

## Артериальная гипертония на рабочем месте как вариант стресс-индуцированной артериальной гипертонии

О.Д. ОСТРОУМОВА<sup>1,2</sup>, А.И. КОЧЕТКОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва Россия

### Аннотация

В обзоре представлен современный взгляд на стресс как фактор риска развития артериальной гипертонии (АГ). Подробно описаны многообразные патогенетические механизмы повышения артериального давления на фоне стресса. Подчеркивается значимость активации симпатической нервной системы как ключевого звена в развитии стресс-индуцированной АГ и иницировании каскада патофизиологических реакций, реализующих свои неблагоприятные эффекты на уровне целого организма. Особое внимание уделено АГ на рабочем месте как варианту стресс-индуцированной АГ в силу ее широкой распространенности и ассоциированности с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, в первую очередь инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Представлены эпидемиологические данные и результаты мета-анализов последних лет, указывающих на высокую значимость рабочей нагрузки как фактора риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Изложены актуальные психологические подходы к коррекции воздействия стрессоров на человека. Рассмотрены возможности применения  $\beta$ -блокаторов у пациентов со стресс-индуцированной АГ, как препаратов, воздействующих на центральный патогенетический триггер данного заболевания. Представлены преимущества применения бисопролола как высокоселективного представителя класса  $\beta$ -блокаторов с учетом имеющейся доказательной базы его эффективности у пациентов с АГ на рабочем месте, а также с точки зрения метаболической нейтральности и органопротективных свойств.

*Ключевые слова:* стресс, артериальная гипертония на рабочем месте, рабочая нагрузка, сердечно-сосудистый риск, гиперсимпатикотония, бисопролол.

## Worksite hypertension as a model of stress-induced arterial hypertension

O.D. OSTROUMOVA<sup>1,2</sup>, A.I. KOCHETKOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov First Moscow State Medical University), Moscow, Russia

The review presents a modern view on stress as a risk factor for the development of arterial hypertension (AH). A variety pathogenic mechanisms responsible for increase of blood pressure during stress exposure are described in detail. The importance of the sympathetic activation as a key link in the development of stress-induced AH and initiation of a cascade of pathophysiological reactions that realize their adverse effects at the level of the whole organism is underlined. Particular attention is paid to worksite AH as a variant of stress-induced hypertension due to its wide prevalence and association with an increased risk of cardiovascular complications, primarily myocardial infarction and stroke. Epidemiological data and results of recent metanalysis are presented, indicating the high significance of job strain as a risk factor for adverse cardiovascular events. The actual psychological stress reduction programs are described. Possibilities of using  $\beta$ -blockers in patients with stress-induced hypertension as drugs affecting the central pathogenetic trigger of this disease are considered. The advantages of using bisoprolol as a highly selective  $\beta$ -blocker are considered taking into account the available body of evidence for its effectiveness in patients with worksite AH, as well as its metabolic neutrality and target-organ protective properties.

*Keywords:* stress, worksite hypertension, job strain, cardiovascular risk, sympathetic activation, bisoprolol.

АГ – артериальная гипертония  
АГТ – антигипертензивная терапия  
АГП – антигипертензивные препараты  
АД – артериальное давление  
ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка  
ДАД – диастолическое АД  
ДИ – доверительный интервал  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка  
КР – коэффициент распространенности

ОР – относительный риск  
ОШ – отношение шансов  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
САД – систолическое АД  
СМАД – суточное мониторирование АД  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ССО – сердечно-сосудистые осложнения  
ЭхоКГ – эхокардиография  
NO – оксид азота

Артериальная гипертония (АГ) является одной из актуальных проблем современного здравоохранения как в силу своей широкой распространенности, ассоциированного сердечно-сосудистого риска, наличия трудностей в достижении и контроле артериального давления (АД) на целевом уровне и высоких медико-экономических затрат, так и

вследствие того, что данное заболевание приводит к тяжелым и в ряде случаев фатальным осложнениям со стороны органов-мишеней [1]. С АГ связано приблизительно 9,4 млн смертей в год и снижение на 7% продолжительности жизни, если принять во внимание годы, скорректированные по нетрудоспособности [2]. По прогнозам, к 2025 г.

количество пациентов с АГ достигнет 1,5 млрд человек [1], что составляет приблизительно 30% трудоспособного населения.

АГ представляет собой многофакторное заболевание. На сегодняшний день активно изучаются генетические и поведенческие факторы, вызывающие повышение АД, однако в целом этиология АГ остается неясной.

Одним из важных и всецело исследуемых факторов риска развития АГ служит стресс [3]. Стресс рассматривается как один из важных триггеров, ассоциированных с развитием множества хронических заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), психические нарушения, злокачественные новообразования, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, воспалительные и аутоиммунные заболевания и прочие состояния [3]. Несмотря на существование различных стрессоров в жизненном континууме, несомненно, наиболее выраженное и мощное негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему оказывают социально-психологические виды [4]. Стресс представляет собой один из главных факторов риска, который современный уровень цивилизации приносит в человеческое общество, и в силу этого данное состояние относят к масштабным проблемам здравоохранения.

Термин «стресс» имеет множество определений. С медицинской и научной точки зрения стресс есть совокупность системных реакций организма на экзо- и эндогенные факторы (например, физические, психологические, метаболические, инфекционные и пр.), причем такой биологический ответ способен приводить к нарушению гомеостаза [5]. Если говорить кратко, биологический стресс – это ответ организма на стресс-провоцирующие стимулы – стрессоры. Несмотря на хорошо известную теорию об общем адаптационном синдроме и концепцию Г. Селье о неспецифичности ответа живых систем, в исследованиях продемонстрирована существенная гетерогенность нейроэндокринных реакций на различные стрессоры, что указывает на существование стрессор-специфических нейрохимических ответных паттернов, зависящих от типа стрессового фактора (физический, биологический, психологический), его интенсивности и длительности воздействия [3]. Таким образом, те или иные стрессоры способны вызывать существенно различающиеся между собой биологические ответы, которые в свою очередь приводят к множеству физиологических, психологических, поведенческих реакций и стресс-ассоциированным соматическим симптомам. Существует гипотеза, что у части пациентов предрасполагающим фактором к развитию стресс-индуцированных заболеваний служат генетически детерминированные особенности, обуславливающие возникновение нарушений при взаимодействии нервной, эндокринной и иммунной системы [6]. Восприятие стрессоров и характер их конечного влияния на организм также зависят от личностных качеств человека, его образованности и профессиональных навыков.

Важно подчеркнуть, что психологический стресс на протяжении многих лет признается фактором риска развития АГ [7]. Точные механизмы развития АГ на фоне стресса остаются до конца не выясненными, однако совершенно точно известно, что важную роль в этом процессе играет гиперсимпатикотония и центральные механизмы, модулирующие действие ангиотензина II [7].

Неотъемлемой частью ответа организма на стресс является активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, а также гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых звеньев (т.е. высвобождение кортикотропин-рилизинг-фактора, адренкортикотропного гормона и глюкокортикоидов) [4, 8]. Данные системы обеспечивают адаптацию к провоцирующим стрессогенным факторам, что составляет суть процесса, называемого аллостазом – поддержание стабильности (гомеостаза) через те или иные изменения, в первую очередь физиологические и поведенческие. Вместе с тем такие аллостатические/адаптивные процессы также могут нести негативные последствия для организма в случае, когда их выраженность избыточна и/или не соответствует параметрам воздействующего триггера [3]. Таким образом, в условиях стресса главной задачей организма человека становится достижение нового состояния постоянства внутренней среды в изменившихся условиях существования, и для этих целей происходит модулирование физиологических и поведенческих реакций [9]. Тем не менее при частых стрессовых ситуациях, в случае длительного воздействия и/или высокой интенсивности стрессора формирующаяся суммарная аллостатическая нагрузка может служить предпосылкой для развития разного рода патологических состояний и заболеваний, включая АГ.

Как в регуляции АД, так и в поддержании гомеостаза критически важную роль играет центральная нервная система, выполняющая функции обработки и интеграции нейрогуморальных сигналов с периферии и модулирующая активность автономной нервной системы [7]. В клинических и экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что механизмы, опосредованные нервной системой, можно рассматривать в качестве предрасполагающих факторов АГ, и по мере ее развития в дальнейшем от нейрогенных нарушений, приведших к повышению АД, могут зависеть особенности тех или иных клинических последствий заболевания [10]. К таким механизмам относится повышенная активность симпатических нервов, нарушение чувствительности барорецепторного аппарата сосудов, интенсификация обмена норадреналина, образование ангиотензина II, обусловленная гиперсимпатикотонией и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) стимуляция воспалительных изменений (в первую очередь в сосудах), а также психологический стресс, собственно запускающий весь вышеописанный каскад патофизиологических изменений [7]. Следует отдельно отметить тесную взаимосвязь симпатической нервной системы и РААС. Так, в частности, известно [11], что юкстагломерулярная зона почек, секретирующая ренин, хорошо иннервирована ветвями симпатических нервов.

Вегетативная нервная система контролирует АД посредством широкого спектра ядер в переднем гипоталамусе (околожелудочковые органы) и стволе мозга, включающих субфорникальный орган, сосудистый орган терминальной полоски, самое заднее поле, и срединное возвышение. Особенностью околожелудочковых органов является наличие участков свободных от гематоэнцефалического барьера, вследствие этого данные структуры обладают чувстви-

*Контактная информация:*

Остроумова Ольга Дмитриевна – проф., д.м.н., проф. каф. фак. терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: 303-93-07 (раб.), 8(903)169-68-28 (моб.); e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

*Сведения об авторах:*

Кочетков Алексей Иванович – к.м.н., ассистент каф. фак. терапии и профболезней

тельностью к циркулирующим в кровотоке гормонам, в том числе к ангиотензину II. Важно отметить, что в околожелудочковых органах ангиотензин II активирует свои рецепторы первого типа, это в свою очередь ведет к стимуляции ассоциированных зон гипоталамуса и конечном счете к долговременному возбуждению его нейронов и повышению вазомоторной симпатической активности [12].

В дополнение к этому активация вышеуказанных нейрогенных механизмов приводит к развитию периферического иммунного ответа. Как показали С.К. Ganta и соавт., введение ангиотензина II в боковые желудочки головного мозга способствует увеличению экспрессии информационной РНК провоспалительных цитокинов, образующихся в селезенке (интерлейкин-1 $\beta$  и интерлейкин-6) [13]. Представляет интерес тот факт, что такой иммунный ответ можно подавить, выполнив симпатическую денервацию селезенки. Таким образом, можно сделать вывод об участии симпатического отдела нервной системы и в иммунных реакциях на фоне стресса.

На сегодняшний день имеются данные, указывающие на двунаправленную взаимосвязь между иммунной и центральной нервной системой [7]. Селезенка и лимфатические узлы получают обильную симпатическую иннервацию, а большинство иммунокомпетентных клеток обладают адренергическими рецепторами [14]. Кроме того, в исследованиях [7, 15, 16] доказана роль нейроиммунных механизмов как дополнительного звена в нейрогенном компоненте развития АГ. J.F. Paton и соавт. показали, что в экспериментальной модели АГ происходит увеличение количества провоспалительных клеточных элементов и цитокинов, и они в свою очередь способны нарушать контроль АД центральными отделами вегетативной нервной системы [17].

В целом сердечно-сосудистый ответ на острый стресс заключается в увеличении частоты сердечных сокращений, АД, сердечного выброса, а также изменении перфузии кожных покровов и скелетных мышц [3]. Сердечный выброс и системное сосудистое сопротивление представляют собой главные эффекторные компоненты при регуляции АД, опосредованной нервной системой. Установлено, что острый стресс способен приводить к повышению АД посредством увеличения сердечного выброса и/или системного сосудистого сопротивления. В исследованиях показано, что у пациентов мужского пола с высоким риском развития АГ во время психологического стресса наблюдаются существенно более высокие показатели как АД, так и системного сосудистого сопротивления. На фоне воздействия ментального стресса в группах пациентов с высоким и низким риском развития АГ отмечаются крайне незначительные различия в частоте сердечных сокращений, ударном объеме и сердечном выбросе. Таким образом, сосудистое сопротивление представляет собой преобладающий механизм в регуляции АД у молодых мужчин с высоким риском возникновения АГ [18]. Кроме того, доказано, что для возникновения ответной реакции со стороны сердечно-сосудистой системы совсем не обязательно наличие стрессора с крайне высокой интенсивностью – повышение АД наступает уже при влиянии повседневных тривиальных стимулов, например при просмотре телевизионных передач [19].

Еще одним важным медиатором, участвующим в стресс-ассоциированных реакциях, является оксид азота (NO). Согласно исследованиям И.Ю. Малышева и соавт., продукцию NO можно рассматривать как стресс-лимитирующую систему благодаря способности данного биологически активного вещества подавлять ключевые звенья в

реакции организма на стрессоры [20]. Хорошо известно, что помимо выраженных вазодилатирующих свойств NO выполняет функции нейротрансмиттера и нейромодулятора, и его синтез происходит в различных отделах центральной и периферической нервной системы, сосудистом ложе, сердце и в ряде других органов [3]. Как известно, NO принимает участие в модуляции ответа организма на стрессоры, а также является эндотелиальным релаксирующим фактором, который имеет важное значение при развитии различных патологических состояний, в том числе и при АГ [20, 21]. В экспериментальных моделях АГ продемонстрировано, что снижение биодоступности NO служит одним из патофизиологических механизмов формирования эссенциальной гипертонии и вторичных артериальных гипертензий [3, 22]. Кроме того, есть данные, свидетельствующие об индукции повреждения эндотелия и развитии его дисфункции на фоне острого и хронического стресса [3].

Роль NO в сердечно-сосудистой системе широко изучалась на примере так называемой NO-дефицитной АГ, когда продукция NO блокировалась метиловым эфиром NG-нитро-L-аргинина (L-NAME), представляющим собой неспецифический ингибитор всех изоформ NO-синтазы. На основе данной модели на грызунах продемонстрировано, что постоянный недостаток NO приводит к метаболическим нарушениям, развитию АГ, угнетению вазодилатации и преобладанию вазоконстрикции, способствует ремоделированию артерий и миокардиальному фиброзу [23, 24]. Более того, АГ, индуцированная блокадой NO-синтаз, имела стойкий персистирующий характер, который в числе прочего объяснялся долговременной активацией симпатико-адреналовой нервной системы и РААС [3].

Как отмечалось выше, при длительном, часто повторяющемся воздействии стрессоров возникает дисрегуляция автономной нервной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем с повышенным выбросом ими гормонов адаптации, что в итоге ведет к повышению АД, причем такая гипертоническая реакция имеет место не только непосредственно во время действия провоцирующего фактора, но и сохраняется в течение определенного времени после его элиминации [25]. Кроме того, в условиях хронического стресса развивается устойчивое повышение АД, персистирующее даже после разрешения стрессовой ситуации [26].

В эпидемиологических исследованиях доказано, что на фоне жизни в условиях стресса часто возникает АГ [3], а M. Esler и соавт. пришли к выводу, что психологический стресс является одной из непосредственных причин формирования АГ [27]. Однако, несмотря на это, данный вопрос остается предметом дискуссий [28].

В последние десятилетия все большее количество исследований фокусируется на изучении влияния психосоциальных факторов рабочего места на повышение АД. Существует две общепризнанные теоретические модели, позволяющие оценить негативные эффекты психосоциальных факторов работы на АД. Первая – это модель труда, сочетающая в себе высокие требования, низкую свободу работника в принятии решений и его низкую социальную поддержку (the demand-control-support; DCS-модель) [29]. Вторая модель подразумевает наличие высоких личностных затрат работников и низкого уровня вознаграждения со стороны руководства (the effort-reward-imbalance; ERI-модель) [30].

Психосоциальные требования в DCS-модели включают в себя сверхурочный, тяжелый/интенсивный труд, высокую скорость работы и нередко противоречивые и конкурирующие между собой директивы от руководства.

Свобода в принятии решений, или контроль над трудом со стороны работника, подразумевает право работника самостоятельно распоряжаться своими умениями и навыками и совершенствовать их (т.е. приобретать новые знания, развивать имеющиеся навыки, воплощать в жизнь творческие способности, разнообразить деятельность и уменьшать объемы монотонного труда), а также наличие у трудящегося потенциальной возможности принимать решения (т.е. участвовать в процессе формирования тех из них, которые непосредственным образом касаются работника, самостоятельно предпринимать те или иные действия, иметь право высказать свое мнение в условиях рабочего места и обладать свободой относительно процесса выполнения поставленных задач) [31]. J.V. Johnson и соавт. также выделяют низкую социальную поддержку как третью составляющую DCS-модели [32]. Данный компонент включает в себя недостаток помощи со стороны руководителей и отсутствие принципов сотрудничества и лояльности в коллективе. Таким образом, модель DCS предполагает, что у работников, к которым предъявляются высокие психосоциальные требования и одновременно с этим имеет место низкая свобода в принятии решений и недостаточная социальная поддержка, чаще развиваются стресс-индуцированные заболевания, и в частности АГ.

ERI-модель постулирует, что при необходимости затрат работником сверхнормативных усилий (например, побуждение к сверхурочной работе, прогрессивное увеличение объемов труда, жесткие временные рамки выполнения поставленных задач, наличие повторных эпизодов прерывания-возобновления деятельности) должны иметь место соизмеримые потраченным силам вознаграждения, в частности финансовые (доход), социальные (уважение, высокая оценка результатов труда), организационные (гарантированность продолжения работы и сохранения рабочего места, перспективы продвижения по карьерной лестнице) [31]. Следует отметить, что сотрудники, попадающие в ситуацию дисбаланса, когда высокие затраты их усилий не сопровождаются должным уровнем наград, более подвержены проблемам со здоровьем.

Существует и третья схема поведения работника помимо моделей DCS и ERI – это чрезмерная приверженность к труду и принятие на себя слишком больших и в ряде случаев непосильных задач. Данная схема представляет собой индивидуальную форму преодоления трудностей, характеризующуюся невозможностью человека отказаться от выполнения назначенных объемов работы, такие субъекты, как правило, отличаются нетерпеливостью, повышенным уровнем раздражительности и выраженной потребностью в одобрении со стороны руководства [33]. Такой стиль поведения может функционировать и приводить к развитию стресс-ассоциированного повышения АД как самостоятельно, так и через модулирование (амплификацию) ERI-модели.

На сегодняшний день в литературе введен термин «АГ на рабочем месте», определяемый как состояние, характеризующееся наличием повышенных цифр АД в рабочее время, по сравнению с нерабочими часами [34]. Необходимо отметить, что АГ на рабочем месте представляет собой одну из наиболее частых форм стресс-индуцированной гипертонии [34].

Описаны два основных патофизиологических механизма повышения АД при воздействии психосоциальных факторов рабочей среды [31]. Хотя точные патогенетические механизмы этого процесса до конца не установлены, как предполагается, разрушительные эффекты стрессоров реализуются в признак по принципу кумулятивности – при систематическом и множественном воздействии

триггеров. Доказано, что симпатическая нервная система, первичный и ведущий посредник в генезе ответа организма на стресс, является одной из главных структур, которая активирует РААС [35, 36]. В силу этого стресс так или иначе стимулирует секрецию ренина и повышение концентрации в плазме крови ангиотензина II, оказывающего негативные эффекты на структурно-функциональные свойства сосудов. И в итоге ангиотензин II имеет критическое значение в развитии ССЗ посредством потенцирования вазоконстрикции, эндотелиальной дисфункции и воспаления, что в свою очередь ведет к атеросклерозу [31]. Как следствие, сочетание гиперсимпатикотонии, активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и РААС способствует стойкому повышению АД и более глубокому поражению сердечно-сосудистой системы на фоне стресса [35, 36].

Психосоциальные стрессоры рабочего места могут индуцировать повышение АД и непрямыми путями через модулирование других факторов риска и поведения человека (гиподинамия, ожирение, курение и злоупотребление алкоголем) [37–40].

Следует отметить, что АГ на рабочем месте является довольно распространенным явлением – доля пациентов с этим заболеванием может достигать 20% от общего числа больных эссенциальной гипертонией [34]. В литературе, посвященной вышеуказанному состоянию, приводятся данные эпидемиологических исследований, в которых измерение АД производится только во время нахождения пациента на рабочем месте, и во внимание не берутся показатели АД во внерабочей обстановке, что не совсем полностью соответствует определению такой формы АГ.

В частности, одно из крупных исследований по оценке распространенности АГ в условиях рабочего места проведено в трех европейских странах – Австрии, Словакии и Венгрии [41]. В наблюдение включены производственные и технические работники («синие воротнички») в возрасте от 35 до 42 лет: пекари, портовые работники, вспомогательный и младший медицинский персонал больниц, сотрудники мясоперерабатывающих предприятий и химических производств; в Австрии – 372 человека (из которых 323 мужчины), в Венгрии – 1021 (из которых 600 мужчин) и в Словакии – 1190 (из них 751 мужчина). В связи с небольшим количеством рекрутированных женщин в Австрии общий анализ производился среди мужчин. Все обследуемые заполняли опросники и им производилось измерение офисного АД в условиях рабочего места. По результатам исследования обнаружено, что распространенность АГ в рабочих условиях составляет среди мужчин в Австрии – 29%, в Венгрии – 28%, в Словакии – 40%.

В исследовании, выполненном в Бельгии, изучали распространенность АГ при измерении АД на рабочем месте [42]. В наблюдение включено 3472 человека (64,1% мужчины) в возрасте от 16 до 67 лет, большинство из которых относились также к категории «синих воротничков». Всем обследованным выполняли измерение офисного АД врачом в условиях учреждения, где они работают. Установлено, что АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. имело место у 31,9% мужчин и 23,3% женщин. Из общего числа обследованных лиц приблизительно 8% получали антигипертензивную терапию (АГТ), однако более половины из них не достигали целевых цифр АД на момент проведения исследования.

Заслуживает также внимания субанализ исследования MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), целью которого явилось изучение взаимосвязи вида профессии и ха-

рактических условий работы с распространенностью АГ [43]. В субанализ включено 2517 пациентов (средний возраст 57 лет; 53,4% мужчины), которые продолжали трудовую деятельность и выработывали в неделю по меньшей мере 20 ч на момент проведения MESA. По виду своей профессии 50% вошедших в наблюдение лиц относились к категории специалистов в области управления, 15% были на государственной службе, 20,4% являлись офисными работниками или занимались торговлей, остальные 14,5% входили в группу рабочего класса («сильные воротнички»). Обнаружено, что распространенность АГ достоверно выше среди лиц, задействованных в сфере охраны и личной безопасности (которые, безусловно, отличаются повышенным уровнем психоэмоционального напряжения и стресса), по сравнению с людьми, занимающимися управлением [коэффициент распространенности (КР)=1,34; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,00–1,80]. Еще одним результатом стало то, что среди профессий с наличием широкой свободы сотрудника в принятии решений наблюдается достоверно меньшая распространенность АГ: КР=0,92 (95% ДИ 0,88–0,697) при повышении показателя свободы в принятии решений на одно стандартное отклонение, и КР=0,78 (95% ДИ 0,66–0,91) для верхнего квартиля параметра свободы принятия решений по сравнению с низшим.

Х. Trudel и соавт. изучали взаимосвязь между наличием научных и административных сотрудников (так называемых белых воротничков) в условиях ERI-модели и случаями не достижения целевого АД на фоне оптимальной АГТ [44]. Все участники исследования ( $n=474$ ) имели ранее диагностированную АГ и получали антигипертензивные препараты (АГП), им проводилось суточное мониторирование АД (СМАД). Для выявления дисбаланса между высокими личностными усилиями сотрудника и низким уровнем вознаграждения использовались валидизированные шкалы. Под отсутствием контроля над АГ на фоне АГТ подразумевалось состояние, при котором среднесуточное АД составляло 135/85 мм рт. ст. и выше. Как показано в исследовании, среди пациентов из наивысшего тертиля показателя ERI наблюдалась более высокая распространенность неконтролируемой АГ (КР=1,45; 95% ДИ 1,16–1,81) после поправки на пол, возраст, индекс массы тела, статус курения, употребление алкоголя, сахарный диабет и семейный анамнез ССЗ.

Известно, что повышенная рабочая нагрузка (*job strain*) ассоциирована с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ее факторами риска: АГ, повышенным уровнем общего холестерина, триглицеридов и фибриногена в крови и пониженной концентрацией липопротеинов высокой плотности [45].

Аналогичным образом АГ на рабочем месте представляет собой состояние, негативно влияющее на прогноз для пациента и увеличивающее риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [46]. Так, P.L. Schnall и соавт. изучали связь между интенсивной рабочей нагрузкой, уровнем АД при нахождении на рабочем месте и индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) [47]. У мужчин в возрасте 30–40 лет воздействие стрессоров рабочей среды напрямую коррелирует с повышением уровня амбулаторного диастолического АД (ДАД) на рабочем месте и увеличением ИММЛЖ в среднем на 10,8 г/м<sup>2</sup>. Наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с АГ увеличивает риск развития ИБС и инсульта в 3 раза, риск развития хронической сердечной недостаточности в 7 раз. В другой работе [48] на выборке из 600 мужчин продемонстрировано, что наиболее

предрасположены к развитию атеросклероза сонных артерий мужчины со стресс-ассоцированными подъемами АД и с высокими профессиональными нагрузками.

Еще в одном исследовании [49], в котором приняли участие работники системы управления ( $n=10\ 308$ ), выявлено, что ограниченная свобода в принятии решений в рамках профессиональной деятельности сопровождается повышенным риском развития ИБС у лиц обоих полов. При этом обнаружена статистически значимо большая частота впервые диагностированной ИБС именно у лиц, располагавших лишь незначительными возможностями принятия решений на рабочем месте (служащие среднего и нижнего звена). В исследовании [50], проведенном в Швеции, оценивали влияние рабочей нагрузки и дорожного шума на частоту возникновения инфаркта миокарда. Все участники работы заполняли специальные опросники и проходили физикальное обследование. Рабочая нагрузка оценивалась исходя из ответов на вопросы касательно прилагаемых психологических усилий и степени свободы в принятии решений. В группу пациентов, у которых возник первый инфаркт миокарда, вошли 1252 человека, контрольную группу составили 1798 лиц. Повышенный риск инфаркта миокарда связан с рабочей нагрузкой – отношение шансов (ОШ) 1,39 (95% ДИ 1,17–1,65) и дорожным шумом – ОШ 1,23 (95% ДИ 1,01–1,51), но не с наличием шума при профессиональной деятельности – ОШ 1,17 (95% ДИ 0,98–1,41).

Имеются убедительные данные о взаимосвязи выраженности рабочей нагрузки с риском развития инсульта. Так, в 2015 г. опубликован мета-анализ 14 когортных европейских исследований, выполненный E.I. Fransson и соавт. и объединивший в себе данные 196 380 лиц обоих полов [51]. Целью этой работы явилось изучение взаимоотношений между рабочей нагрузкой и частотой развития мозгового инсульта. Общее число человеколет под риском (сумма времени, проведенного всеми участниками мета-анализа под наблюдением в ожидании наступления мозгового инсульта) составило 1,8 млн, средний период наблюдения равнялся 9,2 года. За этот период зафиксировано 2023 первичных инсульта. По итогам мета-анализа после поправок на возраст и пол отношение рисков для ишемического инсульта при наличии рабочей нагрузки в сравнении с ее отсутствием составило 1,24 (95% ДИ 1,05–1,47), для геморрагического инсульта – 1,01 (95% ДИ 0,75–1,36) и 1,09 (95% ДИ 0,94–1,26) для всех инсультов. Взаимосвязь между риском ишемического инсульта и рабочей нагрузкой оставалась прочной и достоверной даже после поправки на социально-экономический статус пациентов.

Зависимость риска развития мозгового инсульта от рабочей нагрузки также изучалась в мета-анализе, опубликованном в 2015 г. [52]. В него вошли шесть проспективных когортных исследований (общее количество участников 138 782). Выявлено, что повышенная рабочая нагрузка ассоциируется с увеличенным риском мозгового инсульта в целом – относительный риск (ОР) составил 1,22 (95% ДИ 1,01–1,47). И, аналогично цитированному ранее мета-анализу, ОР был выше для ишемического инсульта – 1,58 (95% ДИ 1,12–2,23). Риск инсульта статистически значимо повышен у женщин (ОР 1,33; 95% ДИ 1,04–1,69) в отличие от мужчин (ОР 1,26; 95% ДИ 0,69–2,27).

M. Julius и соавт. в рамках проспективного исследования с периодом наблюдения в течение 12 лет показали, что подавляемая склонность к раздражению у пациентов с АГ обуславливает достоверное повышение смертности [53].

Рабочая нагрузка негативно влияет на суточный профиль АД у больных с АГ. Так, L. Fan и соавт. изучали

влияние рабочей нагрузки на степень ночного снижения АД у пациентов с АГ и предгипертонией [54]. В исследовании включено 122 человека (из них 72 мужчины) в возрасте 30–60 лет с систолическим АД (САД) 130–159 мм рт. ст. и ДАД 85–99 мм рт. ст. различных специальностей и уровней квалификации (как «белые», так и «синие воротнички»). Уровень психологической нагрузки на рабочем месте, свободы в принятии решений сотрудником и выраженность социальной поддержки оценивали посредством специализированных опросников. Всем участникам также проводили СМАД. В результате выявлено, что лица мужского пола с высокой рабочей нагрузкой имели достоверно больший уровень в ночное время САД ( $\Delta +5,4$  мм рт. ст.,  $p=0,03$ ) и пульсового АД ( $\Delta +3,5$  мм рт. ст.,  $p=0,02$ ) по сравнению с мужчинами, имеющими низкую рабочую нагрузку. Кроме того, у мужчин с высокой рабочей нагрузкой имела место статистически значимо ( $p<0,05$ ) меньшая степень ночного снижения САД и пульсового АД (что соответствует нондиппер типу) по сравнению с мужчинами с низкой рабочей нагрузкой. Регрессионный анализ показал, что рабочая нагрузка представляет собой независимый предиктор ночного снижения САД ( $p=0,03$ ) после поправки на расовую принадлежность, индекс массы тела, симптомы депрессии и тревожного расстройства, статус курения и употребление алкоголя. В ходе анализа выявлено, что свобода в принятии решений представляет собой дополнительный фактор рабочей нагрузки, также влияющий на уровень снижения АД в ночное время ( $p=0,03$ ). По данным другого крупного исследования, повышенное ночное АД является самостоятельным прогностически неблагоприятным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), независимо от исходных характеристик пациентов, уровня АД по данным «рутинного» измерения и уровня среднесуточного АД по СМАД [55]. В ряде работ [56–58] показано, что коэффициент САДночь/САДдень связан с риском общей смертности. В частности, Т. Ohkubo и соавт. выявили, что уменьшение ночного снижения АД на 5% повышает риск сердечно-сосудистых событий, смерти на 20% [59]. В дополнение к этому величина ночного снижения АД, по данным этого исследования, является прогностическим фактором развития ССО и сердечно-сосудистой смертности как у пациентов с АГ, так и у лиц с нормальным АД [59]. Также важно указать, что пульсовое АД обладает высокой прогностической значимостью в отношении развития как мозгового инсульта, так и инфаркта миокарда и других ССО. Таким образом, АГ, индуцированная стрессорами рабочей обстановки, может увеличивать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий через механизмы влияния на суточный профиль АД.

Говоря о принципах контроля АД при АГ, индуцированной стрессорными факторами, следует отметить, что здесь помимо медикаментозной АГТ, существуют методы, направленные непосредственно на стресс, которые позволяют управлять им, уменьшают выраженность психологического возбуждения и восстанавливают сбалансированное состояние вегетативной нервной системы и тем самым снижают уровень АД [60]. Одним из таких методов является релаксационная терапия, направленная на достижение пациентом физического и психического расслабления. Она включает в себя техники прогрессивной мышечной релаксации с помощью специальных физических упражнений, способствующих напряжению одних и снижению тонуса других групп мышц, аутогенные трени-

ровки, суть которых состоит в концентрации на ощущениях собственного организма и использовании методик самовнушения [60]. Нередко данные схемы терапии сочетают с применением ментальных образов и дыхательной гимнастикой.

Другим методом служит медитация – психологическая практика, позволяющая достичь осознания своего внутреннего самочувствия и привести человека в состояние покоя.

Наиболее широко изучаемыми видами служат трансцендентальная медитация и техники, центральным звеном которых является внутренняя концентрация и самоосознание [61].

Еще одним методом коррекции воздействия стресса на организм является использование биологической обратной связи [62]. В данном случае необходимо также применение специализированного электронного оборудования для оценки физиологических параметров внутренней среды, характеризующих состояние расслабления – к ним относятся уровень мышечного тонуса, температура кожных покровов и их электрическая проводимость и собственно АД. Существует два типа применения биологической обратной связи: простой (использование лишь данного метода без внедрения других методик) и сочетающийся с релаксационными схемами.

Наконец, тренинги, направленные на управление стрессом, представляют собой техники обучения модулирования психологического и поведенческого ответа организма на стрессоры. Психологические основы данного метода заключают в себе когнитивную реструктуризацию и адаптивное обучение [60]. Данный вид терапии также, как правило, проводится вместе с релаксационными тренингами.

В мета-анализе и систематическом обзоре M.V. Rainforth и соавт. изучали эффективность данных методов психологического воздействия в снижении АД на фоне стресса [60]. В работу включено 17 исследований, удовлетворяющих критериям надлежащих клинических исследований с контролируемым рандомизированным дизайном, которые объединили в общей сложности 960 пациентов. По итогам данного мета-анализа и систематического обзора показано, что наиболее эффективным из вышеуказанных методов снижения АД служит трансцендентальная медитация: снижение САД и ДАД составило соответственно  $-5,0$  мм рт. ст. ( $p=0,002$ ) и  $-2,8$  мм рт. ст. ( $p=0,02$ ).

Что касается медикаментозного лечения стресс-индуцированной АГ, то, поскольку ее ключевым патогенетическим звеном служит активация симпатико-адреналовой системы, преимуществами в контроле АД должны обладать препараты, уменьшающие гиперсимпатикотонию, в первую очередь высокоселективные  $\beta$ -блокаторы как один из основных классов АГП и бисопролол как эталонный представитель среди них [63, 64].

Помимо непосредственного гипотензивного эффекта преимуществом применения  $\beta$ -блокаторов при стресс-индуцированной АГ служит тот факт, что данные препараты уменьшают выраженность других соматических симптомов, нередко беспокоящих пациентов: тахикардия и сердцебиение, гиперемия кожных покровов и тремор конечностей, возникающий в ряде случаев на фоне чрезмерного эмоционального напряжения [65].

С другой стороны,  $\beta$ -блокаторы не вызывают клинически значимого седативного эффекта, нарушения сенсомоторных реакций и привыкания [65].

Здесь необходимо привести результаты исследования высокой эффективности бисопролола у пациентов с АГ на рабочем месте [34]. Целью данной работы явилось из-

учение эмоционально-личностных особенностей вышеуказанной категории больных и сравнительный анализ антигипертензивной эффективности у них бисопролола и эпросартана. Обследовано 170 пациентов с АГ II стадии 1–2-й степени в возрасте 35–42 лет, из которых 50% имели АГ на рабочем месте, и 82 сопоставимых по полу и возрасту здоровых человека. Больные с АГ на рабочем месте рандомизированы на две группы: пациенты I группы получали бисопролол, участники II группы – эпросартан. При недостижении целевого АД через 2 нед пациентам добавляли индапамид ретард. Исходно и через 16 нед АГТ больным проводили СМАД. Выявлено, что через 16 нед лечения произошло статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение АД как в I, так и во II лечебной группе. Количество пациентов, достигших целевого уровня АД, через 2, 4 и 6 нед соответственно составило: в группе бисопролола 14, 93, 100%, в группе эпросартана – 0, 52, 100%. В обеих группах обнаружено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение среднего дневного и ночного АД в рабочий и выходной дни. В группе бисопролола выявлено статистически значимо ( $p < 0,01$ ) большее снижение среднедневного САД в рабочий день по сравнению с группой эпросартана (на 26,2 и 19,3 мм рт. ст. соответственно). Сделан вывод, что у пациентов с АГ на рабочем месте АГТ, основанная на бисопрололе, высокоэффективна и имеет преимущества перед схемой терапии, основанной на эпросартане.

Выше мы отмечали, что рабочая нагрузка взаимосвязана с увеличением ИММЛЖ, иными словами, потенцирует развитие ГЛЖ, которая в свою очередь увеличивает риск развития ИБС, мозгового инсульта и хронической сердечной недостаточности. В отличие от ряда других  $\beta$ -блокаторов бисопролол обладает отличительным свойством снижать выраженность ГЛЖ, причем такой его эффект не уступает влиянию ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – препаратов первой линии по влиянию на снижение массы миокарда левого желудочка. Так, P. Gosse и соавт. сравнивали эффективность бисопролола в дозе 10 мг и эналаприла в дозе 20–40 мг у 56 пациентов с АГ (группу бисопролола составили 26 пациентов, группу эналаприла – 30) [66]. Через 6 мес лечения по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) ИММЛЖ достоверно уменьшился в обеих группах: в группе бисопролола на 11,4%, а в группе эналаприла – на 7%. Выявленные различия не имели статистической значимости, однако на фоне применения бисопролола наблюдалась тенденция к более выраженному уменьшению степени ГЛЖ.

В другой работе изучали эффективность бисопролола в дозах 5–10 мг у 30 больных АГ, имевших ГЛЖ по данным ЭхоКГ [67]. Через 6 мес лечения ИММЛЖ достоверно снизился со 165 до 141 г/м<sup>2</sup> ( $\Delta = -14,6\%$ ); толщина задней стенки левого желудочка и толщина межжелудочковой перегородки достоверно уменьшились на 8 и 9% соответственно без изменения объема полости и фракции выброса. Снижение ИММЛЖ наблюдалось также у 5 пациентов, у которых не достигнута нормализация уровня АД, это свидетельствует о наличии дополнительных механизмов, посредством которых бисопролол уменьшает ИММЛЖ, не связанных с непосредственным гипотензивным действием.

Механизм регресса ГЛЖ на фоне терапии бисопрололом можно объяснить блокированием внутриклеточных и ядерных сигнальных путей, опосредованно которыми  $\beta$ -адренорецепторы запускают процессы ремоделирования и гипертрофии миокарда [68, 69].

Еще одним отличительным свойством бисопролола в своем классе является его метаболическая нейтральность в виде отсутствия негативного эффекта на обмен липидов и глюкозы [70, 71]. Такие фармакологические особенности данного препарата крайне важны при лечении стресс-индуцированной АГ, поскольку эмоциональный стресс представляет собой состояние, способствующее через многообразные патогенетические механизмы развитию дислипидемий и инсулинорезистентности [72–77].

Во-первых, на фоне стресс-ассоциированной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы происходит индукция высших центров, ответственных за пищевое поведение, и как следствие повышение аппетита [72, 73]. Как правило, в такой ситуации наблюдается избирательная тяга к потреблению продуктов, содержащих в избытке насыщенные жиры и холестерин. Возникает гиперхиломикронемия, часть липидов трансформируется в жирную ткань, часть продуктов обмена захватывается печенью и затем высвобождается в виде высокоатерогенных липопротеинов очень низкой плотности [72]. Кроме того, повышенная концентрация кортизола на фоне стресса по механизму отрицательной обратной связи тормозит синтез кортикотропин-рилизинг-фактора, гормона, ответственного за чувство насыщения [74]. С другой стороны, на фоне стресса происходит высвобождения нейропептида Y – биологически активного вещества, повышающего аппетит; предполагается, что он может синтезироваться непосредственно в окончаниях симпатических нервов [73].

Во-вторых, на фоне стресса происходит активация липолиза, поскольку катехоламины напрямую стимулируют экспрессию триглицеридлипазы в жировой ткани, а также прочих гормон-чувствительных липаз [72]. В дальнейшем образовавшиеся жирные кислоты могут подвергаться окислению, а глицерол использоваться для глюконеогенеза. Кортизол также способствует повышению концентрации свободных жирных кислот и глицерола в крови и ведет к системному липолизу на уровне всего организма. Помимо этого, кортизол, катехоламины и глюкагон стимулируют фосфатидатфосфогидролазу – фермент, запускающий синтез триглицеридов в гепатоцитах [75]. Сходным образом свободные жирные кислоты и глюкокортикоиды повышают активность ГМГ-КоА-редуктазы, следствием этого служит образование свободного холестерина. В дополнение к этому норадреналин потенцирует липолиз, непосредственно стимулируя  $\beta$ -рецепторы адипоцитов и угнетая секрецию инсулина [76].

В-третьих, клинически важным феноменом, сопутствующим стрессу, является инсулинорезистентность в силу того, что кортизол, норадреналин и жирные кислоты обладают способностью снижать чувствительность тканей к инсулину [75, 76]. В свою очередь инсулинорезистентность вызывает угнетение активности липопротеинлипазы, а это тормозит захват липопротеинов периферическими тканями, вследствие чего наблюдается повышение их концентрации в крови [72].

В-четвертых, хотя глюкокортикоиды в целом и активируют липолиз на системном уровне, особенностью их, как правило, служит отсутствие действия на жировую ткань в области талии и живота, иными словами, они способствуют абдоминальному ожирению [77], которое, как известно, ассоциируется с ухудшением прогноза для пациента.

С учетом вышепредставленных нарушений обмена веществ, сопутствующих стрессу, хотелось бы еще раз подчеркнуть важное значение метаболической нейтральности

бисопролола как препарата, назначение которого патогенетически обосновано у пациентов со стресс-индуцированной АГ.

Таким образом, стресс представляет собой один из важнейших факторов риска развития ССЗ в принципе и АГ в частности. Ключевым механизмом в развитии АГ при стрессовых воздействиях служит активация симпатико-адреналовой нервной системы, в последующем приводящая к запуску РААС, потенцирующая также эндотелиальную дисфункцию, процессы сосудистого воспаления, атерогенез и инициирующая поражение сердечно-сосудистой системы. Существуют различные виды стресс-индуцированной АГ, однако наиболее значимым ее типом в силу большой распространенности, высокой урбанизации современного общества и интенсификации психоэмоциональных нагрузок служит АГ на рабочем месте. Данный феномен

представляет собой весьма неблагоприятное явление, поскольку увеличивает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий через различные (и в ряде случаев не прямые) механизмы. В свете вышеизложенных фактов актуальным вопросом является выбор наиболее оптимальных и патогенетически обоснованных путей терапевтического воздействия на стресс-индуцированную АГ. В арсенале врачей имеются как методы психологического воздействия, так и медикаментозной коррекции этого состояния. Наиболее рациональной тактикой служит применение высокоселективных  $\beta$ -блокаторов, в первую очередь бисопролола как препарата, обладающего выраженной антигипертензивной эффективностью, так и позволяющего воздействовать на центральное звено стресс-индуцированных состояний – активацию симпатической нервной системы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Li R, Gao X, Liu B, Ge H, Ning L, Zhao J, Liu J. Prospective Cohort Study to Elucidate the Correlation between Occupational Stress and Hypertension Risk in Oil Workers from Kelamayi City in the Xinjiang Uygur Autonomous Region of China. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;14(1). pii: E1. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph14010001>
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck A, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzi M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman TR, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA 3rd, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
- Puzserova A, Bernatova I. Blood pressure regulation in stress: focus on nitric oxide-dependent mechanisms. *Physiol Res*. 2016;65(Suppl 3): S309-S42.
- Esch T, Stefano GB, Fricchione GL, Benson H. Stress in cardiovascular diseases. *Med Sci Monit*. 2002;8(5):RA93-RA101.
- Franco GP, de Barros AL, Nogueira-Martins LA, Michel JL. Stress influence on genesis, onset and maintenance of cardiovascular diseases: literature review. *J Adv Nurs*. 2003;43(6):548-54. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.2003.02753.x>
- Mravec B, Ondicova K, Valaskova Z, Gidron Y, Hulin I. Neurobiological principles in the etiopathogenesis of disease: when diseases have a head. *Medical Science Monitor*. 2008;15(1):RA6-RA16.
- Marvar PJ, Harrison DG. Stress-Dependent Hypertension and the Role of T Lymphocytes. *Experimental physiology*. 2012;97(11):1161-7. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.061507>
- Golbidi S, Frisbee JC, Laher I. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308(12):H1476-498. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00859.2014>
- McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007;87(3):873-904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
- Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F. The 'neuroadrenergic hypothesis' in hypertension: current evidence. *Exp Physiol*. 2010;95(5):581-6. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2009.047381>
- Esler M. Looking at the sympathetic nervous system as a primary source. In: Zanchetti A, Robertson JIS, Birkenhager WH, eds, *Handbook of Hypertension: Hypertension Research in the Twentieth Century*. Amsterdam: Elsevier, 2004:81-103.
- Davern PJ, Head GA. Fos-related antigen immunoreactivity after acute and chronic angiotensin II-induced hypertension in the rabbit brain. *Hypertension*. 2007;49(5):1170-7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.086322>
- Ganta CK, Lu N, Helwig BG, Blecha F, Ganta RR, Zheng L, Ross CR, Musch TI, Fels RJ, Kenney MJ. Central angiotensin II-enhanced splenic cytokine gene expression is mediated by the sympathetic nervous system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(4):H1683-91. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00125.2005>
- Sanders VM, Straub RH. Norepinephrine, the beta-adrenergic receptor, and immunity. *Brain Behav Immun*. 2002;16(4):290-332. <https://doi.org/10.1006/brbi.2001.0639>
- Shi P, Raizada MK, Sumners C. Brain cytokines as neuromodulators in cardiovascular control. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;37(2):e52-7. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2009.05234.x>
- Yu Y, Zhang ZH, Wei SG, Serrats J, Weiss RM, Felder RB. Brain perivascular macrophages and the sympathetic response to inflammation in rats after myocardial infarction. *Hypertension*. 2010;55(3):652-9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142836>
- Paton JF, Waki H. Is neurogenic hypertension related to vascular inflammation of the brainstem? *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(2):89-94. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.05.020>
- Marrero AF, al'Absi M, Pincomb GA, Lavallo WR. Men at risk for hypertension show elevated vascular resistance at rest and during mental



- stress. *Int J Psychophysiology*. 1997;25(3):185-92. [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8760\(96\)00737-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8760(96)00737-4)
19. Regecová V, Kellerová E. Ambulatory blood pressure monitoring in relation to daily routine activities. *Cardiology Lett*. 2015;24:251-6.
  20. Malyshev IY, Manukhina EB. Stress, adaptation, and nitric oxide. *Biochemistry (Mosc)*. 1998;63(7):840-53.
  21. Gulati K, Joshi JC, Ray A. Recent advances in stress research: Focus on nitric oxide. *Eur J Pharmacol*. 2015;765:406-14. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.08.055>
  22. Pechánová O, Varga ZV, Cebová M, Gircz Z, Pacher P, Ferdinandy P. Cardiac NO signalling in the metabolic syndrome. *British J Pharmacol*. 2015;172(6):1415-33. <https://doi.org/10.1111/bph.12960>
  23. Pechánová O, Dobesová Z, Cejka J, Kunes J, Zicha J. Vasoactive systems in L-NAME hypertension: the role of inducible nitric oxide synthase. *J Hypertens*. 2004;22(1):167-73.
  24. Babal P, Pechanova O, Bernatova I, Stvrtina S. Chronic inhibition of NO synthesis produces myocardial fibrosis and arterial media hyperplasia. *Histology and Histopathology*. 1997;12(3):623-9.
  25. Bobrovskaya L, Beard D, Bondarenko E, Beig MI, Jobling P, Walker FR, Day TA, Nalivaiko E. Does exposure to chronic stress influence blood pressure in rats? *Auton Neurosci*. 2013;177(2):217-23. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.05.001>
  26. Muller JR, Le KM, Haines WR, Gan Q, Knuepfer MM. Hemodynamic response pattern predicts susceptibility to stress-induced elevation in arterial pressure in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;281(1):R31-R37. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2001.281.1.R31>
  27. Esler M, Eikelis N, Schlaich M, Lambert G, Alvarenga M, Dawood T, Kaye D, Barton D, Pier C, Guo L, Brenchley C, Jennings G, Lambert E. Chronic mental stress is a cause of essential hypertension: presence of biological markers of stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(4):498-502. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2008.04904.x>
  28. Sparrenberger F, Fuchs SC, Moreira LB, Fuchs FD. Stressful life events and current psychological distress are associated with self-reported hypertension but not with true hypertension: results from a cross-sectional population-based study. *BMC Public Health*. 2008;8:357. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-357>
  29. Karasek R. Job demands, job decision latitude, and mental strain: implications for job redesign. *Adm Sci Quarterly*. 1979;24:285-308. <http://dx.doi.org/10.2307/2392498>
  30. Siegrist J. Adverse health effects of high-effort/low-reward conditions. *J Occup Health Psychol*. 1996;1(1):27-41. <http://dx.doi.org/10.1037/1076-8998.1.1.27>
  31. Gilbert-Ouimet M, Trudel X, Brisson C, Milot A, Vézina M. Adverse effects of psychosocial work factors on blood pressure: systematic review of studies on demand-control-support and effort-reward imbalance models. *Scand J Work Environ Health*. 2014;40(2):109-32. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3390>
  32. Johnson JV, Hall EM, Theorell T. Combined Effects of Job Strain and Social Isolation on Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality in a Random Sample of the Swedish Male Working Population. *Scand J Work Environ Health*. 1989;15:271-9. <http://dx.doi.org/10.5271/sjweh.1852>
  33. Siegrist J, Starke D, Chandola T, Godin I, Marmot M, Niedhammer I, et al. The measurement of effort-reward imbalance at work: European comparisons. *Social Science & Medicine*. 2004;58:1483-99. [http://dx.doi.org/10.1016/S0277-9536\(03\)00351-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0277-9536(03)00351-4)
  34. Остроумова О.Д., Первичко Е.И., Зинченко Ю.П. Психологические особенности больных со стресс-индуцированной артериальной гипертонией: нарушение регуляции эмоций как центральное звено патогенеза. *Кардиология*. 2016;56(9):40-9 [Ostroumova OD, Pervichko EI, Zinchenko YP. Psychological Characteristics of Patients With Stress-induced Arterial Hypertension: a Violation of the Regulation of Emotions as a Central Link of Pathogenesis. *Kardiologija*. 2016;56(9):40-9 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.9.40-49>
  35. Vale S. Psychosocial stress and cardiovascular diseases. *Postgrad Med J*. 2005;81(957):429-35. <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2004.028977>
  36. Lambert E, Lambert G. Stress and its role in sympathetic nervous system activation in hypertension and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(3):244-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-011-0186-y>
  37. Brunner EJ, Chandola T, Marmot MG. Prospective effect of job strain on general and central obesity in the Whitehall II Study. *Am J Epidemiol*. 2007 Apr;165(7):828-37. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kw058>
  38. Chandola T, Britton A, Brunner E, Hemingway H, Malik M, Kumari M, et al. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *Europ Heart J*. 2008 Mar;29(5):640-8. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehm584>
  39. Piazza PV, Le Moal M. Glucocorticoids as a biological substrate of reward: physiological and pathophysiological implications. *Brain Res Brain Res Rev*. 1997 Dec;25(3):359-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173\(97\)00025-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173(97)00025-8)
  40. Brisson C, Larocque B, Moisan J, Vezina M, Dagenais GR. Psychosocial factors at work, smoking, sedentary behavior and body mass index: a prevalence study among 6995 white collar workers. *J Occup Environ Med*. 2000;42(1):40-6. <http://dx.doi.org/10.1097/00043764-200001000-00011>
  41. Fodor JG, Lietava J, Rieder A, Sonkodi S, Stokes H, Emmons T, Turton P. Work-site hypertension prevalence and control in three Central European Countries. *J Hum Hypertens*. 2004;18(8):581-5. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001685>
  42. Duprez D, Van Helshoecht P, Van den Eynde W, Leeman M. Prevalence of hypertension in the adult population of Belgium: report of a worksite study, Attention Hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002;16(1):47-52. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001293>
  43. Landsbergis PA, Diez-Roux AV, Fujishiro K, Baron S, Kaufman JD, Meyer JD, Koutsouras G, Shimbo D, Shrager S, Stukovsky KH, Szklo M. Job Strain, Occupational Category, Systolic Blood Pressure, and Hypertension Prevalence: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Occup Environ Med*. 2015;57(11):1178-84. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000533>
  44. Trudel X, Milot A, Gilbert-Ouimet M, Duchaine C, Guénette L, Daulens V, Brisson C. Effort-Reward Imbalance at Work and the Prevalence of Unsuccessfully Treated Hypertension Among White-Collar Workers. *Am J Epidemiol*. 2017;186(4):456-62. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx116>
  45. Kobayashi Y, Hirose T, Tada Y, Tsutsumi A, Kawakami N. Relationship between two job stress models and coronary risk factors among Japanese part-time female employees of a retail company. *J Occup Health*. 2005;47(3):201-10. <https://doi.org/10.1539/joh.47.201>
  46. Остроумова О.Д., Первичко Е.И., Зинченко Ю.П. «Гипертония на рабочем месте»: фокус на эмоционально-личностные особенности пациентов. *Системные гипертензии*. 2016;13(3):13-20 [Ostroumova OD, Pervichko EI, Zinchenko YuP. "Workplace hypertension": focus on emotional and personality traits in patients. *System Hypertension*. 2016;13(3):13-20 (In Russ.)].
  47. Schnall PL, Pieper C, Schwartz JE, Karasek RA, Schlüssel Y, Devereux RB, Ganau A, Alderman M, Warren K, Pickering TG. The relationship between 'job strain,' workplace diastolic blood pressure, and left ventricular mass index. Results of a case-control study. *JAMA*. 1990;263(14):1929-35. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03440140055031>
  48. Everson SA, Lynch JW, Chesney MA, Kaplan GA, Goldberg DE, Shadde SB, Cohen RD, Salonen R, Salonen JT. Interaction of workplace demands and cardiovascular reactivity in progression of carotid atherosclerosis: population based study. *BMJ*. 1997;314(7080):553-558. <https://doi.org/10.1136/bmj.314.7080.553>
  49. Bosma H, Marmot MG, Hemingway H, Nicholson AC, Brunner E, Stansfeld SA. Low job control and risk of coronary heart disease in Whitehall II (prospective cohort) study. *BMJ*. 1997;314(7080):558-65. <https://doi.org/10.1136/bmj.314.7080.558>
  50. Selander J, Bluhm G, Nilsson M, Hallqvist J, Theorell T, Willix P, Pershagen G. Joint effects of job strain and road-traffic and occupational noise on myocardial infarction. *Scand J Work Environ Health*. 2013;39(2):195-203. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3324>
  51. Fransson EI, Nyberg ST, Heikkilä K, Alfredsson L, Björner JB, Borritz M, Burr H, Dragano N, Geuskens GA, Goldberg M, Hamer M, Hoofman WE, Houtman IL, Joensuu M, Jokela M, Knutsson A, Koskenvuo M, Koskinen A, Kumari M, Leineweber C, Lunau T, Madsen IE, Hansson LL, Nielsen ML, Nordin M, Oksanen T, Pentti J, Pejtersen JH, Rugulies R, Salo P, Shipley MJ, Steptoe A, Suominen SB, Theorell T, Toppinen-Tanner S, Vahtera J, Virtanen M, Väänänen A, Westerholm PJ, Westerlund H, Zins M, Britton A, Brunner EJ, Singh-

- Manoux A, Batty GD, Kivimäki M. Job strain and the risk of stroke: an individual-participant data meta-analysis. *Stroke*. 2015;46(2):557-9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.008019>
52. Huang Y, Xu S, Hua J, Zhu D, Liu C, Hu Y, Liu T, Xu D. Association between job strain and risk of incident stroke: A meta-analysis. *Neurology*. 2015;85(19):1648-54. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002098>
53. Julius M, Harburg E, Cottington EM, Johnson EH. Anger-coping types, blood pressure, and all-cause mortality: a follow-up in Tecumseh, Michigan (1971–1983). *Am J Epidemiol*. 1986;124(2):220-33. <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114380>
54. Fan LB, Blumenthal JA, Hinderliter AL, Sherwood A. The effect of job strain on nighttime blood pressure dipping among men and women with high blood pressure. *Scand J Work Environ Health*. 2013;39(1):112-9. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3294>
55. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005;46:156-61. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000170138.56903.7a>
56. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007;370:1219-29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61538-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61538-4)
57. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit*. 2008;13:325-32. <https://doi.org/10.1097/MBP.0b013e32831054f5>
58. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009;23:645-53. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.9>
59. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertension*. 2002;20:2183-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00004872-200211000-00017>
60. Rainforth MV, Schneider RH, Nidich SI, Gaylord-King C, Salerno JW, Anderson JW. Stress reduction programs in patients with elevated blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep*. 2007;9(6):520-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-007-0094-3>
61. Ospina MB, Bond TK, Karkhanavich M, et al. Meditation Practices for Health: State of the Research. Agency for Healthcare Research and Quality; Rockville, MD: 2007. Evidence report/technology assessment no. 155
62. Nakao M, Yano E, Nomura S, Kuboki T. Blood pressure-lowering effects of biofeedback treatment in hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertens Res*. 2003;26(1):37-46. <https://doi.org/10.1291/hypres.26.37>
63. Лукина Ю.В, Марцевич С.Ю. Бисопролол – высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;6(1):103-7 [Lukina YuV, Martsevich SYu. The bisoprolol – a high selective beta-blocker according to evidence based medicine. *Rational Pharmacother Cardiol*. 2010;6(1):103-7 (In Russ.)].
64. Оганезова Л.Г. Бисопролол – оптимальный бета-адреноблокатор для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Русский медицинский журнал*. 2012;11:560-2 [Oganezova LG. Bisoprolol – optimal beta-blocker for the treatment of cardiovascular diseases. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2012;11:560-2 (In Russ.)].
65. Neurotic, stress-related and somatoform disorders. In: Johnstone E, Cunningham D, Lawrie S, McIntosh A, Sharpe M, eds. *Companion to psychiatric studies*, 8th edition. Churchill Livingstone, 2010:466. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3137-3.00017-6>
66. Gosse P, Roudaut R, Herrero G, Dallochio M. Beta-blockers vs. angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects on left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16(Suppl 5):S145-S150.
67. de Teresa E, González M, Camacho-Vázquez C, Tabuenca MJ. Effects of bisoprolol on left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1994 Dec;8(6):837-843.
68. Yang J, Liu Y, Fan X, Li Z, Cheng Y. A pathway and network review on beta-adrenoceptor signaling and beta blockers in cardiac remodeling. *Heart Fail Rev*. 2014;19(6):799-814. <https://doi.org/10.1007/s10741-013-9417-4>
69. Heineke J, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2006;7(8):589-600. <http://dx.doi.org/10.1038/nrml1983>
70. Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G, Mehert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986;8:S96-S99.
71. Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F, Poletti L, Lazzari P, Pasotti C, Corradi L. Beta-blocker effects on plasma lipids in antihypertensive therapy: importance of the duration of treatment and the lipid status before treatment. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16(Suppl 5):S76-S80.
72. Rosenfeld M. Lipid Digestion and Absorption, Fatty Acid Synthesis and Oxidation, Triglyceride Synthesis, Adipose Tissue Lipoprotein Metabolism, Cholesterol, Lipid Metabolism in Pregnancy and Lactation. Presented at Nutrition and Metabolism II, University of Washington, Seattle WA 2012.
73. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav*. 2007;91(4):449-58. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.04.011>
74. Epel ES, McEwen B, Seeman T, Matthews K, Castellazzo G, Brownell KD, Bell J, Ickovics JR. Stress and body shape: stress-induced cortisol secretion is consistently greater among women with central fat. *Psychosom Med*. 2000;62(5):623-32. <http://dx.doi.org/10.1097/00006842-200009000-00005>
75. Brindley DN, McCann BS, Niaura R, Stoney CM, Suarez EC. Stress and lipoprotein metabolism: modulators and mechanisms. *Metabolism*. 1993;42(9 Suppl 1):3-15. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(93\)90255-M](https://doi.org/10.1016/0026-0495(93)90255-M)
76. Niaura R, Stoney CM, Herbert PN. Lipids in psychological research: the last decade. *Biol Psychol*. Netherlands, 1992:1-43.
77. Taskinen MR, Nikkilä EA, Pelkonen R, Sane T. Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and very low density lipoprotein triglyceride turnover in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(3):619-26. <https://doi.org/10.1210/jcem-57-3-619>

Поступила 10.07.2018