

Эндотелиальная функция у больных гипертонической болезнью в условиях стресса, мышечной релаксации и их сочетания

А.Н. Сумин*, Л.Ю. Сумина**, Д.М. Галимзянов*

*ГУ Научно-производственная проблемная лаборатория реконструктивной хирургии сердца и сосудов СО РАМН, Кемерово

**ГУЗ Областной клинический госпиталь для ветеранов войн, Кемерово

Резюме

С целью изучения влияния стресса, мышечной релаксации и их сочетания на эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) у больных гипертонической болезнью нами обследовано 22 больных гипертонической болезнью 1 стадии (возраст $41,8 \pm 1,8$ лет) и здоровые лица ($n=16$) в качестве контрольной группы, сопоставимые по полу и возрасту. Показатели центральной гемодинамики и кровотока в плечевой артерии до и во время теста с реактивной гиперемией (ТРГ) оценивали в исходном состоянии, во время устного счета, в состоянии мышечной релаксации и при их сочетании.

Результаты исследования: Устный счет у здоровых лиц вызывал повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и систолического артериального давления (АД), но не влиял на состояние ЭЗВД в плечевой артерии. У больных гипертонической болезнью существенное возрастание ЧСС и АД при стрессе сопровождалось снижением вазодилаторной реакции на тест с реактивной гиперемией (до $5,15 \pm 0,75\%$). Состояние мышечной релаксации у здоровых приводило к более выраженной вазодилаторной реакции на тест с реактивной гиперемией (на $10,76 \pm 1,77\%$). У больных гипертонической болезнью снижение ЧСС и АД было еще более выраженным, при этом вазодилаторная реакция была сопоставима с исходной. Сочетание стресса и мышечной релаксации неодинаково влияло на ЭЗВД в группах: если в контроле произошло нивелирование вазодилаторной реакции (прирост диаметра плечевой артерии составил $7,98 \pm 1,0\%$), то в основной группе стресс на фоне мышечной релаксации не обладал подобным действием (ЭЗВД составила $8,71 \pm 2,3\%$).

Таким образом, нами выявлена зависимость ЭЗВД от стрессового состояния, так и от стресс-лимитирующих воздействий. Это может быть использовано в первичной и вторичной профилактике артериальной гипертензии.

Ключевые слова: эндотелиальная функция, стресс, мышечная релаксация, гипертоническая болезнь.

Endothelial function in hypertensive patients under the conditions of stress, muscle relaxation and their combination

A.N. Sumin, L.Y. Sumina, D.M. Galimzyanov;

Region clinical hospital, Kemerovo

Resume

Aim of the paper was to study the influence of stress, muscle relaxation and their combination on endothelium-dependent vasodilation (EDV) in hypertensive patients.

We investigated 22 hypertensive patients of I stage (age $41,8 \pm 1,8$ years) and healthy persons ($n=16$) as control group comparable by sex and age. The central hemodynamic parameters and forearm blood flow estimated before and during the reactive hyperemia test (RHT) at initial condition, during the mental stress, muscle relaxation and their combination.

Results: the mental stress caused in healthy people increased heart rate and systolic blood pressure, but did not influence on forearm EDV. In hypertensive patients increase of heart rate and blood pressure at mental stress was accompanied by decrease of EDV (up to $5,15 \pm 0,75\%$). The muscle relaxation condition in healthy individuals resulted in more expressed EDV (on $10,76 \pm 1,77\%$). In hypertensive patients heart rate and blood pressure reduction was even more expressed, thus, EDV was comparable with basal. The combination of stress and muscle relaxation unequally influenced on EVD in groups: if in the control disappearance of additional vasodilator reaction (EVD was $7,98 \pm 1,0\%$) has taken place, in the hypertensive group the stress with condition of muscle relaxation had no similar effect (EVD was $8,71 \pm 2,3\%$).

Thus, we revealed dependence of EDV on both stress and stress-limiting influences. It can be used in primary and secondary prevention of arterial hypertension.

Key words: Endothelial function, stress, muscle relaxation, arterial hypertension.

Статья поступила в редакцию: 12.04.08. и принята к печати: 17.08.08.

Введение

Психосоциальный стресс способствует развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний [1–3], в том числе и гипертонической болезни [4–5]. Одной из точек приложения воздействия стресса на

сердечно-сосудистую систему, как в последнее время предполагают [6–7], является подавление эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). При артериальной гипертензии эндотелиальная дисфункция является одним из проявлений заболевания [8–9] и может иметь

неблагоприятное прогностическое значение [10], а необходимость ее коррекции рассматривается как одна из задач при лечении [11–12]. Вполне возможно, что именно через потенцирование эндотелиальной дисфункции и происходит реализация патогенного влияния хронического стресса на развитие сердечно-сосудистой патологии. Однако данные литературы о воздействии стресса на показатели эндотелиальной функции являются достаточно противоречивыми [6–7, 13–14], а влияние стресс-лимитирующих воздействий на эндотелиальную функцию практически не изучено. Поэтому целью нашего исследования было изучение влияния стресса, мышечной релаксации и их сочетания на эндотелий-зависимую вазодилатацию у больных гипертонической болезнью.

Материал и методы

Нами обследовано 22 больных гипертонической болезнью I стадии в возрасте $41,8 \pm 1,8$ лет (12 мужчин, 10 женщин), не получавших медикаментозную терапию, и 16 здоровых лиц (возраст $37,9 \pm 2,3$ лет, 7 мужчин и 9 женщин) в качестве контрольной группы. После получения информированного согласия на первом этапе производилось обучение пациентов навыкам мышечной релаксации [15]. Для этого всем участникам исследования проводили 5 сеансов групповой психотерапии, целью которых было обучение технике самостоятельной мышечной релаксации. Занятия проводил квалифицированный врач-психотерапевт с использованием музыкального фона, в ходе их использовались методики недирективного гипноза, элементы нейро-лингвистического программирования, дыхательные техники. К концу цикла занятий обследуемые должны были самостоятельно достигать состояния мышечной релаксации за 7–10 минут. После этого проводили индивидуальные тесты, заключавшиеся в оценке параметров центральной гемодинамики (частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) и показателей дуплексного сканирования плечевой артерии в покое и при тесте с реактивной гиперемией при 4 различных состояниях психоэмоциональной сферы: 1) покой после отдыха лежа в течение 15 минут перед тестом; 2) устный арифметический счет; 3) мышечная релаксация и 4) устный арифметический счет на фоне достигнутого состояния мышечной релаксации.

Методика проведения теста с реактивной гиперемией (ТРГ)

Эндотелиальную функцию изучали с помощью доплерографии кровотока в плечевой артерии с использованием проб с реактивной гиперемией. Изменения диаметра правой плечевой артерии оценивали с помощью линейного датчика L738 7 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы Acuson 128XP/10с (Acuson Corp., USA). Плечевую артерию лоцировали в продольном сечении на 5–10 см выше локтевого сгиба, изображение синхронизировали с зубцом R электрокардиограммы (ЭКГ). Исследование проводилось в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот), изображение записывалось на видеокассету. АД измерялось на левой руке по методу Короткова каждую минуту. Регистрировали диаметр

плечевой артерии (D), максимальную скорость кровотока (Vmax), минимальную скорость кровотока (Vmin), усредненную по времени максимальную скорость кровотока (TAMX) и резистивный индекс (РИ) как в исходном состоянии, так и в ходе реактивной гиперемии, которая возникала после прекращения пережатия плеча манжетой с давлением, превышающим исходное на 50 мм рт.ст. Сразу после выпуска воздуха из манжеты в течение первых 10–20 сек. измеряли скоростные показатели кровотока в артерии и в течение 60 сек. записывали диаметр артерии.

Методика проведения теста с устным счетом.

Тест с устным счетом проводили дважды, обследуемого просили производить простые арифметические действия (прибавлять по 17, отнимать по 7 из какого-то числа), через минуту после начала теста у большого изучали исходные показатели кровотока в плечевой артерии и ее диаметр, оценивали АД на левой руке и ЧСС. Затем на фоне продолжающегося устного счета производили пережатие манжеты на 3 минуты, после чего вновь измеряли ЧСС и АД, оценивали показатели кровотока и диаметр плечевой артерии на правой руке. После этого больного просили самостоятельно достичь состояния мышечной релаксации в сопровождении музыки, на это требовалось обычно около 10 минут, после чего вновь проводили тест с реактивной гиперемией. После этого уже на фоне состояния мышечной релаксации еще раз проводили тест с устным счетом по описанной выше методике.

Статистические данные обрабатывались с помощью статистического пакета «Statistica 6,0». Уровень значимости различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для непарных величин. Динамику показателей в ходе теста с реактивной гиперемией оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для связанных выборок. Достоверность различий показателей в ходе 4-х тестов оценивали с помощью рангового дисперсионного анализа по Фридману с оценкой достоверности различий между группами по Вилкоксоу.

Результаты исследования

В ответ на умственное напряжение в ходе устного счета (табл. 1) ЧСС возрастала как в группе контроля (на 17,1%; $p=0,005$ по сравнению с исходным состоянием), так и у пациентов с гипертонической болезнью (на 16,9%; $p=0,0002$). При достижении состояния мышечной релаксации происходило обратное: ЧСС снижалась на 12,6% в контроле ($p=0,012$ по сравнению со стрессом) и на 12,2% в основной группе ($p=0,047$). Сочетание мышечной релаксации и стресса приводило к промежуточной реакции ЧСС, но если в контроле повышение ЧСС по сравнению с состоянием мышечной релаксации было достаточно заметным (на 6,6%, $p=0,074$), то в основной группе — небольшим (на 3,4%). Это касалось данных, полученных до проведения теста с реактивной гиперемией, однако, и на высоте этого теста реакция ЧСС была весьма схожей. Систолическое АД было выше в исходном состоянии в основной группе по сравнению с контролем (что и следовало ожидать): $144,7 \pm 2,5$ и $107,8 \pm 2,8$ мм рт.ст. ($p=0,007$). В ответ на стресс оно повышалось в обеих группах, причем в процентном отношении практически в равной степени (в контроле — на

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ОТВЕТ НА МЕНТАЛЬНЫЙ СТРЕСС, СОСТОЯНИЕ МЫШЕЧНОЙ РЕЛАКСАЦИИ И НА ИХ СОЧЕТАНИЕ В ХОДЕ ТЕСТА С РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИЕЙ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ

Показатели	Исход		Стресс		МР		Стресс + МР		
	Контроль	ГБ	Контроль	ГБ	Контроль	ГБ	Контроль	ГБ	
ЧСС (уд/мин)	покой	68,0±1,5	72,3±2,7	79,6±4,1	84,5±2,8	69,6±2,9	74,2±1,7	75,6±3,4	76,7±1,9
	ТРГ	66,8±1,9	71,5±2,9	80,3±4,0	83,6±2,7	66,8±2,3	69,4±1,5	77,2±3,3	75,5±2,1
САД (мм рт.ст.)	покой	107,8±2,8	144,7±2,5	118,9±4,8	160,4±4,3	108,0±2,3	131,4±2,1	114,6±3,9	141,7±4,2
	ТРГ	106,0±2,9	141,7±3,4	120,8±4,3	161,5±6,2	105,3±2,4	131,6±2,3	113,3±4,2	140,8±5,1
ДАД (мм рт.ст.)	покой	70,3±2,5	89,0±2,6	74,0±1,9	97,0±2,5	68,7±2,3	80,8±2,5	72,7±2,4	86,5±2,9
	ТРГ	69,4±2,4	87,1±2,9	73,2±2,6	96,4±3,0	67,2±2,2	74,8±2,9	73,7±1,5	85,8±2,7

Примечания (здесь и в табл.2): * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем; # - $p < 0,05$ по сравнению с исходным состоянием по данным теста Вилкоксона; \$ - $p < 0,05$ по сравнению с тестом с устным счетом по данным теста Вилкоксона; & - $p < 0,05$ по сравнению с состоянием мышечной релаксации по данным теста Вилкоксона; GB – гипертоническая болезнь; TRG – тест с реактивной гиперемией; МР – мышечная релаксация; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; TRG – тест с реактивной гиперемией

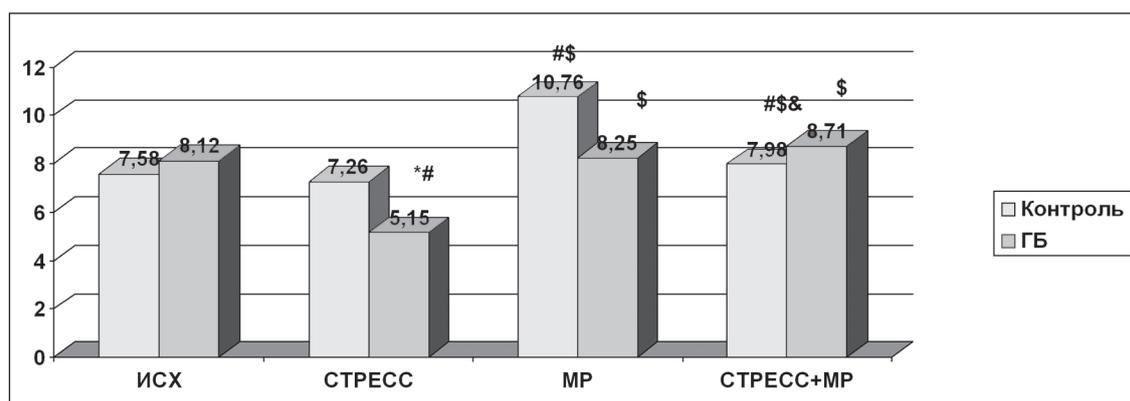
10,3%, $p=0,012$ по сравнению с исходным состоянием; в основной группе – на 10,9%, $p=0,0001$). Снижение АД на фоне мышечной релаксации было более заметным в основной группе (на 18,1%, $p=0,002$ по сравнению со стрессом), чем в контроле (на 9,2%, $p=0,017$). Сочетание двух воздействий приводило к более высокому уровню систолического АД в основной группе по сравнению со здоровыми (141,7±4,2 и 114,6±3,9 мм рт.ст., $p=0,012$). На высоте теста с реактивной гиперемией показатели систолического АД существенно не отличались от исходных данных. Что происходило с диастолическим АД в ходе серии тестов? В основной группе его динамика была схожей с реакцией систолического АД – возрастание на 9,0% при стрессе ($p=0,0014$ по сравнению с исходным), снижение в состоянии мышечной релаксации (на 20,0%, $p=0,0001$ по сравнению со стрессом) и вновь повышение при стрессе на фоне мышечной релаксации (на 7,1%). В контроле подобная реакция также наблюдалась, но была менее выраженной.

Как изменения центральной гемодинамики соотносились с показателями кровотока в плечевой артерии? На рисунке 1 можно видеть, что эндотелий-зависимая дилатация в исходном состоянии была сопоставима в группах (7,58±0,84% у здоровых и 8,12±0,74% в основной группе), стресс не влиял на этот показатель в контроле (7,26±1,18%) и снижал вазодилаторную реакцию у пациентов гипертонической болезнью (до 5,15±0,75%; $p=0,05$ по сравнению с контролем и $p=0,039$ по сравнению с исходным состоянием). Мышечная релаксация существенно улучшила вазодилаторную реакцию в ходе TRG в обеих группах (до 10,76±1,77% и 8,25±2,08%, соответственно) по сравнению со стрессом, однако, если в контроле она превысила и значения в исходном состоянии ($p=0,012$), то при гипертонической болезни заметного дополнительного прироста ЭЗВД не произошло. Сочетание стресса и мышечной релаксации по-разному влияло на ЭЗВД в группах: если в контроле произошло нивелирование вазодилаторной реакции (прирост диаметра плечевой артерии составил 7,98±1,0%), то в основной группе стресс на фоне мышечной релаксации не обладал подобным действием (ЭЗВД составила 8,71±2,3%). При анализе дополнительных показателей, характеризующих кровотока в плечевой артерии в изученных состояниях (табл. 2), существенных различий между группами не отмечено как в покое, так и на фоне реактивной гиперемии (следует отметить, что реактивная гиперемия приводила к существенному изменению данных показателей односторонне в группах). Только в основной группе на фоне стресса отмечалось снижение усредненной по времени скорости кровотока (на 11,9%; $p=0,028$) и возрастание РИ (на 24,2%, $p=0,037$) по сравнению с исходным состоянием, сохранявшееся и при умственном напряжении на фоне состояния мышечной релаксации. В основной группе реакция данных параметров не достигала статистически значимых значений.

Обсуждение результатов

Главным результатом, полученным нами, является установление факта, что на ЭЗВД может влиять как стрессорное, так и стресс-лимитирующее воздействие, причем влияние указанных состояний реализуется по-разному у здоровых лиц и у больных гипертонической

Рисунок 1. Эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии у больных артериальной гипертензией в условиях теста с устным счетом, состояния мышечной релаксации и их сочетания



* - $p < 0,05$ по сравнению с контролем; # — $p < 0,05$ по сравнению с исходным состоянием по данным теста Вилкоксона; \$ — $p < 0,05$ по сравнению с тестом с устным счетом по данным теста Вилкоксона; & — $p < 0,05$ по сравнению с состоянием мышечной релаксации по данным теста Вилкоксона; ИСХ — исходное состояние; ГБ — гипертоническая болезнь; MP — мышечная релаксация

болезнью.

Как меняется эндотелиальная функция при наличии артериальной гипертензии? Сама по себе артериальная гипертензия сопровождается снижением ЭЗВД ($5,9 \pm 2,5\%$) по сравнению со здоровыми ($7,7 \pm 3,8\%$) [16]. По данным Фремингемского исследования уровень систолического АД, наряду с возрастом, индексом массы тела и курением, коррелировал с низкими значениями ЭЗВД [17]. Нарушение ЭЗВД были выявлены только у пациентов с постоянной формой артериальной гипертензии, но не у больных с гипертензией «белого халата» ($4,6 \pm 3,0\%$ против $7,8 \pm 3,1\%$; $p < 0,05$) [18]. Высокая ЭЗВД была связана с более низкими значениями систолического и диастолического АД, но не с реакцией АД на стресс. Тем не менее, реакция системного сосудистого сопротивления на психоэмоциональное напряжение была существенно выше у лиц с низкой исходной ЭЗВД. Также с эндотелиальной дисфункцией было связано значительное повышение АД при физической нагрузке [19]. Снижение уровня АД однократным приемом нифедипина (20 мг) или каптоприла (50 мг) не приводило к улучшению показателей эндотелиальной функции у пациентов [16], однако, длительный прием гипотензивных препаратов может существенно улучшать ЭЗВД [11], и коррекция эндотелиальной дисфункции в настоящее время является одной из целей адекватной гипотензивной терапии [12].

Как влияет стресс на эндотелиальную функцию у здоровых лиц и при заболеваниях, сочетающихся с эндотелиальной дисфункцией? Данные проводившихся до настоящего времени исследований достаточно противоречивы. У здоровых лиц обычно считается, что стресс снижает ЭЗВД [7], причем такое снижение опосредовано повышением уровня эндотелина-1 [20], вовлечением рецепторов к эндотелину А [6] и β_1 -адренорецепторов [21]. Тем не менее, в ряде работ не выявлено снижения этого показателя в ответ на стресс [14–15, 22–23], что отмечалось и у нас в группе контроля. При исходной эндотелиальной дисфункции ЭЗВД в ответ на стресс снижалась при артериальной гипертензии [13], при атеросклерозе [20], при гиперхолестеринемии [7]. При этом отмечалась обратная связь между уровнем враждебности, испытывавшемся обследуемыми, и процентом

изменения диаметра плечевой артерии при реактивной гиперемии на фоне психоэмоционального стресса ($r = -0,57$; $p < 0,001$). В целом, наши данные о снижении ЭЗВД в ответ на устный арифметический счет у больных с гипертензией вполне согласуются с вышеприведенными литературными сведениями. С другой стороны, исходная эндотелиальная функция не различалась в изученных нами группах. Возможно, данный факт объясняется весьма неоднородной вазодилататорной реактивностью у больных с артериальной гипертензией, которая может существенно различаться при одинаковом уровне АД, как показали в своей работе Perticone F и соавт. [24]. По-видимому, это дает дополнительные основания к изучению ЭЗВД не только в покое, но и в условиях стресса. У здоровых лиц стресс не влиял на ЭЗВД, возможной причиной этого был дизайн нашего исследования — вся батарея тестов с устным счетом, релаксацией и их сочетанием проводилась после предварительного обучения мышечной релаксации, а сами по себе такие занятия могли повлиять на стресс-чувствительность обследованных [15, 23]. Другой возможной причиной является характер использованного стрессорного воздействия — тест с арифметическим счетом, в котором отсутствовал эмоциональный компонент, как при вызывании реакции гнева, провоцировании конфликта или моделировании публичного выступления. В последних случаях уровень стрессорного воздействия был бы выше. К примеру, у 14 здоровых лиц без факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) состояние гнева нарушало ЭЗВД через 30–90 минут после общения, чего не отмечалось при нейтральном разговоре [25].

Влияние стресс-лимитирующих воздействий на функцию эндотелия изучено гораздо меньше. Поскольку мышечная релаксация способна вызывать снижение ЧСС и АД (в отличие от реакции гемодинамики на стресс), то можно ожидать и обратного воздействия на ЭЗВД. В нашей работе удалось это показать достаточно четко у здоровых лиц, а немного раньше — у подростков [15]. Что отмечается в работах других авторов? Ранее было также показано, что гипнабельные пациенты в состоянии гипноза не отмечают стресс-связанного снижения ЭЗВД [23]. Более того, уже в бодрствующем состоянии высокогипнабельные пациенты в ответ на стресс оказались

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ В ХОДЕ ТЕСТА С РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИЕЙ У ЗДОРОВЫХ ПОДРОСТКОВ В ОТВЕТ НА МЕНТАЛЬНЫЙ СТРЕСС, СОСТОЯНИЕ МЫШЕЧНОЙ РЕЛАКСАЦИИ И НА ИХ СОЧЕТАНИЕ

Показатели	Исход		Стресс		MP		Стресс + MP	
	Контроль	ГБ	Контроль	ГБ	Контроль	ГБ	Контроль	ГБ
D (мм)	покой	3,56±0,19	3,82±0,21	3,58±0,19	3,88±0,21	3,53±0,14	3,88±0,20	3,85±0,19
	ТРГ	3,83±0,18	4,13±0,16*	3,84±0,20	4,08±0,19	3,91±0,15#	4,20±0,19	4,12±0,17*
V _{max} (м/с)	покой	0,98±0,06	0,78±0,12	1,02±0,07	0,77±0,07	1,01±0,06	0,71±0,04#	0,68±0,03# \$
	ТРГ	2,52±0,13	1,95±0,17	2,60±0,12	2,06±0,12	2,43±0,15	2,21±0,14	1,92±0,08*
ТАМХ (см)	покой	0,184±0,036	0,193±0,017	0,191±0,027	0,170±0,012#	0,209±0,024	0,171±0,018#	0,123±0,009# \$ &
	ТРГ	1,365±0,87	1,092±0,085	1,460±0,072	1,190±0,132#	1,363±0,103	1,152±0,096#	1,115±0,071*
РИ	покой	1,20±0,04	0,99±0,07	1,21±0,04	1,23±0,02#	1,16±0,04	1,12±0,07#	1,24±0,04#
	ТРГ	0,70±0,02	0,70±0,06	0,68±0,02	0,75±0,05	0,69±0,02	0,74±0,05	0,78±0,06

Примечания: D – диаметр плечевой артерии; V_{max} – максимальная скорость кровотока в плечевой артерии; ТАМХ – усредненная по времени максимальная скорость кровотока в плечевой артерии; РИ – резистивный индекс; ГБ – гипертоническая болезнь; MP – мышечная релаксация. + обозн. *, \$, #, & из табл. 1

способными не ухудшать ЭЗВД в отличие от низкогипнабельных пациентов [22]. Возможно ли повысить устойчивость эндотелия к стрессорному воздействию путем обучения техникам мышечной релаксации? Косвенно можно судить об этом по работе немецких авторов [26], которые обучали пациентов с повышенной реакцией АД на умственное напряжение (более 15 мм рт.ст.) методам контроля стресса. Оказалось, что после такой тренировки у обследованных не только снизилась реакция АД на устный счет, но она стала даже меньше, чем в контроле. Можно думать, что здесь не обошлось без моделирования реакции эндотелия. Интересно, что состояние гипноза у здоровых лиц предотвращает существенные изменения реполяризации на ЭКГ, вызываемые стрессорным воздействием. Авторы объясняют это преобладанием парасимпатического тонуса в гипнотическом трансе [27]. Нельзя не отметить в данном случае схожие с нашей работой подходы к моделированию исследования и получение эффекта нивелирования влияния стресса стресс-лимитирующим вмешательством.

Курсовое использование стресс-лимитирующей терапии у больных ИБС улучшало ЭЗВД на 25% по сравнению с контролем [28]. Если улучшение функции эндотелия после курса физических тренировок у больных ИБС объясняется повышением биодоступности оксида азота за счет повышения фосфорилирования эндотелиальной NO-синтетазы [29], то механизм действия на эндотелий стресс-лимитирующей терапии остается неясным. Тем не менее, полезность оценки эндотелиальной функции как патофизиологического маркера подтверждается данными о прогностическом значении дисфункции эндотелия в плане неблагоприятных кардиоваскулярных событий [24, 30]. Более того, улучшение эндотелиальной функции на фоне лечения больных артериальной гипертензией привело к уменьшению числа кардиоваскулярных осложнений [31]. Высказывается мнение, что именно через улучшение эндотелиальной функции и опосредуется благоприятное влияние стресс-лимитирующих воздействий на снижение кардиоваскулярного риска [28]. Во всяком случае, это может объяснить некоторые другие факты, полученные при использовании такого вида стресс-лимитирующего воздействия, как программа трансцендентальной медитации [32–33]. К примеру, среди больных с артериальной гипертензией добавление медитативной программы к обычному лечению привело при длительном наблюдении к снижению общей смертности на 23%, а кардиоваскулярной смертности на 30% [32]. Не менее интересные результаты получены в работе Castillo–Richmond A. и соавт. [33]. Дополнительная программа трансцендентальной медитации привела к снижению толщины комплекса интима-медиа в каротидных артериях у больных с артериальной гипертензией. Причиной такого эффекта может быть снижение избыточной активации симпатической системы, поскольку известно, что хронический психосоциальный стресс индуцирует как избыточную адренергическую активацию, так и симпатическую гиперчувствительность, приводящие к каротидному атеросклерозу. В контроле (без медитативных практик) отмечено снижение уровня АД без влияния на толщину комплекса интима-медиа. Авторы считают, что медита-

тивные техники могут вовлекать целый ряд адаптивных механизмов (кортикальные, автономные, нейроэндокринные, сердечно-сосудистые), что способствует, в конечном счете, восстановлению гомеостатических и самовосстанавливающих механизмов [33]. С учетом наших данных возможно воздействие на структурные изменения сосудистой стенки и через влияние на функцию эндотелия.

Каково клиническое значение нашего исследования?

Изучение эндотелиальной функции при стрессе имеет смысл по двум причинам. С одной стороны, уже просто нарушение эндотелиальной функции у лиц с нормальным уровнем офисного АД может рассматриваться как состояние предгипертонии [34], поскольку оно было связано с существенно большим уровнем АД при 24-часовом мониторинге, чем у лиц с сохраненной ЭЗВД. С другой стороны, повышенная стресс-реактивность АД может в последующем приводить к развитию артериальной гипертензии, как показано при 5-летнем проспективном наблюдении за молодыми здоровыми лицами [35]. Именно среди лиц с нормальным АД и отягощенной по гипертонии наследственностью удалось выявить повышенную реакцию гемодинамики на стресс, ее замедленную адаптацию к стрессу и восстановление после него по сравнению с молодыми лицами без отягощенного семейного анамнеза [36]. Можно предположить, что оценка влияния стресса на ЭЗВД может помочь выделить группу риска по развитию в последующем гипертонической болезни среди внешне здоровых лиц. В последующем с ними можно пытаться проводить активные профилактические мероприятия, которые должны включать обучение навыкам мышечной релаксации (что имеет смысл исходя из полученных нами данных), либо достаточно интенсивные физические тренировки. О перспективности последнего подхода свидетельствует работа Намег М. и соавт. [37], которые показали, что после интенсивных физических тренировок у здоровых лиц с отягощенной наследственностью по гипертонии отмечалась меньшая чувствительность ЭЗВД к психоэмоциональному напряжению, чем у лиц с умеренной физической активностью. На наш взгляд, выглядит обоснованной попытка оценивать при гипертонической болезни (особенно на ее начальных стадиях) не только «сосудистую реактивность» (т.е., оценку эндотелиальной функции), но и стресс-чувствительность эндотелиальной функции. Первые такие работы уже появились [5, 23, 38]. К примеру, Morimoto К. и соавт. [38] в эксперименте показали, что заместительная терапия эстрогенами у крыс с удаленными яичниками приводила к меньшей гемодинамической реакции на психосоциальный стресс, что сопровождалось повышенной выработкой эндотелиальной NO-синтазы, и это снижение реакции можно было уменьшить назначением блокатора NO-синтазы. В другой работе [5] замедленное восстановление общего периферического сопротивления после стрессорной нагрузки предсказывало развитие артериальной гипертензии в последующие 3 года. Тем не менее, для подтверждения правомерности такого подхода, несомненно, потребуются дальнейшие научные исследования.

Выводы

1. У здоровых лиц тест с устным счетом вызывал повышение ЧСС, систолического и диастолического АД, но не влиял на состояние ЭЗВД в плечевой артерии. У больных гипертонической болезнью существенное возрастание ЧСС, систолического и диастолического АД при стрессе сопровождалось снижением вазодилаторной реакции на тест с реактивной гиперемией (до 5,15%).

2. Состояние мышечной релаксации у здоровых приводило не только к снижению ЧСС и уровня АД, но и к более выраженной вазодилаторной реакции на тест с реактивной гиперемией (на 10,76%). У больных гипертонической болезнью снижение ЧСС и АД было еще более выраженным, при этом вазодилаторная реакция вернулась к исходным значениям.

3. При сочетании мышечной релаксации и теста с устным счетом отмечено нивелирование вазодилаторного влияния мышечной релаксации у здоровых лиц (прирост диаметра плечевой артерии на 7,98%), а у больных гипертонической болезнью нивелировалось влияние стресса на вазодилатацию при тесте с реактивной гиперемией (прирост диаметра плечевой артерии составил 8,71%). Параметры центральной гемодинамики были промежуточными между состояниями стресса и мышечной релаксации в обеих группах.

4. Полученные нами данные могут быть полезны не только для уменьшения стрессорных воздействий на эндотелиальную функцию в профилактических программах, но и в дальнейших исследованиях по изучению стресс-реактивности эндотелия.

Литература

1. Копина О.С., Сулова С.Ф., Заикин Е.Р. Популяционные исследования психосоциального стресса как фактора риска сердечнососудистых заболеваний. Кардиология 1996; 36(3): 53 - 56.
2. Rozanski A., Blumenthal J.A., Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. Circulation 1999;99:2192-2217.
3. Rosengren A., Hawken S., Ounpuu S., et al.; INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364(9438):953-62.
4. Ming E.E., Adler G.K., Kessler R.C., et al. Cardiovascular reactivity to work stress predicts subsequent onset of hypertension: the Air Traffic Controller Health Change Study. Psychosom Med 2004;66(4):459-65.
5. Steptoe A., Marmot M. Impaired cardiovascular recovery following stress predicts 3-year increases in blood pressure. J Hypertension 2005;23(3):529-36.
6. Spieker L.E., Hurlimann D., Ruschitzka F., et al. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. Circulation 2002;105(24):2817-20.
7. Gottdiener J.S., Kop W.J., Hausner E., et al. Effects of mental stress on flow-mediated brachial arterial dilation and influence of behavioral factors and hypercholesterolemia in subjects without cardiovascular disease. Am J Cardiol 2003;92(6):687-91.
8. von zur Muhlen B., Millgard J., Sarabi M., Lind L. Ambulatory blood pressure and endothelium-dependent vasodilation in hypertensive patients. Blood Press 2000;9(2-3):110-5.
9. Millgard J., Hagg A., Sarabi M., Lind L. Endothelium-dependent vasodilation in normotensive subjects with a familial

history of essential hypertension and in young subjects with borderline hypertension. *Blood Press* 2002;11(5):279–84.

10. Sciacqua A., Scozzafava A., Pujia A., et al. Interaction between vascular dysfunction and cardiac mass increases the risk of cardiovascular outcomes in essential hypertension. *Eur Heart J* 2005;26(9):921–927.

11. On Y.K., Kim C.H., Oh B.H., et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor and calcium antagonist on endothelial function in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2002;25(3):365–71.

12. Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях (по материалам XIII Европейской конференции по артериальной гипертензии). *Кардиология* 2005;2:59–62.

13. Cardillo C., Kilcoyne C.M., Cannon R.O. 3rd, Panza J.A. Impairment of the nitric oxide-mediated vasodilator response to mental stress in hypertensive but not in hypercholesterolemic patients. *JACC* 1998;32(5):1207–13.

14. Lind L., Johansson K., Hall J. The effects of mental stress and the cold pressure test on flow-mediated vasodilation. *Blood Press* 2002;11(1):22–7.

15. Сумин А.Н., Сумина Л.Ю., Галимзянов Д.М., Васильева Н.Д. Реакция гемодинамики и эндотелий-зависимая вазодилатация в ответ на стресс, мышечную релаксацию и их сочетание у здоровых подростков // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006; 7: 69–74.

16. Ghiadoni L., Huang Y., Magagna A., et al. Effect of acute blood pressure reduction on endothelial function in the brachial artery of patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2001;19(3 Pt 2):547–51.

17. Benjamin E.J., Larson M.G., Keyes M.J., et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;109(5):613–9.

18. Pierdomenico S.D., Cipollone F., Lapenna D., et al. Endothelial function in sustained and white coat hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15(11):946–52.

19. Chang H.J., Chung J.H., Choi B.J., Endothelial dysfunction and alteration of nitric oxide/ cyclic GMP pathway in patients with exercise-induced hypertension. *Yonsei Med J* 2003;44(6):1014–20.

20. Mangiafico R.A., Malatino L.S., Attina T., et al. Exaggerated endothelin release in response to acute mental stress in patients with intermittent claudication. *Angiology* 2002;53(4):383–90.

21. Skantze H.B., Kaplan J., Pettersson K., et al. Psychosocial stress causes endothelial injury in cynomolgus monkeys via beta1-adrenoceptor activation. *Atherosclerosis* 1998;136(1):153–61.

22. Jambrik Z., Santarcangelo E.L., Ghelarducci B., et al. Does hypnotizability modulate the stress-related endothelial dysfunction? *Brain Res Bull* 2004;63(3):213–6.

23. Jambrik Z., Sebastiani L., Picano E., et al. Hypnotic modulation of flow-mediated endothelial response to mental stress. *Int J Psychophysiol* 2005;55(2):221–7.

24. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A., et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:191–196.

25. Shimbo D., Chaplin W., Akinola O., et al. Effect of anger provocation on endothelium-dependent and independent vasodilation. *Am J Cardiol* 2007;99(6):860–3.

26. Vocks S., Ockenfels M., Jurgensen R., et al. Blood pressure reactivity can be reduced by a cognitive behavioral stress management program. *Int J Behav Med* 2004;11(2):63–70.

27. Taggart P., Sutton P., Redfern C., et al. The effect of mental stress on the nondipolar components of the T wave: modulation by hypnosis. *Psychosom Med* 2005;67(3):376–83.

28. Blumenthal J.A., Sherwood A., Babyak M.A., et al. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(13):1626–34.

29. Hambrecht R., Adams V., Erbs S., et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003;107:3152–3158.

30. Huang A.L., Silver A.E., Shvenke E., et al. Predictive value of reactive hyperemia for cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease undergoing vascular surgery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(10):2113–9.

31. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *JACC* 2002;40:505–510.

32. Schneider R.H., Alexander C.N., Staggers F., et al. Long-Term Effects of Stress Reduction on Mortality in Persons ≥ 55 Years of Age With Systemic Hypertension *Am J Cardiol* 2005;95(9):1060–1064.

33. Castillo-Richmond A., Schneider R.H., Alexander C.N., et al. Effects of stress reduction on carotid atherosclerosis in hypertensive African Americans. *Stroke* 2000;31(3):568–73.

34. Cugini P., Baldoni F., De Rosa R., et al. The ambulatory monitoring documents a more elevated blood pressure regimen (pre-hypertension) in normotensives with endothelial dysfunction. *Clin Ter* 2002;153(3):167–75.

35. Markovitz J.H., Raczynski J.M., Wallace D., et al. Cardiovascular reactivity to video game predicts subsequent blood pressure increases in young men: The CARDIA study. *Psychosom Med* 1998;60(2):186–91.

36. Schneider G.M., Jacobs D.W., Gevirtz R.N., O'Connor D.T. Cardiovascular haemodynamic response to repeated mental stress in normotensive subjects at genetic risk of hypertension: evidence of enhanced reactivity, blunted adaptation, and delayed recovery. *J Hum Hypertens* 2003;17(12):829–40.

37. Hamer M., Boutcher Y., Boutcher S.H. Cardiovascular and renal responses to mental challenge in highly and moderately active males with a family history of hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;16(5):319–26.

38. Morimoto K., Kurahashi Y., Shintani-Ishida K., et al. Estrogen replacement suppresses stress-induced cardiovascular responses in ovariectomized rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287(5):H1950–6.