

Влияние лозартана на структурно-функциональное ремоделирование сердечно-сосудистой системы у больных с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензией

Никитин В. А., Васильева Л. В., Гостева Е. В., Пышнограева Л. В.

ГБОУ ВПО “Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко”. Воронеж, Россия

Цель. Изучить влияние терапии лозартаном при сочетании хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и артериальной гипертензии (АГ) на вариабельность артериального давления (АД), диастолическую функцию и ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. Обследованы 50 больных с сочетанием АГ и ХОБЛ, средний возраст $59,8 \pm 7,9$ лет. В зависимости от величин среднесуточной вариабельности АД (ВАД) больные были разделены на группы с нормальной ($n=15$) и повышенной ($n=35$) ВАД.

Результаты. Для больных с нормальной ВАД характерно формирование концентрического типа гипертрофии ЛЖ и умеренные нарушения диастолической функции ЛЖ преимущественно с нарушением релаксации, а у пациентов с АГ + ХОБЛ при повышенной ВАД имеют место более выраженные структурно-геометрические нарушения ЛЖ с тенденцией к формированию эксцентрической гипертрофии ЛЖ, а также более выраженные нарушения диастолической функции с долей больных, имеющих псевдонормальный тип диастолической функции ЛЖ.

Заключение. При включении лозартана в протокол лечения больных отмечается снижение выраженности структурных нарушений ЛЖ, выражающиеся в уменьшении конечного диастолического размера ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ, увеличении фракции выброса, увеличении количества больных, имеющих нормальную геометрию ЛЖ, уменьшении проявления диастолической дисфункции ЛЖ. При назначении лозартана увеличивается приверженность терапии и улучшается качество жизни больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, вариабельность артериального давления, гипертрофия левого желудочка, диастолическая функция левого желудочка, лозартан.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(5): 11–16
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-11-16>

Поступила 12/11-2015

Принята к публикации 26/04-2016

Influence of losartan on structural and functional remodelling of cardiovascular system in comorbidity of chronic obstructive lung disease and arterial hypertension

Nikitin V. A., Vasilieva L. V., Gosteva E. V., Pishnograeva L. V.

N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

Aim. To assess the influence of losartan treatment for comorbid chronic obstructive lung disease (COPD) and arterial hypertension (AH) on arterial pressure variability (BP), diastolic function and remodelling of the left ventricle myocardium (LV).

Material and methods. Totally, 50 patients with AH and COPD included, mean age $59,8 \pm 7,9$ y. Depending on the level of mean-daily BP variability (BPV) patients were selected to subgroups with normal ($n=15$) and increased ($n=35$) BPV.

Results. Patients with normal BPV had concentric hypertrophy type of LV and moderate diastolic dysfunction of LV mostly with relaxation disorder, but in COPD+AH with higher BPV patients there were more prominent structural and geometric LV disorders with tendency to eccentric LV hypertrophy, as more significant diastolic function disorders with the part of patients having pseudonormal diastolic dysfunction type.

Conclusion. With inclusion of losartan to the protocol of patients' treatment, there is decrease of structural impairment of the LV that is the lowering of end diastolic LV size, LV myocardial mass, increase of ejection fraction, increase of the number of patients having normal LV geometry, decrease of signs of diastolic dysfunction. In losartan prescription, there is better adherence of patients to treatment.

Key words: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, blood pressure variability, left ventricle hypertrophy, left ventricle diastolic function, losartan.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5): 11–16
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-11-16>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВАД — вариабельность артериального давления, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, НВАД — нормальная вариабельность артериального давления, ПВАД — повышенная вариабельность артериального давления, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭхоКГ — эхокардиография.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (910) 347-36-87

e-mail: ludmilvasil@mail.ru

[Никитин В. А. — ассистент, Васильева Л. В. — зав. кафедрой терапии ИДПО, Гостева Е. В. — доцент, врач функциональной диагностики городской клинической больницы № 20, Пышнограева Л. В. — заместитель главного врача по медицинской части, врач-кардиолог городской клинической больницы № 20].

По данным различных авторов, частота артериальной гипертензии (АГ) у больных хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ) колеблется в довольно широком диапазоне — от 6,8% до 76,3%, в среднем составляя 34,3%. Существуют различные точки зрения на патогенетические взаимоотношения ХОБЛ и АГ: оба заболевания развиваются независимо друг от друга под влиянием факторов риска; ХОБЛ является причиной развития АГ [1, 2]. У 25% больных ХОБЛ через 4-7 лет после начала легочной патологии развивается системная АГ с постепенным переходом от лабильной к стабильной форме, отмечается взаимосвязь подъемов артериального давления (АД) с обострениями хронического легочного процесса [3].

Отмечена связь подъемов АД у больных ХОБЛ с развитием приступов бронхообструкции, что объясняется увеличением гипоксии и вазоконстрикторных импульсов из коры головного мозга [3].

Повышение функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы возможно как при непосредственном воздействии гипоксии на почки, так и опосредованно — через активацию симпатoadrenalной системы. При бронхиальной обструкции в сочетании с АГ наблюдается высокая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в т.ч., ее тканевых компонентов, уже в начальной стадии [4].

В последние годы клиницисты уделяют большое внимание процессам структурно-геометрической и функциональной перестройки сердца и сосудов при различной патологии, определяемой термином “ремоделирование” [5]. Эти изменения, включавшие в себя процессы гипертрофии миокарда, дилатации сердца, приводящие к изменению его геометрии, нарушению систолической и диастолической функций, по данным многих авторов [5] являются предвестниками и одновременно предикторами декомпенсации сердечной деятельности.

В настоящее время ремоделирование сердца у больных АГ изучено достаточно детально, тогда как при сочетании с ХОБЛ, особенности и характер патологических изменений, взаимосвязь с особенностями вариабельности АД (ВАД), изучены в меньшей степени. Доказано, что гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений при АГ [6], однако недостаточно изучены механизмы, определяющие развитие того или иного типа гипертрофии ЛЖ у больных ХОБЛ + АГ и их изменения в процессе лечения блокаторами рецепторов ангиотензина II.

Одним из факторов, определяющим неблагоприятный прогноз у больных АГ, служит повышенная среднесуточная ВАД [7]. Повышенная ВАД тесно коррелирует с выраженностью ремоделирова-

ния ЛЖ, тяжестью ретинопатии, и уровнем креатинина сыворотки крови [8]. Вместе с тем, не до конца определена взаимосвязь суточного профиля АД, типа геометрии и особенностей диастолической функции ЛЖ у больных ХОБЛ + АГ.

Цель исследования — изучить влияние терапии, основанной на применении лозартана при ХОБЛ + АГ на ВАД, диастолическую функцию и ремоделирование миокарда ЛЖ.

Материал и методы

Комплексное обследование проведено до лечения и на фоне терапии лозартаном в среднесуточной дозе 100 мг длительностью 16 нед. у 50 больных мужского пола; средний возраст $59,8 \pm 7,9$ года. До исследования 68% больных получали блокаторы медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, 32% больных получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. У всех пациентов диагностировано сочетание ХОБЛ вне обострения с АГ II стадии, риск 3-4. Длительность заболевания ХОБЛ — $14,2 \pm 1,7$ лет, АГ — $10,3 \pm 1,6$ лет.

Диагноз ХОБЛ выставлен в соответствии с “Глобальной стратегией диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких” (2014) [9], АГ в соответствии с “Рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии” (Российского кардиологического общества, 2010).

Всем пациентам дважды было выполнено 24-часовое суточное мониторирование АД (СМАД) по стандартной методике с использованием комплекса VPLab фирмы Петр Телегин (Россия), Кардиотехника-АД (Инкарт, СПб) и эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате Vivid-3 (GE). Первое СМАД было выполнено вначале исследования до применения препарата лозартан. Отмена антигипертензивной терапии не предусматривалась. Второе СМАД было выполнено через 16 нед. на фоне приема препарата.

При значениях вариабельности систолического и/или диастолического АД, превышающих 15 и/или 12 мм рт.ст., соответственно, ВАД расценивали как повышенную (ПВАД), при меньших значениях АД расценивали как нормальную (НВАД).

Методом ЭхоКГ измеряли линейные размеры полостей сердца и показателей внутрисердечной гемодинамики по стандартному протоколу [10]. По формуле Devereux R. рассчитывали массу миокарда ЛЖ и индексировали к площади поверхности тела (ИММЛЖ, г/м²), относительную толщину стенок в диастолу. Верхней границей нормы для ИММЛЖ принимали 110 г/м² для женщин и 125 г/м² для мужчин [11], а для относительной толщины стенки ЛЖ — 0,45. Оценка изменений геометрии ЛЖ осуществляли в соответствии с принятой классификацией [10]. Рассчитывали такие параметры ремоделирования ЛЖ, как индекс сферичности в диастолу и систолу.

Состояние сократительной способности определяли по величине показателей фракции выброса и фракции укорочения ЛЖ. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по показателям трансмитрального кровотока и потока в легочных венах по стандартной методике с выделением трех типов нарушения диастолической функции ЛЖ: с нарушенным расслаблением, псевдонормальный и рестриктивный [10].

Таблица 1

Динамика показателей СМАД при лечении лозартаном (M±m)

Показатель	ПВАД исходно/16 нед.	НВАД исходно/16 нед.	Критерий Стьюдента
САД сут., мм рт.ст.	152,9±12,6/143,7±8,9*	153,4±10,9/137,7±8,8*	p ₁ <0,1 p ₂ <0,05
ДАД сут., мм рт.ст.	96,5±8,9/88,1±8,2*	96,4±8,5/84,5±7,2*	p ₁ <0,05 p ₂ <0,001
ЧСС сут., уд./мин	74,3±6,8/72,1±6,3*	69,8±7,9/67,3±5,7*	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
ВАР САД сут.	15,6±3,9/11,9±3,9*	11,6±4,1/10,2±3,8*	p ₁ <0,1 p ₂ <0,05
ВАР ДАД сут.	10,6±3,1/10,1±2,2*	9,3±2,1/9,1±2,1*	p ₁ <0,05 p ₂ <0,1
СУП САД, мм рт.ст./ч	18,9±2,9/12,6±2,4*	17,4±3,2/15,5±3,1*	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	15,9±3,1/13,7±1,8*	13,2±2,1/11,9±2,4*	p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
night-peaker, %	17/3*	15/0*	-
non-dipper, %	50/10*	45/15*	-
dipper, %	20/85*	35/85*	-
over-dipper, %	13/2*	5/0*	-

Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, СУП — скорость утреннего подъема, ЧСС — частота сердечных сокращений, p* < 0,05, p* — достоверность критерия Стьюдента между показателями в группах в разные сроки исследования, p₁ — достоверность критерия Стьюдента между исходными показателями у больных 1 и 2 группы, p₂ — достоверность критерия Стьюдента между показателями у больных 1 и 2 группы через 16 нед.

В исследование не включали больных с тяжелой формой и тяжелыми обострениями ХОБЛ, дыхательной недостаточностью III степени, пациентов со злокачественными новообразованиями; хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса (по NYHA), тяжелыми неконтролируемыми сопутствующими заболеваниями и их осложнениями.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0 for WindowsXP. Для каждого показателя и групп наблюдения вычисляли средние величины, их стандартные ошибки, стандартные отклонения и 95% доверительный интервал (ДИ). Значимость различий между изучаемыми величинами определяли по критерию t Стьюдента. Различия считали достоверными при p < 0,05. Взаимосвязь параметров определяли при помощи коэффициента корреляции (r).

Результаты и обсуждение

При анализе СМАД ПВАД имели 35 (70%) пациентов (1 группа), НВАД — 15 (30%) пациентов (2 группа). В таблице 1 и на рисунке 1 представлены результаты СМАД у больных с разными вариантами ВАД при лечении лозартаном в течение 16 нед. После курса лечения в течение 16 нед. в 1 группе целевой уровень АД был достигнут у 85,7% больных, во 2 группе — у 93,3% больных.

У больных с ПВАД статистически достоверно снижалась ВАД как систолического, так и диастолического в отличие от пациентов с НВАД, увеличилось количество пациентов с нормальным суточным профилем АД.

Согласно данным литературы основным проявлением ремоделирования ЛЖ у больных АГ явля-

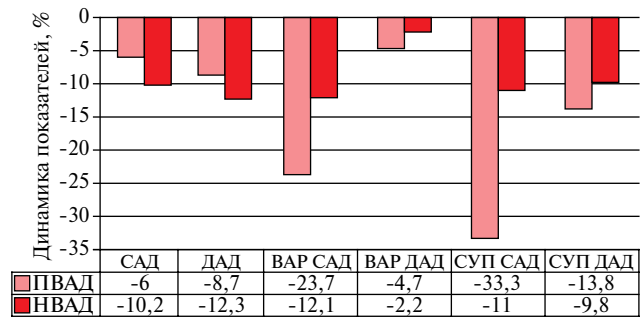


Рис. 1 Динамика изменений показателей СМАД при лечении лозартаном.

ется утолщение стенок ЛЖ при неизменных или сниженных объемных показателях и сохраненной систолической функции (концентрическая гипертрофия ЛЖ) [12]. В то же время основными проявлениями ХОБЛ является увеличение объемных показателей правых отделов сердца, увеличение толщины передней стенки правого желудочка, появление легочной гипертензии [13]. Однако структурные и функциональные изменения сердца у больных с ХОБЛ + АГ при лечении блокаторами рецепторов ангиотензина II остаются предметом изучения до настоящего времени.

При ЭхоКГ исследовании выявлено (таблица 2), что линейные и объемные размеры, толщина стенок ЛЖ, а также ИММЛЖ у больных АГ + ХОБЛ с ПВАД были выше, а фракция выброса ниже, чем у больных с НВАД. Значения фракции выброса ЛЖ не достигали достоверных различий. Индекс сфе-

Таблица 2

Параметры ремоделирования ЛЖ при применении лозартана в зависимости от среднесуточной ВАД (M±SD)

Показатель	ПВАД исходно/16 нед.	НВАД исходно/16 нед.	Критерий Стьюдента
КДР, см	5,16±0,41/4,66±0,39*	4,67±0,25/4,56±0,59*	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
КСР, см	3,21±0,49/2,79±0,35*	2,73±0,35/2,56±0,53*	p ₁ <0,05 p ₂ <0,01
ТМЖП, см	1,41±0,21/1,21±0,21*	1,27±0,11/1,21±0,12*	p ₁ <0,1 p ₂ <0,05
ТЗС, см	1,12±0,11/1,11±0,18*	1,08±0,12/1,07±0,17*	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
ИММЛЖ	122,9±17,9/101,7±15,8*	109,8±19,8/99,2±13,8*	p ₁ <0,05 p ₂ <0,01
ФВ, %	51,4±8,1/56,1±5,4*	53,8±9,2/58,3±4,6*	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
ИСд	0,63±0,04/0,61±0,02*	0,60±0,03/0,60±0,02*	p ₁ <0,1 p ₂ <0,05
ИСс	0,45±0,03/0,44±0,02*	0,41±0,02/0,40±0,03*	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
ОТС	0,51±0,08/0,49±0,07*	0,54±0,02/0,50±0,04*	p ₁ <0,1 p ₂ <0,05
Е/А	0,88±0,05/0,92±0,04*	0,87±0,04/0,94±0,04*	p ₁ <0,05 p ₂ <0,001
Норма, %	40/57	53/67	-
Концентрическое ремоделирование, %	9/3	20/13	-
Концентрическая гипертрофия, %	20/14	27/20	-
Эксцентрическая гипертрофия, %	31/26	-	-

Примечание: КДР — конечный диастолический размер ЛЖ, КСР — конечный систолический размер ЛЖ, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗС — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, ФВ — фракция выброса ЛЖ, ИСд — индекс сферичности в диастолу, ИСс — индекс сферичности в систолу, ОТС — относительная толщина стенок, Е/А — соотношение фазы быстрого наполнения и систолы предсердий левого желудочка. * — p<0,05 по сравнению с исходными значениями, p₁ — достоверность критерия Стьюдента между исходными показателями у больных 1 и 2 группы, p₂ — достоверность критерия Стьюдента между показателями у больных 1 и 2 группы через 16 нед.

ричности в диастолу у больных с ПВАД имел тенденцию к более низким значениям. Таким образом, больные АГ + ХОБЛ исходно имели неблагоприятные параметры ремоделирования ЛЖ, в частности большие размеры и объемы полости ЛЖ, больший ИММЛЖ, более высокие значения индекса сферичности в диастолу, более низкие значения относительной толщины стенок у больных с ПВАД. Относительная толщина стенок ЛЖ у больных с ПВАД имела более низкие значения, чем у больных с НВАД, что может свидетельствовать о большей тенденции к эксцентрическому ремоделированию ЛЖ у больных с ПВАД. Таким образом, у больных с ПВАД была отмечена тенденция к более высоким линейным и объемным параметрам ЛЖ, большая сферификация и меньшая относительная толщина стенок ЛЖ, сочетающаяся с большей ИММЛЖ, меньшей фракции выброса ЛЖ. Через 16 нед. терапии, включающей лозартан в группах с ПВАД и НВАД отмечено уменьшение конечного диастолического размера — 9,7% и 2,7%, соответственно, конечного систолического размера,

ИММЛЖ — 7,3% и 9,6%, соответственно, толщины межжелудочковой перегородки — 14,2% и 4,3%, соответственно. Таким образом, у больных с ПВАД эффект был статистически достоверно выше, что, возможно, связано с тем, что у больных с НВАД исходные значения этих показателей оставались в пределах нормальных значений или незначительно повышены.

Согласно литературным данным, основным проявлением структурно-геометрических изменений ЛЖ у больных АГ является гипертрофия миокарда ЛЖ, которая формируется как адаптивная реакция миокарда на нагрузку давлением, и обеспечивает поддержание соответствия сократительной функции ЛЖ возросшей постнагрузке. Развитию гипертрофии ЛЖ сопутствует изменение его геометрической формы, которое также является предиктором возникновения у пациента хронической сердечной недостаточности, и повышает риск смерти. Ремоделирование ЛЖ у больных АГ + ХОБЛ, безусловно, носит черты патологической перестройки ЛЖ, свойственные как той, так и другой нозологи-

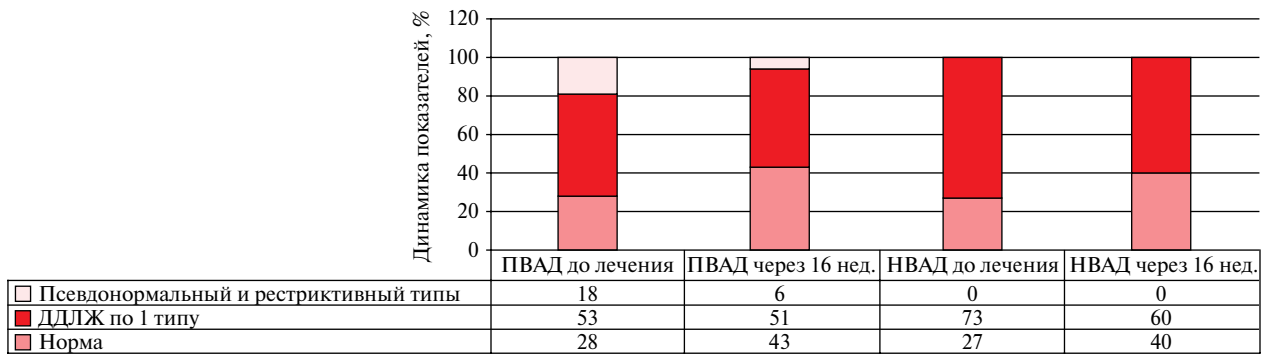


Рис. 2 Динамика показателей нарушения диастолической функции ЛЖ до и после лечения лозартаном.

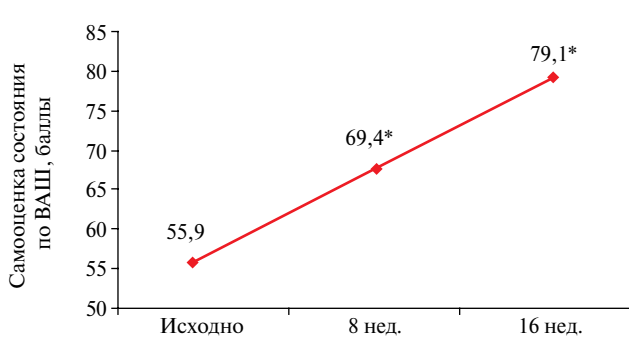


Рис. 3 Динамика качества жизни в ходе исследования (по ВАШ).

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

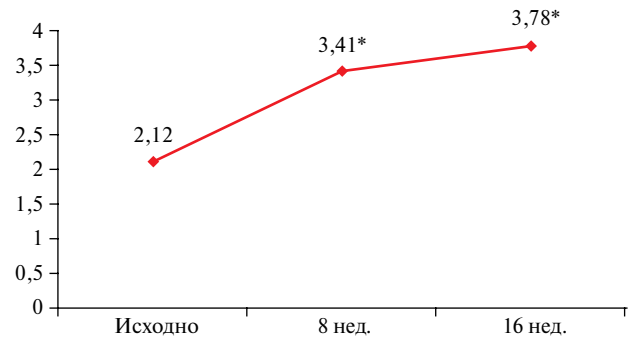


Рис. 4 Динамика роста приверженности терапии по опроснику Мориски-Грина.

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

ческой формам. Таким образом, больные АГ + ХОБЛ имели признаки как концентрической, так и эксцентрической гипертрофии ЛЖ. По результатам ряда исследований характер ремоделирования ЛЖ у лиц с НВАД и ПВАД различен. У пациентов с НВАД гипертрофия ЛЖ имела концентрический характер, сопровождаясь утолщением стенок при нормальном размере полости ЛЖ, а у больных с ПВАД отмечали эксцентрический характер гипертрофии с увеличением полости ЛЖ и уменьшением относительной толщины стенок. В представленной работе получены аналогичные данные. При этом через 16 нед. терапии, включающей лозартан в среднесуточной дозе 100 мг, отмечено увеличение количества больных с нормальной геометрией ЛЖ.

Анализ степени выраженности диастолических расстройств ЛЖ в зависимости от среднесуточной ВАД выявил следующие особенности: больные с ПВАД имели более выраженные нарушения диастолической функции, по сравнению с больными с НВАД (рисунок 2). Это проявлялось несколько большей долей псевдонормального типа и наличием рестриктивного типа дисфункции ЛЖ у больных АГ + ХОБЛ с ПВАД. Нарушения диастолической функции ЛЖ у больных с ПВАД объясняется более выраженными нарушениями расслабления ЛЖ, обусловленными как нарушением релаксации,

связанным с гипертрофией на фоне перегрузки ЛЖ давлением, так и повышением жесткости ЛЖ на фоне коморбидного состояния. Анализ результатов лечения продемонстрировал большее влияние лозартана на параметры диастолической функции у больных с ПВАД.

Установлено, что повышенные колебания АД являются одним из важных факторов, оказывающих неблагоприятное влияние на органы-мишени [7]. ПВАД увеличивает нагрузку на миокард и может способствовать более раннему развитию гипертрофии кардиомиоцитов, а также создает более неблагоприятные условия функционирования сосудистого русла [7]. Большая частота инфаркта миокарда и инсульта встречается у больных АГ с ПВАД в отличие от больных со стабильно более высоким АД, но меньшей его вариабельностью.

У больных отмечалось улучшение качества жизни, что нашло отражение в росте баллов по шкале ВАШ (Визуально-Аналоговая шкала) в процессе лечения. Прирост составил в среднем 11,7 балла через 8 нед. и 23,2 балла на 16 нед. терапии по сравнению с исходным состоянием (рисунок 3).

В исследовании больные продемонстрировали рост приверженности терапии, что нашло отражение в увеличении числа баллов, набранных по опроснику Мориски-Грина с исходных $2,12 \pm 1,31$

(Me 2,0) до $3,41 \pm 0,82$ ($p < 0,05$) через 8 нед. и до $3,78 \pm 0,79$ баллов ($p < 0,05$) (Me 4,0) через 16 нед. терапии. Это свидетельствовало о хорошей переносимости препарата (рисунок 4).

Заключение

У больных АГ + ХОБЛ с ПВАД наблюдаются более выраженные структурно-геометрические нарушения ЛЖ с тенденцией к формированию эксцентрической гипертрофии ЛЖ, а также более выраженные нарушения диастолической функции

ЛЖ по сравнению с пациентами со среднесуточной НВАД.

Применение лозартана позволяет уменьшить выраженность структурных нарушений ЛЖ, выражающиеся в уменьшении конечного диастолического размера, ИММЛЖ, увеличении фракции выброса, увеличении количества больных с нормальной геометрией ЛЖ, уменьшить проявления диастолической дисфункции ЛЖ. При применении лозартана увеличивается приверженность терапии и улучшается качество жизни больных.

Литература

1. Caroli NA, Rebrov AP. Endothelial dysfunction and its clinical significance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical medicine* 2005; (9):10-6. Russian (Кароли Н.А., Ребров А.П. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина* 2005; (9): 10-6).
2. Thorn MD. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD *Eur Respir J* 2008; 32 (4): 962-9.
3. Avdeev SN. Intensive therapy in pulmonology. Monograph/Ed. by S. N. Avdeev. Series of monographs Russian respiratory society/ Ed. by A. G. Chuchalin so 1, Chapter 6. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Ed-in the Atmosphere of 2014. S. 153-82. Russia. (Авдеев С.Н. Интенсивная терапия в пульмонологии. Монография. Под ред. С. Н. Авдеева. Серия монографий Российского респираторного общества. Под ред. А. Г. Чучалина. Т. 1, глава 6. Обострение хронической обструктивной болезни легких. Изд-во Атмосфера 2014. С.153-82).
4. Zadionchenko V S, Adasheva TV, Pogonchenkov IV. Arterial hypertension in patients with chronic obstructive lung diseases. Clinico-functional features, the choice of therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2004; 5 (3): 33-42. Russian (Задюченко В.С., Адашева Т.В., Погонченков И.В. и др. Артериальная гипертензия у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Клинико-функциональные особенности, выбор терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 5 (3): 33-42).
5. Belenkov YN. Remodeling of the left ventricle: an integrated approach. *Cent failure* 2002; 4(14): 161-3. Russian (Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. *Сердечная недостаточность* 2002; 4 (14): 161-3).
6. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues. *Blood Pressure* 2001; 10: 288-98.
7. Recommendations for treatment of hypertension ESH/ESC 2013 *Russ J Cardiol* 2014; 1 (105): 7-94. Russia (Рекомендации по лечению артериальной гипертонии ESH/ESC 2013 *Российский кардиологический журнал* 2014; 1 (105): 7-94).
8. Shustov SB, Barsukov AB, Al-Yazidi MA, et al. Features of remodeling in patients with arterial hypertension depending on the degree of daily variability in blood pressure. *Arterial hypertension* 2002; 8 (2): 54-7. Russian (Шустов С.Б., Барсуков А.Б., Аль-Язиди М.А. и др. Особенности ремоделирования у пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от степени среднесуточной вариабельности артериального давления. *Артериальная гипертония* 2002; 8 (2): 54-7).
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. The 2014 report is available on www.goldcopd.com
10. Recommendations for quantification of the structure and function of the heart chambers. *Russ J Cardiol, Suppl.* 1 2012; 3 (95): 28 p. Russian (Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. *Российский кардиологический журнал, Приложение 1*, 2012; 3 (95): 28 с).
11. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision). *Systemic hypertension*. 2010; 3: 3-25. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертонии* 2010; 3: 3-25).
12. Devereux RB, Okin PM, Roman MJ. Left ventricular hypertrophy as a surrogate endpoint in hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 583-93.
13. Brilla CG, Pick R, Jalil JE, et al. Remodelling of the rat right and left ventricle in experimental hypertension. *CircRes* 1990; 67: 1355-64.