

Аденозиндифосфат-индуцированная агрегация тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца с коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами

С.Н. Козлова*, А.В. Голубев**, Ю.С. Крылова*, И.Ю. Ефимова**, Е.В. Шляхто*, Н.Г. Незнанов**, М.И. Кадинская**

*ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург, Россия

**Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Козлова С.Н. — к.м.н., старший научный сотрудник; Голубев А.В. — ассистент кафедры психиатрии и наркологии СПбГМУ им. И.П. Павлова; Крылова Ю.С. — врач-кардиолог научно-исследовательской лаборатории сердечной недостаточности ФЦСКиЭ им. Алмазова; Ефимова И.Ю. — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической гемостазиологии СПбГМУ им. Павлова; Шляхто Е.В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, директор ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова; Незнанов Н.Г. — д.м.н., профессор, директор НИИ психиатрии им. Бехтерева; Кадинская М.И. — к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики СПбГМУ им. И.П. Павлова.

Контактная информация: 197341 Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2, ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова». Факс: 346–39–40. E-mail: senpolia58@yandex.ru (Козлова Светлана Николаевна).

Резюме

Целью исследования явилось изучение аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с тревогой и депрессией. Установлено, что степень и время агрегации тромбоцитов у лиц с ИБС в сочетании с тревогой и/или депрессией были меньше, чем у больных ИБС без расстройств настроения. Достоверно ниже было время агрегации в случае использования АДФ в концентрации 1,25 и 2,5 мкМ. Степень агрегации была достоверно ниже в случае концентрации АДФ 1,25 мкМ. Полученные результаты не поддерживают гипотезу о повышенном тромбообразовании у больных ИБС с тревожно-депрессивными расстройствами.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, депрессия, тревога, агрегация тромбоцитов.

Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation in patients with coronary artery disease and concomitant anxiety and depression

S.N. Kozlova, A.V. Golubev, U.S. Krylova, I.Yu. Efimova, E.V. Shlyakhto, N.G. Neznanov, M.I. Kadinskaya

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia
Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia

Corresponding author: 197341 Russia, St Petersburg, 2 Akkuratova st., Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre. Fax: 346–39–40. E-mail: senpolia58@yandex.ru (Kozlova Svetlana, candidate of medicine, senior scientist at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

We studied the changes in adenosine diphosphate (ADP)-induced platelet aggregation in patients with coronary artery disease (CAD) and concomitant anxiety and depression. We found a significant reduction of platelet aggregation response (time of aggregation at ADP concentration 1,25 and 2,5 μ M, maximum percentages of aggregation at ADP concentration 1,25 μ M) in plasma of patients with CAD and concomitant anxiety and depression as compared with patients with CAD without anxiety and depression. Our results do not support hypothesis of an increased thrombosis in patients with CAD and anxiety and depression.

Key words: coronary artery disease, depression, anxiety, platelet aggregation.

Статья поступила в редакцию: 31.03.09. и принята к печати: 20.04.09.

Введение

Сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и аффективных расстройств тревожно-депрессивного спектра встречается все чаще и повышает летальность таких пациентов в 2–4 раза [1]. В настоящее время до конца

не ясно, что лежит в основе этого феномена. В качестве одной из возможных причин, обсуждаемых в литературе, рассматривается повышенное тромбообразование у больных с депрессией [2]. Большая депрессия ассоциируется с дисфункцией серотонинэргической нейротрансмиссии,

при этом серотонин и серотониновые или гидрокситриптаминовые (5HT) рецепторы вовлечены в биологическую базу депрессивных нарушений [3–4]. В ряде работ было показано, что серотонин способствует пролиферации эндотелиоцитов опосредованно, возможно, через (5–HT)_{2A} рецепторы [5] и с участием этих же рецепторов может вызывать вазоконстрикцию [6]. В результате сходства физиологических свойств (5–HT)_{2A} рецепторов тромбоцитов и серотонинэргических нейронов тромбоциты являются периферической моделью нейрональных синапсов мозга [7]. В то же время изменения в (5–HT)_{2A} рецепторном аппарате могут инициировать атерогенные и протромботические механизмы на периферии [8]. Для оценки тромбообразования широко используется изучение спонтанной и индуцированной тромбоцитарной агрегации. Такие исследования проводились у больных с депрессивными расстройствами [9–10]. Однако практически нет работ о функциональной активности тромбоцитов у пациентов, страдающих ИБС и тревожно-депрессивными нарушениями одновременно. Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение показателей аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ИБС в сочетании с аффективными расстройствами тревожно-депрессивного спектра.

Материалы и методы

Было обследовано 70 больных (50 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 38 до 76 лет (средний возраст составил $61,6 \pm 8,4$ года), страдающих стабильными формами ИБС: стенокардией напряжения различных функциональных классов и постинфарктным кардиосклерозом. Все больные тестировались с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии [11]. На основании этих результатов ряду больных проводилось психопатологическое обследование с участием психиатра, с использованием шкал тревоги и депрессии Гамильтона [12–13].

В исследование не включались больные с нестабильной стенокардией, сердечной недостаточностью II–IV функционального класса, с гипертонической болезнью злокачественного течения, гемодинамически значимыми пороками сердца, сахарным диабетом, системными и онкологическими заболеваниями, острым нарушением мозгового кровообращения и черепно-мозговыми травмами в анамнезе, инфарктом миокарда, перенесенным менее чем за 6 месяцев до включения в исследование, а также лица, страдающие алкоголизмом. Кроме этого, в исследование не включались лица, принимающие антикоагулянты. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Забор крови проводился натощак, между 9 и 10 часами утра. В течение 3 дней, предшествовавших исследованию, больные не принимали дезагреганты. АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов оценивалась на агрегометре AP 2110 (Беларусь) методом светорассеивания по принципу Борна [14]. В качестве индуктора использовали АДФ в концентрациях 0,625 мкМ, 1,25 мкМ, 2,5 мкМ и 5 мкМ. Оценивались время и степень агрегации.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета SPSS 14.0. Данные представлены в виде среднего значения величины со среднеквадратичной ошибкой среднего. Достоверность различий оценивалась с помощью тестов Уилкоксона и Манна-Уитни.

Результаты

На основании данных психопатологического обследования все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 40 больных с ИБС и с клинически значимыми тревожно-депрессивными нарушениями, вторую (группу контроля) — 30 пациентов с ИБС без аффективных расстройств. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

По основным клиническим характеристикам у больных разных групп достоверных статистических различий выявлено не было.

Результаты исследования представлены в табл. 2. Анализ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов показал, что при воздействии АДФ во всех использованных концентрациях в группе пациентов ИБС с тревожно-депрессивными расстройствами степень и время агрегации тромбоцитов были меньше, чем в группе контроля. При этом в случае концентрации индуктора 1,25 и 2,5 мкМ достоверно ниже было время агрегации ($p < 0,05$), а в случае концентрации 1,25 мкМ достоверно ниже была и степень агрегации ($p < 0,05$).

Обсуждение

Полученные нами данные не поддерживают гипотезу о том, что больные с ИБС, страдающие тревожно-депрессивными расстройствами, имеют большую склонность к тромбообразованию, чем пациенты ИБС, не имеющие нарушений настроения. Результаты проведенного исследования показали, что степень и время агрегации тромбоцитов у лиц с ИБС в сочетании с тревожно-депрессивными нарушениями были меньше, чем у больных ИБС без расстройств настроения. И если уменьшение времени агрегации у больных в основной обследуемой группе соотносится с исследуемой гипотезой, то уменьшение более важного показателя — степени агрегации — противоречит этому постулату.

При обзоре литературы по этому вопросу обращает на себя внимание противоречивость результатов, полученных различными исследователями. Так, по данным обзора R. von Kanel (2004), изучившим 11 исследований с 1983 по 2003 годы, в 9 из этих работ тромбоцитарная агрегация с АДФ в качестве индуктора была снижена или не изменена [15]. Существует точка зрения, что данный метод недостаточно точно оценивает изменения функциональной активности тромбоцитов у этой группы больных. Предполагалось, что с введением техники проточной цитометрии можно будет более полно тестировать развивающиеся изменения. Однако далеко не во всех исследованиях с использованием проточной цитометрии результаты свидетельствовали в пользу повышения показателей агрегации у больных с депрессией [15].

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Параметры	ИБС + тревога/депрессия N = 40	ИБС (контроль) N = 30
Пол (мужчины)	30 (75 %)	20 (66,6 %)
Возраст, лет	58,8 ± 1,9	63 ± 1,67
Курение	8 (20 %)	6 (20 %)
Функциональный класс стенокардии	1,9 ± 0,21	1,1 ± 0,18
Инфаркт миокарда в прошлом	18 (45 %)	10 (33,3 %)
Длительность ИБС, лет	10,7 ± 2,06	11,5 ± 1,38
Гипертоническая болезнь	14 (35 %)	11 (36,6 %)
Гиперхолестеринемия	17 (42,5 %)	6 (20 %)
Статины	18 (45 %)	6 (20 %)
β-блокаторы	21 (52,5 %)	11 (36,6 %)
Ингибиторы АПФ	22 (55 %)	9 (30 %)
Нитраты	18 (45 %)	6 (20 %)

Примечания: ИБС — ишемическая болезнь сердца; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

ПОКАЗАТЕЛИ АДЕНОЗИНДИФОСФАТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ И ГРУППЫ КОНТРОЛЯ

Концентрация АДФ, мкМ	Степень агрегации, %			Время агрегации, минуты		
	ИБС + Т/Д	ИБС	p	ИБС + Т/Д	ИБС	p
0,625	21,6 ± 4,57	40,02 ± 13,6	0,2	1,13 ± 0,32	4,38 ± 1,87	0,3
1,25	42,36 ± 5,15	62,47 ± 9,6	0,05	2,76 ± 0,48	5,36 ± 1,05	0,03
2,5	61,18 ± 4,71	70,65 ± 3,77	0,2	4,56 ± 0,48	6,14 ± 0,61	0,05
5	74,52 ± 4,47	77,4 ± 6,41	0,7	6,79 ± 0,59	7,15 ± 0,88	0,7

Примечания: АДФ — аденозиндифосфат; ИБС — ишемическая болезнь сердца; Т/Д — тревожно-депрессивное расстройство; p — уровень значимости, различия между группами значимы при p < 0,05.

С чем может быть связано снижение степени агрегации тромбоцитов у лиц с тревожно-депрессивными нарушениями? В исследовании D.F. Nugent (1995) в качестве индуктора тромбоцитарной агрегации также использовали АДФ в разных концентрациях. Результаты показали, что в группе больных с депрессией показатели агрегации были достоверно ниже, чем в группе здоровых лиц. Автор предположил существование в сыворотке депрессивных пациентов какого-то ингибирующего фактора, тормозящего агрегацию на уровне активации протеиновой киназы C [16]. В качестве такого агента рассматривался α₁-ацид-гликопротеин — острофазовый белок, который ингибирует агрегацию, индуцированную АДФ [17]. Это предположение имеет право на существование, поскольку хорошо известна цитокиновая или воспалительная теория депрессии, и в ряде исследований было показано преобладание провоспалительных цитокинов у больных с депрессивными нарушениями [18].

Существуют и другие предположения. Обсуждается возможное влияние на агрегацию уровня липопротеинов. В частности, есть работы, в которых выявлено, что липопротеины низкой плотности в физиологической концентрации усиливают серотонин-индуцированную агрегацию у человека [19]. Некоторые авторы сообщают об уменьшении АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне лечения статинами [20], а также, возможно, и другими препаратами, такими как β-блокаторы [21]. В нашем исследовании уровень липидов у пациентов был различным и большинство пациентов получали вышеуказанные препараты.

Также возможным фактором, влияющим на агрегацию, может выступать изменяющийся уровень серотонина тромбоцитов. Еще в 1989 г. M. Sarrías выдвинул гипотезу о том, что снижение серотонина плазмы, а, значит, и изменение серотонина тромбоцитов у здоровых лиц весной и осенью может быть признаком предрасположенности к депрессии в это время года [22].

Уровень серотонина в свою очередь может быть связан с особенностями функционирования (5HT)_{2A} рецепторов тромбоцитов. Ряд авторов полагает, что 5HT_{2A} рецепторы тромбоцитов у больных депрессией функционально субнормальны в активной фазе болезни [23], и этим также можно объяснить снижение агрегационной способности тромбоцитов у больных с ИБС и аффективными расстройствами.

Наконец, до конца не ясно, каким образом коморбидная тревога влияет на показатели индуцированной агрегации у больных с депрессией. Известно, что тревожные и депрессивные расстройства часто сочетаются, и провести грань между этими нозологическими формами не всегда возможно. В нашем исследовании у большинства больных также наблюдались как тревожные, так и депрессивные нарушения.

Таким образом, при сравнении показателей АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ИБС в зависимости от наличия или отсутствия аффективных нарушений тревожно-депрессивного спектра были получены результаты, не ассоциирующиеся с повышенным тромбообразованием у больных с коморбидной патологией. Уменьшение степени агрегации у лиц с

ИБС, страдающих тревогой и/или депрессией, является интересным феноменом, который требует дальнейших исследований в этой области.

Литература

1. Barefoot J.C., Helms M.J., Mark D.B. et al. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* — 1996. — Vol. 78, № 6. — P. 613–617.
2. Nemeroff C.B., Musselman D.L. Are platelets the link between depression and ischemic heart disease? // *Am. Heart J.* — 2000. — Vol. 140, № 4. — P. 57–62.
3. Stahl S. 5HT_{1A} receptors and pharmacotherapy. Is serotonin receptor down-regulation linked to the mechanism of action of antidepressant drugs? // *Psychopharmacol. Bull.* — 1994. — Vol. 30. — P. 39–43.
4. Mann J.J. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior // *Neuropsychopharmacology.* — 1999. — Vol. 21. — P. S99–S105.
5. Pakala R., Willerson J.T., Benedict C.R. Mitogenic effect of serotonin on vascular endothelial cells // *Circulation.* — 1994. — Vol. 90. — P. 1919–1926.
6. Nilsson T., Longmore J., Shaw D. et al. Characterisation of 5HT receptors in human coronary arteries by molecular and pharmacological techniques // *Eur. J. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 372. — P. 49–56.
7. Plein H., Berk M. The platelet as a peripheral marker in psychiatric illness // *Human Psychopharmacol.* — 2001. — Vol. 16. — P. 229–236.
8. Willerson J.T. Serotonin and thrombotic complications // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1991. — Vol. 17 (suppl.). — P. 13–20.
9. Maes M., Van der Planken M., Van Gastel A., Desnyder R. Blood coagulation and platelet aggregation in major depression // *J. Affect. Disord.* — 1996. — Vol. 40. — P. 35–40.
10. Gomes-Gil E., Gasto C., Diaz-Ricart M. et al. Platelet 5-HT_{2A} receptor-mediated induction of aggregation is not altered in major depression // *Hum. Psychopharmacol.* — 2002. — Vol. 17. — P. 419–424.
11. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1983. — Vol. 67. — P. 361–370.
12. Hamilton M. Hamilton anxiety scale. In: Gue W. ed. *ECDEU Assessment manual for psychopharmacology* / Rev. Ed. Washington DC: US Department of Health, Education and Welfare, 1976. — P. 193–198.
13. Hamilton M. A rating for depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* — 1960. — Vol. 23. — P. 56–61.
14. Born G.V.R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // *Nature.* — 1962. — Vol. 194. — P. 927–929.
15. von Kanel R. Platelet hyperactivity in clinical depression and beneficial effect of antidepressant drug treatment: how strong is the evidence? // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2004. — Vol. 110. — P. 163–177.
16. Nugent D.F., Dinan T.G., Leonard B.E. Further characterization of the inhibition of platelet aggregation by a plasma factor(s) in unmedicated unipolar depressed // *J. Affect. Disord.* — 1995. — Vol. 33. — P. 227–231.
17. Healy D., Calvin J., Whitehouse A.M. et al. Alpha-1-acid glycoprotein in major depression and eating disorders // *J. Affect. Disord.* — 1991. — Vol. 22. — P. 13–20.
18. Maes M., Smith R., Scharpe S. The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression // *Psychoneuroendocrinology.* — 1995. — Vol. 30. — P. 111–116.
19. Fetkova N., Fedlesova V., Dzurik R. Low-density lipoprotein amplifies the platelet response to serotonin in human plasma // *J. Hypertens. Suppl.* — 1989. — Vol. 7, № 6. — P. S164–165.
20. Rosenson R.S., Tanquev C.C. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction // *JAMA.* — 1998. — Vol. 279, № 20. — P. 1659–1661.
21. Mehta J., Mehta P. Effects of propranolol therapy on platelet release and prostaglandin generation in patients with coronary heart disease // *Circulation.* — 1982. — Vol. 66. — P. 1294–1299.
22. Sarrias M.J., Artigas F., Martinez E. et al. Seasonal changes of plasma serotonin and related parameters: correlation with environmental measures // *Biol. Psychiatry.* — 1998. — Vol. 26. — P. 695–706.
23. McAdams C., Leonard B.E. Changes in platelet aggregatory responses to collagen and 5-hydroxytryptamine in depressed, schizophrenic and manic patients // *Internat. Clin. Psychopharm.* — 1992. — Vol. 7. — P. 81–85.