

Ассоциация параметров психосоматического статуса и ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией

А.В. Шабалин^{1,2}, Е.Н. Гуляева³, О.В. Коваленко³, С.В. Мышкин³, Э.М. Веркошанская³

¹Новосибирская государственная медицинская академия, г. Новосибирск; ²НИИ терапии Сибирского отделения РАМН, г.Новосибирск; ³Клиническая больница №1 ГУ Исполнения Наказаний Минюста России по Кемеровской области. г. Кемерово, Россия

Psychosomatic status parameters and cardiovascular remodeling in patients with arterial hypertension

A.V. Shabalin^{1,2}, E.N. Gulyaeva³, O.V. Kovalenko³, S.V. Myshkin³, E.M. Verkoshanskaya³

¹Novosibirsk State Medical Academy, ²Institute of Internal Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk; ³Clinical Hospital №1, Kemerovo Region Central Administration for execution control, Ministry of Justice of the Russian Federation. Russia

Обзор посвящен роли факторов психосоматического статуса людей в развитии патологического сердечно-сосудистого ремоделирования при эссенциальной артериальной гипертензии. Подробно рассмотрены клеточные механизмы гипертрофии левого желудочка, а также влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на ее прогрессирование.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, факторы риска, сердечно-сосудистое ремоделирование.

The review is devoted to the role of psychosomatic status factors in the development of pathological cardiovascular remodeling in essential arterial hypertension. Cell mechanisms of left ventricular hypertrophy, cardiovascular risk factors' influence on its progression are analyzed in detail.

Key words: Essential arterial hypertension, risk factors, cardiovascular remodeling.

Известно, что сердце является одним из основных органов—мишеней, поражаемых при артериальной гипертензии (АГ) [15], а состояние систолической функции левого желудочка (ЛЖ) играет ведущую роль в прогнозе у больных со стенозирующим коронарным атеросклерозом. АГ — основной фактор сердечно-сосудистого риска [81]; гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является одним из наиболее значимых, независимых факторов риска (ФР) внезапной сердечной смерти (ВСС), инфаркта миокарда (ИМ) и, в целом, — сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [48].

Под ремоделированием сердца в настоящее время понимают комплекс структурных изменений, включающих в себя поврежденные и неповрежденные участки миокарда, изменяющиеся вследствие различных патологических воздействий на сердечно-сосудистую систему [19]. При этом, как правило, происходит утолщение стенок и изменение

геометрии ЛЖ, которые являются в определенной степени одними из компенсаторных механизмов [15]. В ряде случаев описанные изменения предшествуют становлению АГ [18] и выступают в качестве самостоятельного патологического процесса. Последовательность развития ГЛЖ определяется механизмом Франка-Старлинга и описана ранее Г.Ф. Лангом [20]. Однако до настоящего времени остается не до конца ясен основной стимулятор процесса гипертрофии миокарда, не уточнена его связь с другими ФР эссенциальной АГ (ЭАГ).

Среди систем, участвующих в регуляции артериального давления (АД), отечественным ученым М.С. Кушаковским 1995 выделена группа центральных и периферических факторов, воздействующих на гемодинамику с развитием компенсаторного «удержания» АД в физиологических пределах. К ним относятся следующие:

- система быстрого, кратковременного ответа-

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (3832) 76-19-76;

e-mail. shabalin@online.nsk.su

воздействия или адаптационные механизмы регуляции АД — барорецепторный рефлекс, ренин-ангиотензиновая и симпатoadреналовая системы (САС);

- интегральная система регуляции, обеспечивающая длительный контроль за уровнем АД — ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), участвующая в задержке жидкости и Na^+ , и депрессорные механизмы, в частности простагландины, калликреин-кинины, собственные сосудистые депрессорные системы и натрийуретические пептиды.

Изменения функций перечисленных систем трансформируют их работу в звенья патогенеза ЭАГ [20,62]. Стимуляторами структурного ремоделирования сердца при ЭАГ являются ангиотензин II (АТ II), альдостерон, эндотелины, кальций, а также факторы роста фибробластов и тромбоцитов. В развитии гипертрофии и фиброза кардиомиоцитов при АГ принимают участие аутокринные, интракринные, паракринные механизмы и ранние онкогены, стимулирующие образование фактора роста (TGF- β) и АТ II [2].

Патогенетическое значение РААС в формировании АГ обусловлено многогранностью ее воздействия на факторы, которые в конечном итоге определяют уровень АД, а именно, тонус сосудов, объем циркулирующей крови (ОЦК) и морфологические изменения сосудистой стенки. Начальное звено в функционировании этой системы — ренин, синтезируемый в юкстагломерулярном аппарате почек. Попав в кровь, ренин взаимодействует с ангиотензиногеном, индуцируя его трансформацию в ангиотензин I (АТ I). Под воздействием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) АТ I превращается в АТ II, оказывая мощное гипертензивное действие и стимулируя процесс альдостероногенеза [6]. Альдостерон увеличивает реабсорбцию Na^+ в почечных канальцах, посредством эффекта антидиуретического гормона (АДГ) способствует задержке воды и увеличению ОЦК. РААС реализует свое действие через клеточные рецепторы, которые опосредуют их физиологические эффекты констрикцией сосудов, ростом гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки, синтезом альдостерона, простагландинов и катехоламинов, секрецией пролактина, адренокортикотропного гормона (АКТГ) и активацией гликолиза.

В настоящее время установлены два вида рецепторов АТ II: АТ₁ и АТ₂. Они имеют разную степень сродства к АТ II, физиологический эффект их активации различен. Посредством активации рецепторов АТ₁, АТ II вызывает сокращение ГМК сосудов, повышает секрецию альдостерона и частоту сердечных сокращений (ЧСС), что ведет к увеличению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), минутного объема крови (МОК) и повышению АД, при длительном воздействии — к про-

лиферации и гипертрофии меди [6]. Степень выраженности этих реакций коррелирует с уровнем АТ II плазмы крови, количеством и чувствительностью рецепторов АТ₁ и фенотипом клетки.

Начальная фаза этой реакции совпадает с повышенным уровнем внутриклеточного Ca^{2+} , который, взаимодействуя с кальмодулином, активирует связь миозина с актином, вызывая сокращение ГМК. Гиперплазия и гипертрофия мышечных клеток под воздействием АТ II опосредована эффектом ряда катализирующих ферментов: тирозинкиназы, митогенактивированной протеинкиназы и протеинкиназы С. Индуцируя экспрессию протоонкогенов, АТ II активирует синтез факторов роста, что приводит к гипертрофии ГМК. Являясь мощным вазоконстриктором, АТ II вызывает не только прямое повышение АД, но и опосредованный эффект через центральную нервную систему (ЦНС) и симпатический отдел вегетативной нервной системы (ВНС), высвобождая катехоламины (КА) из мозгового слоя надпочечников [2]. Помимо сосудосуживающего действия, АТ II оказывает прямой инотропный эффект на миокард, усиливая силу сердечных сокращений. Это, в свою очередь, приводит к повышению АД и увеличению МОК. Проллиферация ГМК артерий стабилизирует повышенное АД [86], что служит причиной функциональной перестройки сосудистой стенки с последующим ростом продукции протеинов и формированием периваскулярного склероза [20,54]. При этом существуют патоморфологические различия в характере изменений сосудов различных калибров. В артериях происходит формирование гиалиноза, в мелких артериях — гиперпластического фиброзного артериосклероза, в более крупных артериях мышечного типа — эластофиброза и артериосклероза [20].

Изменения сосудистой стенки при ЭАГ параллельно сопровождаются формированием ГЛЖ. В настоящее время большинство авторов считает, что без предшествующей ГЛЖ и ремоделирования сосудов не характерно становление повышенного АД [20]. В экспериментах на крысах показано, что у спонтанно-гипертензивных крыс (SHR) имеется избыточный внеклеточный матрикс и повышена концентрация коллагена I типа [75]. Одновременно с формированием гипертрофии миокарда развиваются фибропластические изменения в коронарных артериях. Причиной их является усиленная продукция коллагена I и III типов, альдостерона и АТ II. Последний, усиливая продукцию трансформирующего TGF- β , запускает экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (М-РНК), стимулирует синтез коллагена сердечными фибробластами. У крыс происходит более выраженная экспрессия гена сердечного пула РААС, что подтверждает роль ГЛЖ в патогенезе АГ. Конечными этапами ремоделирования сердца при АГ рассматривают синтез коллагена фибробластами, изменение внутрим-

окардиальных артериол, накопление коллагена в адвентиции и интерстиции коронарных артерий, некроз миофибрилл, образование соединительной ткани и развитие фиброза миокарда ЛЖ.

Исследования последних лет показали, что именно повышенная активность РААС, особенно избыток синтеза альдостерона, приводит к формированию межклеточного матрикса и коллагена, что способствует развитию фиброза и сердечно-сосудистому ремоделированию [42]. Антагонисты рецепторов АТ II способны вызвать регресс фиброза миокарда, что ассоциировано с уменьшением толщины стенки ЛЖ [46] и эффективным торможением апоптоза кардиомиоцитов у SHR [63].

Наиболее распространенной в мире классификацией типов ремоделирования миокарда ЛЖ при АГ является классификация Ganau A 1992 [10], при которой выделяют концентрическую, эксцентрическую ГЛЖ и концентрическое ремоделирование миокарда. Большинство исследователей считают эксцентрическую ГЛЖ и концентрическое ремоделирование наиболее неблагоприятными разновидностями ремоделирования сердца [10, 16]. Известно, что концентрическое ремоделирование, изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки и концентрическая ГЛЖ коррелируют с тяжелыми нарушениями дистолитической функции (ДФ) сердца [5].

Многочисленные исследования последних лет посвящены изучению ДФ ЛЖ при ЭАГ. Оказалось, что нарушения ДФ можно обнаружить уже на ранних стадиях заболевания, даже при отсутствии гипертрофии миокарда [21]; обусловлены они, как правило, увеличением жесткости артерий мышечного типа [10]. Доказано, что миокардиальный «каркас» детерминирован фиброзом ЛЖ [64, 95]. При этом расстройство ДФ ЛЖ может быть связано с нарушением коронарной микрососудистой вазодилатации и являться в определенной степени маркером «немой» ишемии [50]. Выявлена также ассоциация между нарушением ДФ ЛЖ и изменениями коронарного кровотока [51].

Связь гиперактивации симпатического звена ВНС с риском развития АГ известна давно [20]. Это подтверждается рядом фактов, в частности, ростом уровня КА плазмы, увеличением плотности адренергических рецепторов и особенностью структуры лимфоцитов и тромбоцитов у больных АГ [20, 33]. Увеличение плотности α - и β -адренорецепторов было отмечено у SHR [58] еще на стадии нормального АД [83]. На основании результатов ряда исследований можно предположить, что одним из ранних триггерных механизмов развития АГ служит повышение плотности α_1 и/или α_2 -рецепторов почек, которое приводит к задержке Na^+ . В условиях гиперсекреции норадреналина (НА) это вызывает гипертрофию кардиомиоцитов *in vitro* [20]. В экспериментальных работах также установлено, что гипертрофия миокарда, развивающаяся вслед-

ствие введения тирозина и НА, сопровождается увеличением плотности β -рецепторов сердца, и оно предшествует этому процессу [13]. В целом гиперсимпатикотония прямо и опосредованно вызывает трофические изменения в миокарде и сосудистой стенке. Не без основания КА рассматривают как гормоны «миокардальной гипертрофии» [20]. Недавними исследованиями доказан факт наличия у больных АГ корреляции уровня экскреции гормонов и медиаторов симпатического отдела ВНС с различными вариантами ремоделирования миокарда ЛЖ и характера нарушения его архитектоники [11, 16]. По мере появления структурных изменений в миокарде происходит снижение чувствительности адренергических рецепторов; генерализированное нарушение функции β -рецепторов обусловлено в большей степени поражением органов мишеней (ПОМ), чем величиной АД. По-видимому, рост числа β -рецепторов у больных ЭАГ является вторичным феноменом [20]. На контингенте молодых больных АГ было доказано наличие отрицательной ассоциации индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) по мере снижения плотности β_2 -рецепторов [34]. Несколько ранее было установлено, что у пациентов с АГ и ГЛЖ имеют место нарушения симпатической иннервации в нижних и боковых областях ЛЖ [59]. Позднее у больных умеренной и тяжелой АГ был констатирован феномен ассоциации ГЛЖ с дисфункцией симпатического звена ВНС [55].

По мере прогрессирования болезни, наряду с развитием при АГ геометрического ремоделирования сердца, происходят процессы «электрического ремоделирования» миокарда, под которым подразумевают изменения распространения электрического поля сердца и перестройку его электрической, механической и метаболической составляющих. Патологическими последствиями этого процесса являются, прежде всего, аритмогенные эффекты, ведущие к формированию сердечных аритмий при АГ [15]. Структурные изменения в сосудистой стенке при гиперсимпатикотонии известны давно, продемонстрированы они во многих экспериментальных работах [20]. В их число входят ремоделирование с ростом жесткости сосудов крупного калибра и нарушением вазодилаторной реакции, а также дисфункция эндотелия (ДЭ). Все это способствует росту и стабилизации устойчиво высокого АД.

Эндотелин синтезируется в эндотелиальной клетке в условиях активации эндотелий-превращающего фермента [6]. Большая часть его трансформируется к ГМК сосудов, где происходит взаимодействие со специфическими рецепторами, вызывая сокращение и пролиферацию. Часть эндотелина, попадая в кровяное русло, стимулирует синтез вазодилатирующих оксида азота (NO) и простагличина (PGI_2). Недавними исследованиями на SHR показано, что при развитии ГЛЖ при АГ, эндотелин-1 вносит существенный вклад в реализацию эффекта

Франка-Старлинга [77], а уровни лептина и инсулина плазмы имеют независимую связь с толщиной стенки миокарда ЛЖ [76]; факторы, связанные с предсердным натрийуретическим пептидом, усиливают реализацию развития ГЛЖ при АГ и вызывают синтез протеина [28]. В исследованиях последних лет доказано, что в эндотелии синтезируется промежуточный продукт метаболизма арахидоновой кислоты — простациклин (PGH_2) и водород (H_2), которые посредством воздействия тромбоксана потенцируют сократимость ГМК сосудов [6].

Роль ионов Ca^{2+} и Na^+ в патогенезе сердечно-сосудистого ремоделирования при АГ заключается в воздействии на обмен Na^+/H^+ . Оно проявляется в увеличении поступления Na^+ в клетки, повышении их чувствительности к влиянию факторов роста и способствует пролиферации ГМК сосудов [71]. У больных ЭАГ отмечено увеличение уровня активных и латентных трансформированных факторов роста β_1 плазмы крови [41]. Они, в свою очередь, вносят вклад в формирование ПОМ, таких, как микроальбуминурия (МАУ), ГЛЖ, независимо от уровня АД, играют существенную роль в ремоделировании миокарда ЛЖ и его дисфункции [60].

Ингибирующий эффект на процесс сердечно-сосудистого ремоделирования оказывают брадикинин, NO, PCl_2 , глюкокортикоиды, трансформированный TGF- β_1 [20]. Центральное место среди них занимают простагландины (ПГ), относящиеся к группе «эйкозаноидов». Они образуются в процессе окисления арахидоновой кислоты и представлены, в основном, простааноидами, жирными кислотами (ЖК) и лейкотриенами [79]. Синтезируются ПГ в почках; клеточные механизмы их действия обусловлены способностью тормозить активность аденилатциклазы с образованием, в конечном итоге, циклического аденозинмонофасфата, обладающего натрийуретическим, диуретическим и вазодилатирующим эффектами. Использование позитронно-эмиссионной томографии позволило установить, что снижение метаболизма ЖК в миокарде является независимым предиктором увеличения ММ ЛЖ при АГ и риском развития дисфункции сердца [44]. Депрессорная калликреин-кининовая система представлена плазматическим и железистым калликреином [36]; депрессорный эффект калликреинов опосредован эйкозаноидами клетки и сопровождается антигипертрофическим и антигиперпластическим эффектами [6].

Тормозящий эффект глюкокортикоидов в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования при ЭАГ обусловлен определенными взаимоотношениями уровней кортизола и альдостерона. При высокой продукции кортизола метаболизм альдостерона ускоряется вследствие вытеснения его из конгломерата с белками плазмы крови [20]. Функционирование и взаимосвязь компонентов гипоталамо-надпочечниковой системы основано на принципах

обратной связи. У людей с наследственной предрасположенностью к развитию ЭАГ ослаблена описанная связь [29].

Одним из наиболее существенных ФР развития сердечно-сосудистого ремоделирования при ЭАГ в настоящее время признается отягощенная семейная наследственная предрасположенность (ОСНП). Накоплены убедительные данные о вкладе в развитие ГЛЖ генов ангиотензиновых и адренергических рецепторов, ответственных за контроль гемодинамики и чувствительность клеток к Na^+ ; генов, регулирующих состояние структуры миокарда; генов, ответственных за синтез гормонов, и факторов роста и генов, регулирующих транспорт Ca^{2+} [7,8,12]. Особого внимания заслуживают гены, ответственные за активность РААС, связанные с трансформацией АГ и ее осложнениями [8]. В настоящее время активно изучается полиморфизм генов АПФ, ангиотензиногена, рецепторов АТ (АТ-1b,2), генов рецепторов дофамина (Д 1,2,3), генов рецепторов эндотелина. Показано, что в фенотипической изменчивости уровня АД на долю генетических мутаций приходится ~ 50% всех разновидностей, определяющих вариабельность АД. В настоящее время выделено несколько генов-кандидатов, ответственных за развитие ЭАГ [14,91]. К ним относятся: гены ангиотензиногена, гены АТ-1b,2, гены рецепторов предсердного натрийуретического пептида (гуанитилциклазы А), гены рецепторов глюкокортикоидных рецепторов, гены рецепторов дофамина (1,2,3), гены адренергических рецепторов ($\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$), гены рецепторов инсулина и гены рецепторов лептина. Недавно установлено [32], что полиморфизм гена рецепторов ангиотензиногена ассоциирован с адренергической дисфункцией, проявляющейся снижением уровня внутриклеточной аденилатциклазы и нарушением транспорта Ca^{2+} . Экспрессия этого гена служит серьезным ФР развития ранних функциональных нарушений в гипертрофированном миокарде.

Обнаружена связь сердечно-сосудистого ремоделирования при АГ с возрастом и полом [22,39]. Установлено, что различия в величине систолического АД (САД) начинают проследиваться уже в раннем детском возрасте у девочек, в подростковом возрасте — у мальчиков [40]. Основными ФР ЭАГ на Ямайке в возрасте > 15 лет, с частотой 30,8%, явились женский пол, возраст, ожирение, сахарный диабет (СД) и ОСНП к ССЗ [80]. Частота АГ с признаками ГЛЖ по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) среди мужчин Шанхая составила 25,4%, женщин — 34,5%, которая увеличивалась с возрастом [96]. По данным Фремингемского исследования с участием за период 1978-1994 гг. 4200 мужчин и 5645 женщин среднего возраста (52 года), частота прогрессирования АГ на протяжении 4 лет составила 5,3% при оптимальном АД; у 17,6% — при нормальном АД; 37,3% — с высоким нормальным АД [94]. После 65 лет эти показатели увеличились до 16,0%; 25,5% и

49,5% соответственно.

Не менее важное значение для диагностики сердечно-сосудистого ремоделирования при АГ имеет определение индекса массы тела (ИМТ). Foucan L, et al. 2002 [49] в качестве скринингового метода оценки сердечно-сосудистого риска у женщин, наряду с расчетом ИМТ, предложили использовать измерение окружности талии (ОТ). Этот показатель обладает чувствительностью 52% и специфичностью — 80%. Согласно результатам сравнительно недавно выполненного исследования (1988-1994) с анализом данных 1911 афроамериканских женщин и 1657 мужчин в возрасте 25-84 лет, в качестве ведущих ФР развития АГ оказались избыточная МТ и ожирение [37]. Такая же связь обнаружена у детей [89]. При обследовании взрослой популяции жителей Колумбии установлено, что рост ИМТ на единицу сопровождается увеличением частоты выявления АГ на 3% [27]. Подобная ассоциация отмечена при проспективном наблюдении в течение 6 лет мужчин среднего возраста Швеции с избыточной МТ и чрезмерным потреблением алкоголя [56]. Nirmala A 2001, используя многофакторный регрессионный анализ, показал, что урбанизация и злоупотребление алкоголем повышают риск развития АГ у мужчин [73]. У женщин риск АГ более значимо связан с возрастом (>45 лет) и ожирением (ИМТ>25 кг/м²) [72]. Изучая механизмы описанного явления, было высказано предположение, что лептин, свободные ЖК и инсулин, содержание которых увеличивается при ожирении, стимулируют симпатикотонию и способствуют развитию вазоконстрикции. Индуцированные ожирением инсулинрезистентность (ИР) и ДЭ усиливают вазоконстрикторную реакцию сосудистой стенки [70]. Как показали эксперименты на животных, гиперинсулинемия (ГИ) и ИР в большей степени ассоциированы с развитием АГ [52], ГЛЖ и активацией РААС и САС, чем с повышенным САД [57].

Роль потребления соли в развитии АГ и сердечно-сосудистого ремоделирования детально проанализирована в недавно опубликованной работе [45]. Известно, что человеческий организм генетически запрограммирован на потребление соли < 1 г в сутки. Современный режим питания предусматривает поступление с продуктами от 6 до 12 г поваренной соли. Высокосолевая диета, независимо от роста АД, способствует увеличению ММ ЛЖ, соединительнотканного каркаса стенок артерий и повышению их резистентности, а также увеличивает частоту развития инсультов (МИ) [45]. В экспериментах на крысах было доказано, что увеличение ММ ЛЖ начинается через 4 недели высокосолевой диеты, носит временный характер, темп развития гипертрофии снижается после 6 недель. В дальнейшем происходит формирование концентрического варианта ремоделирования миокарда ЛЖ за счет утолщения стенки миокарда без увеличения массы. Длительное умеренное потребление соли также

сопровождается концентрическим вариантом ремоделирования миокарда [65]. Результаты эпидемиологического Испанского исследования с помощью многофакторного линейного регрессионного анализа был доказан факт прямой связи солевой диеты с уровнем АД [87].

До настоящего времени отсутствует целостное представление о «вкладе» стресс-факторов в формирование ЭАГ, взаимосвязи стресс-реактивности с другими ФР развития болезни. Среди методов оценки стресс-реактивности в настоящее время используют прямые методы — оценку уровня стрессорных гормонов плазмы крови и косвенные, основанные на мониторингировании регионального тонуса симпатического звена ВНС [47]. Также используются методы моделирования стрессорных ситуаций [23], эпидемиологические исследования по оценке «вклада» в развитие АГ различных, конкретных факторов стресса. Хорошо известна ассоциация субмаксимальных динамических нагрузок при АГ с ростом уровня НА плазмы [9]. У здоровых людей при стрессорных нагрузках реакции ЦНС и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы могут быть различными [17]. Установлено, что на высоте динамической нагрузки у здоровых людей и больных АГ увеличиваются уровни адреналина и НА. Уровень нейтропептида Y плазмы существенно повышается при нагрузке у больных АГ и не ассоциирует с ГЛЖ. Увеличение концентрации КА в крови у больных АГ не отличается от такового у здоровых людей и не имеет связи с ГЛЖ; различные стадии АГ сопровождаются разным уровнем активации САС [78]. Ранее было показано, что у больных АГ без ГЛЖ имеет место ассоциация с высоким уровнем вазопрессина в покое, на высоте динамической нагрузки и низким — активности ренина плазмы. ГЛЖ коррелировала с повышением активности ренина плазмы и снижением уровня вазопрессина [69]. Недавно установлено, что у больных АГ величина АД при стрессе ассоциирована с высокой активностью альдостерона и ренина [66], а также с толщиной стенки ЛЖ и его ММ [67]. Ремоделирование миокарда ЛЖ у больных мягкой и умеренной АГ в условиях изометрической нагрузки сопровождается пропорциональным увеличением сердечного выброса, но при этом существенно повышается потребление кислорода и снижается работа миокарда. Индексы ремоделирования сердца зависят от прироста АД, зарегистрированного в процессе дозированной изометрической нагрузки и параметров суточного мониторингирования АД (СМАД) [4]. Реакция САД и диастолического АД (ДАД) во время стресс-теста оказалась ассоциированной с соотношением толщины интима-медиа в сонной артерии, а уровень кортизола был в большей степени связан с ростом систолической реактивности АД [53]. Больным АГ без явных признаков ПОМ в качестве раннего предиктора глобального сердечно-сосудистого

риска в настоящее время в клинической практике рекомендовано использовать каротидную ультрасонографию [38]. Добутаминовый стресс-тест с цветным доплером позволил установить ассоциацию степени нарушения ДФ ЛЖ при стрессе с миокардиальной перфузией, независимо от наличия или отсутствия ишемической болезни сердца (ИБС) или ГЛЖ [50]. Установлено, что нарушение ДФ ЛЖ, выявленное при нагрузочном стресс-тесте у больных АГ, является предиктором гипертрофии миокарда [21] и обусловлено снижением толерантности к нагрузке [72].

Дозированная психоэмоциональная нагрузка у здоровых людей сопровождается, как правило, увеличением симпатикотонии, экскреции 17-кортикостероидов с последующей перестройкой гемодинамики, чаще всего, по гиперкинетическому типу [1,3]. У больных АГ при психоэмоциональном стрессе нередко происходит значительное увеличение симпатической активности, но разнонаправленные в зависимости от стадии «сдвиги» реакции синтеза кортикостероидов [1] с ослаблением механизма обратной связи между уровнями кортизола и АКТГ. У больных АГ реакция АД в ответ на психоэмоциональный стресс в значительной степени коррелирована с увеличением толщины стенки ЛЖ, при этом существует связь изменения ДАД с ИММ ЛЖ [23]. Установлено, что концентрическое ремоделирование ЛЖ коррелирует со сниженной сократимостью миокарда [92], связанной с нарушением ДФ и систолической функции, перегрузкой левого предсердия и гипертрофией правого желудочка [5,24,25]. У больных АГ с избыточной МТ изменения гемодинамики в ответ на стресс коррелируют с ММ ЛЖ [88]. Установлен перечень перспективных направлений в изучении сердечно-сосудистых эффектов в ответ на стресс, в число которых входят физиологические исследования, оценка гемодинамики, диагностика АГ «белого халата», стресс-индуцированной АГ и определение эффективности антигипертензивной терапии [30].

Проблеме АГ «белого халата» было посвящено в последние годы большое количество работ. По данным разных авторов распространенность АГ «белого халата» составляет в среднем от 20% до 54% [26]. Ее наличие ассоциировано с повышением влияния стресса [30] и увеличением риска развития ПОМ [93]. В патогенезе феномена существенную роль играет гиперчувствительность гипоталамо-питуи-

тарно-адреналовой системы в ответ на стресс [90]. Это проявляется увеличением уровня кортизола плазмы, ренина, эндотелина [74] и расстройством ДФ ЛЖ, увеличением ММ ЛЖ [35] и рядом неблагоприятных метаболических нарушений [31]. На основании результатов эпидемиологических исследований последних лет установлено, что повышенное АД является характерной чертой современного индустриального общества, а неадекватная реакция АД в ответ на психоэмоциональный стресс, наряду с урбанизацией, вносят весомый вклад в развитие АГ [61,73]. Проспективное наблюдение в течение 9 лет за лицами с высокими психоэмоциональными нагрузками обнаружило существенную ассоциацию таких факторов, как депрессия, гнев и низкая социальная поддержка с риском развития АГ [82]. Была апробирована модель профессиональной нагрузки «требование-контроль», которая предусматривает определение качества, степени психологических нагрузок и степени свободы принятия решений. Люди с высокими значениями предлагаемой нагрузки, «Job strain», отличались трехкратным увеличением риска развития АГ по сравнению с нормальными значениями теста [84]. При СМАД у таких пациентов прослежены существенное увеличение САД и ДАД в период выполнения работы, а также ассоциация фактора высокой профессиональной нагрузки с ММ ЛЖ [85]. Значения АД в период выполнения работы тесно коррелировали с фактом ПОМ при АГ. Была получена также связь средних значений АД в период выполнения работы с фактами развития осложнений АГ, что подтверждает прогностическое значение предлагаемого теста для стратификации сердечно-сосудистого риска [43].

В последние годы появилась обширная информация о способности антигипертензивных препаратов различных классов вызывать регресс ГЛЖ у больных АГ. При этом показано, что психологический статус пациента четко коррелирует с характером ответа АД на антигипертензивную терапию [68]. Данные многочисленных исследований свидетельствуют, что уменьшение степени ГЛЖ у больных АГ сопровождается снижением риска ИМ, ВСС и общей сердечно-сосудистой смертности [48]. Такие данные дают основание на оптимистический прогноз по проблеме выживаемости больных АГ при адекватной антигипертензивной терапии.

Литература

1. Белова Е.В. Участие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в повышении АД под воздействием эмоциональной нагрузки при артериальной гипертензии. Кардиология 1993; 3: 37-9.
2. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. Москва 1997.
3. Горнаев Б.И., Дорничев В.М. Реакция системы кровообращения при психоэмоциональном напряжении. Кровообращение 1986; 5: 7-11.
4. Грачев А.В., Аляви А.Л., Рузметова И.А. и др. 24-часовое мониторирование артериального давления, дозированная изометрическая и динамическая физические нагрузки, внутрисердечная гемодинамика и ремоделирование сердца у больных эссенциальной артериальной гипертензией. Вест аритмол 2000; 19: 6-16.
5. Грачев А.В., Аляви А.Л., Ниязова Г.У. и др. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диасто-

- лическая функция сердца у больных артериальной гипертензией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца. Кардиология 2000; 3: 31-8.
6. Дроздова Г.А. Клеточные механизмы артериальной гипертензии. Пат физиол эксперим тер 2000; 2: 26-30.
 7. Карпов Р.С., Пузырев К.В., Павлюкова Е.Н. и др. Молекулярно-генетический анализ гипертрофии миокарда левого желудочка. Кардиология 2001; 6: 25-30.
 8. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Чистяков Д.А. и др. Клинико-генетические детерминанты гипертрофии левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией. Кардиология 2001; 7: 39-44.
 9. Кузьмин А.И., Фоменко Г.В., Медведев О.С. и др. Гемодинамические и нейрогумфальные реакции, вызванные субмаксимальными динамической и изометрической нагрузками у больных гипертонической болезнью. Бюлл ВКНЦ АМН СССР 1989; 2: 42-6.
 10. Мартынов А.И., Степура О.Б., Иванова С.В. и др. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка сердца у больных с артериальной гипертензией (по материалам XVII-XXI конгрессов Европейского общества кардиологов). Кардиология 2001; 7: 67-70.
 11. Минушина Л.О., Затеишикова А.А., Хотченкова Н.В. и др. Активность ренин-альдостероновой системы и особенности структуры и функции миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией. Кардиология 2000; 9: 23-7.
 12. Никитин Ю.П., Малютина С.К., Долгих М.М. и др. Гипертрофия левого желудочка: популяционное и молекулярно-генетическое исследование. Кардиология 1999; 6: 27-30.
 13. Парфенов Е.В., Красникова Т.Л., Арипова Н.А. и др. Состояние бета 2-адренорецепторной системы лимфоцитов у больных гипертонической болезнью левого желудочка различной степени. Кардиология 1991; 12: 33-5.
 14. Пузырев В.П. Генетика артериальной гипертензии (современные исследовательские парадигмы). Клин мед 2003; 1: 12-8.
 15. Рязанов А.С., Аракелянц А.А., Юренев А.П. Гипертоническое сердце. Состояние проблемы. Клин мед 2003; 6: 15-8.
 16. Терентьев В.П., Беловолова Е.В., Зонис Б.Я. Особенности функционирования симпатно-адреналовой системы у больных артериальной гипертензией с различными вариантами ремоделирования левого желудочка при его гипертрофии. РКЖ. 2001; 4: 39-42.
 17. Тигранян Р.А. Гормонально-метаболический статус организма при экстремальных воздействиях. Москва 1990; 286.
 18. Туев А.В., Хоаева Я.Б. Особенности структурно-функциональных показателей сердца у лиц с разным уровнем артериального давления. РКЖ 2002; 5: 38-41.
 19. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения. Кардиология 1997; 5: 63-70.
 20. Шулуток Б.И. Артериальная гипертензия. Санкт-Петербург 2001: 382.
 21. Aeschbacher BC, Hutter D, Fuhrer J, et al. Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. Am J Hypertens 2001; 4(2): 106-13.
 22. Akers WS, Cross A, Speth R, et al. Renin-angiotensin system and sympathetic nervous system in cardiac pressure-overload hypertrophy. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 279(6): 2797-806.
 23. Armario P, Hernandez del Rey R, Torres G, et al. Relationship in cardiovascular reactivity to mental stress and early involvement of target organs in non-treated mild arterial hypertension. Hospital Study. Med Clin 1999; 113(11): 401-16.
 24. Al'Abisi M, Devereux RB, Lewis CE, et al. Blood pressure responses to acute stress and left ventricular mass. Am J Cardiol 2002; 89(5): 536-40.
 25. Aurigemma GP, Devereux RB, De Simone G, et al. Myocardial function and geometry in hypertensive subjects with low levels of afterload. Am Heart J 2002; 143(3): 546-51.
 26. Aguirre-Ramos R, Trujillo-Hernandez B, Huerta M, et al. White-coat hyper tension and risk factors in recently diagnosed hypertensive Patients. Gac Med 2002; 138(4): 319-24.
 27. Bautista LE, Vera-Cala LM, Villamil LT, et al. Risk factors associated with the prevalence of arterial hypertension in adults in Bucaramanga, Colombia. Salud Publica Mex 2002; 44(5): 399-405.
 28. Bell D, Allen AR, Kelso EJ, et al. Induction of hypertrophic responsiveness of cardiomyocytes to neuropeptide Y in response to pressure overload. J Pharmacol Exp Ther 2002; 303(2): 581-91.
 29. Beretta-Picoli C, Pusterlac, Stadley P, et al. Blunted aldosterone responsiveness to angiotensin II in normotensive subjects with familial predisposition to essential hypertension. J Hypertens 1988; 6: 57-61.
 30. Berger R, Paran E. Stress and hypertension. Harefuah 2002; 141(7): 626-65.
 31. Bjorklund K, Lind L, Vessby B, et al. Different metabolic predictors of white-coat and sustained hypertension over a 20-year follow-up period: a population-based study of elderly men. Circulation 2002; 106(1): 63-8.
 32. Bohlender J, Hildenbrand U, Wagner KD, et al. Myocardial adrenergic dysfunction in rats with transgenic, human renin-dependent hypertension. J Hypertens 2001; 19(8): 1453-63.
 33. Boon NA, Elliot JM, Davies CL, et al. Platelet alpha - adrenoreceptors in borderline and established essential hypertension. Clin Sci 1983; 65: 265-72.
 34. Calls J, Cases A, Lario S, et al. Beta-adrenergic receptor density and function in left ventricular hypertrophy in young essential hypertensives. J Hum Hypertens 2000; 14(1): 17-21.
 35. Lacour C, Consoli SM. Psychological and behavior characteristics predicting blood pressure reactivity to mental stress. Arch Mal Coeur Vaiss 1993; 86(8): 1177-80.
 36. Carretero OA, Scicli AG. Text book of Hypertension. Oxford 1994; 328-40.
 37. Collins R, Winkleby M.A. African American women and men at high and low risk for hypertension: a signal detection analysis of NHANES III, 1988-1994. Prev Med 2002; 35(4): 303-12.
 38. Fagard RH, Van Den Enden M, Leeman M, et al. Survey on treatment of hypertension and implementation of World Health Organization/International Society of Hypertension risk stratification in primary care in Belgium. J Hypertens 2002; 20(7): 1297-302.
 39. Dang A, Zheng D, Wang B, et al. The role of the rennin-angiotensin and cardiac sympathetic nervous systems in the development of hypertension and left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. Hypertens Res 1999; 22(3): 217-21.
 40. Dekkers JC, Snieder H, Van Den Oord EJ, et al. Moderators of blood pressure development from childhood to adulthood: a 10-year longitudinal study. J Pediatr 2002; 141(6): 770-9.
 41. Derhaschnig U, Shehata M, Herkner H, et al. Increased levels of transforming growth factor-beta1 in essential hypertension. Am J Hypertens 2002; 15(3): 207-11.
 42. Devereux RB, Roman MJ. Left ventricular hypertrophy: stimuli, patterns and consequences. Hypertens Res 1999; 22(1): 1-9.
 43. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly stress. Circulation 1983; 68: 470-6.
 44. De las Fuentes L, Herrero P, Peterson L, et al. Myocardial fatty acid metabolism: independent predictor of left ventricular mass in hypertensive heart disease. Hypertension 2003; 41(1): 83-7.
 45. De Warden HE, MacGregor GA. Sodium and blood pressure. Curr Opin Cardiol 2002; 17(4): 360-7.
 46. Diez J, Querejeta R, Lopez B, et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. Circulation

- ion 2002; 105(21): 2512-7.
47. Fauvel JP. Cardiovascular impact of psychological stress. *Ann Cardiol Angeiol* 2002; 51(2): 76-80.
48. Franz HM. Hypertension and sudden cardiac death. *Am J Hypertens* 1999; 12(12): 181-7.
49. Foucan L, Hanley J, Deloumeaux J, et al. Body mass index (BMI) and waist circumference (WC) as screening tools for cardiovascular risk factors in Guadeloupean women. *J Clin Epidemiol* 2002; 55(10): 990-6.
50. Galderisi M, Cicala S, De Simone L, et al. Impact of myocardial diastolic dysfunction on coronary flow reserve in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Ital Heart J* 2001; 2(9): 677-84.
51. Galderisi M, Cicala S, Caso P, et al. Coronary flow reserve and myocardial diastolic dysfunction in arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2002; 90(8): 860-4.
52. Galipeau DM, Yao L, McNeill J. H. Relationship among hyperinsulinemia, insulin resistance, and hypertension is dependent on sex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283(2): 562-7.
53. Gianaros PJ, Bleil ME, Muldoon MF, et al. Is cardiovascular reactivity associated with atherosclerosis among hypertensives? *Hypertension* 2002; 40(5): 742-7.
54. Gonzalez A, Lopez B, Ravassa S, et al. Stimulation of cardiac apoptosis in essential hypertension: potential role of angiotensin II. *Hypertension* 2002; 39(1): 75-80.
55. Greenwood JP, Scott EM, Stoker J, et al. Hypertensive left ventricular hypertrophy: relation to peripheral sympathetic drive. *JACC* 2001; 38(6): 1711-7.
56. Henriksson KM, Lindblad U, Gullberg B, et al. Development of hypertension over 6 years in a birth cohort of young middle-aged men: the Cardiovascular Risk Factor Study in southern Sweden (CRISS). *J Intern Med* 2002; 252(1): 21-6.
57. Kamide K, Rakugi H, Higaki J, et al. The renin-angiotensin and adrenergic nervous system in cardiac hypertrophy in fructose-fed rats. *Am J Hypertens* 2002; 15(1): 66-71.
58. Kanezik R, Michel MC, Khamssi M, et al. Alfa — and beta — adrenozeptoren bei Hypertonie: Kardiale and renale Adrenzeptoren in tiernodellen der erworbenen Hypertonie (Abstract). *Hochdruck* 1987; 7: 40-2.
59. Kuwahara T, Hamada M, Hiwada K. Direct evidence of impaired cardiac sympathetic innervation in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Nucl Med* 1998; 39(9): 1486-91.
60. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, et al. Transforming growth factor-beta function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. *Circulation* 2002; 106(1): 130-5.
61. Krzesinski JM. Epidemiology of arterial hypertension. *Rev Med Liege* 2002; 57(3): 142-7.
62. Lantelme P, Custaud MA, Vincent M, et al. Clinical implications of blood pressure variability. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002; 95(9): 787-92.
63. Li W, Sun N, Liu W, et al. Influence of Valsartan on myocardial apoptosis in spontaneously hypertensive rats. *Chin Med J* 2002; 115(3): 364-6.
64. Lindsay MM, Maxwell P, Dunn FG. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension* 2002; 40(2): 36-41.
65. Leenen FH, Yuan B. Dietary-sodium-induced cardiac remodeling in spontaneously hypertensive rat versus Wistar-Kyoto rat. *J Hypertens* 1998; 6(6): 885-92.
66. Lim PO, Donnan PT, MacDonald TM. Aldosterone to renin ratio as a determinant of exercise blood pressure response in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2001; 15(2): 119-23.
67. Lim PO, Donnan PT, MacDonald TM. Blood pressure determinants of left ventricular wall thickness and mass index in hypertension: comparing office, ambulatory and exercise blood pressure. *J Hum Hypertens* 2001; 15(9): 627-33.
68. Mann SJ, Gerber LM. Psychological characteristics and responses to antihypertensive drug therapy. *J Clin Hypertens* 2002; 4(1): 25-34.
69. Manolis A, Athanasopoulos G, Karatasakis G, et al. Pressor hormone profile during stress in hypertension: does vasopressin interfere with left ventricular hypertrophy? *Clin Exp Hypertens* 1993; 15(3): 539-55.
70. Montani JP, Antic V, Yang Z, et al. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(2): 28-38.
71. Murphy R. *Textbook of Hypertension*. Oxford 1994; 139-45.
72. Nair VM, Tekin UN, Khan IA. Worsening of left ventricular diastolic dysfunction during exercise causes decreased exercise tolerance in hypertension. *Clin Cardiol* 2000; 23(9): 660-4.
73. Nirmala A. Age variation in blood pressure: effect of sex and urbanization in a genetically homogeneous caste population of Andhra Pradesh. *Am J Human Biol* 2001; 13(6): 744-52.
74. Nystron F, Aardal E, Ohman KP. A population — based study of the white-coat blood pressure effect: positive correlation with plasma cortisol. *Clin Exp Hypertens* 1998; 20(1): 95-104.
75. Pausehinger M, Lentz S, Dorner A, et al. Gene expression of collagen type I and type III in SHR (Abstract). *Eur Heart J* 1994; 15: 566.
76. Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M, et al. Plasma leptin concentration, insulin sensitivity, and 24-hour ambulatory blood pressure and left ventricular geometry. *Am J Hypertens* 2001; 14(2): 114-20.
77. Piuhola J, Szokodi I, Kinnunen P, et al. Endothelin-1 contributes to the Frank-Starling response in hypertrophic rat hearts. *Hypertension* 2003; 41(1): 93-8.
78. Pruszczyk P, Chlebus M. Plasma neuropeptide Y during dynamic exercise in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1995; 17(5): 769-85.
79. Quilley J, Mc Giff JC. *Textbook of Hypertension*. Oxford 1994; 314-27.
80. Ragoobirsingh D, McGrowder D, Morrison EY, et al. The Jamaican hypertension prevalence study. *J Natl Med Assoc* 2002; 94(7): 561-5.
81. Richard BD, Giovanni de S, Jhomas GP, et al. Relation of left ventricular midwall function to cardiovascular risk factors and arterial structure and function. *Hypertension* 1998; 31: 929-36.
82. Rutledge T, Hogan BE. A quantitative review of prospective evidence linking psychological factors with hypertension development. *Psychosom Med* 2002; 64(5): 758-66.
83. Sanchez A, Vidal MJ, Martinez-Sierra R, et al. Ontodeny of renal alpha - 1 and alpha — 2 adrenoceptors in the spontaneously hypertensive rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 237: 972-9.
84. Schnall PL, Pieper C, Schwartz JE, et al. The relationship between job strain, workplace, diastolic blood pressure, and left ventricular mass index. *JAMA* 1990; 263: 1929-35.
85. Schnall PL, Schwarz JE, Landsbergis PA, et al. Relation between job strain, alcohol and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1992; 19: 488-94.
86. Schwartz GL, Strong CG. Renal parenchymal involvement in essential hypertension. *Medical clinics of North America* 1987; 71: 843-58.
87. Schroder H, Schmelz E, Marrugat J. Relationship between diet and blood pressure in a representative Mediterranean population. *Eur J Nutr* 2002; 40(4): 161-7.
88. Sherwood A, Gullette EC, Hinderliter AL, et al. Relationship of clinic, ambulatory, and laboratory stress blood pressure to left ventricular mass in overweight men and women with high blood pressure. *Psychosom Med* 2002; 64(2): 247-57.
89. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic Proportions. *Hypertension* 2002; 40(4): 441-7.

-
90. Tabeta I, Ueshiba H, Ichijo T, et al. Comment: the corticotropin-releasing hormone stimulation test in white coat hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8): 3672-5.
 91. Tiago AD, Samani NJ, Candy GP, et al. Angiotensinogen gene promoter region variant modifies body size-ambulatory blood pressure relations in hypertension. *Circulation* 2002; 106(12): 1483-7.
 92. Jiang Y, Qu P, Ding Y. The relation between left ventricular geometric patterns and left ventricular midwall mechanics in hypertensive patients. *Hypertens* 2002; 25(2): 191-5.
 93. Tsai PS. White coat hypertension: understanding the concept and examining the significance. *J Clin Nurs* 2002; 11(6): 715-22.
 94. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358(9294): 1682-6.
 95. Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y, et al. Myocardial stiffness is determined by ventricular fibrosis, but not by compensatory or excessive hypertrophy in hypertensive heart. *Cardiovasc Res* 2002; 55(1): 76-82.
 96. Zhan S, Liu M, Yao W, et al. Prevalence and relevant factors on echocardiographic left ventricular hypertrophy among community-based hypertensive patients in Shanghai. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zh* 2002; 23(3): 182-5.

Поступила 17/05-2004