

ГИПЕРСИМПАТИКОТОНИЯ В РАЗВИТИИ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ВОЗМОЖНОСТИ БЕТА-БЛОКАТОРОВ ДЛЯ РЕГРЕССА

Остроумова О. Д.^{1,2}, Кочетков А. И.¹, Лопухина М. В.³, Павлеева Е. Е.¹

В обзоре рассматривается клиническая значимость гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) — проявление поражения сердца как органа-мишени артериальной гипертонии (АГ). Представлены многообразные механизмы развития ГЛЖ, особое внимание уделено роли симпатической нервной системы и активации β -адренорецепторов в её патогенезе. Описаны основополагающие современные методы диагностики ГЛЖ, дана их сравнительная характеристика. С позиций актуальных международных рекомендаций детально изложены эхокардиографические принципы выявления и классификации данного состояния. Приведена эпидемиологическая характеристика распространённости ГЛЖ. С учетом имеющейся на сегодняшний день научной базы подробно рассмотрена прогностическая значимость ГЛЖ как фактора, увеличивающего риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений у больных с АГ. Представлены результаты исследований, свидетельствующие о регрессе ГЛЖ на фоне лечения высоко-селективным β_1 -блокатором бисопрололом. Обсуждаются патофизиологические механизмы регресса ГЛЖ на фоне применения β_1 -блокаторов.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):77–88
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-77-88>

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, артериальная гипертония, прогноз, эхокардиография, гиперсимпатикотония, бета-блокаторы, бисопролол.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³ГБУЗ Городская клиническая больница им. Е. О. Мухина ДЗМ, Москва, Россия.

HIGH SYMPATHETIC TONE IN DEVELOPMENT OF THE LEFT VENTRICLE HYPERTROPHY AND BETA-BLOCKERS FOR REGRESSION

Ostroumova O. D.^{1,2}, Kochetkov A. I.¹, Lopukhina M. V.³, Pavleeva E. E.¹

The review is focused on clinical significance of the left ventricle hypertrophy (LVH) — presentation of heart lesion as a target organ for systemic hypertension (SH). Various LVH development mechanisms are presented, and special attention is paid to sympathetic nervous system and β -adrenoreceptors in pathogenesis. Fundamental methods of diagnostics are described for LVH, in comparison. The pathology is classified from the perspective of recent guidelines on echocardiographic diagnostics. Epidemiology provided. Taken current evidence, the prognostic role of LVH is described as a factor increasing the risk of fatal and non-fatal cardiovascular, cerebrovascular and renal complications in SH patients. Trials data presented that points on LVH regression with highly selective β_1 -blocker bisoprolol treatment. Pathophysiology of LVH regression is discussed for β_1 -blocker treatment.

Russ J Cardiol. 2018;23(9):77–88
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-77-88>

На определённом этапе своего развития артериальная гипертония (АГ) приводит к поражению жизненно важных органов и систем. Одним из таких органов-мишеней АГ является сердце, а весь ком-

Остроумова О. Д.* — профессор, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0795-8225, Кочетков А. И. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии и профболезней, ORCID: 0000-0001-5801-3742, Лопухина М. В. — к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-0229-5055, Павлеева Е. Е. — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-2923-6450.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ostroumova.olga@mail.ru

β -АР — бета-адренорецепторы, АГ — артериальная гипертония, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТ — индекс относительной толщины, КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка, КМЦ — кардиомиоциты, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ППТ — площадь поверхности тела, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СНС — симпатическая нервная система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССС — сердечно-сосудистые события, ТЗС — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 08.08.2018

Рецензия получена 14.08.2018

Принята к публикации 21.08.2018

Key words: left ventricle hypertrophy, arterial hypertension, prognosis, echocardiography, high sympathetic tone, beta-blockers, bisoprolol.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health (Sechenov University), Moscow; ³E. O. Mukhin City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia.

Ostroumova O. D. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Kochetkov A. I. ORCID: 0000-0001-5801-3742, Lopukhina M. V. ORCID: 0000-0002-0229-5055, Pavleeva E. E. ORCID: 0000-0002-2923-6450.

плекс структурно-функциональных изменений, возникающих в нём на фоне персистирующего повышения артериального давления (АД), нередко образно называют “гипертоническим сердцем” [1]. Данное

состояние объединяет в себе гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ), его диастолическую дисфункцию, увеличение размеров левого предсердия и, в конечном счёте, развитие систолической дисфункции миокарда, и в настоящее время рассматривается как фактор риска хронической сердечной недостаточности (ХСН), инфаркта миокарда, инсульта, нарушений ритма, сердечно-сосудистой смертности [1].

Среди вышеуказанных изменений одной из характерных особенностей гипертонического сердца является ГЛЖ [2]. Под ГЛЖ понимается увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) с его структурным ремоделированием в ответ на перегрузку объёмом и/или давлением [3, 4]. При ГЛЖ на клеточном уровне наблюдается возрастание толщины и длины кардиомиоцитов (КМЦ), однако крайне мало выражена либо отсутствует в принципе их пролиферация [5]. Ещё одной особенностью гипертрофии миокарда на фоне АГ, в отличие от повышения ММЛЖ, имеющего место при физиологическом росте организма и занятиях спортом, служит активное деление фибробластов с избыточным накоплением коллагеновых волокон, а также апоптоз КМЦ и снижение плотности кровоснабжающей сосудистой сети. Это, в свою очередь, обуславливает фиброз сердечной мышцы и повышение её жесткости, ещё больше потенцирует диастолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ), ведёт к электрической нестабильности миокарда, уменьшению коронарного резерва и ишемии, и в итоге к нарушению сократительной способности КМЦ [1, 5].

Патогенетические механизмы. Следует отметить, что помимо гемодинамических причин и механического стресса в развитие ГЛЖ, в том числе на фоне АГ, вносят вклад и нейро-гуморальные трофические факторы, включающие в себя ангиотензин II, норадреналин, альдостерон, инсулин, которые напрямую стимулируют гипертрофию КМЦ и перестройку экстрацеллюлярного матрикса, вне зависимости от их влияния на АД [6]. Данные биологически активные вещества активируют выработку таких цитокинов, как трансформирующий фактор роста β , фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста; последние, в свою очередь, непосредственно инициируют биосинтез белка в КМЦ и гипертрофию миокарда.

На сегодняшний день накоплены данные, свидетельствующие о потенцирующей роли адренергической гиперактивации в развитии ГЛЖ [7-10]. В частности, Strand АН, et al. [7], наблюдавшие мужчин среднего возраста с АГ в течение 20 лет, показали, что уровень норадреналина плазмы крови как индекс симпатической активности представляет собой предиктор увеличения ММЛЖ, независимый от систолического АД (САД) и индекса массы тела. В другой работе [8] было продемонстрировано, что наличие

ГЛЖ у пациентов с умеренной и тяжелой степенью АГ ассоциируется с гиперсимпатикотонией, подтвержденной с помощью прямой оценки активности мышечных симпатических нервов. Взаимосвязь повышенного тонуса симпатической нервной системы (СНС) с наличием ГЛЖ была также обнаружена Özel E, et al. [9]. В данном исследовании приняли участие 142 пациента с резистентной АГ, 75 из них имели эхокардиографически верифицированную ГЛЖ. В качестве показателей активности СНС авторы использовали параметры variability сердечного ритма — стандартное отклонение (SD-standard deviation) интервалов между нормальными (NN — normal-to-normal) синусовыми комплексами (показатель SDNN), SDNN за все пятиминутные периоды (SDANN), а также триангулярный индекс. В результате было выявлено, что в группе больных с ГЛЖ в сравнении с пациентами без таковой имела место статистически значимо большая частота сердечных сокращений (ЧСС), а также статистически значимо меньшая величина всех параметров variability сердечного ритма. Как известно [9], такая динамика данных величин напрямую указывает на наличие гиперсимпатикотонии. В дополнение к этому, как показано в исследованиях последних лет [10], существует чёткая взаимосвязь между увеличением ММЛЖ и интенсивностью высвобождения норадреналина из симпатических нервных волокон сердца (“noradrenaline spillover”, метод количественной оценки выделения норадреналина из синаптических щелей, базирующийся на изотопном разбавлении меченного тритием норадреналина) [11]. Причем следует особо подчеркнуть, что у пациентов с АГ и ГЛЖ наблюдалась более выраженная секреция норадреналина СНС сердца по сравнению с больными с идентичной степенью повышения АД, но не имевших ГЛЖ.

В экспериментальных исследованиях последних лет с использованием агонистов β -адренорецепторов (β -АР) (преимущественно изопротеренола) были описаны различные патогенетические механизмы, объясняющие стимулирующее действие СНС на увеличение ММЛЖ. В большинстве своем они реализуются через ядерный аппарат КМЦ.

С одной стороны, развитие ГЛЖ, опосредованной β -адренергической стимуляцией, связано с генетическим сдвигом к фетальному фенотипу миокарда, поскольку, как доказано [12], в такой ситуации происходит активация генов, в норме экспрессирующихся только в эмбриональном периоде. К ним относятся ген предсердного натрийуретического пептида, α -актина скелетных мышц и тяжёлых цепей β -миозина. Важно отметить, что в экспериментальных работах индуцированный β -адренергической стимуляцией биосинтез белка в КМЦ и как результат рост ММЛЖ, а также промоцию фетальных генов

миокарда было возможно подавить лишь назначением β_1 -блокаторов, но не блокаторами β_2 -рецепторов [12].

Структурная перестройка миокарда на фоне адренергической стимуляции заключается в увеличении размеров КМЦ и наряду с этим в возникновении их фокальных некрозов, параллельно данным процессам развивается периваскулярный и интерстициальный фиброз миокарда вследствие стимуляции продукции коллагена и накопления в экстрацеллюлярном матриксе таких белков, как фибронектин и ламинин [12]. В целом развитие фиброза в сердечной мышце, ассоциированное с адренергическими влияниями, может опосредоваться как прямой активацией фибробластов в миокарде (реактивный фиброз) и/или происходить как компенсаторная реакция в ответ на гибель и повреждение КМЦ (репаративный фиброз).

Следует также отметить, что в экспериментальных работах в самый ранний период после фармакологической стимуляции β -АР (в течение 12-24 часов) вышеуказанным изменениям предшествовал островоспалительный ответ миокарда, выразившийся диффузным интерстициальным отёком вследствие повышения сосудистой проницаемости, инфильтрацией лейкоцитами и утолщением стенок сосудов [12]. Кроме того, на фоне индукции изопротеренолом СНС наиболее выраженная гибель КМЦ и как результат репаративный фиброз имел место в субэндокардиальных слоях сердечной мышцы и преимущественно в апикальных сегментах, в которых, как известно, β -АР, с одной стороны, экспонированы в наибольшем количестве, а с другой — обладают одним из самых высоких уровней аффинности.

Рост массы миокарда, опосредованный стимуляцией β -АР, сопровождается увеличением концентрации свободных аминокислот в плазме крови и в тканях сердца, а также интенсификацией синтеза белка в миокарде, подтверждающейся с помощью ^{14}C -меченных аминокислот (последние как маркер вновь собранных молекул белка в большем количестве выявляются в структуре сердечных протеинов) и через рост соотношения белок/ДНК [12]. С клинической точки зрения важно указать, что все перечисленные эффекты активации β -АР угнетаются при назначении β -блокаторов.

Как показано в исследованиях на грызунах, структурной основой повышенной продукции белка в КМЦ на фоне гиперсимпатикотонии служит активация РНК-полимеразы и орнитиндекарбоксилазы — скорость-лимитирующего фермента в процессе синтеза полиаминов [12]. Кроме того, согласно имеющимся данным анаболический эффект хронической активации β -АР не зависит от влияния инсулина или стероидных гормонов (в частности, тестостерона).

Еще одним механизмом, посредством которого активация β -АР потенцирует развитие гипертрофии миокарда, является стимуляция образования ангиотензина II, причем не только через юкстагломерулярный аппарат почек, иннервируемый ветвями симпатических нервов, но и через локальную тканевую ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), функционирующую на уровне миокарда у млекопитающих, в том числе и у людей [12]. Ангиотензин II стимулирует биосинтез белка в КМЦ и соответственно увеличение их размеров, помимо этого он приводит к изменению структуры внеклеточного матрикса, поскольку активирует фибробласты, которые начинают в возрастающих количествах образовывать коллаген и фибронектин, тем самым способствуя фиброзу сердечной мышцы [12].

Помимо ангиотензина II β -АР реализуют своё трофическое действие на миокард через ряд других биологически активных пептидов [12], в частности, опосредованно уже ранее упоминавшимися трансформирующим фактором роста β и инсулиноподобным фактором роста.

Под действием β -адренергических влияний может существенно модулироваться функциональное состояние генетического аппарата клеток, в том числе генов, контролирующих рост КМЦ. Данный механизм связан с тем, что на фоне стимуляции β -АР, например, происходит активация протеинкиназы-А, которая в свою очередь способствует экспрессии ядерных протоонкогенов, таких как *c-fos*, *c-myc*, *c-jun*, и *junB* [12]. Считается, что протоонкогены стимулируют рост массы миокарда через регуляцию транскрипции генов, кодирующих синтез белка в КМЦ и образование новых саркомеров.

β -АР способны также стимулировать гипертрофию сердечной мышцы через индукцию митоген-активируемых протеинкиназ [12-14]. Последние посредством фосфорилирования различных ядерных транскрипционных факторов (например, активаторный белок первого типа, ядерный фактор kB) вызывают экспрессию в КМЦ генов, кодирующих сборку сократительных белков и компонентов экстрацеллюлярного матрикса, что неизбежно приводит к ГЛЖ и ремоделированию ЛЖ.

Также следует указать на роль фосфатидилинозитол-3-киназы как ещё одного медиатора, с помощью которого β -АР могут стимулировать гипертрофию КМЦ [12-14]. Данный фермент представляет собой липидную киназу, участвующую в образовании инозитолтрифосфата путем фосфорилирования фосфатидилинозитола. В ряде работ была обнаружена повышенная активность этой киназы в культурах КМЦ, подвергшихся влиянию β -агонистов [12]. Более того, известно, что ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы блокируют опосредованный влиянием β -АР синтез белков в сердечной мышце [12].

Возможно, также отчасти активация β -АР потенцирует развитие кардиальной гипертрофии путем повышения в сарколемме КМЦ количества нуклеозид-дифосфат киназ [15], однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Наконец, установлена взаимосвязь между активацией β -АР и потенцированием оксидативного стресса в миокарде, это подтверждается повышением концентрации в нем уровня малонового диальдегида, диеновых производных с сопряжёнными двойными связями, ростом индекса пероксидации липидов, снижением соотношения глутатион/окисленный глутатион, увеличением активности антиоксидантных ферментов, супероксиддисмутазы и каталазы [12]. Есть данные, указывающие на то, что активные формы кислорода, образующиеся под действием β -адренергических влияний, вовлечены в процессы стимуляции роста КМЦ. Помимо этого, как продемонстрировано в исследованиях, в ситуации, когда наряду со стимуляцией β -АР изопротеренолом в организм лабораторных животных вводили нейтраллизаторы активных форм кислорода, гипертрофия миокарда не развивалась [12-14].

Также важно указать, что в темпах прогрессирования ГЛЖ играют роль генетически детерминированные особенности. Как считается, именно этим фактом объясняется неодинаковое увеличение ММЛЖ у разных пациентов при наличии сходного анамнеза по АГ и уровня повышения АД [6]. Потенциальными генами-кандидатами, ассоциированными с развитием гипертрофии миокарда, считаются [16] те, которые кодируют белки, определяющие структурные характеристики сердечной мышцы; так или иначе регулирующие уровень гемодинамической нагрузки, кальциевый гомеостаз, гормональный статус, субстратный и энергетический метаболизм; контролирующие работу факторов роста и сигнальные пути межклеточного взаимодействия. Серьёзное внимание уделяется полиморфизму ферментов и гормонов, участвующих в работе РААС [16]. В частности, при ГЛЖ, развивающейся на фоне повышенных физических нагрузок, наблюдается инсерционно-делеционный полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента, полиморфизм гена *A1166C* (ген рецепторов первого типа к ангиотензину II), полиморфизм гена ангиотензиногена *M235T* [17]. Помимо этого, полиморфизм гена рецепторов второго типа к ангиотензину II (+1675 G/A) взаимосвязан с нарушением геометрии ЛЖ у молодых мужчин с умеренной АГ [16]. Однонуклеотидный полиморфизм в гене альдостеронсинтазы ((*CYP11B2*) — 344 C/T) ассоциируется с эксцентрической ГЛЖ при АГ [16].

В дополнение к этому, в недавних работах [16] выявлено влияние полиморфизма гена β_1 -рецепторов (замена глицина на аргинин в 389 позиции) на увеличение ММЛЖ у пациентов с почечной недостаточ-

ностью. Также с ММЛЖ коррелирует полиморфизм гена β_3 -субъединицы G-белка (C825T) [16].

В качестве других генов-кандидатов были выбраны те, которые имеют значение в окислении жирных кислот в ткани миокарда, поскольку, как продемонстрировано в исследованиях последних лет, ММЛЖ и возникновение дилатационной кардиомиопатии связано с нарушением обмена данных веществ [18]. Jamshidi Y, et al. [19] обнаружили, что однонуклеотидный полиморфизм в интроне гена α -рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptor alpha — PPAR α) способствует росту массы КМЦ ЛЖ в ответ на АГ и физические нагрузки. По данным Фрамингемского исследования экспрессия гена рецепторов второго типа к ангиотензину II (*AGTR2*) коррелирует с массой миокарда и размерами ЛЖ, ген β_2 -АР (*ADRB2*) — так же с массой миокарда и толщиной стенок ЛЖ, а ген кардиоспецифичного тропонина Т (*TNNT2*) с диаметром ЛЖ [16].

Следует упомянуть исследование HyperGEN (The Hypertension Genetic Epidemiology Network) [20]. В нем на выборке из 885 пациентов с АГ изучали генетические детерминанты развития ГЛЖ и типа ремоделирования ЛЖ. Такими генами-кандидатами согласно этой работе являются *NPY1R*, *NPY2R*, *NPY5R*, *CPE*, *IL15* и *SFRP2*.

В целом компенсаторная и потенциально обратимая ГЛЖ на начальных стадиях своего развития, в дальнейшем при отсутствии должной терапии АГ трансформируется в патологическое состояние, которое ведет к нарушению систолической функции ЛЖ, сохраняющейся даже при нормализации уровня постнагрузки и достижения целевого уровня АД, а также существенно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и негативно влияет на прогноз для пациента. Исходя из этого, ниже нам бы хотелось более подробно рассмотреть клиническую значимость ГЛЖ, возможности её диагностики и представить новые данные по влиянию на неё антигипертензивных препаратов (АГП).

Диагностика. Согласно Европейским и Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [2, 21] для выявления ГЛЖ рекомендуется применять два основных метода диагностики — электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях и эхокардиографию. Необходимо напомнить, что ЭКГ существенно менее чувствительна в плане обнаружения ГЛЖ по сравнению с эхокардиографией. Вместе с тем, в исследованиях было показано, что ГЛЖ, обнаруженная по ЭКГ-критериям, обладает независимой прогностической значимостью в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) [2]. Эти критерии включают в себя индекс Соколова-Лайона ($S_{V1} + R_{V5} > 3,5$ мВ), модифицированный индекс Соколова-Лайона (амплитуда наибольшего зубца S +

амплитуда наибольшего зубца $R > 3,5$ мВ), $R_{avL} > 1,1$ мВ, Корнельское произведение (произведение амплитуды и длительности комплекса QRS > 244 мВ x мсек).

Эхокардиографический метод выявления ГЛЖ, как указано выше, более чувствителен и позволяет точнее стратифицировать риск и подобрать наиболее рациональную схему лечения. Эхокардиографическим критерием ГЛЖ служит индекс ММЛЖ (иММЛЖ). У мужчин и женщин ГЛЖ диагностируется в случае, если иММЛЖ составляет более 115 г/м^2 и 95 г/м^2 , соответственно [2]. иММЛЖ представляет собой частное от деления ММЛЖ на площадь поверхности тела (ППТ). Как правило, ППТ рассчитывается по формуле DuBois [22]. Для лиц с избыточной массой тела и ожирением в целях избежания гиподиагностики ГЛЖ ММЛЖ возможно делить не на ППТ, а на рост, возведенный в степень 1,7 либо 2,7. Здесь следует указать, что лучше использовать аллометрический коэффициент 1,7, поскольку в работах была показана его большая диагностическая точность [2]. Тем не менее, вариант оптимального индексирования ММЛЖ остаётся предметом дискуссий, а в большинстве популяционных исследований применялось индексирование по ППТ. Что касается ММЛЖ, то для её расчёта рекомендуется использовать формулу Американского эхокардиографического общества (ASE), оперирующую показателями, полученными при линейных измерениях ЛЖ, они включают в себя толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗС) и конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ. В последних совместных рекомендациях Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации и Американского эхокардиографического общества [23] указано, что измерение толщины стенок ЛЖ и КДР следует производить по визуализируемой границе ткань-кровь безотносительно к включению/исключению из размеров эндокарда. Измерение КДР, ТМЖП и ТЗС производится на уровне малого размера ЛЖ (на уровне кончиков створок митрального клапана) из М-режима под контролем референсного 2D-изображения, что необходимо для строго перпендикулярной ориентации М-линии к стенкам ЛЖ. В ряде случаев при индивидуальных особенностях расположения сердца в грудной клетке может потребоваться наличие “анатомического” М-режима, базирующегося на реконструкции М-изображения из 2D-режима и вследствие этого позволяющего свободно перемещать и вращать М-линию под любым углом [24]. При технических сложностях получения оптимального М-среза и отсутствии “анатомического” М-режима в ультразвуковом аппарате допустимо производить линейные измерения толщины стенок ЛЖ и КДР из 2D-режима. Однако следует учитывать, что ТЗС и ТМЖП, полученные

из М-режима, оказываются приблизительно на 20% больше, чем определенные из 2D-режима, и коррекция этой переоценки изначально заложена в формуле ASE, в связи с этим при подстановке в неё значений, измеренных по 2D-изображению, может происходить занижение ММЛЖ. Также следует отметить, что в подавляющем большинстве популяционных исследований использовались данные измерений именно из М-режима.

Помимо факта наличия ГЛЖ согласно рекомендациям необходимо определить её геометрию (тип) [23, 24]. Для этих целей рассчитывают индекс относительной толщины (ИОТ) по формуле $(2 \times \text{ТЗС}) / \text{КДР}$. Верхняя граница нормы ИОТ составляет 0,42 [24].

В целом, в зависимости от характера гемодинамической нагрузки на ЛЖ развиваются два основных типа его гипертрофии — концентрическая и эксцентрическая.

Концентрическая гипертрофия возникает при перегрузке ЛЖ давлением (в частности, при АГ), при этом происходит добавление новых саркомеров в параллельном порядке, вследствие чего имеет место утолщение КМЦ и стенок ЛЖ. С эхокардиографической точки зрения в этом случае отмечаются нормальные размеры полости ЛЖ и равномерное утолщение его стенок с увеличением ММЛЖ. Критериями концентрической ГЛЖ [23, 24] являются увеличение ИОТ более 0,42 в сочетании с иММЛЖ у женщин $> 95 \text{ г/м}^2$ и $> 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин. Развитию концентрической ГЛЖ может предшествовать концентрическое ремоделирование ЛЖ — состояние, характеризующееся нормальным иММЛЖ, но повышенным более 0,42 ИОТ (нормальных или небольших размеров полость ЛЖ, как правило, с несколько утолщенными стенками в отсутствии диагностических признаков ГЛЖ). Концентрическое ремоделирование рассматривается как поздняя стадия структурно-функционального ответа ЛЖ на перегрузку давлением, объёмом или на фоне хронической ишемии миокарда и, как и концентрическая ГЛЖ, ассоциируется с выраженным нарушением его диастолической функции, а также снижением параметров его работы в продольном и радиальном направлении [24].

Эксцентрическая ГЛЖ обусловлена перегрузкой объёмом и связана диастолическим напряжением (стрессом) стенок ЛЖ. Патологическим последствием такого воздействия на миокард служит последовательное добавление саркомеров и увеличение длины (а не толщины) КМЦ и, в итоге, дилатация полости ЛЖ. При эхокардиографии у пациентов с эксцентрической ГЛЖ наблюдается увеличение размеров ЛЖ, как правило, нормальная толщина стенок и обязательно повышенный иММЛЖ — сочетание ИОТ менее 0,42 с иММЛЖ $> 95 \text{ г/м}^2$ у женщин и $> 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин [23, 24]. При данном виде ГЛЖ

также имеет место нарушение диастолической, продольной и радиальной функции ЛЖ.

Согласно рекомендациям [23, 24] отражение в эхокардиографическом заключении геометрии ЛЖ с использованием как минимум четырёх её характеристик (нормальная, концентрическое remodelирование, концентрическая/эксцентрическая ГЛЖ) должно присутствовать в обязательном порядке.

Вместе с тем, недостатком представленного выше эхокардиографического описания вариантов геометрических моделей ЛЖ является довольно обобщенная характеристика дилатированного ЛЖ. В связи с этим, Gaasch W и Zile M [25] разработали классификацию, в которой помимо указанных выше типов геометрии ЛЖ проводится более детальная оценка типов расширенного ЛЖ — эксцентрическое remodelирование, физиологическая гипертрофия, дилатационная гипертрофия и смешанная гипертрофия.

Другой современной методикой диагностики ГЛЖ является магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. В отличие от эхокардиографии, МРТ сердца обладает лучшей воспроизводимостью результатов [26], поскольку, во-первых, для расчёта ММЛЖ не применяются математические допущения и геометрические модели формы ЛЖ, а оперирование производится полным набором полученных в реальном времени 3D-данных, во-вторых, влияние оператора на процесс регистрации изображения существенно меньше, в-третьих, визуализация не коим образом не зависит от качества акустического окна. МРТ-сердца также позволяет охарактеризовать структуру миокарда и в целом рассматривается в качестве “золотого стандарта” оценки большинства параметров сердца, включая ММЛЖ [26, 27]. Одним из передовых режимов МРТ, позволяющих весьма точно оценить массу миокарда, является последовательность SSFP (steady-state free precession — режим свободной прецессии в установившемся состоянии) [26]. В дополнение к этому, на сегодняшний день среди прочих визуализирующих техник МРТ сердца служит более надёжным “инструментом” дифференциального диагноза гипертрофической кардиомиопатии — например, с инфильтративными заболеваниями миокарда (амилоидоз, саркоидоз, болезнь Фабри), опухолями, “сердцем спортсмена” и вторичными формами ГЛЖ [28]. Разграничение вышеуказанных состояний базируется на распространённости вовлечения ткани в процесс, интенсивности сигнала, сократительной активности зоны интереса, особенностей спектра (паттерна), получаемого в ходе позднего усиления с гадолинием.

Несмотря на все преимущества, МРТ сердца в настоящее время используется редко. Это связано с высокой стоимостью исследования, не столь широкой и повсеместной доступностью оборудования,

длительностью анализа, наличием противопоказаний к проведению у пациентов с различными имплантированными устройствами (искусственный водитель ритма, механические протезы клапанов), а также с точки зрения диагностики ГЛЖ — отсутствием общепризнанных критериев данного состояния при использовании МРТ.

Распространенность. Согласно данным исследований ГЛЖ представляет собой весьма распространённое состояние [3, 29, 30]. Здесь необходимо привести результаты анализа Cuspidi C, et al. [29], объединившего результаты 30 исследований, проведенных в период с 2000 по 2010гг, в которых принимали участие в общей сложности 37700 пациентов с АГ (средний возраст 44–67 лет; 52,4% мужчин; 24,6% никогда не получали АГП), в которых наличие ГЛЖ оценивали на основании эхокардиографии. По итогам анализа было выявлено, что в зависимости от применяемых критериев распространённость ГЛЖ составляет от 35,6% до 40,9%, причем статистически значимых различий между подгруппами мужчин и женщин не отмечено.

Наиболее низкая встречаемость ГЛЖ (10–19%) наблюдалась в популяционных исследованиях, среднее значение этот показатель имел у нелеченных пациентов (19–48%) и наибольших цифр (58–77%) у больных высокого риска, имеющих АГ “тяжёлой” степени либо рефрактерную АГ, а также сахарный диабет или неблагоприятные ССС в анамнезе. Эксцентрическая ГЛЖ встречалась статистически значимо чаще ($p < 0,05$) по сравнению с концентрической — 20,3–23,0% против 14,8–15,8%, соответственно.

Необходимо отметить, что точные показатели распространённости ГЛЖ среди пациентов с АГ широко варьируют в зависимости от используемых критериев, метода диагностики, а также этнической принадлежности больных [3]. В частности, было продемонстрировано, что при применении ультразвуковых методов ГЛЖ встречается в 48%, при учёте лишь электрокардиографических признаков этот показатель снижается до 22%, а если за основу брать рентгенологическое исследование, распространённость ГЛЖ падает до 3% [3].

По данным Фрамингемского исследования ГЛЖ в общей популяции встречается довольно редко — приблизительно в 3% случаев (согласно электрокардиографическим критериям). При использовании эхокардиографии распространённость ГЛЖ среди молодых лиц до 30 лет составляет 5%, а у людей старше 70 лет достигает 50%. Как и следовало ожидать, частота ГЛЖ зависит от степени повышения АД — при “легкой” АГ гипертрофия эхокардиографически подтверждается у 15–20% больных, при выраженном же увеличении АД обнаруживается в 50% случаев [3].

В другой работе Wang SX, et al. [30] на основе эхокардиографических данных изучали распространённость ГЛЖ у пациентов с АГ, проживающих в Китае ($n=4270$), а также её взаимосвязь с клинико-лабораторными параметрами. ГЛЖ была выявлена у 42,7% обследованных (у 37,4% мужчин и у 45,4% женщин). Встречаемость концентрического ремоделирования, концентрической и эксцентрической гипертрофии составили, соответственно, 24,7%, 20,2%, 22,6%. Кроме того, в этом исследовании в качестве дополнительных факторов риска развития ГЛЖ выступали женский пол, возраст, уровень САД и триглицеридов крови.

Прогностическая значимость ГЛЖ. Согласно результатам ряда исследований, наличие ГЛЖ представляет собой сильный статистически значимый предиктор развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений [31-49]. Имеются данные, что у пациентов с АГ наличие ГЛЖ увеличивает риск развития ишемической болезни сердца и инсульта в три раза, и в семь раз — риск возникновения ХСН [31].

Так, по данным Фрамингемского исследования ММЛЖ тесно взаимосвязана с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [32, 33]. Показано, что возрастание ММЛЖ на каждые 50 г увеличивает относительный риск возникновения ССЗ и внезапной сердечной смерти у мужчин, соответственно, в 1,49 и 1,73 раза, у женщин — в 1,57 и 2,12 раза, соответственно [33]. В другой работе Koen MJ, et al. [34] на выборке из 253 пациентов с АГ, 27% из которых имели ГЛЖ (в качестве критерия ГЛЖ было принято значение ИММЛЖ более 125 г/м^2), изучали её прогностическую значимость, период наблюдения составил 10,2 года. Авторы обнаружили, что в подгруппе больных с наличием ГЛЖ по сравнению с пациентами без ГЛЖ статистически значимо чаще возникали ССС (26% и 12%, соответственно, $p=0,006$), внезапная сердечная смерть (14% и 0,5%, соответственно, $p<0,001$), была выше общая смертность (16% и 2%, соответственно, $p=0,001$). Также установлено, что в наименьшем количестве неблагоприятные исходы наблюдались у лиц с нормальной геометрией ЛЖ (у 11% человек, при этом случаи внезапной смерти в указанной подгруппе не зафиксированы), а в наибольшем — у пациентов с концентрической ГЛЖ (в 31%; внезапная смерть — у 21% пациентов). Сходные данные, были получены Bombelli M, et al. [35] — у больных с ГЛЖ, по сравнению с пациентами без ГЛЖ, частота развития ССО и общая смертность были выше в 4-5 раз.

Заслуживает внимание исследование Bouzas-Mosquera A, et al. [36], в котором изучалась взаимосвязь ГЛЖ со смертностью и риском нефатальных инфаркта миокарда и инсульта. В работу было включено 40138 человек (как лица с нормальным АД, так

и пациенты с АГ; средний возраст $61,1 \pm 16,4$ лет; период наблюдения $5,6 \pm 3,9$ лет). ГЛЖ (ММЛЖ у женщин ≥ 163 г и ≥ 224 г у мужчин) имела место у 47,6% обследованных. Была проанализирована 10-летняя кумулятивная смертность в подгруппах в зависимости от ММЛЖ: у лиц с нормальным значением последней данный показатель составил 26,8%, при небольшом ее увеличении — 31,9%, при умеренном — 37,4%, при выраженном — 46,4% ($p<0,001$ между группами). Частота возникновения нефатального инфаркта и инсульта в течение 10 лет находилась в пределах 3,2-6,7% у людей с нормальной ММЛЖ и 5,3-12,7% — в подгруппе обследованных с выраженным ее повышением. После поправок по множественным переменным ММЛЖ оставалась независимым предиктором общей смертности (отношение рисков (ОР) на 100 г увеличения ММЛЖ для женщин 1,21, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,14-1,27, $p<0,001$; для мужчин ОР 1,09, 95% ДИ 1,04-1,13, $p<0,001$), инфаркта миокарда (ОР для женщин 1,6, 95% ДИ 1,31-1,94, $p<0,001$; ОР для мужчин 1,15, 95% ДИ 1,02-1,29, $p=0,019$) и инсульта (ОР для женщин 1,26, 95% ДИ 1,13-1,40, $p<0,001$; ОР для мужчин 1,19, 95% ДИ 1,09-1,30, $p<0,001$).

В другом исследовании [37] у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST ($n=764$) и проведенным чрескожным коронарным вмешательством изучалось влияние ГЛЖ (выявлена у 24% больных), диагностированной посредством МРТ, на размеры поражённой области миокарда, риск микрососудистой обструкции и общие исходы. Было выявлено, что ГЛЖ ассоциируется с большей зоной некроза миокарда (15% против 9% у лиц с нормальной ММЛЖ; $p<0,001$) и меньшим индексом спасенного миокарда (myocardial salvage), рассчитываемым как (“площадь возможного инфацирования” — “конечная площадь инфаркта”)/“площадь возможного инфацирования” (0,6 против 0,7, $p<0,001$). Кроме того, в группе с ГЛЖ, по сравнению с пациентами без таковой, отмечалась статистически значимо большая распространённость микрососудистой обструкции (66% и 45%, соответственно; $p<0,001$) и статистически значимо меньшая фракция выброса ЛЖ (53% против 61%, $p<0,001$). Также ГЛЖ ассоциировалась с большим риском общей смертности и повторных госпитализаций с связи с симптомами ХСН (ОР 2,59, 95% ДИ 1,38-4,90, $p=0,003$).

ММЛЖ обладает также предиктивной ценностью в отношении развития ХСН. В частности, в исследовании de Simone G, et al. [38] оценивалась независимая прогностическая значимость ГЛЖ в возникновении ХСН безотносительно к предшествующему инфаркту миокарда. В работе анализировали данные 2078 больных, участвовавших в Cardiovascular Health Study (из них 59% имели АГ), с сохранной фракцией выброса и не имевших инфаркта миокарда в анам-

незе. ГЛЖ оценивалась с помощью ММЛЖ, индексированной по росту в степени 2,7, а также на основании % превышения ММЛЖ относительно должной величины, рассчитанной по ранее валидизированной формуле, исходя из пола, роста и ударного объёма. Как установлено по итогам работы, по мере увеличения ММЛЖ по сравнению с должным значением, происходит прогрессивное увеличение размеров левого предсердия и переход от нормальной к более концентрической геометрии ЛЖ, и это сопровождается снижением систолической ($p < 0,0001$) и диастолической ($p < 0,04$) функции последнего. После поправок на наличие ряда других факторов было обнаружено, что риск развития ХСН увеличивается на 1% при превышении должной ММЛЖ на каждый процент и на 3% при возрастании иММЛЖ на $1 \text{ г/м}^{2,7}$ ($p < 0,0001$ в обоих случаях). В доступной литературе имеются данные и других исследований, свидетельствующие о взаимосвязи ГЛЖ и риска развития ХСН [31, 39].

ГЛЖ представляет собой фактор риска развития нарушений ритма сердца, в частности, фибрилляции предсердий (ФП). Так, Chrispin J, et al. [40] изучали взаимосвязь между наличием ГЛЖ, диагностированной с использованием МРТ и ЭКГ критериев, и развитием ФП. Авторы использовали данные 4942 пациентов, принявших участие в исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), не имевших признаков ССЗ и ФП на момент включения в работу и в анамнезе и прошедших МРТ диагностику сердца. Средний период наблюдения составлял 6,9 лет, за это время возникло 214 новых случаев ФП. При проведении анализа пропорциональных рисков Кокса было обнаружено, что риск ФП выше у пациентов с МРТ-признаками ГЛЖ (ОР 2,04, 95% ДИ 1,15-3,62). ФП также ассоциировалась с наличием ЭКГ-данных, указывающих на наличие ГЛЖ в виде вольтажного критерия Соколова-Лайона (ОР 1,83, 95% ДИ 1,06-3,14, $p = 0,02$).

Важное значение также имеет мета-анализ 10 исследований (общее количество пациентов 27141), проведенный в 2014г Chatterjee S, et al. [41], целью которого явилась систематизация сведений о роли ГЛЖ в развитии устойчивых нарушений ритма сердца. Было обнаружено, что распространённость суправентрикулярных тахикардий при наличии ГЛЖ составляет 11,1%, в её отсутствии — 1,1% ($p < 0,001$). Пациенты с наличием ГЛЖ, по сравнению с больными с её отсутствием, имеют в 3,4 раза больший риск возникновения наджелудочковых тахикардий (отношение шансов (ОШ) 3,39, 95% ДИ 1,57-7,31). Встречаемость желудочковых аритмий у больных с ГЛЖ составляет 5,5%, у лиц без неё — 1,2% ($p < 0,001$). Риск возникновения желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков (по своей сути жизнеугрожающих) в 2,8 раза выше при наличии ГЛЖ (ОШ

2,83, 95% ДИ 1,78-4,51). В исследовании Proietti M, et al. [42] отмечена роль ГЛЖ как фактора, увеличивающего риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП.

Ассоциированность ГЛЖ с повышенным риском развития инсульта, о чем уже упоминалось выше, также была продемонстрирована и в других исследованиях [43-45]. Так, Vots ML, et al. [43] изучали взаимосвязь между ГЛЖ, диагностированной по ЭКГ-данным (Миннесотский код оценки и модульная система анализа ЭКГ) и фатальным и нефатальным геморрагическим и ишемическим инсультом на четырех когортах пациентов, включенных в исследование EUROSTROKE. Авторами обнаружено, что наличие ГЛЖ связано с двукратным повышением риска инсульта (ОШ 2,1, 95% ДИ 1,3-3,5). Риск был особенно высоким для фатального инсульта (ОШ 4,0, 95% ДИ 2,1-7,9).

В работе Verdecchia P, et al. [44] анализировалась взаимосвязь изменения степени выраженности ГЛЖ и риска инсульта у изначально не леченных пациентов с АГ. В исследование вошли 880 пациентов (средний возраст 48 лет), ГЛЖ диагностировали согласно эхокардиографическим данным. После первого визита и обследования больным назначались индивидуально подобранные АГП согласно рекомендациям лечащего/семейного врача. Частота инсульта и транзиторных ишемических атак (на 100 пациентов/лет) в подгруппе больных, не имевших ГЛЖ, и тех, у кого отмечался её регресс на фоне терапии, была статистически значимо ($p = 0,0001$) ниже по сравнению с подгруппой пациентов с отсутствием снижения ММЛЖ и лицами с впервые диагностированной ГЛЖ (0,25 и 1,16, соответственно). Следовательно, в первой подгруппе риск возникновения цереброваскулярных осложнений был в 2,8 раза выше, чем во второй. Выявленные взаимосвязи не зависели от возраста пациентов и среднесуточного САД.

Ещё в одном исследовании [45] у пациентов с АГ ($n = 195$) изучали взаимосвязь ГЛЖ, диагностированной по эхо- и ЭКГ критериям, с бессимптомным поражением головного мозга, выявляемого по данным МРТ. Больные были разделены на две группы — с наличием и отсутствием очаговых изменений по данным МРТ головного мозга. Следует отметить, что в группе пациентов, имеющих бессимптомное поражение головного мозга, средний возраст (54 ± 1 лет) и уровень офисного САД (140 ± 2 мм рт.ст.) были выше, чем во второй группе (67 ± 1 лет и 147 ± 2 мм рт.ст.) В работе установлено, что у лиц с наличием бессимптомных очаговых изменений головного мозга ГЛЖ встречается статистически значимо чаще, по сравнению с больными без поражения вещества мозга: как по ЭКГ-критериям (56% и 22%, соответственно, $p < 0,001$), так и по данным эхокардиографии (83% и 47,7%, соответственно, $p < 0,001$). Несмотря

на различия в возрасте и уровне САД между группами, при мультивариантном анализе лишь ГЛЖ являлась единственным статистически значимым ($p < 0,001$) независимым предиктором формирования очаговых изменений головного мозга. Кроме того, концентрическая ГЛЖ по сравнению с эксцентрической ассоциировалась с большим количеством очагов в веществе головного мозга.

ГЛЖ также взаимосвязана с поражением почек при АГ, что показано в ряде исследований [46-49]. Так, Paoletti E, et al. [46] оценивали прогностическую роль ГЛЖ в отношении сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с АГ и хронической болезнью почек (ХБП) 2-5 стадий. В работу были включены 445 больных (средний возраст $64,1 \pm 13,8$ лет; расчётная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) $39,9 \pm 20,2$ мл/мин/1,73 м²; средний период наблюдения 5,9 лет). Эхокардиографически верифицированную ГЛЖ имели 56,0% больных. Среди прочих результатов работы было обнаружено, что как концентрическая (ОР 2,33, 95% ДИ 1,44-3,80), так и эксцентрическая ГЛЖ (ОР 2,30, 95% ДИ 1,42-3,74) связаны с повышенным риском неблагоприятных почечных исходов (использовалась составная конечная точка в виде терминальной стадии ХБП и общей смертности). Сходные корреляции получены для ГЛЖ и в отношении сердечно-сосудистого риска.

В другом исследовании [47] у больных с АГ изучалась взаимосвязь ГЛЖ с микроальбуминурией. В исследовании приняли участие 120 больных с АГ, из них 110 имели эхокардиографически диагностированную ГЛЖ (средний возраст $62,97 \pm 11,02$ лет), а у остальных 10 пациентов (средний возраст $65,13 \pm 11,15$ лет) она отсутствовала. У больных с ГЛЖ отмечен статистически значимо ($p < 0,001$) более высокий уровень микроальбуминурии по сравнению с теми, у кого ГЛЖ отсутствовала (среднее соотношение альбумин-креатинин в моче, соответственно, $54,4 \pm 39,48$ $\mu\text{г}/\text{мг}$ против $33,56 \pm 21,73$ $\mu\text{г}/\text{мг}$). Множественный регрессионный анализ показал, что пациенты с повышенным соотношением альбумин-креатинин в моче чаще имеют ГЛЖ (ОШ 1,028; 95% ДИ, 1,015-1,041; $p < 0,001$). Корреляция ГЛЖ с микроальбуминурией также изучалась у больных с впервые диагностированной АГ [49]. В работу были включены 256 пациентов среднего возраста ($54,3 \pm 6,2$ лет). Лица с заболеваниями почек, сахарным диабетом, ХСН и получающие АГП из работы исключались. Микроальбуминурия была выявлена у 39,5% пациентов, среди них распространённость ГЛЖ составляла 17%. Корреляционный анализ выявил статистически значимую взаимосвязь между ГЛЖ и микроальбуминурией ($r = 0,185$; $p = 0,003$).

Существуют и другие работы, указывающие на взаимосвязь ГЛЖ с поражением почек, снижением СКФ и протеинурией [49].

Возможности антигипертензивных препаратов в регрессе ГЛЖ. Исходя из высокой клинической значимости ГЛЖ с точки зрения повышения риска заболеваемости, смертности, развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений, крайне важным и актуальным вопросом является выбор оптимальных путей уменьшения повышенной ММЛЖ. Согласно пока ещё актуальным Европейским и Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [2, 21], препаратами выбора у пациентов с ГЛЖ являются АГП, блокирующие РААС. Однако, с учётом представленных выше данных о существенной роли в патогенетических механизмах развития ГЛЖ β -адренергических влияний и активации СНС, можно предположить, что β -адреноблокаторы, должны также способствовать уменьшению толщины стенок ЛЖ и регрессу его гипертрофии.

Здесь необходимо привести результаты исследования LIFE (The Losartan Intervention For End point reduction) [50, 51], в котором приняли участие 9193 пациента с АГ в возрасте 55-80 лет с ЭКГ-признаками ГЛЖ. Было сформировано две группы больных — одна получала блокатор рецепторов к ангиотензину II лозартан, другая — β -блокатор атенолол. Средний период наблюдения составил 4,8 лет. По итогам работы показаны преимущества лозартана в снижении риска развития инсульта, ССО и смертности. Это напрямую объясняется статистически значимо более выраженным регрессом ГЛЖ на фоне лечения лозартаном, причем за счёт механизмов, не связанных с уровнем АД, так как степень снижения АД в двух лечебных группах не различалась [50, 51].

Как известно, в исследовании LIFE применялся атенолол, обладающий незначительной β_1 -селективностью, тогда как на сегодняшний день на фармацевтическом рынке имеются высокоселективные β_1 -адреноблокаторы, которые в отличие от неселективных вызывают регресс ГЛЖ [2, 52, 53]. Эталонным представителем высокоселективных β_1 -адреноблокаторов является бисопролол (оригинальный препарат Конкор, Мерк, Германия) [52, 53], и в настоящее время имеются данные, указывающие на его высокий потенциал не только с точки зрения антигипертензивных эффектов, но выраженной органопroteкции, в том числе способности обуславливать регресс ГЛЖ.

В связи с этим, следует представить результаты работы Gosse P, et al. [54], которые сравнивали эффективность бисопролола (Конкор) в дозе 10-20 мг и эналаприла в дозе 20-40 мг у 56 пациентов с АГ (группу бисопролола составили 26 пациентов, группу эналаприла — 30). По прошествии шести месяцев терапии иММЛЖ статистически значимо уменьшился в обеих группах: в группе бисопролола на 11,4%, а в группе эналаприла — на 7%. Статистически значимых различий между группами обнаружено

не было, однако наблюдалась тенденция к более существенному регрессу ГЛЖ в группе бисопролола.

В другом исследовании оценивали эффективность бисопролола (Конкор) в дозах 5-10 мг у 30 больных АГ с эхокардиографически подтвержденной ГЛЖ [55]. Через 6 месяцев лечения иММЛЖ статистически значимо снизился со 165 до 141 г/м² ($\Delta\% = -14,6\%$); ТЗС и ТМЖП статистически значимо уменьшились на 8 и 9%, соответственно, без изменения размеров и систолической функции ЛЖ. Важно отметить, что снижение иММЛЖ наблюдалось также у 5 пациентов, не достигших целевого уровня АД, это свидетельствует о механизме, не связанном с непосредственным гипотензивным действием.

По нашим данным [56], у пациентов в возрасте 45-65 лет с АГ 1-2 степени, ранее не получавших медикаментозной антигипертензивной терапии, 12-недельная терапия, основанная на бисопрололе в разных дозах (2,5 мг, 5 мг, 10 мг), привела к статистически значимому регрессу ГЛЖ — иММЛЖ и ТМЖП уменьшились в среднем на 8,4% ($p < 0,001$ в обоих случаях), а ТЗС — на 9,1% ($p < 0,01$).

Механизм уменьшения ММЛЖ на фоне применения высокоселективных β_1 -блокаторов можно объяснить блокированием многообразного спектра патогенетических механизмов, посредством которых β -АР запускают ремоделирование ЛЖ и его гипертрофию. К основным пяти из них относятся следующие сигнальные пути [12-14]:

1) Опосредованные митоген-активируемыми протеинкиназами и регулирующие пролиферацию, метаболизм, апоптоз и подвижность клеток, а также транскрипцию генов;

2) цАМФ путь, в котором Gs-протеин (стимулирующий гуанозинтрифосфат-связывающий белок) активирует аденилатциклазу в результате чего активируется синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Таким образом передаются сигналы (в т.ч. иницирующие ГЛЖ) от рецепторов мембраны внутрь клетки;

3) Путь Ca^{2+} -кальциневрин-ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов/ Ca^{2+} -кальмодулин зависимая протеинкиназа II типа-деацетилазы гистонов (англ. Ca^{2+} -calcineurin-NFAT/CaMKII-HDACs). Эти пути запускают гипертрофию миокарда через изменения в генной экспрессии, которые обусловлены ремоделированием хроматина, возникающим в частности при деацетилировании гистонов. Также следует отметить, что кальциневрин, представляющий по своей структуре кальций-зависимую серин-треонин-протеинфосфатазу, рассматривается как центральная молекула, стимулирующая гипертрофию миокарда [15].

4) Фосфоинозитид-3-киназный, или по-другому фосфатидилинозитол-3-киназный путь (англ. phosphoinositide 3-kinases, PI 3-kinases, PI3Ks pathway).

Данный фермент является гетеродимером, который состоит из р85 регуляторной субъединицы и р110 (α , β или δ) каталитической субъединицы. Экспрессия конститутивно активной р110 α в сердце продуцирует форму физиологической гипертрофии миокарда с сохранением функции желудочков. В то же время, как показано в экспериментальных исследованиях, миокардиальная экспрессия доминантно-негативной формы р110 α ингибирует физиологическую гипертрофию, однако реакция патологической гипертрофии на повышенное АД остается неизменной. Активация фосфатидилинозитол-3-киназы также способствует включению в сарколемму прочих ферментов, избыточная экспрессия которых может потенцировать гипертрофию миокарда.

5) Особое место занимает путь, связанный с активацией β_3 -АР, которые экспрессируются в том числе в миокарде и эндотелиоцитах. В противоположность β_1 -АР, стимуляция β_3 -АР приводит к отрицательному инотропному эффекту катехоламинов на сердце. В сосудистой стенке через β_3 -АР реализуется сосудорасширяющее действие катехоламинов, опосредованное высвобождаемым из эндотелия оксидом азота и циклическим гуанозинмонофосфатом в гладкомышечных клетках [57]. Согласно данным исследований [57], в миокарде через стимуляцию β_3 -АР также происходит пост-трансляционная модификация (фосфорилирование) нейрональной NO-синтазы, способствующая существенному повышению активности этого фермента. В результате, с одной стороны, образуется NO, многочисленные вазо- и кардиопротективные эффекты которого описаны выше, а с другой — включаются механизмы противодействующие гипертрофии миокарда, поскольку, как было показано в исследованиях [57], нейрональная NO-синтаза (экспрессируемая и в КМЦ) занимает важное место в транспорте ионов кальция в миокарде, а также участвует в процессах его сократимости. Помимо этого, β_3 -адренорецепторные сигнальные пути оказывают супрессорное влияние на образование в сердце активных форм кислорода. Следует отметить, что на сегодняшний день существуют представители класса β -блокаторов, обладающие агонизмом в отношении β_3 -адренорецепторов и таким образом дополнительным эффектом, препятствующим развитию ГЛЖ.

К другим механизмам, с помощью которых высокоселективные β_1 -блокаторы, в том числе бисопролол, влияют на ГЛЖ, относят прямое снижение активности СНС, ЧСС и нагрузки на сердечную мышцу [58]. В этой связи важно указать, что согласно новым Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ (объявлены 9 июня 2018г в ходе 28-го конгресса Европейского общества по АГ, Барселона, Испания; публикация 25 августа 2018г) в число факторов риска, которые необходимо учитывать при

стратификации риска у больных с АГ, вошло повышение ЧСС более 80 уд./мин.

Таким образом, ГЛЖ представляет собой клинически значимое поражение сердца как органа-мишени АГ, она обуславливает ряд структурно-функциональных изменений, возникающих в миокарде, ведущих к нарушению систолической, диастолической функции, электрической стабильности и снижению коронарного резерва сердечной мышцы. Наличие ГЛЖ имеет большую прогностическую значимость, поскольку увеличение ММЛЖ ассоциировано с повышенным риском развития фатальных и нефатальных

сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений. Согласно имеющейся научной базе, значимую роль в механизмах потенцирования ГЛЖ играют β -АР и активация СНС. Исходя из описанных патогенетических путей увеличения ММЛЖ, одним из рациональных путей воздействия на ГЛЖ является применение β -блокаторов и, в первую очередь, высокоселективного β_1 -блокатора бисопролола (препарат Конкор).

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Santos M, Shah AM. Alterations in cardiac structure and function in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(5):428. doi:10.1007/s11906-014-0428-x.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Lovic D, Erdine S, Catakoglu AB. How to estimate left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14(4):389-95. doi:10.5152/akd.2014.5115.
- Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation.* 2011;123(3):327-34. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.845792.
- Gosse P. Left ventricular hypertrophy-the problem and possible solutions. *J Int Med Res.* 2005;33 Suppl 1:3A-11A. doi:10.1177/14732300050330S102.
- Katholi RE, Couri DM. Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension: update and practical clinical applications. *Int J Hypertens.* 2011;2011:495349. doi:10.4061/2011/495349.
- Strand AH, Gudmundsdottir H, Os I, et al. Arterial plasma noradrenaline predicts left ventricular mass independently of blood pressure and body build in men who develop hypertension over 20 years. *J Hypertens.* 2006;24(5):905-13. doi:10.1097/01.hjh.0000222761.07477.7b.
- Greenwood JP, Scott EM, Stoker JB et al. Hypertensive left ventricular hypertrophy: relation to peripheral sympathetic drive. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(6):1711-7. doi:10.1016/S0735-1097(01)01600-X.
- Özel E, Taştan A, Öztürk A et al. Relationship between Sympathetic Overactivity and Left Ventricular Hypertrophy in Resistant Hypertension. *Hellenic J Cardiol.* 2015;56(6):501-6.
- Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, et al. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 2003;108:560-5. doi:10.1161/01.CIR.0000081775.72651.B6.
- Grigin VA, Danilov NM, Saqajdak OV, et al. Methods of sympathetic activity evaluation in patients with systemic refractory hypertension. *Sistemnye gipertenzii.* 2014;4:21-6. (In Russ.) Гривин В.А., Данилов Н.М., Сагайдак О.В. и др. Методы оценки симпатической активности у пациентов с рефрактерными к лечению системными гипертензиями. *Системные гипертензии* 2014;4:21-6.
- Osadchii OE. Cardiac hypertrophy induced by sustained beta-adrenoreceptor activation: pathophysiological aspects. *Heart Fail Rev.* 2007;12(1):66-86. doi:10.1007/s10741-007-9007-4.
- Yang J, Liu Y, Fan X, et al. A pathway and network review on beta-adrenoceptor signaling and beta blockers in cardiac remodeling. *Heart Fail Rev.* 2014;19(6):799-814. doi:10.1007/s10741-013-9417-4.
- Heineke J, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signaling pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(8):589-600. doi:10.1038/nrm1983.
- MacDonnell SM, Weisser-Thomas J, Kubo H, et al. CaMKII negatively regulates calcineurin-NFAT signaling in cardiac myocytes. *Circ Res.* 2009;105(4):316-25. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.194035.
- Bella JN, Göring HH. Genetic epidemiology of left ventricular hypertrophy. *American journal of cardiovascular disease.* 2012;2(4):267-78.
- Lynch AJ, Tang W, Shi G, et al. Epistatic effects of ACE I/D and AGT gene variants on left ventricular mass in hypertensive patients: The HyperGEN Study. *Journal of human hypertension.* 2012;26(2):133-40. doi:10.1038/jhh.2010.131.
- de las Fuentes L, Herrero P, Peterson LR, et al. Myocardial fatty acid metabolism: independent predictor of left ventricular mass in hypertensive heart disease. *Hypertension.* 2003;41(1):83-7. doi:10.1161/01.HYP.0000047668.48494.39.
- Jamshidi Y, Montgomery HE, Hense HW, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension. *Circulation.* 2002;105(8):950-5. doi:10.1161/hc0802.104535.
- Arnett DK, Devereux RB, Rao DC, et al. Novel genetic variants contributing to left ventricular hypertrophy: the HyperGEN study. *J Hypertens.* 2009;27(8):1585-93. doi:10.1097/HJH.0b013e32832832be612.
- Chazova IE, Oschepkova EV, Zhernakova YuV, et al. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Clinical recommendations.* Moscow: 2013, p. 63. (In Russ.) Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Клинические рекомендации.* Москва: 2013, 63 с.
- Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916;17:863-71.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging.* 2015;16:577-605. doi:10.1093/ehjci/jev076
- Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1733-40. doi:10.1016/j.jacc.2011.07.022.
- Janardhanan R, Kramer CM. Imaging in hypertensive heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(2):199-209. doi:10.1586/erc.10.190.
- Alkema M, Spitzer E, Soliman OI, et al. Multimodality imaging for left ventricular hypertrophy severity grading: a methodological review. *Journal of cardiovascular ultrasound.* 2016;24(4):257-67. doi:10.4250/jcu.2016.24.4.257.
- Fattal J, Henry MA, Ou S, et al. Magnetic resonance imaging of hypertrophic cardiomyopathy: beyond left ventricular wall thickness. *Can Assoc Radiol J.* 2015;66(1):71-8. doi:10.1016/j.carj.2014.07.005.
- Cuspidi C, Sala C, Negri F, et al. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens.* 2012;26(6):343-9. doi:10.1038/hjh.2011.104.
- Wang SX, Xue H, Zou YB, et al. Prevalence and risk factors for left ventricular hypertrophy and left ventricular geometric abnormality in the patients with hypertension among Han Chinese. *Chin Med J (Engl).* 2012;125(1):21-6.
- Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur Heart J* 1992;13 (Suppl D):82-8. doi:10.1093/eurheartj/13.suppl_D.82.
- Stevens SM, Reinier K, Chugh SS. Increased left ventricular mass as a predictor of sudden cardiac death: is it time to put it to the test? *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* 2013;6(1):212-7. doi:10.1161/CIRCEP.112.974931.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990;322:1561-6. doi:10.1056/NEJM19900513222203.
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1991;114:345-52. doi:10.7326/0003-4819-114-5-345.
- Bombelli M, Facchetti R, Carugo S, et al. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in-office and out-of-office blood pressure values. *J Hypertens.* 2009;27(12):2458-64. doi:10.1097/HJH.0b013e328330b845.
- Bouzas-Mosquera A, Broullón FJ, Álvarez-García N, et al. Association of Left Ventricular Mass with All-Cause Mortality, Myocardial Infarction and Stroke. *PLoS ONE.* 2012;7(9):e45570. doi:10.1371/journal.pone.0045570.
- Nepper-Christensen L, Lønborg J, Ahtarovski KA, et al. Left Ventricular Hypertrophy Is Associated With Increased Infarct Size and Decreased Myocardial Salvage in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(1). pii:e004823. doi:10.1161/JAHA.116.004823.

38. de Simone G, Gottdiener JS, Chinali M, et al. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J*. 2008;29(6):741-7. doi:10.1093/eurheartj/ehm605.
39. Gradman AH, Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006;48(5):326-41. doi:10.1016/j.pcad.2006.02.001.
40. Chrispin J, Jain A, Soliman EZ, et al. Association of electrocardiographic and imaging surrogates of left ventricular hypertrophy with incident atrial fibrillation: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):2007-13. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.066.
41. Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):1049-52. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.015.
42. Proietti M, Marra AM, Tassone EJ, et al. Frequency of Left Ventricular Hypertrophy in Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015;116(6):877-82. doi:10.1016/j.amjcard.2015.05.060.
43. Bots ML, Nikitin Y, Salonen JT, et al. Left ventricular hypertrophy and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2002;56(suppl 1):i8-i13.
44. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, et al. Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of stroke in hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2006;19(5):493-9. doi:10.1016/j.amjhyper.2005.10.018.
45. Selvetella G, Notte A, Maffei A, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with asymptomatic cerebral damage in hypertensive patients. *Stroke*. 2003 Jul;34(7):1766-70. doi:10.1161/01.STR.0000078310.98444.1D.
46. Paoletti E, De Nicola L, Gabbai FB, et al. Associations of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry with Adverse Outcomes in Patients with CKD and Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(2):271-9. doi:10.2215/CJN.06980615.
47. Monfared A, Salari A, Mirbolok F, et al. Left ventricular hypertrophy and microalbuminuria in patients with essential hypertension. *Iran J Kidney Dis*. 2013;7(3):192-7.
48. Nabbaale J, Kibirige D, Ssekasanvu E, et al. Microalbuminuria and left ventricular hypertrophy among newly diagnosed black African hypertensive patients: a cross sectional study from a tertiary hospital in Uganda. *BMC Res Notes*. 2015;8:198. doi:10.1186/s13104-015-1156-2.
49. Shi HT, Wang XJ, Li J, et al. Association of Left Ventricular Hypertrophy With a Faster Rate of Renal Function Decline in Elderly Patients With Non End Stage Renal Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(11):e002213. doi:10.1161/JAHA.115.002213.
50. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation*. 2003 Aug 12;108(6):684-90. doi:10.1161/01.CIR.0000083724.28630.C3.
51. Wachtell K, Okin PM, Olsen MH, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. *Circulation*. 2007 Aug 14;116(7):700-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666594.
52. Lukina YuV, Martsevich SYu. The bisoprolol — a high selective beta-blocker according to evidence based medicine. *Rational Pharmacother Cardiol*. 2010;6(1):103-7. (In Russ.) Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Бисопролол — высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2010;6(1):103-7.
53. Oganezova LG. Bisoprolol — optimal beta-blocker for the treatment of cardiovascular diseases. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2012;11:560-2. (In Russ.) Оганезова Л.Г. Бисопролол — оптимальный бета-адреноблокатор для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Русский медицинский журнал*. 2012;11:560-2.
54. Gosse P, Roudaut R, Herrero G, Dalocchio M. Beta-blockers vs. angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects on left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16 Suppl 5:S145-S150.
55. de Teresa E, González M, Camacho-Vázquez C, Tabuenca MJ. Effects of bisoprolol on left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1994;8(6):837-43.
56. Ostroumova OD, Kochetkov AI, Lopukhina MV. Comparative Analysis of the Efficacy of Fixed-Dose Combinations of Amlodipine/Lisinopril and Bisoprolol/Hydrochlorothiazide in Patients with Essential Arterial Hypertension Combined with Obesity and Overweight. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):443-53. (In Russ.) Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. Сравнительный анализ эффективности фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ожирением и избыточной массой тела. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):443-53. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-4-443-453
57. Watts VL, Sepulveda FM, Cingolani OH, et al. Anti-hypertrophic and anti-oxidant effect of beta3-adrenergic stimulation in myocytes requires differential neuronal NOS phosphorylation. *J Mol Cell Cardiol*. 2013 Sep;62:8-17. doi:10.1016/j.yjmcc.2013.04.025.
58. Xiang S, Zhang N, Yang Z, et al. Achievement of a target dose of bisoprolol may not be a preferred option for attenuating pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis. *Exp Ther Med*. 2016;12(4):2027-38. doi:10.3892/etm.2016.3570.