НОВЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СУБКЛИНИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Ж.Д. Кобалава*, Ю.В. Котовская, А.В. Богомаз

Российский университет дружбы народов. 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Сердце анатомически и функционально связано с системой сосудов. Структурные и функциональные изменения в артериальном русле увеличивают постнагрузку на левый желудочек (ЛЖ) и могут изменять его функцию, приводя к адаптационной структурной перестройке ЛЖ. Систолическое артериальное давление (САД) в аорте, отражающее непосредственную нагрузку на ЛЖ, существенно отличается от САД в плечевой артерии за счет задержки появления отраженной волны в аорте. Левожелудочково-артериальное взаимодействие – концепция, которая помогает понять различные варианты «оптимального» функционирования сердечно-сосудистой системы, последствия изменений в артериальном русле для функции сердца. В обзоре приводятся методы анализа левожелудочково-артериального взаимодействия, клинические последствия его нарушения и эффекты антигипертензивной терапии, приводятся результаты собственных исследований.

Ключевые слова: центральное давление, отраженная волна, левожелудочково-артериальное взаимодействие, артериальная гипертония, ремоделирование сердечно-сосудистой системы.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):317–324

DOI: http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-317-324

New methods of assessment of subclinical changes in the cardiovascular system in arterial hypertension

Zh.D. Kobalava*, Yu.V. Kotovskaya, A.V. Bogomaz

Peoples' Friendship University of Russia. Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

The heart is related with vascular system anatomically and functionally. Structural and functional changes in the arterial bed increase afterload on the left ventricle (LV), and can change its function, leading to the restructuring of the LV adaptation. Systolic blood pressure (SBP) in the aorta, directly reflecting the load on the LV, differs significantly from the SBP in the brachial artery due to delaying the occurrence of a reflected wave in the aorta. Left ventricular-arterial interaction is a concept that helps to understand the various options for the «optimal» functioning of the cardiovascular system, the effects of changes in the arterial bed to heart function. Methods of analysis of left ventricular-arterial interaction, clinical consequences of the breach and the effects of antihypertensive therapy are presented in the review; the results of the authors own studies are also presented.

Keywords: central arterial pressure, reflected wave, left ventricular-arterial interaction, arterial hypertension, remodeling of the cardiovascular system.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):317–324

DOI: http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-317-324

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

Введение

Сердце анатомически и функционально связано с системой сосудов. Структурные и функциональные изменения в артериальном русле увеличивают постнагрузку на левый желудочек (ЛЖ) и могут изменять его функцию, приводя к адаптационной структурной перестройке ЛЖ. Считается, что рутинно измеряемое систолическое артериальное давление (САД) в плечевой артерии отражает нагрузку на ЛЖ. Однако САД в аорте, оказывающее непосредственную нагрузку на ЛЖ, может существенно отличаться от САД в плечевой артерии за счет задержки появления отраженной волны в аорте. Более того, нагрузка на ЛЖ складывается из постоянного и пульсатильного компонентов – общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), комплаенса аорты и артерий, давления отраженной волны, и не может быть сведена только к САД. Повышенное АД приводит к структурным и функциональным изменениям в артериальном дереве и сердце – атеросклерозу, повышению жесткости аорты, адаптивно-структурным изменениям как в артериях, так и ЛЖ. Таким образом, изменения в сосудистой системе и ЛЖ создают патофизиологическую основу для развития нескольких моделей адаптации ЛЖ при артериальной гипертонии (АГ), что может иметь значение как для патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, так и для модуляции ответа на лечение [1-3].

Целью настоящего обзора является анализ компонентов артериальной нагрузки на ЛЖ, методологические аспекты их оценки и вклада в структуру и функционирование ЛЖ при АГ. Также будет обсуждаться концепция левожелудочково-артериального взаимодействия (ЛЖАВ), приведены данные собственных исследований.

Прямые и отраженные волны

В течение каждого сердечного цикла поток крови, выбрасываемый в аорту, генерирует волны, которые распространяются по артериальному руслу с определенной скоростью и отражаются в многочисленных точках изменения сопротивления или жесткости артериальной стенки [4], затем сливаются вместе, и одной волной возвращаются к сердцу [5]. Обратные вторичные волны,

Сведения об авторах:

Кобалава Жанна Давидовна *– д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета РУДН*

Котовская Юлия Викторовна *– д.м.н., профессор, профессор той же кафедры*

Богомаз Анна Викторовна *– ассистент той же кафедры*

образовавшиеся на периферии или сгенерированные феноменом реотражения, являются функционально незначимыми, так как появляются позже и имеют значительно меньшую амплитуду, чем главный компонент. Когда появление отраженной волны в аорте оптимально по времени, что обычно бывает у молодых здоровых людей, отраженные компоненты встречаются с прямой волной в восходящей части аорты в раннюю диастолу, способствуя коронарной перфузии. Когда артерии становятся жесткими (с возрастом или при наличии АГ [6,7], растет скорость распространения волн, и слияние прямой и отраженной волны сдвигается в сторону систолы. Это повышает САД и снижает диастолическое артериальное давление (ДАД) в восходящей аорте. Абсолютное повышение САД вследствие отраженной волны называют давлением прироста. Индекс прироста (или индекс аугментации) выражает давление прироста в процентах от пульсового давления.

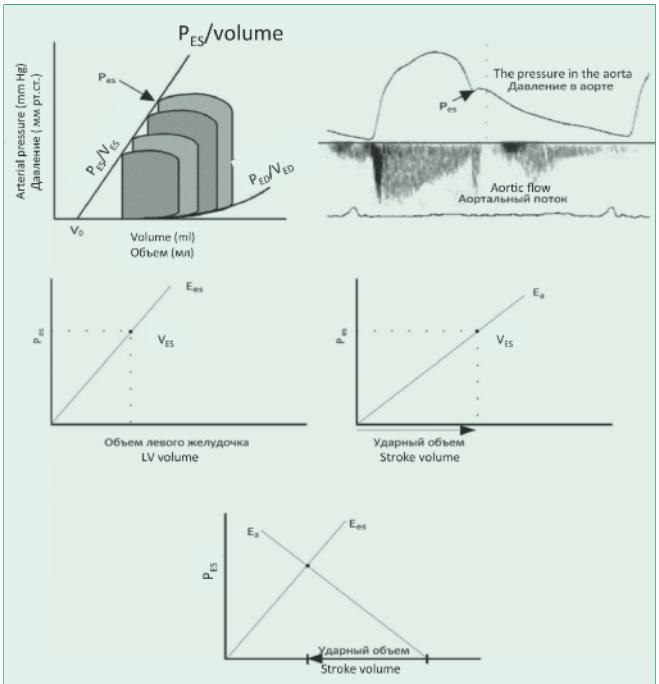
Повышение жесткости аорты и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) может оказывать разное влияние на давление аугментации в молодом и пожилом возрасте [8,9]. Данные исследования Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT), выполненного в большой популяции здоровых лиц, показали, что в молодом возрасте давление аугментации в большей мере связано с величиной отражения волны, а не с ее скоростью, тогда как у пожилых давление аугментации главным образом определяется более ранним возвращением отраженной волны, то есть большей СРПВ [8]. Инвазивные [10] и неинвазивные [8,11] исследования продемонстрировали, что давление отраженной волны вместе с гетерогенностью жесткости стенки на протяжении сосудистого русла [6] ответственны за рост систолического и пульсового давления от центральных к периферическим областям артериальной системы. Этот феномен, описанный в 1939 г. [12], известен как амплификация – результат раннего слияния отраженной волны с систолическим компонентом прямой волны за счет близкого расположения точек отражения. Клиническое значение амплификации заключается в том, что периферическое давление может не отражать реального давления в восходящей аорте, особенно у молодых людей. По данным исследования ACCT амплификация, выраженная как отношение плечевое/центральное ПД, варьирует от 1,7 у людей моложе 20 лет до 1,2 у пациентов старше 80 лет. Когда используются абсолютные значения (различия между САД в плечевой артерии и аорте), амплификация варьирует от 20 до 7 мм рт.ст., соответственно [8]. Повышение центрального систолического давления с возрастом связано с сопутствующим увеличением жесткости аорты и повышением СРПВ, что приводит к уменьшению аортально-плечевой амплификации ввиду того, что периферические артерии почти не подвержены возрастным изменениям из-за меньшей пропорции эластических волокон в их стенке [8,13]. Таким образом, центральное АД является интегральным показателем и отражает состояние всего сосудистого русла и более точно описывает нагрузку на ЛЖ [14].

Концепция прямых и отраженных волн, распространяющихся вдоль артериального русла, является общепринятой, но не единственной [15,16]. Используя так называемую «концепцию резервуара», авторы демонстрируют, что аортальное давление – это сочетание функции резервуара проксимального отдела аорты и колебания формы волны аортального потока, который в свою очередь связан с сокращением и расслаблением ЛЖ [15]. Используя данную модель на сердце собаки, они обнаружили, что «давление отраженных волн», как это ни парадоксально, распространяется в прямом направлении, и, таким образом, теория распространения волн была поставлена под сомнение. Эти концепция широко обсуждается [16], ее недостатком считается, что она основывается на модели, представляющей артериальное русло как единую трубку. Большинство исследований поддерживает концепцию распространения волн вперед и назад по артериальному дереву, однако, требуются дальнейшие исследования.

Артериальный и желудочковый эластансы

Левожелудочково-артериальное взаимодействие изучалось многими авторами [17-19] Относительно простая модель для анализа ЛЖАВ была предложена Sunagawa с соавт. в 1980 г. [20]. В этой модели ЛЖ представлен как эластическая полость, которая в течение сердечного цикла повышает свою жесткость до максимума к концу систолы [21]. При постоянной инотропии конечно-систолические точки ЛЖ петли «давление-объем», зарегистрированные в течение острого изменения преднагрузки или постнагрузки, описывают отношение конечно-систолического давления и объема. При этих условиях левожелудочковый эластанс (Ees) может быть определен количественно с помощью наклоннной прямой, которая соединяет точки конечно-систолического давления петель «давление-объем» (рис. 1). Ees рассматривается как независимый от нагрузки индекс сокращения ЛЖ, но при этом Ees зависит от геометрических и биохимических свойств, которые лежат в основе жесткости ЛЖ. Чем больше масса ЛЖ, тем меньше внутренние размеры (концентрическая геометрия), что повышает Ees [22,23], ключевым геометрическим фактором «жесткости» является соотношение толщины стенки и внутреннего диаметра ЛЖ.

Артериальная нагрузка может быть так же оценена с точки зрения эффективной артериальной жесткости



The mechanical characteristics of the left ventricle expresses by the ratio of end-systolic pressure (P_{ES}) to the volume (V_{ES}) (left upper and middle panel). Mechanical characteristics of the arterial system presented attitude P_{ES} to stroke volume (the right upper and middle panel). It can be converted into the ratio of P_{ES}/LV volume. Interaction LV and arterial system is reflected at the end of systole as the intersection of two lines depending P_{ES}/LV volume (lower panel). P_{ED} - end-diastolic pressure, V_{ED} - end-diastolic volume

Механические характеристики ЛЖ выражаются отношением конечно-систолического давления (P_{ES}) к объему (V_{ES}) (левые верхняя и средняя панели). Механические характеристики артериальной системы представлены отношением КСД к ударному объему (правые верхняя и средняя панели). Это в свою очередь может быть преобразовано в отношение КСД/объем ЛЖ. Взаимодействие ЛЖ и артериальной системы отражается в конце систолы в виде пересечения двух прямых зависимости КСД/объем ЛЖ (нижняя панель). P_{ED} – конечно-диастолическое давление, V_{ED} – конечно-диастолический объем

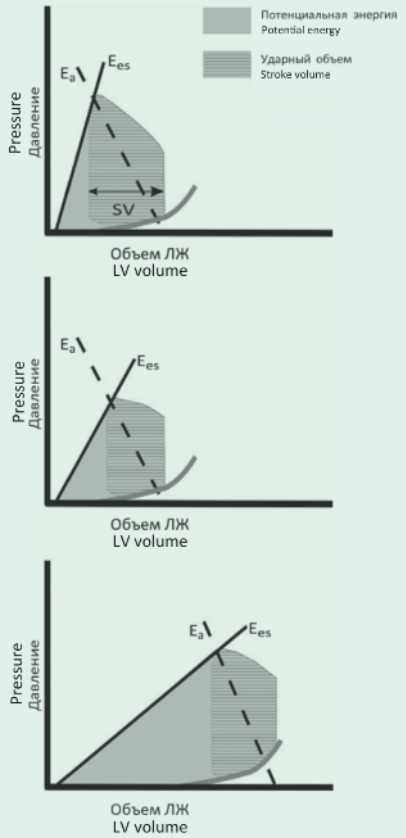
Figure 1. Schematic representation of the concept analysis of left ventricular-arterial interaction
Рисунок 1. Схематическое изображение концепции анализа левожелудочково-артериального взаимодействия

(Ea), и определяется как наклонная прямая отношения конечного систолического давления к ударному объему [20,24]. Ea является интегральным показателем и отражает статический и пульсатильный компоненты артериальной нагрузки и считается надежным индексом входного импеданса аорты, отражающего результирующее сосудистое сопротивление [25]. Сложные и разнообразные взаимосвязи между ударным объемом, общим периферическим сопротивлением сосудистым (ОПСС), аортальной жесткостью, отраженной волной и ЧСС и эффективным артериальным эластансом могут приводить к тому, что при высоком уровне АД могут быть зарегистрированы нормальные значения Ea [26]. Объяснено это может быть нивелированием вклада повышенных ОПСС и аортальной жесткости в Ea из-за наблюдаемого при АГ «геометрического фактора» в виде расширения корня аорты [27]. Поскольку ударный объем зависит от размеров тела, Ea также имеет прямую связь с антропометрическими характеристиками, поэтому для сравнения гетерогенных популяций необходимо индексировать Ea к площади поверхности тела [28].

Левожелудочково-артериальное взаимодействие может быть описано как отношение артериального и желудочкового эластансов [24], при этом ударный объем для заданного конечного диастолического объема ЛЖ может быть получен как пересечение двух прямых (рис. 1) [29].

С использованием этой модели было продемонстрировано, что ЛЖ производит максимальную внешнюю работу при заданной нагрузке, когда артериальный и желудочковый эластансы равны [24]. Если мы примем во внимание эффективность работы, выраженную отношением работы, произведенной сердцем во время сердечного выброса, к потреблению кислорода миокардом, то максимальная внешняя работа ЛЖ не будет соответствовать максимальной эффективности в условиях данной нагрузки [30]. У здоровых людей желудочковый эластанс почти в два раза больше, чем артериальный, что обеспечивает максимальную механическую эффективность работы ЛЖ по изгнанию крови [29]. У пациентов с умеренной сердечной недостаточностью, с фракцией выброса 40-59%, желудочковый эластанс почти равен артериальному, обеспечивая максимальный ударный объем от заданного конечного диастолического объема. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и фракцией выброса меньше 40%, Ees составляет половину Ea, что в результате повышает потенциальную энергию и снижает эффективность работы ЛЖ (рис. 2). «Оптимальное» левожелудочково-артериальное взаимодействие в норме (обычно) направлено на повышение механической эффективности ЛЖ, тогда как у пациентов с умеренной сердечной недостаточностью желудочковые и артериальные компоненты функционируют с целью максимизировать внешнюю работу ЛЖ за счет механической эффективности [29, 30].

Такая модель применяется для оценки ЛЖАВ у здоровых людей [22, 31], у пожилых, и при патологических состояниях, таких как сердечная недостаточность [32,33], заболевания клапанов сердца [34], ишемическая болезнь сердца (ИБС) [35] и АГ [26,36]. Рекомендуемым диапазоном значений индекса ЛЖАВ, рассчитанного как Ea/Ees, является 0,5-1,0. Повышение этого индекса типично для сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, снижение – для сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса. При АГ снижение Ea/Ees является бессимптомным.



Ees exceeds Ea in healthy individuals (upper panel). LV mechanical efficiency is optimum in these conditions, as the resulting ratio of the SV (the area indicated by pressure-volume loops) and potential energy (gray area) are the highest. Ea and Ees tend to equalize in patients with moderate LV systolic dysfunction (middle panel), while maintaining the maximum stroke volume due to lower mechanical efficiency. Patients with severe LV systolic dysfunction (bottom panel) have very low mechanical efficiency. Suitable LV stroke work (kinetic energy) and blood pressure are supported by increasing LV volumes and Ea exceeds Ees

У здоровых людей (верхняя панель), Ees превышает Ea. В этих условиях механическая эффективность ЛЖ оптимальна, поскольку результирующее отношение УО (площадь, обозначенная петлей давление-объем) и потенциальной энергии (серая зона) максимальны. У пациентов с умеренной систолической дисфункцией ЛЖ (средняя панель), Ees и Ea имеют тенденцию к выравниванию, сохраняя максимально ударный объем ценой снижения механической эффективности. Пациенты с тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ (нижняя панель) имеют очень низкую механическую эффективность. Приемлемые ударная работа ЛЖ (кинетическая энергия) и артериальное давление поддерживаются путем увеличения объемов ЛЖ, и Ea превышает Ees

Figure 2. Left ventricular-arterial interaction in different conditions
Рисунок 2. Левожелудочково-артериальное взаимодействие в разных условиях

Давление отраженной волны и артериальная нагрузка

Форма волны давления, регистрируемая на центральных артериях, отражает работу сердца как насоса и артериальные характеристики (артериальную нагрузку). Амплитуда отраженной волны, оцененная как индекс аугментации, связана с аортальным импедансом. Таким образом, увеличение амплитуды отраженных волн или их более раннее возвращение в аорту увеличивают нагрузку на ЛЖ и указывают на субоптимальное левожелудочково-артериальное взаимодействие. Изменение условий нагрузки из-за раннего отражения волн увеличивает потребление кислорода миокардом, в то время как сопутствующее снижение диастолического АД снижает коронарную перфузию [37]. Эта неблагоприятная комбинация способствует ишемии миокарда [38]. Раннее возвращение отраженных волн в центральные артерии может быть расценено как диссинхронизация работы внутриаортальной баллонной помпы, которая приводит к увеличению постнагрузки на ЛЖ и потребности миокарда в кислороде, одновременно приводя к снижению диастолического АД в восходящей аорте и, как следствие, перфузии миокарда.

Клинический вклад отраженных волн не ограничивается нагрузкой на ЛЖ и коронарной перфузией. На амплификацию может влиять АГ и связанные с ней изменения артерий.

Пациенты с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, такими как АГ, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, курение, или с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями, характеризуются меньшей амплификацией независимо от возраста, пола, роста и ЧСС [8]. Кроме физических изменений в артериальной стенке, которые могут быть следствием воздействия этих факторов риска, острое повышение среднего АД может повышать артериальную жесткость и давление отраженной волны, и приводить к резкому снижению амплификации [39]. Накапливаются данные о различии антигипертензивных препаратов в отношении амплификации. Разница между плечевым и центральным пульсовым давлением может быть причиной того, что у ранее нелеченых пациентов с АГ регресс индекса массы миокарда ЛЖ через год лечения терапии был независимо взаимосвязан с увеличением амплификации, но не с уменьшением пульсового давления в плечевой артерии [40].

Влияние артериальной нагрузки на структуру и функции ЛЖ при АГ

Артериальная нагрузка влияет на структурное состояние ЛЖ, модулируя его адаптивный ответ. Имеются данные о разнообразии вариантов адаптации ЛЖ к АГ и их зависимости от характеристик гемодинамической нагрузки [1,2]. Так, концентрическое ремоделирование ЛЖ отражает состояние с низкой нагрузкой объемом [с низким ударным объемом (УО)], тогда как объемная перегрузка обычно ассоциируется с развитием эксцентрической гипертрофии. Более того, если концентрическая геометрия ЛЖ ассоциируется с высоким пе-

риферическим сопротивлением, то при эксцентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) периферическое сопротивление существенно не повышено [1].

Пульсатильная нагрузка, оцененная по амплитуде отраженной волны (индекс аугментации или давление аугментации) – дополнительный стимул для развития ГЛЖ независимо от АД и периферического сосудистого сопротивления [41]. Эти данные подтверждаются в эксперименте с изменением артериальной нагрузки путем перевязки аорты у крыс на двух различных уровнях [42]. У крыс с аортой, перевязанной на дистальном уровне, кроме повышения давления в ЛЖ наблюдался выраженный прирост отражающего компонента аортального импеданса и значительное увеличение массы ЛЖ. У животных с перевязанным проксимальным участком аорты наблюдалось заметное повышение характеристического импеданса при сопоставимом подъеме АД, а повышения массы ЛЖ не отмечалось [42]. Это исследование подтверждает роль отраженных волн в качестве независимого стимула для развития ГЛЖ и предполагает, что артериальная жесткость как таковая не имеет большого влияния на массу миокарда ЛЖ. Клинические данные показывают, что у пациентов с АГ повышенная артериальная жесткость, оцененная по индексу "β" сонной артерии, не ассоциирована с повышением массы ЛЖ, но прямо взаимосвязана с относительной толщиной стенки ЛЖ. Более того, имеются данные небольшого исследования о том, что снижение массы миокарда ЛЖ на фоне антигипертензивной терапии, по крайней мере, частично связано с модификацией амплитуды и времени отраженной волны [43].

Пациенты с АГ и высоким эффективным артериальным эластансом имеют почти в три раза большую (30 против 9%) распространенность концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ, чем пациенты с АГ и нормальным артериальным эластансом [26] Повышение эффективного артериального эластанса связано не только с относительно небольшим размером полости ЛЖ, но и с большей относительной толщиной стенки в общей популяции [38]. Необходимы дальнейшие исследования в более широких группах наблюдения, чтобы подтвердить эти данные.

Диастолическая функция

Изменение артериальной нагрузки может оказывать существенное влияние на диастолическую функцию ЛЖ. Экспериментальные данные указывают на то, что функциональное взаимодействие между ЛЖ и артериальной системой происходит не только в систолу, но и в диастолу. Это, вероятно, связано, главным образом, с воздействием отраженных волн на процессы релаксации миокардиальных волокон и на коронарную перфузию [44].

Данные нескольких исследований в разных популяциях указывают на взаимосвязь между диастолической функцией ЛЖ и амплитудой и временем отраженных волн [44]. Следовательно, уменьшение амплитуды волны Е и изменение отношения Е/А, которое обычно наблюдается при трансмитральном допплеровском исследовании, при АГ может быть отражением физиологической реакции миокардиальных волокон на резкую перегрузку вследствие раннего возврата отраженной волны (расслабление миокарда, зависимое от нагрузки). При оценке диастолической функции по тканевой допплерографии Е' также обратно зависит от артериальной нагрузки, и эта ассоциация наиболее отчетлива для конечной систолической нагрузки, которая опосредуется преимущественно систолическим отражением волн [45]. Эти данные указывают на то, что изменения трансмитрального потока, которые обычно наблюдаются у пожилых людей и при АГ (обе группы характеризуются повышением отраженной волны и поздним систолическим пиком), не обязательно являются следствием структурной жесткости миокарда, а могут быть функциональными, и, таким образом, потенциально обратимыми. Аналогичным образом, более высокая распространенность диастолической дисфункции и сердечной недостаточности с сохранной ФВ у женщин может быть связана как с увеличением отраженной волны, так и с более высокой артериальной жесткостью [46].

Поэтому терапия, направленная на уменьшение поздне-систолической сосудистой нагрузки и артериальной жесткости, может быть полезна для лечения пациентов с диастолической дисфункцией или сердечной недостаточностью с сохранной ФВ.

Систолическая функция

Эффекты отраженной волны на систолическую функцию ЛЖ изучены в основном на животных. Эти исследования продемонстрировали, что повышение пульсатильной нагрузки из-за раннего возвращения отраженных волн значимо снижает эффективность сокращения миокарда. В эксперименте на собаках было показано, что повышение пульсатильной нагрузки с использованием шунта Дакрона приводило к умеренному снижению ФВ (с 50 до 43%), при этом энергетические затраты на поддержание заданного УО, оцененные по потреблению кислорода, увеличивались на 20-40%. Эти данные были подтверждены [47] в другом исследовании, где было показано, что ранний возврат отраженной волны связан со снижением потока и внешней работы сердца.

Сократительная функция ЛЖ, оцененная по фракции укорочения, была снижена у больных АГ с концентрической ГЛЖ. Кроме того, у пациентов с АГ и повышенным артериальным эластансом, у которых часто

встречается концентрическая ГЛЖ и концентрическое ремоделирование ЛЖ, также было выявлено значимое уменьшение фракции укорочения [26]. Тем не менее, насосная функция ЛЖ, оцененная по ФВ и фракции укорочения эндокарда, была сохранена [26]. В другом исследовании [27] у пациентов с АГ и ГЛЖ было выявлено увеличение пикового ЛЖ эластанса в абсолютном выражении, однако после коррекции по массе ЛЖ он оказался значительно снижен. Эти данные позволяют предположить, что, несмотря на снижение сократимости, повышение массы миокарда ЛЖ и желудочкового эластанса уравновешивают повышенную артериальную нагрузку и поддерживают соотношение Ea/Ees в пределах нормы. Соответственно, Borlaug с соавт. [48] показали, что после коррекции по конечному систолическому напряжению, у больных с неосложненной АГ фракция укорочения нормальна или даже увеличена, что обеспечивает нормальное левожелудочково-артериальное взаимодействие в условиях повышенной постнагрузки. Другие исследования также подтверждают наличие нормального ЛЖАВ в популяциях больных АГ с высокой распространенностью ГЛЖ. Таким образом, концентрическая гипертрофия ЛЖ может представлять адаптивный механизм, повышающий Ees для сохранения нормального ЛЖАВ. Аналогичный механизм имеет место у пожилых людей, у которых, несмотря на повышение Ea, ЛЖАВ может быть нормальным [49,50]. В этом случае компенсаторному повышению Ees способствует ассоциированное с возрастом концентрическое ремоделирование миокарда [1,50].

При изучении ЛЖАВ у 110 нелеченных больных с АГ 1-2 степени, I-II стадии (средний возраст 54±7 лет, 66% мужчины) нами не выявлено ассоциаций с индексом массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ММЛЖ, при этом у 57% пациентов имелась ГЛЖ, а у 83% пациентов без ГЛЖ выявлялось концентрическое ремоделирование ЛЖ. Ea был достоверно выше в группе пациентов без ГЛЖ (1,85 против 2,1 мм рт.ст.×мл/м^2, $p \leqslant 0,05$), но в обеих группах его значения были в пределах нормы. Ees был повышен в обеих группах и достоверно не различался у пациентов с и без ГЛЖ (соответственно, 4,1 и 4,2 мм рт.ст.×мл/м^2). Снижение Ea/Ees <0,5, указывающее на нарушение ЛЖАВ, было выявлено у 65% с ГЛЖ и 59% без ГЛЖ. Возможно, отсутствие различий связано с большой пропорцией пациентов с концентрическим ремоделированием в группе без ГЛЖ.

Изменение ЛЖАВ и последующее сочетание сниженной сократимости и диастолической дисфункции может представлять патофизиологическую основу для прогрессирования СН с сохранной фракцией выброса, которая широко распространена при АГ.

Таким образом, даже если отношение Ea/Ees у этих пациентов может быть нормальным в покое, нарушение левожелудочково-артериального взаимодействия может быть выявлено в течение нагрузки [45].

При изучении ответа параметров ЛЖАВ на изометрическую физическую нагрузку у 72 нелеченных пациентов с АГ выявлена гетерогенная реакция: у 46% пациентов значение Ea/Ees не изменилось при незначительном изменении эластансов; у 37% пациентов индекс Ea/Ee вырос за счет разнонаправленной реакции Ea (незначительный прирост) и Ees (значительное снижение); 17% пациентов отреагировали уменьшением индекса ЛЖАВ за счет повышения Ees при неизменном Ea. Важно отметить, что у пациентов с исходно нормальным Ea/Ees (35%) значения индекса либо не изменялись, либо снижались. В группе с исходно нарушенным низким Ea/Ees (65%) гетерогенность ответа была выше, при этом у 26% он повышался, достигая нормальных значений. Пациенты с «нормализацией» Ea/Ees характеризовались исходно наиболее высоким Ees, который снижался в ответ на нагрузку, что дает возможность считать такой тип реакции аномальным, поскольку утрачена возможность к дальнейшему повышению Ees в ответ на нагрузку.

В целом эти данные свидетельствуют о том, что в условиях, характеризующихся измененным Ea (АГ, старение, развитие гипертрофии ЛЖ и/или концентрического ремоделирования), сердце сохраняет насосную функцию ЛЖ (фракция выброса) и, повышая левожелудочковый эластанс, оптимизирует левожелудочково-артериальное взаимодействие ($Ea/Ees \leqslant 1$). Это происходит при меньших энергетических затратах, чем в условиях негипертрофированного сердца, при котором внешняя работа достигается за счет повышения сократимости, что является более энергетически затратным [36]. Однако это неблагоприятно в долгосрочной перспективе, так как способствует развитию сердечной недостаточности (СН) с сохранной ФВ.

Роль антигипертензивной терапии

Поскольку АГ ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистых событий, снижение артериального давления уменьшает этот риск. Это отчасти связано с замедлением прогрессирования повреждения органов-мишеней, но также может быть связано с улучшением левожелудочково-артериального взаимодействия. Снижение АД, независимо от использования лекарственных средств, снижает эффективный артериальный эластанс и индекс ЛЖАВ, позволяя улучшать механическую эффективность и уменьшать потребность миокарда в кислороде [51, 52]. Разные классы антигипертензивных средств действуют по-разному на отраженную волну и модули импеданса: после кратковременного использования вазодилататоры – блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) улучшают все гемо-

динамические изменения, тогда как бета-адреноблокаторы (ББ) имеют неблагоприятный эффект. Более того, благоприятный эффект иАПФ по сравнению с ББ сохраняется длительное время, и связан с уменьшением отраженной волны. Это потенциально связано с обратным ремоделированием мелких артерий и ведет к снижению коэффициентов отражения [39]. Класс-специфическое влияние препаратов на центральную гемодинамику (с особым вниманием к ББ) может объяснить, по крайней мере, частично, разницу эффектов препаратов на смертность, а также структуру левого желудочка, что наблюдалось в исследованиях CAFE [53], REASON [54] и LIFE [55]. Поэтому ББ могут быть неоптимальными в качестве первой линии терапии при АГ, особенно у пациентов с повышенным пульсовым давлением. Следует также учитывать, что, по сравнению с бета-блокаторами, сосудорасширяющие препараты оказывают благоприятный эффект на амплификацию. Это означает, что одновременно со снижением плечевого пульсового давления они снижают центральное пульсовое давление больше, чем ББ [39].

При изучении влияния краткосрочной монотерапии бисопрололом с переходом на комбинированную терапию бисопрололом/амлодипином на характеристики центральной пульсовой волны и параметры ЛЖАВ у 28 пациентов с АГ нами было подтверждено, что монотерапия бета-блокатором приводит к менее выраженному снижению центрального САД по сравнению с периферическим, к повышению индекса аугментации. Переход на фиксированную комбинацию с амлодипином нивелирует эти изменения, эффективно снижая центральное САД и СРПВ. Анализ параметров ЛЖАВ показал, что монотерапия бисопрололом снижала Ees, не изменяя Ea. Переход на комбинацию с амлодипином привел к снижению Ea. Таким образом, фиксированная комбинация бисопролол/амлодипин не ухудшает ЛЖАВ, поддерживая функционирование системы сердца и сосудов в оптимальном энергетическом режиме.

Снижение жесткости артерий может быть терапевтической мишенью, что снизит пульсатильную нагрузку на сосуды. Было продемонстрировано, что диуретики и иАПФ снижают толщину артериальной стенки и улучшают артериальный комплаенс посредством сокращения «рабочей» жесткости. Этот механизм может быть обоснованно применим ко всем антигипертензивным препаратам. Найдены новые фармакологические подходы по сокращению артериальной жесткости [56,57] и улучшению ЛЖАВ, но они все еще остаются недоступны в клинической практике.

Заключение

Изучение левожелудочково-артериального взаимодействия имеет важное значение для понимания широких аспектов АГ – от адаптации ЛЖ до терапевтических стратегий. Старая концепция, что АГ воздействует на ЛЖ только как перегрузка давлением, подверглась кардинальному пересмотру. Большое внимание уделяется роли пульсатильного компонента артериальной нагрузки и отраженной волны как модуляторам АГ-индуцированного изменения структуры и функции ЛЖ. Терапевтические стратегии должны учитывать влияние препаратов на различные компоненты артериальной нагрузки, чтобы способствовать регрессу гипертрофии левого желудочка и улучшать систолическую и диастолическую функции.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Kobalava ZD. Ventricular-arterial interaction: influence of age, hypertension, and a role in the pathogenesis of heart failure. In: Kobalava ZD, Kotovskaya YV, Akhmetov RE, Goncharov IS. Hypertension in the XXI century: achievements, problems, prospects. Moscow: Bionika Media; 2013: 193-208. In Russian (Кобалава Ж.Д. Желудочково-артериальное взаимодействие: влияние возраста, артериальной гипертонии и роль в патогенезе сердечной недостаточности. В: Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Ахметов Р.Е., Гончаров И.С. Артериальная гипертония в XXI веке: достижения, проблемы, перспективы. Москва: Бионика Медия; 2013: 193-208).
2. Mikhailov GV, Orlova YA, Ageev FT. Cardiovascular pairing: clinical significance, methods of assessment and the possibility of drug correction. Serdechnaya Nedostatochnost 2012; 13 (2): 111-7. In Russian (Михайлов Г.В., Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Сердечно-сосудистое сопряжение: клиническое значение, методы оценки и возможности медикаментозной коррекции. Сердечная Недостаточность 2012; 13(2):111-7).
3. Saba PS, Cameli M, Casalnuovo G, et al. Ventricular-vascular coupling in hypertension: methodological considerations and clinical implications. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2014;15(11):773-87.
4. Westerhof N, Sipkema P, van den Bos GC, Elzinga G. Forward and backward waves in the arterial system. Cardiovasc Res 1972; 6:648-56.
5. Burattini R, Knowlen GG, Campbell KB. Two arterial effective reflecting sites may appear as one to the heart. Circ Res 1991; 68:85-99.
6. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, et al. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. Circulation 1983; 68:50-8.
7. O'Rourke M. Arterial function in health and disease. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1982.
8. McEniery CM, Yasmin. Hall IR, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the AngloCardiff Collaborative Trial (ACCT). J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1753-60.
9. Baksi AJ, Treibel TA, Davies JE, et al. A meta-analysis of the mechanism of blood pressure change with aging. J Am Coll Cardiol 2009; 54:2087-92.
10. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. London: Edward Arnold; 1990.
11. Kelly R, Karamanoglu M, Gibbs H, et al. Noninvasive carotid artery pressure wave registration as an indicator of ascending aortic pressure. J Vasc Med Biol 1989; 1:241-7.
12. Hamilton WF, Dow P. An experimental study of the standing waves in the pulse propagated through the aorta. Am J Physiol 1939; 125:48-59.
13. O'Rourke MF, Kelly RP, Avolio AP. The arterial pulse. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992.
14. Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP, et al. Effects of age on ventricular-vascular coupling. Am J Cardiol 1985; 55:1179-84.
15. Tyberg JV, Bouwmeester JC, Shrive NG, Wang JJ. Cross Talk opposing view: forward and backward pressure waves in the arterial system do not represent reality. J Physiol 2013; 591:1171-3.
16. Westerhof N, Westerhof BE. CrossTalk proposal: Forward and backward pressure waves in the arterial system do represent reality. J Physiol 2013; 591(5):1167-9.
18. Rogoza AN, Heymets GI, Pevzner A., et al. Key factors circulatory instability in the orthostatic test the possibility of objective analysis. Izvestiya YuFU. Tekhnicheskie nauki 2000; 4: 112-5. In Russian (Рогоза А. Н., Хеймец Г. И., Певзнер А. В., и др. Ключевые факторы неустойчивости системы кровообращения при ортостатических пробах возможности объективного анализа. Известия ЮФУ. Технические науки 2000;4:112-5).
19. Legkonogov AV, Kubyshkin VF, Heymets GI, et al. Echocardiographic evaluation of the pumping function of the heart by means of post-exercise performance. Kardiologiia 1992; 6: 68-70. In Russian (Легконогов А.В., Кубышкин В.Ф., Хеймец Г.И., и др. Эхокардиографическая оценка насосной функции сердца с помощью постнагрузочных характеристик. Кардиология 1992; 6: 68-70).
20. Rahimov SE, Sakharov MP, Trubetskoy AV, Ponomarev YA. Ways to assess the contractility of the heart and heart muscle. Vestnik AMN SSSR 1988; 5: 59-67. In Russian (Рагимов С.Э., Сахаров М.П., Трубецкой А.В., Пономарев Ю.А. Пути оценки сократительной способности сердца и сердечной мышцы. Вестник АМН СССР 1988; 5: 59-67).
20. Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. Am J Physiol 1983; 245:H773-80.
21. Suga H. Theoretical analysis of a left-ventricular pumping model based on the systolic time-varying pressure-volume ratio. IEEE Trans Biomed Eng 1971; 18:47-55.
23. Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. J Appl Physiol 2008; 105:1342-51.
24. Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K. Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle. Circ Res 1985; 56:586-95.
25. Kelly RP, Ting CT, Yang TM, et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. Circulation 1992; 86:513-21.
26. Saba PS, Ganau A, Devereux RB, et al. Impact of arterial elastance as a measure of vascular load on left ventricular geometry in hypertension. J Hypertens 1999; 17:1007-15.
27. Mitchell GF. Arterial stiffness and wave reflection in hypertension: pathophysiologic and therapeutic implications. Curr Hypertens Rep 2004; 6:436-41.
28. Saba PS, Roman MJ, Ganau A, et al. Relationship of effective arterial elastance to demographic and arterial characteristics in normotensive and hypertensive adults. J Hypertens 1995; 13:971-7.
29. Sasayama S, Asanoi H. Coupling between the heart and arterial system in heart failure. Am J Med 1991; 90:14S-18S.
30. Little WC, Pu M. Left ventricular-arterial coupling. J Am Soc Echocardiogr 2009; 22:1246-8.
31. Starling MR. Left ventricular-arterial coupling relations in the normal human heart. Am Heart J 1993; 125:1659-66.
32. Hayward CS, Kalnins WV, Kelly RP. Gender-related differences in left ventricular chamber function. Cardiovasc Res 2001; 49:340-50.
33. Nikolaeva OA, Zhirov IV, Uskach TM, Tereshchenko SN. Cardiovascular pairing: modern methods of assessment, predictive value and clinical applications in acute decompensation of chronic heart failure. Meditsinskiy Vestnik Severnogo Kavkaza 2015; 10 (4): 12-8. In Russian (Николаева О.А., Жиров И.В., Ускач Т.М., Терещенко С.Н. Сердечно-сосудистое сопряжение: современные методы оценки, прогностическая значимость и возможности клинического применения при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Медицинский вестник северного Кавказа 2015; 10(4):12-8).
34. Devlin WH, Petrusha J, Briesmiester K, Montgomery D, Starling MR. Impact of vascular adaptation to chronic aortic regurgitation on left ventricular performance. Circulation 1999; 99:1027-33.
34. Dikur ON, Poltavskaya MG, Giverts IJ, et al. Ventricular-arterial pairing with chronic heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. Kardiologiya i Serdechno-sosudistaya Khirurgiya 2014; 4 (7): 59-68. In Russian (Дикур О.Н., Полтавская М.Г., Гиверц И.Ю., и др. Желудочково-артериальное сопряжение при хронической сердечной недостаточности с сохранённой и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология и Сердечно-сосудистая Хирургия 2014; 4(7):59-68).
35. Rinder MR, Miller TR, Ehsani AA. Effects of endurance exercise training on left ventricular systolic performance and ventriculoarterial coupling in patients with coronary artery disease. Am Heart J 1999; 138:169-74.
36. Nitenberg A, Antony I, Loiseau A. Left ventricular contractile performance, ventriculoarterial coupling, and left ventricular efficiency in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. Am J Hypertens 1998; 11:1188-98.
37. Nichols WW, O'Rourke MF. Wave reflection and myocardial oxygen supply and demand. In: Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos C. Mc Donald's blood flow in the arteries. theoretical, experimental and clinical principles. London: Edward Arnold; 1998: 218-9.
38. Pedrinelli R, Ballo P, Fiorentini C, et al. Hypertension and stable coronary artery disease. J Cardiovasc Med 2013; 14:545-52.
39. Avolio AP, Van Bortel LM, Boutouyrie P, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. Hypertension 2009; 54:375-83.
40. Hashimoto J, Imai Y, O'Rourke MF. Indices of pulse wave analysis are better predictors of left ventricular mass reduction than cuff pressure. Am J Hypertens 2007; 20:378-84.
41. Iketani T, Iketani Y, Takazawa K, Yamashina A. The influence of the peripheral reflection wave on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. Hypertens Res 2000; 23:451-8.
42. Kobayashi S, Yano M, Kohno M, et al. Influence of aortic impedance on the development of pressure-overload left ventricular hypertrophy in rats. Circulation 1996; 94:3362-8.
43. Hashimoto J, Westerhof BE, Westerhof N, et al. Different role of wave reflection magnitude and timing on left ventricular mass reduction during antihypertensive treatment. J Hypertens 2008; 26:1017-24.
44. Chung CS, Strunc A, Oliver R, Kova´cs SJ. Diastolic ventricular-vascular stiffness and relaxation relation: elucidation of coupling via pressure phase plane-derived indexes. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 291:H2415-H2423.
45. Borlaug BA, Melenovsky V, Redfield MM, et al. Impact of arterial load and loading sequence on left ventricular tissue velocities in humans. J Am Coll Cardiol 2007; 50:1570-7.
46. Canepa M, Alghatrif M, Strait JB, et al. Early contribution of arterial wave reflection to left ventricular relaxation abnormalities in a communitydwelling population of normotensive and untreated hypertensive men and women. J Hum Hypertens 2014; 28:85-91.
47. Zannoli R, Schiereck P, Celletti F, et al. Effects of wave reflection timing on left ventricular mechanics. J Biomech 1999; 32:249-54.
48. Borlaug BA, Lam CSP, Roger VL, et al. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2009; 54:410-8.
49. Fox JM, Maurer MS. Ventriculovascular coupling in systolic and diastolic heart failure. Curr Heart Fail Rep 2005; 2:204-11.
50. Chen CH, Nakayama M, Nevo E, et al. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1221-7.
51. Lam CSP, Shah AM, Borlaug BA, et al. Effect of antihypertensive therapy on ventricular-arterial mechanics, coupling, and efficiency. Eur Heart J 2013; 34:676-83.
52. Osranek M, Eisenach JH, Khandheria BK, et al. Arterioventricular coupling and ventricular efficiency after antihypertensive therapy: a noninvasive prospective study. Hypertension 2008; 51:275-81.
53. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006; 113:1213-25.
54. de Luca N, Asmar RG, London GM, et al., REASON Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. J Hypertens 2004; 22:1623-30.
55. Dahlo¨f B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359:995-1003.
56. Mitchell GF, Izzo JL Jr, Lacourcie`re Y, et al. Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension: results of the conduit hemodynamics of omapatrilat international research study. Circulation 2002; 105:2955-61.
57. Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. Circulation 2001; 104:1464-70.

Поступила: 21.04.2016
Принята в печать: 17.06.2016