

Влияние диабетической автономной нейропатии на ремоделирование миокарда при сахарном диабете 1 типа

¹Бондарь И.А., ¹Королева Е.А., ²Чудинова О.Г.

¹ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск
(ректор – д.м.н. проф. И.О. Маринкин)

²Государственная Новосибирская областная клиническая больница
(главный врач – И.Н. Нагорная)

Цель. Оценить влияние диабетической автономной нейропатии (ДАН) на ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных сахарным диабетом 1 типа (СД1).

Материалы и методы. Обследовано 78 пациентов с СД1, 30 мужчин и 48 женщин. Средний возраст 28,9±8,3 лет, длительность диабета 9,7±7,5 лет. Для диагностики ДАН выполнялись стандартные ЭКГ-тесты (проба Вальсальвы и дыхательная проба). Всем больным проводилась эхокардиография с определением толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) (ЗС), конечного диастолического (КДР) и конечного систолического размера ЛЖ (КСР), массы миокарда (ММ), индекса массы миокарда ЛЖ (ИММ) и относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ. Гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) диагностировали при ИММ ≥134 г/м² у мужчин и ≥110 г/м² у женщин: концентрическую форму ГЛЖ – при ОТС >0,45, эксцентрическую форму ГЛЖ – при ОТС <0,45.

Результаты. По выраженности ДАН больные были разделены на группы: ДАН₀ (n=20) – без ДАН, ДАН₁ (n=40) – с начальными проявлениями ДАН, ДАН₂ (n=18) – с выраженной ДАН. У пациентов группы ДАН₂ значения показателей МЖП и ОТС были выше по сравнению с другими группами больных. Частота ГЛЖ составила 5,9%, 15% и 43,8% в группах ДАН₀, ДАН₁ и ДАН₂ соответственно ($\chi^2=7,8$, $p=0,02$). Концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ наблюдались в равном числе случаев. У пациентов с ГЛЖ были зафиксированы более высокие цифры офисного систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), частоты пульса, показателей липидного обмена. При многофакторном анализе установлено, что увеличению ЗСЛЖ и МЖП способствовали возраст, мужской пол, увеличение ЧСС и изменение пробы Вальсальвы ($R^2=0,55$, $p<0,05$). ИММЛЖ зависел от пола, возраста, частоты пульса и протеинурии ($R^2=0,59$, $p<0,05$), ОТС зависела от ЧСС и значения коэффициента Вальсальвы ($R^2=0,47$, $p<0,05$).

Заключение. Повышение ЧСС и снижение коэффициента Вальсальвы при прогрессировании кардиоваскулярной формы ДАН оказывают влияние на формирование ГЛЖ у больных СД1.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, диабетическая автономная нейропатия, гипертрофия миокарда левого желудочка

The influence of diabetic autonomous neuropathy on myocardial remodeling in type 1 diabetes mellitus

¹Bondar I.A., ¹Koroleva E.A., ²Chudinova O.G

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

²Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk

Aim. To assess the influence of diabetic autonomous neuropathy (DAN) on left ventricular myocardial remodeling in type 1 diabetes mellitus.

Materials and methods. The study included 78 patients (30 men and 48 women) with DM1 (mean age 28.9±8.3 years, DM1 duration 9.7±7.5 years). DAN was diagnosed by standard ECG tests (Valsalva and breathing tests). The patients were examined using echocardiography with the measurement of the thickness of interventricular septum (IVS) and left ventricle posterior wall (PW), end diastolic and systolic size (EDS and ESS) of the left ventricle, left ventricular myocardial mass (MM), MM index and relative wall thickness (RWT). LV hypertrophy (LVH) was diagnosed at MM index => 134 g/m² in men and =>110 g/m² in women; concentric and excentric types of LV hypertrophy were recorded at RWT =>0.45 and <0.45 respectively.

Results: The patients were divided into 3 groups depending on severity of DAN: well-apparent DAN (n=18), early DAN manifestations (n=40), absence of DAN (n=20). IVS thickness and RWT in group 1 were greater than in other groups. LVH occurred in 5.9, 15, and 43.8% of the patients respectively ($\chi^2=7.8$, $p=0.02$). The frequency of concentric and excentric LVH did not differ. Patients with LVH showed higher values of OSBP and ODBP, pulse rate, and parameters of lipid metabolism. Multifactor analysis showed that LPW and IVS thickness more frequently increased in men in proportion to age, heart rate, changes in the Valsalva index ($R^2=0.55$, $p<0.05$). MM index depended on age, sex, pulse rate, and proteinurea ($R^2=0.59$, $p<0.05$) while RWT depended on the heart rate and Valsalva index ($R^2=0.47$, $p<0.05$).

Conclusion. A rise in the heart rate and decrease of Valsalva index in DM1 patients with progressive cardiovascular form of DAN lead to LVH.

Key words: type 1 diabetes mellitus, diabetic autonomous neuropathy, left ventricular myocardial hypertrophy

Ряд завершившихся исследований продемонстрировал определяющую роль сердечно-сосудистых осложнений в продолжительности жизни пациентов с сахарным диабетом (СД) [1–3]. Сформировалось представление о СД как о сердечно-сосудистом заболевании, при котором риск неблагоприятных исходов выше, чем при ИБС [4–6]. Одним из факторов, влияющих на высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений, является диабетическая автономная нейропатия (ДАН). Хотя механизмы и степень влияния вегетативных нарушений на течение других хронических осложнений СД остаются предметом дискуссий, выявлены многочисленные

взаимосвязи между ДАН и снижением толерантности к физическим нагрузкам, безболевым ишемией миокарда, увеличением интервала QT, провоцирующим жизнеопасные аритмии [7–9]. В качестве независимого фактора риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза рассматривают гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ), которая может развиваться на фоне ДАН. Однако вопрос о взаимоотношениях ДАН и ремоделирования миокарда остается открытым. В литературе большинство работ посвящено ГЛЖ при СД 2 типа (СД2), и лишь некоторые авторы указывают на возможность изменения структуры миокарда при различной длительности

Таблица 1

Клиническая характеристика больных СД1 с нормальной вегетативной регуляцией (ДАН ₀) и с различной степенью выраженности ДАН				
Показатель	ДАН ₀ n=20	ДАН ₁ n=40	ДАН ₂ n=18	p
Пол, м/ж	8/12	16/24	6/13	>0,05
Возраст, годы	29,3±7,8	28,8±8,8	30,1±8,7	>0,05
Длительность СД, годы	5,4±5,0	10,6±7,0	11,7±7,5	<0,01
ИМТ, кг/м ²	23,0±3,9	23,3±3,6	21,4±2,3	>0,05
HbA _{1c} , %	11,1±3,4	10,2±2,5	11,8±3,4	>0,05
Гемоглобин, г/л	136,8±18,6	134,9±19,8	128,7±21,3	>0,05
Протеинурия, г/сут	0,6±2,0	1,3±2,9	1,4±1,9	>0,05
Проба Вальсальвы, RR _{max} /RR _{min}	1,26±0,14	1,16±0,1	0,95±0,29	<0,01
Дыхательная проба, уд/мин	20,3±8,0	9,0±5,2	5,4±2,0	<0,01

СД 1 типа (СД1) [10, 11]. При этом, признавая значимую роль артериальной гипертензии в развитии ГЛЖ при СД, некоторые авторы сообщают о случаях структурных нарушений миокарда, не связанных с гипертонией, ишемией миокарда, клапанными нарушениями [12–14].

Цель работы заключалась в изучении вклада кардиоваскулярной формы ДАН в развитие ремоделирования миокарда у больных СД1.

Материалы и методы

Обследовано 78 пациентов (30 мужчин и 48 женщин), больных СД1, госпитализированных в эндокринное отделение Государственной Новосибирской областной клинической больницы. Средний возраст больных составил 28,9±8,3 лет, длительность диабета 9,7±7,5 лет. Большинство больных находилось в состоянии декомпенсации (уровень HbA_{1c} 11,1±2,7%, среднесуточная гликемия колебалась от 4,5 до 19,4 ммоль/л, составляя в среднем 9,7±3,2 ммоль/л). Пациенты имели нормальную массу тела (ИМТ 22,9±3,2 кг/м²), показатели липидного спектра (холестерин 4,8±1,4 ммоль/л, триглицериды 1,53±0,81 ммоль/л). Всем больным проводилась инсулинотерапия по интенсифицированной схеме, среднесуточная доза инсулина составила 40,1±11,9 Ед (0,6±0,2 Ед/кг). Диагностику ДАН осуществляли на основании стандартных ЭКГ-тестов (проба Вальсальвы, проба с глубоким дыханием). В зависимости от выраженности поражения вегетативной нервной системы по результатам стандартных проб больные были разделены на группы: в первую (ДАН₀) вошли 20 пациентов без ДАН, во вторую (ДАН₁) – 40 пациентов с начальными проявлениями ДАН₁ (2 пограничных или 1 положительный результат), в третью – 18 больных с выраженной вегетативной нейропатией (2 положительных результата – ДАН₂). Выделенные группы больных были сопоставимы по полу, возрасту и степени компенсации углеводного обмена. Пациенты в группе ДАН₂ отличались большей длительностью заболевания, более низким уровнем гемоглобина и более высокой протеинурией. Сравнительная характеристика групп представлена в таблице 1.

Эхокардиографию проводили в М-режиме на аппарате «MEGAS» фирмы «Esaote S.p.A.» (Италия) импульсными датчиками 3,5 МГц в положении больного лежа на левом боку. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) ЛЖ в диастолу, конечный диастолический размер (КДР) и конечный систолический размер ЛЖ (КСР). Массу миокарда (ММ) рассчитывали по формуле R.V. Devereux и соавт.: $MM = 1,04 \times [(КДР + ЗС + МЖП)^3 - КДР^3] - 13,6$ г. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) определяли как отношение массы миокарда к площади поверхности тела. Относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ рассчитывали как отношение (МЖП+ЗС)/КДР. ГЛЖ диагностировали при ИММ 134 г/м² и более у мужчин и 110 г/м² и более у женщин. Нормальной геометрией считали ОТС ≤ 0,45 при нормальном ИММ, концентрическое ремоделирование диагностировали при ОТС > 0,45 и нормальном ИММ, эксцентрическую ГЛЖ – при ОТС > 0,45 и увеличенном ИММ, эксцентрическую ГЛЖ – при ОТС < 0,45 и увеличенном ИММ.

Статистический анализ проводили с применением программы STATISTICA 6.0. Данные представлены в виде M±SD, сравнение показателей осуществляли по критерию Манна-Уитни, относительные величины сравнивали с помощью критерия χ².

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и их обсуждение

Известно, что масса миокарда различается у мужчин и женщин. В связи с этим, а также в связи с задачей исследования структурные параметры миокарда анализировались в зависимости от пола и выраженности ДАН. При анализе параметров ЭхоКГ было установлено, что у женщин группы ДАН₂ значения показателей ЗС, МЖП, ММ, ИММ и ОТС были выше по сравнению с другими группами больных (табл. 2), при этом различия для МЖП и ОТС достигали уровня статистической значимости. В группе мужчин выявленные тенденции отмечены для ЗС, ОТС и ИММЛЖ, различия были не достоверны.

Таблица 2

Структурные характеристики ЛЖ у больных СД1 без ДАН и с различной степенью вегетативных нарушений						
Показатель	Мужчины			Женщины		
	ДАН ₀ , n=8	ДАН ₁ , n=16	ДАН ₂ , n=6	ДАН ₀ , n=12	ДАН ₁ , n=24	ДАН ₂ , n=13
ЗС, см	0,9±0,14	0,87±0,16	0,92±0,13	0,77±0,07	0,81±0,11	0,86±0,13
МЖП, см	1,0±0,14	0,92±0,18	0,98±0,19	0,76±0,06	0,85±0,1	1,0±0,17 *,#
ММ, г	208,9±62,3	187,8±69,7	189,1±50,9	131,4±22,4	138,1±40,6	166,7±40
ИММЛЖ, г/м ²	102,7±24,1	106,1±30,8	131,0±32,8	88,7±10,2	92,±29,0	109,8±29
ОТС	0,37±0,03	0,36±0,06	0,39±0,06	0,33±0,04	0,37±0,06	0,41±0,1 *,#

Примечание: * – различие с группой ДАН₀, p<0,05; # – различие с группой ДАН₁, p<0,05.

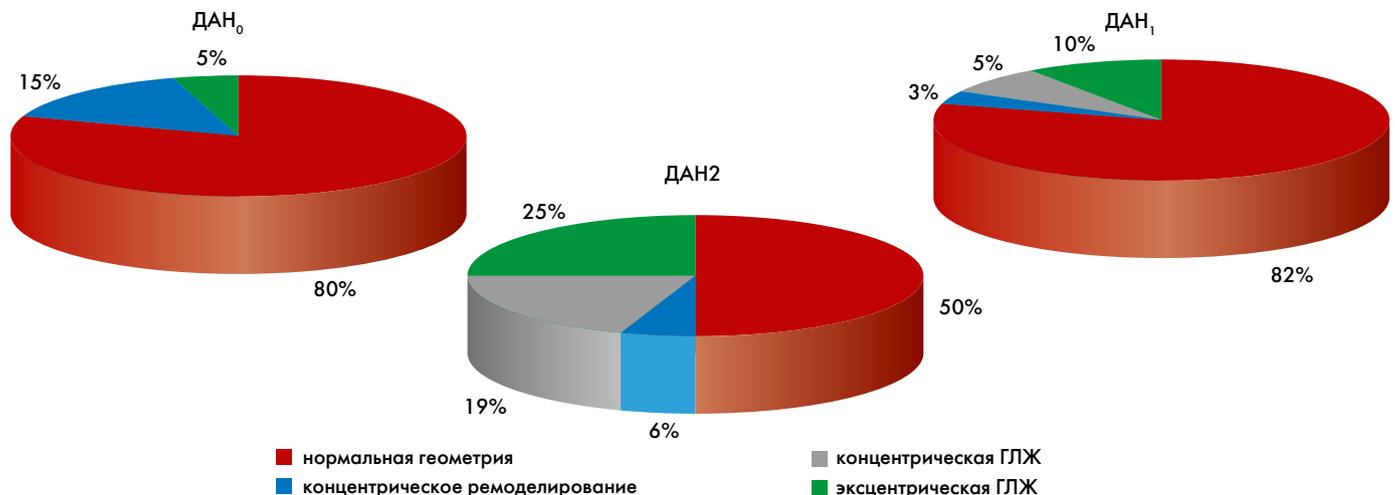


Рис. 1. Частота встречаемости различных форм ГЛЖ в группах больных СД1 с различной выраженностью вегетативных нарушений

При комплексной оценке структуры миокарда были выявлены следующие изменения: концентрическое ремоделирование ЛЖ было обнаружено у трех больных с ДАН₀ и у одного больного в группах ДАН₁ и ДАН₂. Концентрическая гипертрофия миокарда определялась у 2 больных с ДАН₁ и 3 больных с ДАН₂. Эксцентрическая ГЛЖ выявлена у одного больного с ДАН₀, у 4 – с ДАН₁ и ДАН₂ (рис. 1). Частота ГЛЖ составила 5,9%, 15% и 43,8% в группах ДАН₀, ДАН₁ и ДАН₂ соответственно ($\chi^2=7,8$, $p=0,02$). Концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ наблюдались в равном числе случаев.

Считается, что геометрическая форма гипертрофии ЛЖ влияет на развитие дисфункции левого желудочка и ее прогрессирование. При концентрическом варианте гипертрофии увеличивается толщина стенок сердца, в результате чего возрастает отношение толщина стенки/диаметр полости ЛЖ (показатель ОТС). Установлено, что основную роль в формировании концентрической ГЛЖ играет АГ и связанная с ней перегрузка давлением, а также тахикардия. В исследовании Schillaci с соавт. [15] было показано, что ОТС наибольшим образом коррелирует со снижением укорочения середины нижней стенки ЛЖ, указывая на то, что систолическая дисфункция больше ассоциируется с концентрической гипертрофией.

Таблица 3

Клинико-лабораторные показатели у больных с гипертрофией миокарда (ГЛЖ ₁) и без гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ ₀)			
Показатель	ГЛЖ ₀ n=54	ГЛЖ ₁ n=14	P
Возраст, годы	27,4±8,3	33,1±7,0	0,02
Длительность СД, годы	9,2±7,3	11,0±6,5	0,4
ИМТ, кг/м ²	23±3,1	23,1±5	0,57
Пульс, уд/мин	81,8±10	92,9±11,9	0,000
САД, мм рт.ст.	123,1±19,2	140,4±21,5	0,005
ДАД, мм рт.ст.	76,9±10,7	90,4±10,1	0,003
Гликемия, ммоль/л	9,2±3,4	8,8±4,3	0,28
HbA _{1c} , %	10,7±2,7	10,9±3,3	0,5
Доза инсулина, ЕД/кг	0,6±0,2	0,6±0,1	0,7
Холестерин, ммоль/л	4,6±1,0	5,4±1,2	0,02
Триглицериды, ммоль/л	1,45±0,95	2,05±0,96	0,04
Гемоглобин, г/л	135,9±19,7	127,5±21	0,17
Суточная протеинурия, г	1,0±2,8	2,2±1,9	0,14

У части обследованных пациентов развилась эксцентрическая ГЛЖ. При данном типе гипертрофии одновременно с увеличением толщины стенок увеличивается полость ЛЖ.

При этом ОТС существенно не меняется. Считается, что в развитии эксцентрической ГЛЖ основную роль играет гиперволемию. Можно предположить, что формированию данного вида гипертрофии у больных с СД способствует почечная задержка натрия и воды, например, при передозировке инсулина, выраженной диабетической нефропатии с нарушением функции почек. Тем не менее, в нашем исследовании подобных пациентов не было (средняя суточная доза инсулина составляла 0,6±0,2 Ед/кг, больные с тяжелой нефропатией не включались в исследование).

Таким образом, проведенное исследование показало взаимосвязь нарушений вегетативной регуляции сердечного ритма с изменением структурных параметров ЛЖ. Частота изменения геометрии сердца была выше в группе больных ДАН₂.

Был проведен анализ частоты гипертрофии с учетом пола. Среди мужчин ГЛЖ встречалась в группе ДАН₀ у 16,7% больных, в группе ДАН₁ у 18,8% и в группе ДАН₂ у 50% больных ($\chi^2=2,6$, $p=0,28$). Среди женщин в группе ДАН₀ ГЛЖ не зарегистрирована. Частота ГЛЖ в группе ДАН₁ составила 12,5% и в группе ДАН₂ 41,7% ($\chi^2=9,5$, $p=0,008$). Таким образом, независимо от пола частота развития ГЛЖ нарастала с тяжестью поражения автономной нервной системы.

В целом у пациентов с гипертрофией миокарда ЛЖ были зафиксированы более высокие цифры офисного САД и ДАД, частоты пульса, показателей липидного обмена (табл. 3).

Достоверных различий ИМТ, уровня гликемии, дозы инсулина, суточной протеинурии не отмечено. Уровень гемоглобина у больных с ГЛЖ был несколько ниже, чем у пациентов с нормальными структурными параметрами ЛЖ, однако, эти различия не достигали уровня статистической значимости.

Помимо вегетативной нейропатии на структурные изменения миокарда оказывали влияние такие факторы, как пол, возраст, длительность СД, уровень протеинурии, частота сердечных сокращений, САД и ДАД. При корреляционном анализе выявлены значимые ($p<0,05$), хотя и слабые взаимосвязи между толщиной ЗСЛЖ и длительностью СД ($r=0,24$), возрастом ($r=0,29$), значением пробы Вальсальвы ($r=-0,30$). Более сильные корреляции отмечены с частотой пульса ($r=0,35$), САД и ДАД ($r=0,45$). Сходные данные получены для толщины МЖП, для которой также была выявлена взаимосвязь с уровнем протеинурии ($r=0,32$).

Индекс ОТС не коррелировал с возрастом и протеинурией, однако был связан с уровнем гемоглобина ($r=-0,27$, $p=0,025$), эритроцитов ($r=-0,30$, $p=0,015$), значением коэффициента Вальсальвы ($r=-0,38$, $p=0,001$). ИММЛЖ был отрицательно связан с коэффициентом Вальсальвы ($r=-0,27$, $p=0,025$) и по-

ложительно коррелировал с уровнем САД и ДАД ($r=0,36$, $p=0,005$), протеинурией ($r=0,26$, $p=0,034$) и возрастом больных ($r=0,42$, $p=0,0001$).

Выявленные взаимосвязи были подтверждены при многофакторном регрессионном анализе. В его моделях в качестве независимых переменных выступали возраст, пол, длительность СД, уровень гемоглобина, экскреция белка с мочой, результаты вегетативных тестов, «офисное» САД и ДАД, в качестве зависимых – ИММЛЖ, ОТС, ЗС и МЖП.

Установлено, что увеличению ЗС и МЖП способствовали возраст, мужской пол, увеличение ЧСС и изменение пробы Вальсальвы ($R^2=0,55$, $p<0,05$). Детерминантами ИММЛЖ оказались пол, возраст, частота пульса и протеинурия ($R^2=0,59$, $p<0,05$). Параметр ОТС зависел от ЧСС и значения коэффициента Вальсальвы ($R^2=0,47$, $p<0,05$).

Проведенный анализ показал, что наряду с диабетической нефропатией и артериальной гипертензией определенный вклад в формирование ГЛЖ вносит ДАН. Развитие ГЛЖ традиционно связывают с увеличением гемодинамической нагрузки вследствие повышения артериального давления или преднагрузки (перегрузка сердца объемом). Наше исследование выявило значимое влияние увеличения частоты сердечных сокращений на ремоделирование миокарда. Увеличение ЧСС и снижение вариабельности сердечного ритма вследствие преобладания сим-

патических влияний являются одними из ранних проявлений кардиоваскулярной формы ДАН. Гиперсимпатикотония приводит к увеличению частоты сокращений миокарда, повышению САД в дневные и ночные часы, изменению суточного ритма АД. Повышение активности симпатической нервной системы через кальциевый механизм обуславливает увеличение длины кардиомиоцитов, а также по механизму взаимного усиления активирует тканевые и циркулирующие компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует увеличению толщины стенок ЛЖ [16]. Эти изменения изначально имеют компенсаторное значение, однако при прогрессировании структурных изменений миокарда могут стать независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

Проведенное нами исследование показало, что развитие ГЛЖ взаимосвязано с тяжестью ДАН у больных СД1. Повышение частоты сердечных сокращений, уменьшение коэффициента Вальсальвы как детерминанты кардиоваскулярной формы вегетативной нейропатии влияют на изменение структурных параметров миокарда, таких как толщина задней стенки, межжелудочковой перегородки, относительная толщина стенок, индекс массы миокарда левого желудочка.

Литература

- Hu F.B., Stampfer M.J., Haffner S.M. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2002. – Vol. 25. – P. 1129–1134.
- Hurst R.T., Lee R.W. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139. – P. 824–834.
- Booth G.L., Kapral M.K., Fung K. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29. – P. 32–37.
- Волков В.И., Серик С.А. Ишемическая болезнь сердца при сахарном диабете 2 типа: эпидемиология, патофизиология и профилактика // *Межд. мед. жур.* – 2006. – № 4. – С. 4–28.
- Dale A. C., Nilsen T.I., Vatten L. Gender differences in long term mortality of ischemic heart disease associated with diabetes. Results from the HUNT study // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 170.
- Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies // *B.M.J.* – 2006. – Vol. 332. – P. 73–78.
- Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 752 с.
- Kempler P. Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy / Ed. by P. Kemple. – Springer, 2002. – 208 p.
- Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 387–397.
- Лукушкина Е.Ф., Казакова Л.В., Карпович Е.И., Стронгин Л.Г., Панова Е.И., Лукушкина А.Ю. Взаимосвязь автономной кардиоваскулярной нейропатии и поражения миокарда у детей с сахарным диабетом 1 типа // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2007. – Т.52, №2. – С. 36–40.
- Lin Y.D., Hsu K.L., Wu E.T., Tsai M.S., Wang C.H., Chang C.Y., Chang K.C. Autonomic neuropathy precedes cardiovascular dysfunction in rats with diabetes // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2008.
- Соколов Е.И. Диабетическое сердце. – М.: Медицина, 2002. – 415 с.
- Karamitsos T.D. Impact of Autonomic Neuropathy on Left Ventricular Function in Normotensive Type 1 Diabetic Patients // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31. – P. 325–327.
- Taskiran M., Rasmussen V., Rasmussen B., Fritz-Hansen T., Larsson H.B., Jensen G.B., Hilsted J. Left ventricular dysfunction in normotensive Type 1 diabetic patients: the impact of autonomic neuropathy // *Diabet Med.* – 2004. – Vol.21, № 6. – P. 524–530.
- Schillaci G., Verdecchia P., Porcellati C. Continuous relation between left ventricular mass and risk in essential hypertension // *Hypertension.* – 2000. – № 35. – P. 580–586.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.

Бондарь Ирина Аркадьевна

д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии, ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

E-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru

Королева Елена Анатольевна

к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

Чудинова Ольга Григорьевна

врач УЗИ отделения функциональной диагностики, Государственная областная клиническая больница, Новосибирск