($p < 0,001$). 24-week therapy based on angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) Quinapril resulted in significant reduction of 24-h systolic and diastolic BP ($p < 0,05$), LVMI ($p < 0,001$), 24-h epinephrine ($p < 0,01$) and norepinephrine ($p < 0,001$) excretion levels, aldosterone secretion level ($p < 0,001$). **Conclusions:** asymmetric (i.e. non classic) type of LVH is a result of interaction of traditional proliferative haemodynamic and neurohumoral patterns and also it can be a target for RAAS-blockade.

Key words: asymmetric left ventricular hypertrophy, essential hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system, Quinapril.

Статья поступила в редакцию: 20.11.08. и принята к печати: 27.11.08.

Введение

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) — важный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [1–2]. Регресс указанного поражения сердца как органа-мишени сопровождается снижением частоты этих осложнений и улучшением прогноза [3–5]. Среди многочисленных

патологических детерминант развития гипертонической гипертрофии ЛЖ выделяют полученную, главным образом, при длительном мониторинговании величину артериального давления (АД), уровень секреции гормонов симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем, инсулина [6–12]. По различным оценкам, распространенность асимметрич-

ного варианта ГЛЖ в популяции лиц с АГ составляет приблизительно 1% [13–14]. В результате анализа 5714 историй болезни (фактически случайная выборка) пациентов с эссенциальной АГ, находившихся на стационарном обследовании и лечении в нашей клинике в период с 1999 по 2006 гг., оказалось, что 52 субъекта (0,91%) имели асимметричную ГЛЖ (АГЛЖ). Установленное при эхокардиографическом исследовании (такое было выполнено каждому из пациентов) соотношение толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗС ЛЖ) оказалось равным 1,3–1,39 у 42 человек (в исследование были включены 37 пациентов), 1,4–1,49 — у 6 человек, более или равным 1,5 — у 4 человек. Практически не изученными остаются особенности патогенеза, состояния сердца как органа-мишени, лечебные стратегии, а также прогностическая значимость подобного варианта ремоделирования ЛЖ.

Цель исследования

Изучить характер суточного профиля АД, ультразвуковые особенности структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ, уровень суточной экскреции катехоламинов, содержание в плазме крови ангиотензина I (АТ-I), альдостерона и инсулина, а также оценить клиническую значимость долговременной фармакологической блокады РААС у пациентов с АГ в сочетании с асимметричной ГЛЖ.

Материалы и методы

(В исследование включен 101 пациент с гипертонической болезнью (ГБ) I–II стадии (1–3 степень повышения АД (ESH/ESC, 2007)). У 37 из них диагностирована асимметричная ГЛЖ (25 мужчин и 12 женщин, средний возраст $56,3 \pm 3,4$ года), у 32 пациентов — симметричная ГЛЖ (20 мужчин и 12 женщин, средний возраст $57,6 \pm 4,2$ года), и 32 пациента с АГ без ГЛЖ составили группу сравнения (17 мужчин и 15 женщин, средний возраст $52,9 \pm 3,7$ года). В основную группу были включены пациенты, имеющие соотношение МЖП/ЗС ЛЖ, равное 1,3–1,39. В исследование не включали пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, симптоматическими АГ, гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). Факторами, позволяющими свести к минимуму вероятность наличия идиопатической ГКМП у лиц с АГЛЖ при эссенциальной АГ, считали: 1) отсутствие указаний на наличие симптомов и/или диагноза ГКМП у кровных родственников; 2) незначимую степень асимметричности ГЛЖ (МЖП/ЗСЛЖ = 1,3–1,39); 3) отсутствие обструкции выходного тракта ЛЖ; 4) наличие анамнеза АГ, предшествующего выявлению ГЛЖ. Среди обследованных лиц с АГЛЖ у 5 был диагностирован сахарный диабет типа 2, при этом один пациент регулярно принимал метформин с удовлетворительным эффектом. Оставшиеся четыре пациента достаточно добросовестно соблюдали диетические рекомендации. У пяти больных с АГЛЖ были выявлены лабораторные признаки нарушенной толерантности к глюкозе. Среди пациентов с СГЛЖ двое страдали неосложненным сахарным диабетом типа 2 и три человека имели нарушенную толерантность к глюкозе. Лица без ГЛЖ оказались наиболее благополучными с точки зрения нарушений углеводного обмена — лишь трое из них имели нарушенную толерантность к глюкозе.

Длительность анамнеза АГ оказалась наибольшей у пациентов основной группы с АГЛЖ ($9,19 \pm 0,72$ года), несколько меньшей у пациентов с СГЛЖ ($8,06 \pm 0,66$ года) и наименьшей у лиц без ГЛЖ ($6,30 \pm 0,75$ года; $p < 0,01$ по сравнению с лицами с АГЛЖ и $p > 0,05$ по сравнению с лицами с СГЛЖ). Индекс массы тела (ИМТ) у пациентов с АГЛЖ оказался сопоставимым с таковым у больных с СГЛЖ ($28,5 \pm 2,97$ и $26,2 \pm 1,90$ кг/м² соответственно, $p > 0,05$), но значительно превышал подобную величину у пациентов без ГЛЖ ($23,9 \pm 2,75$ кг/м², $p < 0,05$).

Перед началом исследования все его участники подписали информированное согласие. Пациентам, вошедшим в исследование, были выполнены суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), осуществлена оценка суточной экскреции катехоламинов, плазменных концентраций АТ-I, альдостерона и инсулина. Больным основной группы, спустя 24 недели терапии, основанной на приеме ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) квинаприла, были повторно проведены вышеперечисленные исследования.

ЭхоКГ проводили по стандартным методикам в режиме одномерного (М-ЭхоКГ) сканирования на приборе ACUSON (США). В первой стандартной позиции определяли следующие параметры: конечный диастолический и систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР, мм); толщину задней стенки ЛЖ в диастолу и систолу (ТЗСЛЖд, ТЗСЛЖс, мм); толщину межжелудочковой перегородки в диастолу и систолу (ТМЖПд, ТМЖПс, мм), оцениваемую на 1,5 см ниже соединения ее мембранозной и мышечной частей [15]. Конечный диастолический и систолический объемы ЛЖ (КДО и КСО, мл), фракцию выброса (ФВ, %) рассчитывали по методу L. Teinholz (1974). Кроме того, по формуле R. Devereux, N. Reichek (1977) [16] рассчитывали массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г), индексируя ее по площади поверхности тела для получения индекса ММЛЖ (ИММЛЖ, г/м²).

Оценку изменений геометрии ЛЖ осуществляли в соответствии с классификацией A. Ganau (1992) [17], основанной на определении ИММЛЖ и относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС = $(2 \times \text{ТЗСЛЖ}) / \text{КДР ЛЖ}$). За повышение ОТС принимали значения 0,45 ед. и более. Характер ремоделирования ЛЖ оценивали по соотношению показателей ОТС и ИММЛЖ. О нормальной геометрии ЛЖ свидетельствовали показатели ОТС $< 0,44$ ед. и ИММЛЖ < 120 г/м². Концентрической считали ГЛЖ, при которой наблюдалось сочетание повышения величин ОТС $> 0,44$ ед. и ИММЛЖ > 120 г/м². В пользу эксцентрической ГЛЖ указывали значения ОТС $< 0,44$ ед. при ИММЛЖ > 120 г/м². Следует отметить, что у лиц, включенных в исследование, не наблюдалось таковых с концентрическим и эксцентрическим типами ремоделирования ЛЖ.

Оценку диастолической функции ЛЖ (ДФЛЖ) проводили в режиме импульсной доплер-эхокардиографии с определением следующих показателей: максимальной скорости потока в фазу раннего и позднего диастолического наполнения (V_e , V_a , см/с), отношения V_e/V_a (ед.), времени изоволюмического расслабления ЛЖ (T_{ivrt} , с). В ходе ЭхоКГ определяли также передне-задний размер левого предсердия (ЛП).

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА СРЕДНЕСУТОЧНЫХ ВЕЛИЧИН АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ (М ± m)

Категория обследованных лиц	Систолическое АД, мм рт. ст.	Диастолическое АД, мм рт. ст.
Пациенты с АГ без ГЛЖ	143,2 ± 3,18	87,8 ± 2,85
Пациенты с АГ и СГЛЖ	153,2 ± 4,28	90,8 ± 1,85
Пациенты с АГ и АГЛЖ на исходном этапе	156,2 ± 6,42*#	92,5 ± 3,32*
Пациенты с АГ и АГЛЖ на фоне терапии	138,0 ± 3,46	84,1 ± 2,46

Примечания: АД — артериальное давление; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; СГЛЖ — симметричная ГЛЖ; АГЛЖ — асимметричная ГЛЖ.

Различия между исходными и посттерапевтическими показателями АД у больных АГ в сочетании с АГЛЖ статистически значимы (* — $p < 0,05$); различия между показателями систолического АД у больных с АГЛЖ и лиц без ГЛЖ статистически значимы (# — $p < 0,05$).

Лечебный аспект работы состоял в том, что пациентам с АГЛЖ была назначена активная фармакотерапия, основанная на приеме ингибитора АПФ квинаприла. Схема лечения состояла в следующем. На начальном этапе препарат назначали в режиме монотерапии однократно в сутки в дозе 10 мг. В случае недостаточной эффективности (сохранение уровня АД в гипертензивном диапазоне к концу первых четырех недель наблюдения) дозу препарата увеличивали до 20 мг, а у части пациентов терапию дополняли гидрохлортиазидом в суточной дозе 12,5–25 мг. Если и этого было недостаточно для достижения целевых цифр АД, то доза квинаприла в последующем увеличивалась еще на 10–20 мг в сутки, составляя 30–40 мг. Общая длительность приема препарата составляла 24 недели.

Статистическую обработку показателей проводили с применением пакета прикладных программ «Statistic for Windows — 6» с определением средних значений, стандартной ошибки, максимальных и минимальных значений. Достоверность различия средних значений показателей оценивали с помощью t-критерия по

Стьюденту. Различия считали достоверными, если вероятность нулевой гипотезы была меньше 0,05. При этом учитывали существующие рекомендации по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований [18–19].

Результаты исследования

Сравнительная оценка среднесуточных величин АД у испытуемых каждой группы и их динамика на фоне активной антигипертензивной терапии у пациентов с АГЛЖ отражена в табл. 1.

Как следует из табл. 1, пациенты с АГЛЖ характеризовались наибольшими среднесуточными величинами систолического (САД) и диастолического АД (ДАД). САД у этих пациентов достоверно превышало аналогичную величину у лиц без ГЛЖ ($p < 0,05$). На фоне активной антигипертензивной терапии, основанной на приеме квинаприла, было отмечено существенное ($p < 0,05$) уменьшение среднесуточных величин САД (на 11,6%) и ДАД (на 9,1%), однако достичь нормотензивного диапазона (для показателей СМАД) не удалось.

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЦА У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ (М ± m)

Показатель	Категория обследованных лиц			
	Пациенты с АГ без ГЛЖ	Пациенты с АГ и СГЛЖ	Пациенты с АГ и АГЛЖ на исходном этапе	Пациенты с АГ и АГЛЖ на фоне терапии
МЖПд, мм	10,7 ± 1,18	13,1 ± 1,30	19,2 ± 1,61 ^{###} §§	18,0 ± 1,72
ЗС ЛЖд, мм	10,7 ± 1,16	12,6 ± 1,23	13,9 ± 1,32 [#]	13,3 ± 1,12
МЖП/ЗС ЛЖ, ед	1,0 ± 0,08	1,03 ± 0,09	1,38 ± 0,11 ^{##} §§	1,35 ± 0,15
КДР ЛЖ, мм	50,6 ± 4,90	51,1 ± 4,17	51 ± 4,42	50 ± 4,11
КСР ЛЖ, мм	34,4 ± 2,84	34,3 ± 3,92	37,6 ± 3,77	35,9 ± 3,14
ФВ ЛЖ, %	58,3 ± 5,92	60,9 ± 3,14	57,0 ± 2,91	58,2 ± 3,27
ОТС, ед	0,42 ± 0,03	0,49 ± 0,03	0,64 ± 0,04 ^{###} §§§	0,60 ± 0,07
ИММЛЖ, г/м ²	116,2 ± 10,9	146 ± 12,0	212,7 ± 18,5 ^{###} §§§	178,2 ± 17,8 ^{***}
ЛП, мм	40,2 ± 4,23	41,1 ± 2,72	47,7 ± 4,31	46,9 ± 4,71
Ve/Va, ед	1,27 ± 0,07	0,96 ± 0,08	0,89 ± 0,06 ^{###}	0,96 ± 0,08
Tivrt, с	0,15 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,12 ± 0,02	0,14 ± 0,02

Примечания: АД — артериальное давление; ЛЖ — левый желудочек; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; СГЛЖ — симметричная ГЛЖ; АГЛЖ — асимметричная ГЛЖ; МЖПд — межжелудочковая перегородка в диастолу; ЗС ЛЖд — задняя стенка ЛЖ в диастолу; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер ЛЖ; КСР ЛЖ — конечно-систолический размер ЛЖ; ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ; ОТС — относительная толщина стенки; ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ; ЛП — левое предсердие; Ve/Va — отношение максимальной скорости потока в фазу раннего и позднего диастолического наполнения; Tivrt — время изоволюмического расслабления ЛЖ.

Различия между исходными и посттерапевтическими показателями у пациентов с АГ в сочетании с АГЛЖ статистически значимы (*** — $p < 0,001$); различия между исходными показателями у пациентов с АГ в сочетании с АГЛЖ и лиц без ГЛЖ статистически значимы (° — $p < 0,05$; # — $p < 0,01$; ## — $p < 0,001$); различия между исходными показателями у пациентов с АГ в сочетании с АГЛЖ и лиц с СГЛЖ статистически значимы (§§ — $p < 0,01$; §§§ — $p < 0,001$).

Следует, однако, отметить, что уровни АД, оцениваемые в офисных условиях, соответствовали целевому диапазону у всех больных, но у большинства из них — верхней его границе. Ориентируясь на данные так называемого офисного подхода к измерению АД, монотерапия ингибитором АПФ оказалась эффективной у 23 пациентов (62,2%), а у остальных больных целевые значения АД были достигнуты на фоне комбинации квинаприла и гидрохлортиазида. Среднесуточная доза квинаприла у лиц, получавших препарат в качестве монотерапии, оказалась равной 26,54 мг, а у лиц, получавших комбинированную терапию, — 23,12 мг.

В табл. 2 приведены данные относительно основных ультразвуковых структурно-функциональных показателей сердца у испытуемых каждой группы и их динамика на фоне активной антигипертензивной терапии у пациентов с АГЛЖ.

Как следует из табл. 2, пациенты с АГЛЖ характеризовались максимальными значениями ТМЖП (по определению), ЗСЛЖ, превосходя таковые у лиц без ГЛЖ ($p < 0,001$, $p < 0,05$ соответственно) и пациентов с СГЛЖ ($p < 0,01$, $p > 0,05$ соответственно).

Пациенты с ГЛЖ характеризовались, в среднем по группам, ее концентрическим характером, но максимальная степень концентричности, оцениваемая по показателю ОТС, наблюдалась у больных с АГЛЖ ($p < 0,001$ по отношению к пациентам других групп). Соотношение МЖП/ЗСЛЖ у лиц с АГЛЖ по определению достоверно превосходило таковое у пациентов без ГЛЖ и лиц с СГЛЖ ($p < 0,001$ для каждой группы). ИММЛЖ у больных АГЛЖ высоко достоверно превосходил таковой у лиц без ГЛЖ и больных с СГЛЖ ($p < 0,001$ для каждой группы). Пациенты с ГЛЖ, включенные в исследование, имели легкие или умеренные нарушения ДФЛЖ классического типа, при этом у больных с АГЛЖ соотношение V_e/V_a было наименьшим ($p < 0,001$ по отношению к лицам без ГЛЖ и $p > 0,05$ по отношению к лицам с СГЛЖ), а T_{ivrt} — наибольшим ($p > 0,05$ по отношению к лицам обеих групп). Такие величины как КДР, КСР, ФВ, ПЛ значимо не различались среди испытуемых каждой группы. На фоне терапии, осно-

ванной на приеме ингибитора АПФ квинаприла, была установлена незначительная положительная динамика в виде регресса толщины стенок, размеров полости ЛЖ, ОТС, проявлений диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ ($p > 0,05$) и достоверного уменьшения ИММЛЖ ($p < 0,001$).

В табл. 3 приведены данные о состоянии нейрогуморальных регуляторных систем (САС, РААС) и инсулинемии у обследованных лиц.

Как следует из табл. 3, величины содержания адреналина в суточном анализе мочи у больных с АГЛЖ резко превосходили таковые у лиц без ГЛЖ ($p < 0,001$) и пациентов с СГЛЖ ($p < 0,05$). У пациентов с СГЛЖ уровень экскреции адреналина не отличался ($p > 0,05$) от аналогичной величины у субъектов без ГЛЖ. Суточная экскреция норадrenalина оказалась сходной у пациентов с АГЛЖ и СГЛЖ ($p > 0,05$), достоверно превышая таковую у лиц без ГЛЖ ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно). Плазменные концентрации альдостерона, АТ-I и инсулина у пациентов с АГЛЖ значимо превышали таковые у лиц без ГЛЖ и испытуемых с СГЛЖ ($p < 0,001$ для каждого показателя по отношению к обеим группам). Уровень альдостерона в крови у больных с СГЛЖ достоверно превосходил подобную величину у лиц без ГЛЖ. Плазменные концентрации АТ-I и инсулина у субъектов с СГЛЖ и без ГЛЖ оказались сходными ($p > 0,05$).

Выполненные лабораторные исследования на финальном этапе применения терапии, основанной на приеме квинаприла, показали явный вклад фармакологической блокады в регресс функциональной напряженности РААС, САС. Так, уровни суточной экскреции адреналина, норадrenalина и секреции альдостерона существенно уменьшились (на 17,9%, $p < 0,01$; на 16,7%, $p < 0,01$; и на 41,9%, $p < 0,001$ соответственно), а содержание АТ-I в плазме закономерно возросло (на 21,7%, $p < 0,05$).

Состояние углеводного обмена имело тенденцию к улучшению: уровень венозной гликемии несколько уменьшился ($6,2 \pm 0,62$ до $5,9 \pm 0,51$ ммоль/л; $p > 0,05$), а инсулинемия — увеличился ($p > 0,05$). ИМТ несущес-

Таблица 3

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ (М ± М)

Показатель	Категория обследованных лиц			
	Пациенты с АГ без ГЛЖ	Пациенты с АГ и СГЛЖ	Пациенты с АГ и АГЛЖ на исходном этапе	Пациенты с АГ и АГЛЖ на фоне терапии
Адреналин, нмоль/сут	48,6 ± 4,82	54,2 ± 3,21	64,4 ± 2,40 ^{####}	52,9 ± 3,21 ^{**}
Норадреналин, нмоль/сут	160 ± 6,57	183 ± 8,17 [^]	186 ± 7,80 ^{##}	155 ± 5,17 ^{***}
Альдостерон, нг/мл	65,2 ± 6,05	87,3 ± 7,21 [^]	125 ± 10,06 ^{####}	72,6 ± 6,05 ^{***}
Ангиотензин I, нг/мл	0,54 ± 0,05	0,68 ± 0,07	1,99 ± 0,20 ^{####}	2,54 ± 0,195 [*]
Инсулин, мкЕ/мл	7,99 ± 1,01	7,55 ± 0,82	12,6 ± 1,34 ^{####}	9,86 ± 0,275

Примечания: АД — артериальное давление; ЛЖ — левый желудочек; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; СГЛЖ — симметричная ГЛЖ; АГЛЖ — асимметричная ГЛЖ.

Различия между исходными и посттерапевтическими показателями активности симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем у пациентов с АГ в сочетании с АГЛЖ статистически значимы (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$); различия между исходными показателями у пациентов с АГ в сочетании с АГЛЖ и лиц без ГЛЖ статистически значимы (^{##} — $p < 0,01$; ^{###} — $p < 0,001$); различия между исходными показателями у пациентов с АГ в сочетании с АГЛЖ и лиц с СГЛЖ статистически значимы ([^] — $p < 0,05$; ^{sss} — $p < 0,001$); различия между исходными показателями у пациентов с АГ в сочетании с СГЛЖ и лиц без ГЛЖ статистически значимы ([^] — $p < 0,05$).

твенно уменьшился (с $28,5 \pm 2,97$ до $27,9 \pm 3,11$ кг/м², $p > 0,05$). Следует отметить, что за 24-недельный период наблюдения режим собственно сахароснижающей терапии у соответствующей части обследованных лиц не претерпел сколько-нибудь значительных изменений, а приверженность к рекомендациям по модификации диеты и физической активности в целом оказалась невысокой.

Обсуждение полученных результатов

По сравнению с традиционным (офисным) методом измерения АД применение 24-ч мониторинга АД позволяет лучше прогнозировать отдаленный кардиоваскулярный риск [11]. Мета-анализ девяти когортных исследований (9299 пациентов), выполненный D. Sonep et al. (2008) [10], показал, что среднесуточная величина САД является строгим предиктором сердечно-сосудистых событий. Авторы установили, что его увеличение на каждые 10 мм рт. ст. сопровождается возрастанием риска сердечно-сосудистых событий на 27%. В нашей работе показано, что лица с АГЛЖ — это пациенты, характеризующиеся не только более длительным анамнезом АГ, чем пациенты с СГЛЖ и субъекты без ГЛЖ, но и более высокими среднесуточными значениями АД. В этом отношении полученные данные могут иметь определенное значение в дифференцированной оценке сердечно-сосудистого прогноза у обследованных лиц.

ГЛЖ тесно взаимосвязана со среднесуточными значениями АД и значительно меньше с офисными показателями АД. Мета-анализ 21 исследования показал, что коэффициент корреляции между 24-ч уровнем САД и ГЛЖ составил 0,50, а между офисным значением САД и ГЛЖ — достоверно меньше (0,35; $p < 0,001$) [7]. Уже к концу 1980-х годов было продемонстрировано, что ММЛЖ, рассчитанная эхокардиографически, выступает в качестве самостоятельного и не зависящего от возраста, уровня АД, факта курения, уровня липидов в крови и коронарного атеросклероза фактора сердечно-сосудистого риска. В одном из проспективных исследований, выполненном под руководством D. Levy et al. (2000) [2], было показано, что в случае наличия у пациента с АГ величины индекса ММЛЖ менее 90 г/м² риск сердечно-сосудистых осложнений в течение последующих 4-х лет наблюдения составляет 4%, но в случае, если ИММЛЖ превышал 139 г/м², риск указанных осложнений за аналогичный период составил 14%. ММЛЖ является своеобразным индикатором того, что человек страдает повышенным АД (при условии исключения других причин ГЛЖ). ММЛЖ служит более точным предиктором сердечно-сосудистого риска, чем уровень АД, в особенности установленный при случайном измерении.

Результаты сопоставления структурных параметров ЛЖ (данные ЭхоКГ) у лиц с АГ с АГЛЖ и СГЛЖ оказались в целом ожидаемыми. Пациенты с АГЛЖ, имея резко выраженную концентричность гипертрофии миокарда, обладали и значимо большей ММЛЖ по сравнению с лицами, у которых была диагностирована СГЛЖ. Важно подчеркнуть, что, несмотря на выраженность указанных различий, больные обеих групп были сопоставимы по демографическим параметрам, длительности и тяжести АГ. Неудивительным оказался тот факт, что систолическая функция ЛЖ соответствовала нормативному диапазону

(по величине ФВ). Вместе с этим важно подчеркнуть наличие выраженной приблизительно в равной степени ДД по классическому типу у лиц с АГЛЖ и СГЛЖ. Это вполне согласуется с существующими представлениями об особенностях гипертрофированного миокарда, одной из которых является именно ДДЛЖ [20–23]. Однако в вопросе о соотношении по очередности развития ГЛЖ и ДДЛЖ при АГ большая часть исследователей склонна считать, что расстройства релаксации ЛЖ несколько опережают становление органического ремоделирования сердца у лиц с повышенным АД. В то же время увеличение массы миокарда служит важным фактором, пагубно отражающимся на ДФЛЖ [15]. Несомненным является наличие тесной связи между ремоделированием ЛЖ и механизмами, лежащими в основе нарушения ДФЛЖ [21]. По мере увеличения толщины стенок ЛЖ уменьшается скорость его наполнения, снижается сократимость даже при нормальной ФВ. У части больных АГ установлена прямая зависимость между уменьшением величины соотношения скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ с выраженностью его гипертрофии [24].

Считается доказанным, что величина (объем) фибриллярного коллагена — один из наиболее важных факторов, влияющих на развитие ДДЛЖ у больных АГ. Существует связь между накоплением коллагена в миокарде и развитием сердечной недостаточности, дебютирующей с ДДЛЖ. Повышенное кровяное давление и ММЛЖ — также важные детерминанты ДДЛЖ. Примечательно, что у некоторых больных АГ без ГЛЖ уровень карбокси-концевого пропептида проколлагена I типа оказывается даже выше, чем у лиц с ГЛЖ, что позволяет предположить, что процессы фиброза опережают по времени формирование ГЛЖ (!) [23].

Соотношение ИММЛЖ и величины ОТС позволило рассматривать пациентов основной группы и группы сравнения как лиц, имеющих концентрическую ГЛЖ. Степень концентричности оказалась наибольшей у больных с АГЛЖ. Установлено, что концентрическая ГЛЖ в прогностическом отношении менее благоприятна по сравнению с эксцентрической [22]. Существует тенденция к тому, что ММЛЖ у лиц с концентрической ГЛЖ также выше, чем с эксцентрической. Указанные обстоятельства особенно актуальны применительно к выполненному нами исследованию, поскольку у больных АГ с АГЛЖ таковая в принципе носила характер высоко концентрической, а ММЛЖ резко превышала величину этого параметра у лиц с СГЛЖ. В то же время достаточно сложно оценить, например, прогностический аспект АГЛЖ ввиду того, что встречаемость данного типа ремоделирования ЛЖ весьма редка, а специально спланированных многоцентровых проспективных исследований, направленных на изучение указанного вопроса, пока не проводилось.

Не представляется возможным высказать однозначное суждение о патогенезе развития именно асимметричного варианта ГЛЖ у части лиц с эссенциальной АГ. Нельзя исключить генетически детерминированные малые мутации белков сократительного аппарата миокарда.

Концентрическая ГЛЖ в классическом понимании представляет собой симметричный процесс. R.W.W. Biederman et al. (2008) [25] установили, что больные АГ с ГЛЖ характеризуются некоторой неравномернос-

тью регионарного сокращения миокарда, несмотря на отсутствие достоверных различий в толщине МЖП и ЗС ЛЖ. При помощи магнитно-резонансной томографии авторы показали, что лица с АГ имели нормальные величины ФВ ЛЖ, но локальная сократительная способность МЖП оказалась сниженной по сравнению с ЗС ЛЖ. Уменьшение степени сокращения размера окружности полости ЛЖ в поперечном сечении в период систолы наблюдалось именно в области МЖП. Таким образом, у больных неосложненной АГ с концентрической ГЛЖ регионарная сократимость этой камеры сердца не является симметричным процессом. Возможно допустить, что регионарные нарушения сократимости МЖП оказывают влияние на формирование асимметричности ГЛЖ у части больных эссенциальной гипертензией. В некоторой степени эта гипотеза подтверждается данными T. Masuama et al. (1989) [26], которые обнаружили диспропорциональность утолщения МЖП и ЗС ЛЖ (14,7 и 11,9 мм) у больных дегенеративным аортальным стенозом, который служит классической гемодинамической моделью формирования ГЛЖ.

Следует отметить, что, несмотря на достаточно выраженные морфологические изменения ЛЖ у пациентов с АГЛЖ, систолическая его функция (ФВ) соответствует нормативному диапазону, а нарушение ДФЛЖ, оцениваемое по показателям V_e/V_a и $Tivrt$, оказалось наиболее выраженным по сравнению с обследованными другими групп, в особенности с лицами группы контроля. Неизвестно, насколько быстро, в сравнительном отношении, разовьется систолическая дисфункция у пациентов с АГЛЖ и у какой части из них возникнет дилатация полости ЛЖ как элемент сердечно-сосудистого континуума. Ответы на поставленные вопросы могут дать специально спланированные проспективные исследования.

Ассоциированное собственно с гипертензией ремоделирование ЛЖ возникает в результате сложных взаимодействий перегрузки давлением и объемом, реализуясь в виде различных вариантов изменения геометрии этой камеры сердца. В экспериментальных моделях АД является главным детерминантом ГЛЖ. Однако у пациентов с АГ патогенез ГЛЖ более комплексный, поскольку потенциальный вклад целого ряда факторов (ангиотензин II, альдостерон, инсулин и инсулино-подобный фактор роста, катехоламины, андрогены, уровень потребления натрия, вязкость крови, избыточная масса тела, генетические факторы и т.д.) может не зависеть от уровня кровяного давления [27].

Заслуживают внимания установленные в настоящем исследовании результаты оценки состояния нейроэндокринной регуляторной системы. Отмечено, что пациенты с АГЛЖ имели наибольшие по сравнению с обследованными другими групп величины суточной экскреции катехоламинов с мочой, уровни содержания гормонов РААС и инсулина в плазме крови.

Стимулирующий эффект катехоламинов в отношении ГЛЖ достаточно убедительно показан в экспериментальных и клинических исследованиях. Установлено, что сердце как орган с преимущественной β -адренергической регуляцией в первую очередь является «мишенью катехоламиновых атак», приводящих к

развитию гипертрофии кардиомиоцитов и нарушению их функционального состояния. Длительная инфузия норадреналина в дозах, не вызывающих повышение АД, у экспериментальных животных способна индуцировать достоверное увеличение ММЛЖ [28–29]. РААС играет важную роль в патогенезе ГЛЖ [30–31]. Ангиотензин II приводит к возникновению гипертрофии и/или гиперплазии кардиомиоцитов, в то время как эффекты альдостерона имеют отношение к внеклеточному матриксу и отложению коллагена, стимулируя развитие фиброза в миокарде [32–33].

Применительно к ГЛЖ значимость клеточных механизмов, присущих альдостерону, доказывается наличием четкой взаимосвязи между его содержанием в сыворотке крови и величиной ММЛЖ у лиц с эссенциальной АГ [34]. Пациенты с эссенциальной АГ, у которых уровень альдостерона относительно повышен (в пределах физиологического диапазона значений), склонны к развитию скорее концентрической ГЛЖ, нежели эксцентрической. Перегрузка давлением в сочетании с нейрогормональными эффектами, в частности присущими альдостерону, обладают аддитивным действием в отношении увеличения массы сердца и его ремоделирования.

Роль альдостерона как причинного фактора в развитии ГЛЖ подтверждается также способностью блокаторов минералокортикоидных рецепторов спиронолактона и эплеренона и вызывать ее регресс [12]. Участие РААС и САС в развитии ГЛЖ было также ранее продемонстрировано нами в исследовании, в котором у молодых пациентов с эссенциальной АГ, реагирующих на предъявление дозированных физического и интеллектуально-эмоционального нагрузочных тестов большими величинами прироста содержания в крови катехоламинов, АТ-I и альдостерона, наблюдались и более высокие значения ИММЛЖ [35].

Циркулирующий инсулин имеет прямое отношение к патогенезу ГЛЖ при эссенциальной гипертензии [6, 36]. Так, например, в исследовании P. Verdecchia et al. (1999) [37] была показана тесная, не зависящая от пола, массы тела, офисного и 24-ч АД связь между уровнем инсулина плазмы и ГЛЖ у лиц с АГ без ожирения. Обследованные нами пациенты с АГЛЖ имели большие величины ММЛЖ при более высоких уровнях гормонов-активаторов миокардиальной пролиферации. Полученные в настоящей работе данные фактически не только подтверждают весомый вклад перечисленных нейрогуморальных факторов в увеличение ММЛЖ, но и позволяют предположить их участие в формировании асимметричности ГЛЖ.

В ходе 24-недельной терапии, основанной на приеме ингибитора АПФ квинаприла, была изучена не только динамика среднесуточных величин АД, но и ИММЛЖ, показателей нейрогуморального профиля у больных АГ в сочетании с АГЛЖ. Следует отметить, что, несмотря на достижение у каждого пациента так называемых офисных целевых значений АД (хотя у большинства испытуемых таковые соответствовали верхним пределам индивидуальной нормы), среднесуточные уровни САД и ДАД все же остались выше должных значений, определенных экспертами ESH/ESC (2007) в качестве критерия нормотензии по данным 24-ч мониторинга АД. Наиболее важной представляется выявленная досто-

верная тенденция в регрессе ГЛЖ, хотя значения КДР и толщины МЖП, ЗСЛЖ, учитываемые при расчете ИММЛЖ, уменьшились статистически недостоверно. Степень концентричности ГЛЖ также несколько снизилась, улучшились показатели ДФЛЖ. На фоне фармакотерапии, а также соблюдения частью пациентов рекомендаций по модификации образа жизни, диеты и физической активности, удалось достичь некоторого уменьшения ИМТ.

Считается установленным, что уменьшение ММЛЖ более тесно сопряжено со снижением 24-ч амбулаторного АД, чем АД, измеряемого в офисных условиях [22]. Полученные нами данные подтверждают твердо установленный в многочисленных исследованиях факт, что регресс ГЛЖ на фоне антигипертензивной терапии есть результат заинтересованности многочисленных механизмов, включающих уменьшение гемодинамической постнагрузки на ЛЖ, уровней циркулирующего инсулина (в частности, вследствие снижения инсулинорезистентности), ангиотензина II, альдостерона, катехоламинов, редукцию ожирения.

Уменьшение ГЛЖ достигается за счет уменьшения объема кардиомиоцитов, размера полости ЛЖ, интерстиция. Поскольку активация преимущественно тканевой фракции РААС играет важнейшую роль в стимуляции гипертрофии кардиомиоцитов на клеточном уровне, синтеза коллагена и подавления активности коллагеназы [5], терапевтические возможности ослабления патологических эффектов ангиотензина II и альдостерона связаны с применением ингибиторов АПФ и блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов [38–39].

Мета-анализы, выполненные в 1990-е годы, определено показали превосходство ингибиторов АПФ над антагонистами кальция, β -адреноблокаторами и диуретиками по способности уменьшать ГЛЖ [3–4, 40]. В 2003 г. были опубликованы результаты довольно крупного мета-анализа 80 рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований, согласно которым блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов заняли лидирующие позиции по способности обеспечить регресс ГЛЖ [41], что принципиально подчеркнуло кардиопротективную значимость фармакологической блокады РААС.

В одном из исследований было показано, что назначение ингибитора АПФ лизиноприла пациентам с АГ в течение 6 месяцев сопровождалось улучшением ДФЛЖ в виде увеличения соотношения V_e/V_a и времени изоволюмического расслабления, уменьшением степени миокардиального фиброза по данным биопсии [42]. В 48-недельном исследовании SILVHIA у пациентов с АГ было продемонстрировано преимущество ирбесартана над ателнололом по способности снижать сыровоточный уровень одного из маркеров темпов синтеза коллагена I типа — карбокси-концевого пропептида проколлагена I типа и улучшать ДФЛЖ при сопоставимом влиянии этих препаратов на величину АД [23].

Очень важным в интерпретации кардиопротективных эффектов, установленных нами на примере квинаприла, является признание факта высокого тканевосприимчивого потенциала у данного ингибитора АПФ [43]. В исследовании, выполненном I.W. Franz et al. (1998) [44], было показано, что квинаприл, назначаемый в дозе

10–20 мг/сут в течение трех лет, обеспечивает регресс ГЛЖ у 90% испытуемых.

Предполагается, что между альдостероном и ангиотензином II существует определенная обратная взаимосвязь, заключающаяся в способности тканевого (в том числе и кардиального) альдостерона увеличивать уровень АПФ и плотность рецепторов ангиотензина II, что замыкает порочный круг, потенцируя синтез альдостерона [45]. Ключевой фермент продукции альдостерона — альдостерон-синтаза, которая наиболее сильно экспрессирована в клетках коры надпочечников, присутствует также в миокарде. Ранее предполагалось, что угнетения активности ангиотензина II достаточно для блокирования продукции альдостерона, однако, в последующем было показано, что уровень альдостерона в сыворотке и тканях может оказаться повышенным, несмотря на подавление синтеза ангиотензина II или блокаду его действия [46].

Индукцируемое альдостероном развитие ГЛЖ и интерстициального фиброза протекает на фоне увеличения оксидативного стресса и кардиального воспаления. Назначение блокаторов активности РААС сопровождается наряду со снижением уровня кровяного давления плейотропными (в частности, противовоспалительными и антипролиферативными) эффектами. Полученные в нашем исследовании данные относительно снижения ингибитор АПФ-индуцированного снижения активности САС, по-видимому, не являются удивительными, подтверждая установленные в других работах подобные свойства этого класса препаратов [28]. В экспериментальных исследованиях было показано, что взаимодействие активации симпатического звена вегетативной нервной системы и РААС осуществляется на различных уровнях: центральном, барорецепторном, надпочечниковом, адренергического синапса. Хорошо изучено взаимодействие этих систем на уровне синаптического окончания симпатического нейрона. Здесь находятся специфические AT_1 -ангиотензиновые рецепторы, которые при стимуляции циркулирующим ангиотензином II способствуют высвобождению норадреналина из нервного окончания [47–48]. Активация РААС приводит к увеличению высвобождения норадреналина в симпатических окончаниях, повышению восприимчивости адренорецепторов к медиатору, увеличению активности центрального звена симпатической регуляции [9]. Ингибиторы АПФ и блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов обладают симпатингибирующим действием главным образом за счет ослабления эффектов ангиотензина II [49].

Наконец, выявленная в настоящей работе тенденция к уменьшению степени инсулинемии на фоне терапии ингибитором АПФ, соответствует современным представлениям о весомом вкладе РААС в развитие инсулинорезистентности, которая, в свою очередь, является фактором, способствующим активации РААС [50–51]. Фармакологическая блокада РААС обеспечивает не только антигипертензивные эффекты, но и эффекты, направленные на подавление инсулинорезистентности и улучшение метаболизма глюкозы. Предполагается, что лекарственное вмешательство в активность тканевой ренин-ангиотензиновой системы может улучшить эффекты инсулина за счет подавле-

ния ингибиторных свойств ангиотензина II на фосфатидил-инозитол-3-киназу и протеин-киназу В [52]. Ангиотензин II совместно с гиперинсулинемией и повышенным уровнем инсулиноподобного фактора роста оказывает мощное ремоделирующее действие на органы-мишени, включая развитие ГЛЖ. Ингибиторы АПФ и блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов подавляют эти неблагоприятные эффекты АТ-II, обеспечивая тем самым улучшение метаболического статуса и органопротекцию.

Таким образом, акцентируя в данной статье внимание на проблеме АГЛЖ при эссенциальной гипертензии, следует подчеркнуть, что механизмы, лежащие в основе такого нестереотипного варианта ремоделирования сердца, до конца не изучены, а направления оптимальной антигипертензивной/органопротективной терапии практически не разработаны. Фармакологическая блокада РААС, обеспечивающая комплексное влияние на факторы патогенеза гипертрофии миокарда, по-видимому, остается краеугольным камнем в реализации обратного развития любого варианта ремоделирования сердца у пациентов с ГБ.

Литература

- Koren M., Devereux R. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114(5):345–352.
- Levy D., Anderson K.M., Savage D.D. et al. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 2000;285:92.
- Cruickshank J.M., Lewis J., Moore V. Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992;65:85–90.
- Dahlöf B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta-analysis of 109 treatment studies. *Am Heart J* 1992;5:95–110.
- Verdecchia P. Controlling blood pressure in patients with left ventricular hypertrophy. *Renin angiotensin system in cardiovascular medicine*. 2006;2(3):2–5.
- Hill D.J., Millner D.J. Insulin as a growth factor. *Pediatr Res* 1985;19:879–886.
- Fagard R., Staessen J., Thijs S. et al. Multiple standardized clinic blood pressures may predict left ventricular mass as well as ambulatory monitoring. *Am J Hypertens* 1995;8:533–540.
- Schneider R.E., Schlaich M.P., Klingbeil A.U. et al. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996). *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:564–569.
- Grassi G. Renin-angiotensin-sympathetic cross-talks in hypertension: reappraising the relevance of peripheral interactions. *J Hypertens* 2001;19:1713–1716.
- Conen D., Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2008;26:1290–1299.
- Palatini P. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice: being superior good enough. *J Hypertens* 2008;26:1300–1302.
- Ruilop L.M. Aldosterone, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2008;52:207–208.
- Шляхто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни. *Сердце* 2002;1(5):232–234.
- Barsukov A., Pronina E., Shoustov S., Kursina L., Eliseeva T. Asymmetric left ventricle hypertrophy in essential hypertension: electrocardiographic data. *J Hypertens* 2006;24(suppl. 4):121.
- Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М: Практика;2005:344 с.
- Reichek N., Devereux R.B. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981;63:1391–1398.
- Ganau A., Devereux R.B., Pickering T.G et al. Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance of left ventricular mass in hypertension. *Circulation* 1990;81:25–36.
- Кувакин В. И. Математико-статистические методы в клинической практике. СПб: Воен.-мед. акад;1993:200 с.
- Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М: ГЕОТАР-МЕД;2001:256 с.
- Шулутко Б.И. Внутренняя медицина. СПб: Левша; 1999; Т.1:511 с.
- Козина А.А. Взаимосвязь структурно-геометрических показателей, систолической и диастолической функций левого желудочка при ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: Автореф. дис. канд. мед. наук. М;2003:29 с.
- Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G et al. Long-term effects of losartan and enalapril, alone or with a diuretic, on ambulatory blood pressure and cardiac performance of hypertension. A case-control study. *Blood Press Monit* 2000;5:187–193.
- Muller-Brunotte R., Kahan T., Lopez B. et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan left ventricular hypertrophy investigation versus Atenolol (SILVHIA). *J Hypertens* 2007;25:1958–1966.
- Vuscholl M.W. et al. Changes in left ventricular structure and function in patients with white coat hypertension: cross sectional survey. *BMJ* 1998;317(7158):565–570.
- Biederman R.W.W., Doyle M., Young A.A. et al. Marked Regional Left Ventricular Heterogeneity in Hypertensive Left Ventricular hypertrophy Patients. *Hypertension* 2008;52: 279–286.
- Masuma T., St Goar F.G., Tye T.L. et al. Ultrasonic tissue characterization of human hypertrophied hearts in vivo with cardiac cycle-dependent variation in integrated backscatter. *Circulation* 1989;80:925–934.
- Devereux R.B., Roman M.J. Hypertensive cardiac hypertrophy: pathophysiology and clinical characteristics. In Laragh J.H., Brenner B.M., editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management treatment*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995:409–422.
- Алмазов В.А., Цырлин В.А. Нейрогуморальные механизмы реконструкции сосудов и сердца при артериальной гипертензии. Артериальные гипертензии (актуальные вопросы патогенеза): Сб. Науч. Тр. СПб;1995:7–22.
- Mancia G, Bousquet P, Elghozi et al. The sympathetic nervous system and metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007;25: 909–920.
- Morgan HE, Baker KM. Cardiac hypertrophy: mechanical, neural, and endocrine dependence. *Circulation* 1991;83:13–25.
- Vasan RS, Evans JC, Larson MG et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *New Engl J Med* 2006;351:33–41.
- Geisterfer A.A.T., Peach M.J., Owens G.K. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res* 1988;62:749–756.
- Young M, Fullerton M, Dilley R, Funder J. Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis. *J Clin Invest* 1994;93:2578–2583.
- Navarro-Lopez F, Coca A, Pare JC et al. Left ventricular hypertrophy in asymptomatic essential hypertension: its relationship with aldosterone and the increase in sodium-proton exchanger activity. *Eur Heart J* 1993;14(Suppl J):38–41.
- Барсуков А.В. Состояние сердечно-сосудистой и нейрогуморальной регуляторной систем у лиц молодого возраста с различной степенью стабильности гипертензионного синдрома: Автореф. дис. докт. мед. наук. 2001:48 с.
- Lind L., Andersson P.E., Andren B. et al. Left ventricular hypertrophy in hypertension is associated with insulin resistance metabolic syndrome. *J Hypertens* 1995;13:433–438.

37. Verdecchia P., Reboldi G., Schillaci G. et al. **Circulating insulin and insulin growth factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension.** *Circulation* 1999;100:1802–1807.
38. Lopez B., Querejeta R., Varo N. et al. **Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients.** *Circulation* 2001;104:286–291.
39. Perlini S., Muiesan M.L., Cuspidi C. et al. **Midwall mechanics are improved after regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and normalization of chamber geometry.** *Circulation* 2001;103:678–683.
40. Schmieder R., Martus P., Klingbeil A. **Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: meta-analysis of randomized studies.** *JAMA* 1996;275(19):1507–1503.
41. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. et al. **A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension.** *Am J Med* 2003;115(1):41–46.
42. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. **Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease.** *Circulation* 2000;102:1388–1393.
43. Jonston C.I. **Comparative studies of tissue inhibition by angiotensin converting enzyme inhibitors.** *J Hypertens Suppl* 1989;7(5):S11–16.
44. Franz I.W., Tonnesmann U., Muler J.F. **Time course of complete normalization of left ventricular hypertrophy during long-term antihypertensive therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors.** *Am J Hypertens* 1998;11(6 Pt 1):631–9.
45. Lemarie C.A., Paradis S., Schiffrin E.L. **New insights on signaling cascades induced by cross-talk between angiotensin II and aldosterone.** *J Mol Med* 2008;86:673–678.
46. Graf K., Hucko T., Stawowy P. **Cardiac Benefits of mineralocorticoid receptor inhibition in renal failure.** *Hypertension* 2008;52:209–210.
47. Cox B.F., Bishop V.S. **Neural and humoral mechanisms of angiotensin-dependent hypertension.** *Am J Physiol* 1991;261(4) (Pt 2):H1284–H1291.
48. Brunner H.R., Gavras H., Mimran A. **Eprosartan Monograph.** London, 2000:250 p.
49. Grassi G. **Counteracting the sympathetic nervous system in essential hypertension.** *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:513–519.
50. DeFronzo R.A., Ferrannini E. **Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease.** *Diabetes Care* 1991;14:173–194.
51. Sowers J.R. et al. **Insulin resistance and hypertension.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H1597–1602.
52. Folli F., Kahn C.R., Hansen H. et al. **Angiotensin II inhibits insulin signaling in aortic smooth muscle cells at multiple levels. A potential role for serine phosphorylation in insulin/angiotensin II crosstalk.** *J Clin Invest* 1997;100(9):2158–2169.