Артериальная гипертония в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. Возможности комбинации амлодипина и лизиноприла

Часть 1. Особенности суточного профиля артериального давления и поражения сердца как органа-мишени у больных с артериальной гипертонией в сочетании с избыточной массой тела и ожирением

Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}, Алексей Иванович Кочетков¹,
Иван Иванович Копченков¹, Вера Михайловна Фомина¹

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

В статье представлены основные механизмы, посредством которых ожирение и избыточная масса тела усугубляют поражение сердца как органа-мишени артериальной гипертонии (АГ), а также способствуют повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Рассматриваются особенности суточного профиля артериального давления и особенности патогенеза АГ при ожирении. Отдельно представлено описание морфофункциональных изменений в сердце при АГ и ожирении, в частности – развитие гипертрофии левого желудочка. Также описаны метаболические факторы ремоделирования сердца при ожирении (особенности адипогенеза, взаимосвязь с объемом эпикардиальной жировой ткани, роль адипонектина и лептина). При описании нарушений упруго-эластических свойств миокарда при ожирении и АГ авторы акцентируют внимание на изменениях глобального продольного систолического и циркулярного стрейна у данной категории пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ожирение, суточное мониторирование артериального давления, гипертрофия миокарда левого желудочка, жесткость миокарда.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченков И.И., Фомина В.М. Артериальная гипертония в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. Возможности комбинации амлодипина и лизиноприла. Часть 1. Особенности суточного профиля артериального давления и поражения сердца как органа-мишени у больных с артериальной гипертонией в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):693-698. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-693-698

Arterial Hypertension in the Presence of Overweight and Obesity. The Capabilities of Amlodipine and Lisinopril Combination Part 1. Features of the Daily Profile of Blood Pressure and Heart Damage as a Target Organ in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Overweight and Obesity

Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Alexey I. Kochetkov¹, Ivan I. Kopchjonov¹, Vera M. Fomina¹

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20-1, Moscow, 127473 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8, Moscow, 119991 Russia

The main mechanisms by which obesity and overweight exacerbate heart damage as a target-organ of arterial hypertension (HT), and also increase the risk of cardiovascular complications are discussed. Features of the daily profile of blood pressure and features of the pathogenesis of HT in obesity are considered. The description of morphofunctional changes of the heart in patients with HT and obesity, in particular the development of left ventricular hypertrophy, is presented separately. Metabolic factors of cardiac remodeling in obesity (peculiarities of adipogenesis, correlation with the volume of epicardial adipose tissue, the role of adiponectin and leptin) are also described. In describing the disorders of elastic properties of the myocardium in obesity and HT, the authors focus on the changes in the global longitudinal systolic and circumferential strains in this category of patients.

Keywords: arterial hypertension, obesity, ambulatory blood pressure monitoring, left ventricular hypertrophy, myocardial stiffness.

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Kopchjonov I.I., Fomina V.M. Arterial Hypertension in the Presence of Overweight and Obesity. The Capabilities of Amlodipine and Lisinopril Combination. Part 1. Features of the Daily profile of Blood Pressure and Heart Damage as a Target Organ in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Overweight and Obesity. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):693-698. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-693-698

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

Received / Поступила: 07.08.2017

Accepted / Принята в печать: 31.08.2017

Введение

В последние годы в России, также как и во всем мире, значительно увеличилась распространенность ожирения – 60% среди женщин и 50% – среди мужчин. В нашей стране 57,5% смертей происходит из-за сердечно-сосудистых заболеваний, одним из главных факторов риска (ФР) которых является избыточный вес [1,2]. К сожалению, количество людей с ожирением и избыточным весом в мире продолжает увеличиваться, и к 2025 г. ожирением будет страдать почти 20% населения нашей планеты.

Общепризнано, что избыточная масса тела является одним из главных ФР развития артериальной гипертензии (АГ), гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), микроальбуминурии, атеросклероза, которые и определяют развитие сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [3]. У пациентов с ожирением имеется ряд особенностей суточного профиля артериального давления (АД) [4-9], которые обуславливают повышение сердечно-сосудистого риска.

Особенности суточного профиля артериального давления и патогенеза АГ при ожирении

Так, имеются данные, что у пациентов с АГ и ожирением повышена вариабельность АД в течение суток, особенно в ночные часы. При ретроспективном анализе данных 2044 пациентов было установлено, что ожирение увеличивает вариабельность АД в ночное время, а индекс массы тела (ИМТ) является независимым фактором, ассоциированным с повышенной вариабельностью АД ночью [4]. Tadic M. с соавт. [5] выявили, что у нелеченных пациентов с АГ (n=164) при наличии у них ожирения, в отличие от больных с АГ без ожирения, имеют место более высокие значения среднесуточной, среднедневной и средненочной вариабельности. Нами также была выявлена достоверно большая вариабельность систолического АД (САД) в ночное время у больных среднего возраста с нелеченой АГ и ожирением, в сравнении с пациентами с АГ без ожирения [6]. Важно подчеркнуть клинко-прогностическую значимость данного показателя – повышенная вариабельность АД в дневные и ночные часы является новым ФР коронарных и церебральных фатальных и нефатальных осложнений [10].

Предполагается, что в патогенетической связи между ожирением и повышенной вариабельностью АД главными факторами являются вегетативная дисфункция и системное воспаление слабой степени выраженности [4]. Общепризнано участие симпатoadреналовой нервной системы в патофизиологических механизмах развития ожирения вследствие ее регулирующего влияния на расход энергии в организме [4]. Имеются данные исследований, указывающие на нарушение работы ве-

гетативной нервной системы на фоне ожирения, в особенности в ночное время [4]. Кроме того, установлена взаимосвязь между повышенной заболеваемостью сердечно-сосудистыми заболеваниями и увеличением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка, а также дисбалансом анти- и провоспалительных цитокинов [4]. Показано, что ожирение усиливает выраженность системного воспаления [4]. В свою очередь, смещение равновесия внутренней среды у пациентов с ожирением в сторону гиперпродукции провоспалительных биологически активных веществ ассоциируется с предгипертензией и предиабетом, при котором, что важно, также наблюдается нарушение суточной вариабельности АД [4].

Согласно данным ряда работ у пациентов с АГ и ожирением также имеет место нарушение утренней динамики АД. Здесь следует привести результаты наблюдения E. Total с соавт. [7], которые изучали взаимосвязь между утренним подъемом АД, гиперурикемией и нон-диппер типом суточного профиля АД у пациентов с метаболическим синдромом. Авторами была выявлена ассоциированность величины утреннего подъема АД с выраженностью абдоминального ожирения, а нами у пациентов с АГ и ожирением также была обнаружена достоверно бо́льшая величина утреннего подъема САД, чем у больных с АГ без ожирения [6]. Именно избыточный утренний подъем САД в первые часы после пробуждения взаимосвязан с повышенным риском развития инфаркта миокарда, инсульта, внезапной смерти [11]. Главной причиной избыточного утреннего подъема АД сегодня считают гиперактивацию нейрогуморальных систем – симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что, в свою очередь, обусловлено наличием инсулинорезистентности [7]. Аналогичную роль могут играть циркадные колебания уровня кортизола в крови, который способствует росту общего периферического сосудистого сопротивления [7].

Ряд авторов обнаружили преобладание среди пациентов с АГ с ожирением лиц с нон-диппер- и найт-пикер типом суточного профиля АД [6, 8, 9]. Важно подчеркнуть, что степень ночного снижения АД является важным прогностическим параметром, поскольку было выявлено, что коэффициент САДночь/САДдень взаимосвязан с риском общей, не сердечно-сосудистой и сердечно-сосудистой смертности [12]. Ohkubo T. с соавт. [13] обнаружили, что уменьшение ночного снижения АД на 5% повышает риск сердечно-сосудистых событий, и на 20% – смерти. Кроме того, по данным этого исследования величина ночного снижения АД является прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности как у пациентов с АГ, так и у лиц с нормальным АД. Kario K. с соавт. [14] исследовали частоту возникновения мозгового ин-

сульта (МИ) у 575 взрослых пациентов с АГ в зависимости от суточного профиля АД, период наблюдения составил 41 мес. Было установлено, что найт-пикер и овер-диппер тип суточного профиля АД являются независимыми предикторами МИ. Смертность как от МИ, так и от сердечно-сосудистых событий была самой высокой в группе «найт-пикеров». Наибольшая частота развития МИ была зафиксирована также у «найт-пикеров». Среди «нон-дипперов» выше распространенность ГЛЖ [15], эпизодов ишемии миокарда [16], когнитивных нарушений [17], утолщения комплекса интима-медиа [18], нарушений выделительной функции почек и/или протеинурии [19].

Морфофункциональные изменения в сердце при АГ и ожирении

У пациентов с АГ в сочетании с ожирением возникают определенные структурные изменения в сердце. В частности, в исследованиях продемонстрировано увеличение линейных и объемных характеристик камер сердца у данной категории больных АГ [20, 21]. В проведенном нами исследовании по изучению влияния фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина (препарат Экватор®, Гедеон Рихтер, Венгрия) у пациентов с АГ и ожирением также было выявлено [6] значимое увеличение ряда размеров и объемов камер сердца – конечно-диастолического размера и объема левого желудочка (ЛЖ), конечно-систолического и ударного объема ЛЖ, передне-заднего размера правого желудочка и объема правого предсердия при сравнительном анализе их с пациентами с АГ без ожирения. Повышенный ИМТ, который имеет место при ожирении, подразумевает увеличение такого параметра, как площадь поверхности тела человека. Количественные и объемные характеристики сердца напрямую зависят от размеров и площади поверхности тела человека [21]. Ожирение само по себе ассоциировано с увеличением объемов ЛЖ и ростом относительной толщины стенок. В дополнение к этому, по данным Фрамингемского исследования, повышение с течением времени ИМТ тесно коррелирует с увеличением массы миокарда и объемов ЛЖ [20].

Ожирение также способно потенцировать развитие другого структурного нарушения миокарда ЛЖ – ГЛЖ. Так, K. Zhang с соавт. [3], проведя метаанализ 28 рандомизированных контролируемых исследований, в которых в общей сложности изучались данные 2403 пациентов с АГ (средний возраст 43,8-66,7 лет), показали роль ожирения как достоверного независимого ФР развития ГЛЖ у больных с АГ. В нашей работе также были выявлены [6] достоверно большие значения толщины стенок ЛЖ и тенденция к увеличению индекса массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ) в подгруппе пациентов с АГ с ожирением, в отличие от больных АГ без ожирения. В

другом проспективном наблюдении T. Sun с соавт. [22] на выборке из 361 здорового человека установлено, что ожирение умеренной степени выраженности (ИМТ 28,0-39,9 кг/м²) вызывает структурные изменения в сердце, включая ГЛЖ и увеличение его размеров, а тяжелое ожирение (ИМТ ≥ 40,0 кг/м²) приводит к субклинической систолической и диастолической дисфункции ЛЖ. ИМТ является сильным независимым предиктором увеличения массы миокарда ЛЖ и развития сердечной недостаточности, и его прогностическая значимость выше, чем у АД и других сердечно-сосудистых ФР [23]. Необходимо подчеркнуть, что ГЛЖ у пациентов с АГ является важным ФР развития ряда сердечно-сосудистых осложнений. Так, ее наличие увеличивает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и МИ в 3 раза, и в 7 раз – риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [24].

Непосредственное негативное влияние ожирения на миокард подтверждается гистологическими находками в тканях сердца: стеатоза и липоапоптоза при моделировании данного состояния на животных [25]. Более того, доказано, что возникновение ГЛЖ можно предупредить, и даже добиться ее регресса путем ограничения калорийности пищи и снижения массы тела [23].

Патофизиологические механизмы, которые обуславливают развитие ГЛЖ при ожирении, многообразны, и их условно делят на 2 группы – гемодинамические и негемодинамические [26]. Гемодинамические факторы можно представить следующим образом: формирующаяся при ожирении в избыточном количестве жировая ткань является метаболически активной структурой, которая для поддержания должного уровня своего обмена веществ требует наличия хорошей васкуляризации, что, в конечном счете, сопровождается увеличением нагрузки на сердце в виде повышения объема циркулирующей крови и сердечного выброса. Ожирение, таким образом, может рассматриваться как состояние, характеризующееся умеренной объемной перегрузкой сердца [26]. Дальнейший рост объема циркулирующей крови может усугубляться избыточным потреблением поваренной соли, которое нередко сопутствует повышенной калорийности рациона питания. В последующем при сохраняющемся постоянном воздействии вышеописанных факторов на сердце происходит его ремоделирование, вначале – защитное и адаптивное, трансформирующееся с течением времени в дезадаптивное с развитием ГЛЖ.

Возникновение изменений гемодинамики также типично для такого нарушения механики дыхания, как обструктивное апноэ во сне, которое часто наблюдается у пациентов с ожирением и сопровождается активацией симпатической нервной системы и выбросом

катехоламинов. Такой нейрогуморальный ответ приводит к ГЛЖ как через прямое влияние на сердце, так и косвенными путями – опосредовано через повышение АД и рост сократимости миокарда [26], а также развитие хронической гипоксемии и нарушение параметров внутригрудного давления.

Метаболические факторы ремоделирования сердца при ожирении

Метаболические факторы включают в себя следующие патологические изменения: по мере прогрессирования ожирения и нарушений адипогенеза адипоциты переходят в состояние максимальной нагруженности избытком энергетических субстратов, и их способность дальнейшего аккумуляирования в себе жира достигает предела. Следствием этого является эктопическое накопление триглицеридов в поджелудочной железе, печени и сердце, причем в клетках липидные капли локализуются в участках цитоплазмы, расположенных вокруг митохондрий. Это важный факт, поскольку он позволяет говорить о токсическом влиянии липидных включений непосредственно на энергетический аппарат клеток. Развивается поражение органов-мишеней, клинически манифестирующее такими коморбидными состояниями, как сахарный диабет, неалкогольный стеатогепатит и дилатационная кардиомиопатия [26]. На фоне липотоксических влияний возникает дисфункция β -клеток поджелудочной железы, находящее свое отражение в гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, которые потенцируют ГЛЖ через ряд механизмов. С одной стороны, начинает играть роль токсическое действие глюкозы на кардиомиоциты. С другой – нарушения обмена инсулина влекут за собой повышение образования в печени ангиотензиногена; пропорционально этому увеличивается и количество ангиотензина II, представляющего собой фактор роста кардиомиоцитов и запускающего процессы гипертрофии миокарда, апоптоза и фиброобразования в нем. Гиперинсулинемия также активирует симпатическую нервную систему, что усугубляет дисфункцию миокарда. Кроме того, могут играть роль и конечные продукты избыточного гликирования.

По мере развития ожирения происходит накопление эпикардиальной жировой ткани. Как показано в исследованиях [26], объем эпикардиального жира достоверно коррелирует с выраженностью ГЛЖ. Увеличение количества эпикардиальной жировой ткани потенцирует воспаление, происходит синтез адипокинов и дальнейшая неоваскуляризация жировой ткани. Прогрессирующее отложение жира в миокарде ведет к снижению сократимости ЛЖ и ограничивает его потенциал растяжимости [26]. Помимо всего прочего, адипоциты представляют собой эндокринно активные

клетки. Они секретируют многообразие провоспалительных цитокинов и гормонов, которые участвуют в ремоделировании сердца и играют важную роль в развитии ГЛЖ, фиброза и апоптоза миокарда, а также влияют на его сократительную функцию. Данные эффекты жировой ткани относятся к прямым/иным факторам, способствующим ГЛЖ.

По крайней мере, два адипокина заслуживают упоминания в связи с тем, что принимают участие в ремоделировании сердца. Это адипонектин и лептин. Адипонектин – это адипокин, практически исключительно синтезируемый жировыми клетками, он занимает одно из ведущих мест в регуляции липидного обмена и метаболизма глюкозы. При ожирении эффекты адипонектина угнетаются вследствие нарушения его секреции и уменьшения экспрессии рецепторов к нему. Снижение активности адипонектина, во-первых, приводит через инсулинорезистентность к ГЛЖ, а во-вторых, способствует возникновению прочих патологических изменений в сердце, поскольку ослабляется его протективное действие, заключающееся в торможении воспаления и адгезии к эндотелиоцитам, а также замедляющее аккумуляирование пенистых клеток в миокарде [26]. Другой адипокин, играющий важную роль при ожирении – это лептин. Лептин регулирует пищевое поведение и массу тела. Примечательно, что лица с избыточным весом имеют повышенный уровень лептина, однако остаются при этом невосприимчивыми к его эффектам, предотвращающим развитие ожирения [26]. В связи с этим отсутствие чувствительности к лептину считается одним из ключевых звеньев патогенеза ожирения. Что касается сердца, то гиперлептинемия вызывает повышенное образование в миокарде активных форм кислорода, апоптоз кардиомиоцитов и напрямую индуцирует гипертрофию миокарда [26].

Нарушение упруго-эластических свойств миокарда при ожирении и АГ

Еще один негативный эффект ожирения на миокард на структурном уровне проявляется в нарушении упруго-эластических свойств сердечной мышцы, снижение ее деформационного потенциала на фоне избытка жировой ткани и повышение жесткости. Так, N. Mangner с соавт. [27] проводили сравнительный анализ функциональных параметров работы сердца, клинико-лабораторных данных у подростков с ожирением и у сопоставимых по полу и возрасту лиц без ожирения. Было выявлено достоверное снижение глобального продольного систолического стрейна (ГПС) и циркулярного стрейна в группе пациентов с ожирением. Кроме того, ГПС и циркулярный стрейн ЛЖ независимо ассоциировались с наличием ожирения. Здесь следует отдельно отметить, что, согласно данным клинических и

экспериментальных исследований [28], ГПС ЛЖ достоверно взаимосвязан с выраженностью фиброза в суб-эндокардиальных слоях миокарда, а также с уровнем в сыворотке крови тканевого ингибитора металло-протеиназы 1 типа – маркера миокардиального фиброза. Кроме того, показано, что ГПС ЛЖ представляет собой независимый дополнительный прогностический фактор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции [29], а также может быть использован для стратификации риска развития ХСН при АГ [30]. Crendal E. и соавт. [31] обнаружили, что достоверным предиктором снижения ГПС ЛЖ у людей с метаболическим синдромом является центральное ожирение. Krishnasamy R. [32] с соавт. изучали взаимосвязь между ГПС ЛЖ и ФР сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хронической болезнью почек. Авторы установили, что среди пациентов со сниженным ГПС преобладали лица с ожирением, диабетом, повышенными ИМТ, а ГПС ЛЖ независимо коррелировал с ИМТ. В нашей работе [6] в подгруппе нелеченных пациентов среднего возраста с АГ с ожирением была выявлена значимо большая жесткость миокарда ЛЖ и снижение его деформационной способности в сравнении с больными АГ без ожирения.

Выявлено несколько механизмов, которые обуславливают большую жесткость миокарда ЛЖ у пациентов с АГ в сочетании с ожирением, чем у больных АГ с нормальными ИМТ. Во-первых, в миокарде накапливаются токсические продукты обмена жирных кислот, поскольку их метаболизм смещается в сторону неокислительного пути. Во-вторых, фиброз миокарда, как периваскулярный, так и миокардиальный, так же, как и ГЛЖ потенцируется эпикардиальной жировой тканью. В-третьих, при ожирении в абсолютном большинстве случаев имеет место инсулинорезистентность, которая активирует РААС и, тем самым, приводит к фиброзу и ремоделированию сердца. Еще одним механизмом соединительно-тканной перестройки миокарда при ожирении в последние годы считают галектин-3-опосредованный [34]. Обнаружено, что у лиц с ожирением в

крови повышена концентрация белка галектин-3 (белок из группы β -галактозид-связывающих лектинов, в основном образуется в макрофагах жировой ткани), который стимулирует фиброз миокарда [34].

Среди данных литературы имеются единичные сведения, касающиеся изменения жесткости миокарда левого предсердия при ожирении. Так, R.A. Mahfouz с соавт. [35] оценивали пиковый продольный стрейн левого предсердия и индекс его жесткости, и их взаимосвязь с инсулинорезистентностью у детей с ожирением. В работе изучались две группы детей: одну составляли дети с ожирением (средний ИМТ $28,2 \pm 3,1$ кг/м²), вторую – здоровые дети без ожирения, сопоставимые по полу и возрасту. Было выявлено, что у детей с наличием и отсутствием ожирения значения стрейна и индекса жесткости левого предсердия значительно различаются и ассоциируются с инсулинорезистентностью.

Заключение

Таким образом, проанализировав представленные данные литературы, можно сделать вывод о том, что наличие ожирения у пациентов с АГ служит дополнительным ФР тех или иных сердечно-сосудистых осложнений, реализующим свое негативное действие через механизмы влияния на параметры суточного профиля АД, утреннюю динамику и вариабельность АД, а также посредством структурной перестройки миокарда в виде ремоделирования камер сердца, потенцирования ГЛЖ, нарушения упруго-эластических свойств сердечной мышцы и повышения ее жесткости. К выбору антигипертензивных препаратов для лечения больных с АГ в сочетании с избыточным весом и ожирением следует подходить с учетом данных факторов.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help to publish of the article provided by Gedeon Richter, but it did not affect own opinions of the authors.

References / Литература

1. Boytsov S.A., Deev A.D., Shalnova S.A. Mortality and risk factors for non-communicable diseases in Russia: Specific features, trends, and prognosis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(1):5-13. (In Russ.) [Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. *Терапевтический Архив*. 2017;89(1):5-13]. doi: 10.17116/terarkh20178915-13.
2. Samorodskaja I.V., Bolotova E.Y., Boytsov S.A. Paradox of obesity and cardiovascular mortality. *Kardiologiya*. 2015;55(9):31-6. (In Russ.) [Самородская И.В., Болотова Е.В., Бойцов С.А. Парадокс ожирения и сердечно-сосудистой смертности. *Кардиология*. 2015;55(9):31-6]. doi: 10.18565/cardio.2015.9.31-36.
3. Zhang K., Huang F., Chen J., et al. Independent influence of overweight and obesity on the regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta-analysis. *Medicine*. 2014;93(25):e130. doi: 10.1097/MD.0000000000000130.
4. An H.J., Kim W., Kang C., et al. Other Korean Ambulatory Blood Pressure Registry Investigators. Obesity increases blood pressure variability during the night. *J Korean Soc Hypertens*. 2014;20(1):1-7.
5. Tadic M., Cuspidi C., Ilic I., et al. The relationship between blood pressure variability, obesity and left atrial phasic function in hypertensive population. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2016;32(4):603-12. doi: 10.1007/s10554-015-0822-8.
6. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Lopukhina M.V. 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):457-67. (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].
7. Tatal E., Sayin B., Ertugrul D.T., et al. Is there a link between hyperuricemia, morning blood pressure surge, and non-dipping blood pressure pattern in metabolic syndrome patients? *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2013;6(1):71-7. doi: 10.2147/IJNRD.S41384.
8. Lyzhobuh V.H., Dolynna O.V., Arutiunova K.Sh. Twenty four hour profile of arterial pressure in patients with hypertensive disease and concurrent obesity. *Lik Sprava*. 2002;(8):39-42.
9. Hassan M.O., Jaju D., Albarwani S., et al. Non-dipping blood pressure in the metabolic syndrome among Arabs of the Oman family study. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(10):2445-53. doi:10.1038/oby.2007.290.

10. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R., et al. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2007;20(2):154-61. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.07.017.
11. Willich S.N. Circadian variation and triggering of cardiovascular events. *Vascular Medicine*. 1999;4(1):41-49. doi:10.1177/1358836X9900400108.
12. Fagard R.H., Thijs L., Staessen J. A., et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2009;23(10):645-53. doi: 10.1038/jhh.2009.9.
13. Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J., et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure: the Ohasama study. *Journal of Hypertension*. 2002;20:2183-9. doi: 10.1097/00004872-200211000-00017.
14. Kario K., Pickering T.G., Matsuo T., et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001;38(4):852-7. doi: 10.1161/hy1001.092640.
15. Guo H., Tabara Y., Igase M., et al. Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIP study. *Hypertens Res*. 2010;33(1):32-6. doi: 10.1038/hr.2009.
16. Cuspidi C., Macca G., Sampieri L., et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens*. 2001;19:1539-45.
17. Cuspidi C., Michev I., Meani S., et al. Reduced nocturnal fall in blood pressure, assessed by two ambulatory blood pressure monitorings and cardiac alterations in early phases of untreated essential hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2003;17:245-51. doi:10.1038/sj.jhh.1001546.
18. Pierdomenico S., Bucci A., Costantini F., et al. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(7):1627-34. doi:10.1016/S0735-1097(98)00163-6.
19. Timio M., Venanzi S., Lolli S., et al. "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clinical Nephrology*. 1995;43(6):382-7.
20. Cheng S., Xanthakis V., Sullivan L.M., et al. Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course: longitudinal observations from the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;122(6):570-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937821.
21. Marwick T.H., Gillebert T.C., 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). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(6):577-605. doi: 10.1093/ehjci/jev076.
22. Sun T., Xie J., Zhu L., et al. Left ventricular hypertrophy and asymptomatic cardiac function impairment in chinese patients with simple obesity using echocardiography. *Obesity Facts*. 2015;8(3):210-9. doi: 10.1159/000435795.
23. Unsöld B., Bremen E., Didié M., et al. Differential PI3K signal transduction in obesity-associated cardiac hypertrophy and response to ischemia. *Obesity*. 2015;23(1):90-9. doi: 10.1002/oby.20888.
24. Kannel W.B. 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.
25. Zhou Y.T., Grayburn P., Karim A., et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(4):1784-9.
26. Brady T.M. The Role of Obesity in the Development of Left Ventricular Hypertrophy Among Children and Adolescents. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(1):3. doi: 10.1007/s11906-015-0608-3.
27. Mangner N., Scheuermann K., Winzer E., et al. Childhood obesity: impact on cardiac geometry and function. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(12):1198-205. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.08.006.
28. Kang S.J., Lim H.S., Choi B.J., et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:907-11. doi: 10.1016/j.echo.2008.01.015.
29. Biering-Sørensen T., Biering-Sørensen S. R., Olsen F. J., et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(3):e005521. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005521.
30. Ishizu T., Seo Y., Kameda Y., et al. Left ventricular strain and transmural distribution of structural remodeling in hypertensive heart disease. *Hypertension*. 2014;63(3):500-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02149.
31. Crendal E., Walther G., Vinet A., et al. Myocardial deformation and twist mechanics in adults with metabolic syndrome: impact of cumulative metabolic burden. *Obesity*. 2013;21(12):E679-E686. doi: 10.1002/oby.20537.
32. Krishnasamy R., Hawley C. M., Stanton T., et al. Left ventricular global longitudinal strain is associated with cardiovascular risk factors and arterial stiffness in chronic kidney disease. *BMC Nephrology*. 2015;16(1):106. doi: 10.1186/s12882-015-0098-1.
33. Betin M., Kocaman S.A., Durakoğlu M.E., et al. Effect of epicardial adipose tissue on diastolic functions and left atrial dimension in untreated hypertensive patients with normal systolic function. *J Cardiol*. 2013;61:359-64. doi: 10.1016/j.jjcc.2012.12.015.
34. Gonçalves N., Silva A.F., Rodrigues P.G., et al. Early cardiac changes induced by a hypercaloric Western-type diet in "subclinical" obesity. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2016;310(6):H655-H666. doi: 10.1152/ajpheart.00684.2015.
35. Mahfouz R. A., Gomma A., Goda M., Safwat M. Relation of left atrial stiffness to insulin resistance in obese children: Doppler strain imaging study. *Echocardiography*. 2015;32(7):1157-63. doi: 10.1111/echo.12824.

About the Authors:

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Alexey I. Kochetkov – MD, Assistant, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Ivan I. Kopchjonov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Vera M. Fomina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова; кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Кочетков Алексей Иванович – ассистент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Копчонов Иван Иванович – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Фомина Вера Михайловна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова