

Гипертоническая болезнь: нарушения психонейрогуморальных взаимоотношений и способы их коррекции

С.С. Бунова

ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», кафедра факультетской терапии, Омск, Россия

Бунова С.С. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО г. «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Контактная информация: ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Лечебное управление, каб. 220, ул. Ленина, д. 12, 644099 г. Омск, Россия. Тел./факс: (3812) 23-45-03. E-mail: ssbunova@mail.ru (Бунова Светлана Сергеевна).

Резюме

Проведено изучение психоэмоционального статуса и нейрогуморального профиля больных гипертонической болезнью (ГБ) и их взаимосвязи. Установлено, что психоэмоциональная дисфункция присутствует у 67,8 % больных ГБ. Характер этих нарушений позволяет выделить два основных варианта: первый — с высоким уровнем агрессивности (28,7 %); второй — с высоким уровнем ситуативной и личностной тревожности и враждебности (39,1 %). Нарушения психонейрогуморальных взаимоотношений у пациентов с ГБ ранжируются на три варианта, имеющие гендерные особенности и клинические характеристики: тревожно-метаболический вариант; тревожно-адренергический вариант; агрессивно-метаболический вариант. Применение дифференцированного терапевтического и психотерапевтического подхода у пациентов с ГБ с учетом выделенных вариантов психонейрогуморальной дисфункции способствует улучшению качества жизни пациентов, нормализации гормонального фона и восстановлению психоэмоционального равновесия.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, психоэмоциональный статус, нейрогуморальный профиль.

Arterial hypertension: Psychoneurohumoral disbalance and methods of its correction

S.S. Bunova

Omsk State Medical Academy, Department of internal medicine, Omsk, Russia

Corresponding author: Omsk State Medical Academy, Department of Internal Medicine, 12 Lenin st., 644099 Omsk, Russia. Phone/fax: (3812) 23-45-03. E-mail: ssbunova@mail.ru (Bunova Svetlana, associate professor at the Department of Internal Medicine of Omsk State Medical Academy).

Abstract

Psychoemotional status, neurohumoral profile and their interrelations were studied in patients with arterial hypertension. Psychoemotional dysfunction was found in 67,8 %. All patients with arterial hypertension were divided into 2 groups according to psychoemotional status imbalance: 1st group included patients with high aggressiveness (28,7 %); 2nd group — patients with high situational and personal anxiety and high hostility (39,1 %). There can be distinguished three types of psychoneurohumoral imbalance depending on gender and clinical characteristics: anxiety-metabolic, anxiety-adrenergic and aggressive-metabolic. Differential therapeutic and psychotherapeutic approach regarding the type of psychoneurohumoral disorder improves quality of life, normalizes hormonal status and psychoemotional balance in hypertensive patients.

Key words: arterial hypertension, psychoemotional status, neurohumoral profile.

Статья поступила в редакцию: 05.02.09. и принята к печати: 30.03.09.

Введение

В многофакторном патогенезе гипертонической болезни (ГБ) значимая роль отводится психологическому перенапряжению, вызывающему дисбаланс в работе вегетативной нервной системы и способствующему стабильному повышению артериального давления [1]. Важным фактом в формировании ГБ является не только стресс, но и изменения в эмоциональном статусе, зависящие от характера и соотношения различных эмоций

и проявляющиеся развитием тревожных расстройств и депрессии [2–3]. Проведенные исследования показывают, что в процессе формирования и поддержания ГБ и нарушений психоэмоционального статуса важную роль играет изменение функционирования симпатоадреналовой системы [4–5]. Однако активация симпатической нервной системы (СНС) возможна и через другие патогенетические механизмы. В работах, посвященных проблеме ожирения [6], сообщается о том, что ожирение

у человека сопровождается усилением работы СНС. Данный феномен отчасти объясняется развитием у больных гиперлептинемии, играющей доказанную негативную роль в формировании и течении ожирения и ГБ [6]. Обнаружено, что у лиц, страдающих ожирением, при гиперлептинемии примерно в два раза повышается выделение норадреналина в ткани почки, тогда как активность СНС в ткани сердца снижена [7]. Возможно, активация СНС в ткани почек представляет собой патофизиологический механизм, ведущий к развитию гипертензии, связанной с ожирением, то есть гипертензия имеет и нейрогенный компонент [8].

Проведение дальнейших комплексных исследований нейрогуморального профиля и психоэмоционального статуса больных ГБ, определение их взаимосвязи с учетом дополнительного влияния избыточной массы тела и ожирения позволит определить ведущий механизм формирования и поддержания ГБ и, как следствие, индивидуализировать терапию.

Цель исследования — на основании изучения взаимосвязи показателей психоэмоционального статуса и нейрогуморального профиля у больных ГБ разработать рекомендации по терапевтическому ведению больных с учетом индивидуальных особенностей клинических проявлений психонейрогуморальной дисфункции.

Материалы и методы

Методом «лотерейной» рандомизации в исследование включено 250 больных с ГБ от 30 до 60 лет из генеральной совокупности (выборка пациентов, соответствующих критериям включения и госпитализированных в городской клинический кардиологический диспансер г. Омска и в Омскую областную клиническую больницу с 2005 по 2007 год, общее количество 2027 человек). Диагноз ГБ был поставлен на предшествующих этапах амбулаторного и стационарного обследования согласно критериям Всемирной организации здравоохранения и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Критериями включения были: наличие ГБ I–II стадий, группы риска 1–3; отсутствие психической патологии; возраст от 30 до 60 лет; подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: наличие симптоматической артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и клинически выраженного и/или инструментально доказанного атеросклеротического поражения сосудов; наличие ГБ III стадии, группы риска 4; прием бета-адреноблокаторов, симпатолитиков и любых препаратов психотропного действия; наличие сахарного диабета, сопутствующих психических расстройств, заболеваний эндокринной системы.

Клиническое обследование пациентов проводили в условиях специализированного стационара — отделения артериальной гипертензии городского клинического кардиологического диспансера г. Омска. Помимо оценки жалоб и анамнестических данных, всем пациентам были проведены лабораторные исследования, проведенные в соответствии с рекомендациями, разработанными экспертами ВНОК. Всем испытуемым проводилось мони-

торирование артериального давления, измерение роста, массы тела, расчет индекса массы тела (ИМТ) (по Кетле) и отношения окружности талии к окружности бедер.

Определение уровней лептина, инсулина, серотонина, растворимого рецептора лептина проводилось с использованием стандартных коммерческих тест-систем (Diagnostics Biochem Canada Inc., B-Bridge International, Inc.) для проведения иммуноферментного анализа.

Для оценки активности симпатoadреналовой системы всем пациентам определяли уровень бета-адренореактивности организма методом регистрации изменения осморезистентности эритроцитов под влиянием бета-адреноблокаторов [4]. Биохимический метод оценки адренореактивности организма по величине β -адренорецепции мембран эритроцитов (β -АРМ) основан на изменении функционального состояния β -АРМ в ответ на воздействие адреноактивного вещества. Показатель β -АРМ зависит от количества активных адренорецепторов на мембране эритроцитов. Нижней границей физиологической нормы β -АРМ следует считать 2 усл. ед., а верхней — 20 усл. ед.

Исследование качества жизни (КЖ) в динамике проводилось с использованием русифицированной версии опросника SF36 и ВОЗКЖ–100. При оценке КЖ на фоне медикаментозной терапии использовался опросник SF36, определяющий КЖ по 8 шкалам и прошедший валидацию в Межнациональном центре изучения КЖ [9]. С целью оценки эффективности проводимого психотерапевтического лечения использовался опросник ВОЗКЖ–100 — измерительный инструмент для оценки КЖ, разработанный ВОЗ (WHOQOL Group, 1993). Выбор именно этого опросника основан на данных литературы [10], которые демонстрируют его универсальность [11].

Психологическое тестирование и интерпретация полученных данных проведена совместно с сотрудниками кафедры психологии (зав. кафедрой к. п. н. Н.Н. Карловская, заочный аспирант кафедры А.М. Винжегина) факультета психологии Омского государственного университета им. Ф.М. Достоевского и заведующей отделением дневного стационара Государственного учреждения здравоохранения Омской области Омской областной клинической больницы, психотерапевта Е.А. Дударевой. Психоэмоциональные особенности больных ГБ были исследованы с помощью ряда тестовых методик. Для изучения тревожности использовалась методика определения уровня ситуативной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга (адаптирована Ю.Л. Ханиным) и госпитальная шкала тревоги и депрессии (по Zigmond A., Snaith R.). Для выявления депрессии использовалась шкала депрессии Цунга (тест адаптирован в НИИ им. Бехтерева Г.И. Балашовой) и госпитальная шкала тревоги и депрессии (по Zigmond A., Snaith R.). Для исследования агрессивности и враждебности использовалась методика диагностики состояния агрессии (опросник А. Баса, А. Дарки). Для определения уровня алекситимии использовалась Торонтская шкала алекситимии.

С целью выбора корректного критерия для проведения статистической обработки данных первоначально проведена проверка характера распределения данных

по статистическому критерию Шапиро-Уилка. При нормальном распределении использовались параметрические методы проверки статистических гипотез, в случае характера распределения, отличного от нормального, использовались непараметрические методы проверки статистических гипотез. В процессе статистической обработки данных применены методы описательной статистики, графического анализа данных, для сравнения двух независимых групп — критерий Манна-Уитни (z), трех независимых групп — критерий Краскела-Уоллиса (H), для сравнения двух связанных групп — критерий Вилкоксона (Z). Причинно-следственные связи определялись в ходе корреляционного анализа Спирмена (r_s), моделирования методом регрессионного анализа (R^2 , r), канонического анализа (Canonical R). В целях разбиения множества объектов и признаков на однородные группы (классы) была проведена многомерная классификация по методу кластерного анализа. С целью редукции данных и определения структуры взаимосвязей между переменными был проведен факторный анализ. Расчеты и графический анализ данных проводились на базе пакетов прикладных программ Biostatistics (Version 4.03 by Stenton Glantz, русифицированная версия), Microsoft Excel, STATISTICA 6.0 (русифицированная версия). Полученные данные представлены в виде $M \pm s$, где M — среднее значение, s — стандартное отклонение (при нормальном распределении), или с указанием медианы и верхнего и нижнего квартиля (при распределении, отличном от нормального). Значимость результатов выражалась в виде $p = 0, \dots$. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование проведено в три этапа: I — изучение особенностей психоэмоционального статуса и нейрогуморального профиля; II — изучение психонейрогуморальных взаимоотношений у пациентов с ГБ и обоснование вариантов нарушений данных взаимоотношений; III — обоснование дифференцированного терапевтического и психотерапевтического подхода к ведению больных ГБ с учетом дисбаланса психонейрогуморальных взаимоотношений.

В исследование включено 250 пациентов с ГБ I–II стадий, 1–3 групп риска; среди них 93 мужчины (37,2 %), 157 женщин (62,8 %), в возрасте от 30 до 60 лет, средний возраст составил $47,7 \pm 7,4$ года. Средняя длительность заболевания составила $11,1 \pm 9,4$ года. Участники исследования были разделены на 3 группы: 1 группу со-

ставили 70 пациентов с ГБ и нормальным весом ($18,5 \leq \text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$); во 2 группу вошли 77 пациентов с ГБ и избыточным весом ($25 \leq \text{ИМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$); в 3 группу включены 103 больных ГБ в сочетании с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$). Характеристика по группам представлена в табл. 1.

I этап:

изучение особенностей психоэмоционального статуса и нейрогуморального профиля

Характеристика психоэмоционального статуса больных ГБ

При психологическом тестировании больных ГБ выявлено, что у данной категории пациентов имеется дисфункция психоэмоционального статуса, проявляющаяся повышением уровней ситуативной и личностной тревожности, алекситимии, аутоагрессии и депрессии (средние значения по депрессии в группе больных ГБ выше, чем показатели допустимых значений, но не достигают уровня истинной депрессии). Полученные результаты наглядно демонстрируют, что уровень враждебности пациентов с ГБ превышает уровень агрессивности. Таким образом, пациент с ГБ гораздо чаще и сильнее испытывает агрессивные чувства по отношению к другим людям и к ситуациям, а также чаще воспринимает и оценивает события и окружающих как конфликтные, чем проявляет это на поведенческом уровне. Эта характеристика указывает на такую личностную особенность больных ГБ, как стремление к подавлению агрессивных тенденций и поведенческого компонента агрессии, что дополнительно подтверждается высоким уровнем аутоагрессии. У пациентов с ГБ выявлены тенденции к самокритике и обвинению себя во многих ситуациях; склонность часто испытывать чувство вины, угрызения совести, чувство стыда; восприятие многих своих поступков как «неправильных», «неудачных» и т.д. Выраженность в структуре агрессии аутоагрессии, несомненно, является фактором поддержания психического напряжения за счет длительного фиксированного переживания эмоций отрицательного характера, обусловленного избыточно критичным отношением к себе.

Следующим этапом работы с материалами психологического тестирования был поиск закономерностей группирования пациентов с ГБ в отдельные локальные подмножества, кластеры или классы. Для реализации данной задачи мы провели кластерный анализ. Были

Таблица 1

ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ($M \pm S$)

Данные	1 группа — пациенты с ГБ и нормальным весом ($n = 70$)	2 группа — пациенты с ГБ и избыточным весом ($n = 77$)	3 группа — пациенты с ГБ в сочетании с ожирением ($n = 103$)
Возраст, лет	$48,1 \pm 5,2$	$47,4 \pm 8,5$	$48,1 \pm 7,3$
Длительность заболевания, лет	$9,4 \pm 6,2$	$10,1 \pm 8,6$	$12,7 \pm 9,4$
ИМТ, кг/м^2	$23,9 \pm 0,6$	$27,9 \pm 1,5$	$34,4 \pm 4,1$

Примечания: ГБ — гипертоническая болезнь; ИМТ — индекс массы тела.

получены статистически достоверные данные, позволяющие разделить всех пациентов с ГБ на 3 класса:

1) в 1-й класс вошли пациенты с высоким уровнем агрессивности (28,7 % от всех испытуемых), преимущественно мужчины (71 %);

2) 2-й класс составили больные ГБ, преимущественно женщины (91 %), с высоким уровнем тревожности, как личностной, так и ситуативной, и высоким уровнем враждебности (39,1 % от числа всех испытуемых);

3) в 3 класс отнесены испытуемые без изменений эмоционального профиля, данная группа составила 32,2 % от всех испытуемых с равным соотношением мужчин и женщин.

Полученные результаты доказывают, что дисфункция психоэмоционального статуса у пациентов с ГБ встречается 67,8 % случаев, а 32,2 % пациентов с ГБ не имеют значимых изменений эмоционального профиля. Очевидно, что у этой группы больных ГБ ключевую роль в формировании и поддержании ГБ играют исключительно соматические факторы. Таким образом, 1/3 пациентов с ГБ по результатам нашего исследования нуждается в проведении стандартных терапевтических мероприятий без учета их психоэмоционального статуса. В то же время 67,8 % больных ГБ требуется проведение коррекции имеющейся психоэмоциональной дисфункции с привлечением опытных психотерапевтов, психологов и/или дополнительным назначением психофармакологических препаратов анксиолитического действия с обязательным предварительным определением психоэмоционального статуса; высокий уровень тревожности по результатам нашего исследования обнаруживается у 39,1 % больных ГБ.

Характеристика нейрогуморального профиля

С целью изучения нейрогуморального профиля больных ГБ и определения закономерностей его изменения с учетом массы тела проведено исследование уровней лептина, растворимого рецептора лептина, инсулина, серотонина сыворотки крови и определение уровня адренореактивности организма. Полученные результаты представлены в табл. 2.

В процессе поиска различий полученных данных с учетом ИМТ был проведен дисперсионный анализ (его разновидность — критерий Краскела-Уоллиса), в ходе которого были получены статистически значимые результаты. Установлено, что изменение нейрогуморального профиля у больных ГБ ассоциировано с увеличением

массы тела и характеризуется повышением уровней инсулина ($H = 9,6$, $p = 0,0082$), лептина ($H = 12,1$, $p = 0,0024$), адренореактивности организма ($H = 8,8$, $p = 0,0122$) с одновременным снижением уровня серотонина ($H = 6,7$, $p = 0,0339$). Полученные данные объективно свидетельствуют о негативном влиянии избыточной массы тела и ожирения на нейрогуморальный профиль.

При корреляционном анализе взаимосвязей между индексом массы тела и показателями нейрогуморального профиля, а также между самими гормонами установлены следующие закономерности: ИМТ и инсулин ($r_s = 0,4$; $p = 0,003258$), ИМТ и лептин ($r_s = 0,4$; $p = 0,001285$), ИМТ и серотонин ($r_s = -0,3$; $p = 0,025397$), инсулин и лептин ($r_s = 0,4$; $p = 0,005899$), лептин и растворимый рецептор лептина ($r_s = -0,3$; $p = 0,011524$).

При корреляционном анализе взаимосвязей между показателями нейрогуморального профиля у больных ГБ с учетом массы тела (1 группа, включающая пациентов с нормальным весом ($18,5 \leq \text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$); 2 группа пациентов с избыточным весом ($25 \leq \text{ИМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$); 3 группа пациентов с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$)) выявлено следующее:

1. в 1-й группе (с нормальным весом) взаимосвязей между показателями нейрогуморального профиля не обнаружено;

2. во 2-й группе (с избыточным весом) выявлена взаимосвязь уровня адренореактивности организма и лептина ($r_s = 0,8$; $p = 0,007225$);

3. в 3-й группе (с ожирением) обнаружена статистически значимая взаимосвязь между уровнем адренореактивности и растворимым рецептором лептина ($r_s = 0,5$; $p = 0,012490$); между уровнем инсулина и уровнем лептина ($r_s = 0,7$; $p = 0,004872$).

Для выявления различий нейрогуморального профиля в трех классах, выделенных по характеристикам психоэмоционального статуса, проведен сравнительный анализ полученных данных с использованием критерия Краскела-Уоллиса. В результате анализа установлено, что статистически значимо различаются только уровни лептина, по остальным параметрам различия не значимы. Кроме того, отмечено, что различия в 1 классе (с высоким уровнем агрессивности) и в 3 классе (без патологических изменений) по уровню лептина не значимы, а при сравнении вышеуказанных групп со 2 классом (с высоким уровнем тревожности и враждебности) различия статистически значимы. Уровень лептина сыворотки крови имеет наибольшее значение именно во 2 классе и

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
С УЧЕТОМ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА ($M \pm s$)

Данные	1 группа — пациенты с ГБ и нормальным весом ($n = 70$)	2 группа — пациенты с ГБ и избыточным весом ($n = 77$)	3 группа — пациенты с ГБ в сочета- нии с ожирением ($n = 103$)
Лептин, нг/мл	$16,9 \pm 15,3$	$15,1 \pm 12,5$	$56,4 \pm 41,2$
Растворимый рецептор лептина, нг/мл	$25,5 \pm 11,8$	$24,3 \pm 12,4$	$32,5 \pm 28,4$
Инсулин, мМЕ/л	$9,1 \pm 6,2$	$9,9 \pm 3,1$	$15,4 \pm 8,5$
Адренореактивность, усл. ед.	$19,7 \pm 11,2$	$14,2 \pm 10,8$	$25,8 \pm 14,4$
Серотонин, нг/мл	$283,5 \pm 107,3$	$277,5 \pm 106,9$	$198,7 \pm 109,7$

составляет $69,7 \pm 43,9$ нг/мл в отличие от 1 и 3 класса, где уровень лептина составил $42,9 \pm 30,7$ нг/мл и $47,0 \pm 39,2$ нг/мл соответственно. Полученные данные объясняются тем фактом, что во 2 классе 91,2 % составляют женщины, а показатели уровня лептина у них выше, чем у мужчин.

В результате проведенного исследования нейрогуморального профиля у большинства пациентов с ГБ выявлено увеличение уровней адренореактивности организма (52,2 %) и серотонина (56,8 %). Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных ГБ имеется гиперактивность СНС и серотониновой системы, что может свидетельствовать об их совместном влиянии на процессы формирования и поддержания повышенного артериального давления. Зарегистрированная гиперсимпатикотония, выявленная у 52,2 % больных ГБ, согласуется с результатами многочисленных исследований, ранее выполнявшихся в данной области, и подтверждает корректность полученных нами результатов. Однако выявленные показатели серотонина обращают на себя внимание. Увеличение уровня серотонина выявлено у 56,8 % больных ГБ, у 36,2 % пациентов серотонин был в пределах нормальных значений и только у 4 % оказался ниже установленных норм. Дополнительно обнаружена следующая закономерность: уровень серотонина у больных ГБ в сочетании с ожирением повышен у 40,6 % больных, в то время как у пациентов с нормальной массой тела — у 66,7 %. Установлены различия уровня серотонина в зависимости от массы тела пациентов ($H = 6,7$, $p = 0,0339$). Эти результаты указывают на присутствие у большей части пациентов с ГБ и нормальной массой тела повышенной активности серотониновой системы, в то время как у больных ГБ в сочетании с ожирением она не столь выражена. Полученные нами результаты указывают на возможное участие в формировании и поддержании повышенного артериального давления серотониновой системы.

В общей группе больных ГБ при увеличении ИМТ прослеживается четкое повышение уровня инсулина, которое свидетельствует о тенденции к формированию гиперинсулинемии. Это является важным фактором риска развития не только сахарного диабета, но и атеросклероза за счет повышения атерогенных фракций липопротеинов. Последнее объясняется физиологическими эффектами инсулина, который, повышая гидролиз циклического аденозин-монофосфата (цАМФ), ингибирует липолиз и повышает липогенез [12].

Для подтверждения предположения о развитии у пациентов с ожирением лептинорезистентности вследствие изменения количества растворимого рецептора лептина в сыворотке крови нами была проведена его количественная оценка. Однако по результатам нашего исследования уровень растворимого рецептора лептина в сыворотке крови не имеет прямолинейной зависимости от увеличения уровня лептина и ИМТ. Обнаруженная нами взаимосвязь уровня лептина и растворимого рецептора лептина с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ($r_s = -0,3$; $p = 0,011524$) свидетельствует о наличии отрицательной связи средней силы, но данный

коэффициент не дает возможности определить вид выявленной связи, что не позволяет нам делать каких-либо однозначных выводов по этому вопросу. Можно предположить, что развитие лептинорезистентности у больных ГБ в сочетании с ожирением связано с недостаточным увеличением уровня растворимого рецептора лептина в сыворотке крови.

В ходе проведенного исследования установлено, что у больных ГБ с ростом ИМТ значительно повышаются уровни лептина и адренореактивности организма. Высокий уровень лептина участвует в формировании и поддержании более высоких цифр артериального давления у больных ГБ с повышенной массой тела, реализуя свое влияние через повышение уровня адренореактивности организма, что наглядно доказано в нашем исследовании на группе пациентов с избыточной массой тела. У пациентов данной группы уровень адренореактивности организма напрямую зависит от увеличивающегося уровня лептина в сыворотке крови, что доказывается уравнением линейной регрессии (лептин/адренореактивность: $r^2 = 0,4$; $r = 0,6$, $p = 0,0777$; $y = 8,69 + 0,16 \cdot x$). Полученные данные подтверждают, что у больных ГБ с избыточной массой тела присутствует лептинзависимый механизм гиперсимпатикотонии.

В группе больных ГБ в сочетании с ожирением похожей прямой корреляционной связи между уровнем лептина и адренореактивности организма не выявлено. Однако нами установлено, что у пациентов данной группы повышены уровни лептина, инсулина и адренореактивности, и выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем инсулина и лептина ($r_s = 0,7$; $p = 0,004872$). Полученные данные указывают на более сложные взаимосвязи между исследуемыми параметрами у больных ГБ в сочетании с ожирением, которые не могут быть объяснены простыми линейными связями. Вероятно, эти связи имеют нелинейный характер, а в патогенезе дополнительно присутствуют и другие гуморальные факторы. Однако в ходе нашего исследования выявлена линейная зависимость уровня лептина от уровня инсулина, которая наглядно подтверждена уравнением линейной регрессии (инсулин/лептин $r^2 = 0,0761$; $r = 0,3$, $p = 0,0329$; $y = 22,56 + 1,41 \cdot x$) и указывает на тот факт, что стимуляция секреции лептина зависит, в том числе, и от уровня инсулина. Выдвинутая нами гипотеза доказывается в экспериментальных условиях *in vitro*: в культуре адипоцитов при длительном инкубировании инсулин стимулирует секрецию лептина [13].

II этап:

изучение психонейрогуморальных взаимоотношений у пациентов с ГБ и обоснование вариантов нарушений данных взаимоотношений

С целью выделения главных компонент и определения структуры взаимосвязей между изучаемыми переменными «психоэмоциональный статус — нейрогуморальный профиль» был проведен факторный анализ. В результате наибольший вклад в общую вариацию в со-

РЕЗУЛЬТАТЫ ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА МНОЖЕСТВА «ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС — НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ» (ТАБЛИЦА ФАКТОРНЫХ НАГРУЗОК)

Переменные	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
Показатели враждебности	0,874	0,107	0,094	-0,119
Показатели агрессивности	-0,045	0,968	-0,018	0,166
Показатели тревожности и склонности к депрессии	0,025	-0,016	0,995	-0,073
Гиперадренореактивность и гиперлептинемия	0,841	-0,224	-0,053	0,123
Гиперинсулинемия	0,006	-0,161	0,078	-0,974
Вклад в общую вариацию, %	31,13	25,60	19,81	13,77
Доля общей вариации, %	90,31			

вокупности изученных признаков внес фактор 1 (31,1 %), фактор 2 (25,6 %), фактор 3 (19,8 %), фактор 4 (13,8 %). В контексте настоящего исследования весьма важно то, что фактор 1, определяющий максимальную вариацию по показателям «психоэмоциональный статус — нейрогуморальный профиль», более всего определили два показателя — «высокий уровень враждебности» и «гиперадренореактивность организма в сочетании с гиперлептинемией».

Фактор 1 интерпретируется следующим образом: с повышением уровня враждебности (всех ее составляющих) увеличивается уровень адренореактивности и лептина сыворотки крови больных ГБ. Последнее дополнительно поддерживается увеличением ИМТ пациентов с ГБ, что необходимо учитывать в процессе индивидуальной терапии данной категории больных. С учетом знаков связей всех пяти переменных фактор 1 можно интерпретировать как фактор враждебности, гиперадренореактивности организма и гиперлептинемии (табл. 3).

Интерпретация фактора 2 сомнения не вызывает — это фактор высокого уровня агрессивности, определенный переменными, составляющими в совокупности уровень агрессивности. Фактор 3 в наибольшей степени определили три переменные (и все с одним знаком) — «личностной тревожности», «ситуативной тревожности» и «склонности к депрессии», поэтому его следует назвать фактором высокого уровня тревожности и склонности к депрессии. С фактором 4 в максимальной степени связана переменная «уровень инсулина», которая в нашем исследовании оказалась выделенной в самостоятельный, не зависящий от других переменных фактор. Его можно назвать фактором гиперинсулинемии (табл. 3).

В результате канонического анализа двух вышеописанных множеств «психоэмоциональный статус — нейрогуморальный профиль» установлен важный факт их сильных связей. У больных с избыточным весом выявлена взаимосвязь между множествами «высокая тревожность, враждебность и склонность к депрессии» и «гиперадренергическим состоянием организма и гиперлептинемией» с коэффициентом Canonical R = 0,9, $p = 0,00097$. У больных с ожирением выявлена взаимосвязь между множествами «высокие показатели враждебности» и «гиперадренергическим состоянием организма и гиперлептинемией» с коэффициентом

Canonical R = 0,9, $p = 0,01033$. У женщин с ГБ в сочетании с ожирением и высоким уровнем тревожности выявлена взаимосвязь между множествами «высокая тревожность, враждебность и склонность к депрессии» и «гиперадренергическим состоянием организма, гиперлептинемией и гиперинсулинемией» с коэффициентом Canonical R = 0,9, $p = 0,00153$.

В результате проведенного факторного, кластерного и канонического корреляционного анализов получены статистически значимые данные, позволяющие классифицировать нарушения психонейрогуморальных взаимоотношений у пациентов с ГБ на 3 варианта:

- **тревно-метаболический вариант;**
- **тревно-адренергический вариант;**
- **агрессивно-метаболический вариант.**

Статистический анализ полученных результатов позволил характеризовать выделенные варианты.

К тревно-метаболическому варианту относятся преимущественно женщины с высоким уровнем тревожности и враждебности, с склонностью к развитию депрессии, с абдоминальным ожирением, с выраженной гиперлептинемией и с гиперадренергическим состоянием организма.

К тревно-адренергическому варианту относятся мужчины и женщины с высоким уровнем тревожности и враждебности, с склонностью к развитию депрессии, с избыточной массой тела и абдоминальным ожирением, с выраженным гиперадренергическим состоянием организма.

К агрессивно-метаболическому варианту относятся преимущественно мужчины с высоким уровнем агрессивности, с абдоминальным ожирением, с выраженным гиперадренергическим состоянием организма.

Определив вариант психонейрогуморальных изменений у конкретного пациента с ГБ, врач может индивидуализировать проводимую стандартную терапию за счет дополнительного воздействия на психонейрогуморальные нарушения. Коррекция выявленных изменений гормонального фона и психоэмоционального дисбаланса, наряду с проводимой стандартной антигипертензивной терапией, позволит улучшить результаты лечения ГБ и снизить риск развития осложнений.

**III этап:
обоснование дифференцированного
терапевтического и психотерапевтического
подходов к ведению больных ГБ
с учетом дисбаланса психонейрогуморальных
взаимоотношений**

С целью обоснования возможности коррекции психонейрогуморальных нарушений у пациентов с ГБ было проведено исследование уровней лептина, адренореактивности организма, психоэмоциональной составляющей и качества жизни до и на фоне лечения моксонидином (исследование № 1), гидроксизин (исследование № 2). С целью обоснования необходимости психотерапевтической коррекции проведено исследование № 3 с оценкой уровня КЖ до и после дифференцированной психотерапии.

В исследование № 1 методом лотерейной рандомизации было включено 40 пациентов с ГБ II стадии, 2–3 риска. Среди них 29 женщин (72,5 %) и 11 мужчин (27,5 %), средний возраст больных составил $46,3 \pm 7,6$ года. Длительность течения ГБ составила $7,4 \pm 4,3$ года. ИМТ пациентов составил $30,5 \pm 3,4$ кг/м². Отношение окружности талии к окружности бедер составило $0,98 \pm 0,2$. Всем пациентам, включенным в исследование, была назначена терапия моксонидином в дозе 0,2 мкг/сутки (вечером) и эналаприлом в дозе 5 мг/сутки (утром). Из включенных в исследование 40 больных с ГБ через 2 месяца из исследования выбыло 3 пациента: один из-за отсутствия эффекта, двое вследствие появления побочных эффектов (сухость во рту и слабость). В ходе исследования проводился регулярный мониторинг АД с целью контроля достижения целевых уровней АД. При необходимости доза эналаприла увеличивалась, в то время как доза моксонидина оставалась неизменной. Исследование уровня лептина было проведено дважды — в начале лечения и через 2 месяца терапии, — так как целью данного исследования была оценка динамики изменений уровня лептина сыворотки крови при добавлении в схему лечения больных ГБ 0,2 мкг/сутки моксонидина.

Первичной конечной точкой исследования являлось изменение лептина сыворотки крови по сравнению с исходным уровнем. Первоначально уровень лептина сыворотки крови составил $20,9 \pm 6,9$ нг/мл, в конце периода наблюдения на фоне приема моксонидина — $13,9 \pm 4,9$ нг/мл. Достоверность полученных данных проверена с использованием критерия Вилкоксона ($Z = 2,2$, $p = 0,0277$). Полученные результаты наглядно представлены на рис. 1 и свидетельствуют о том, что моксонидин статистически значимо снижает концентрацию лептина, что позволяет снизить негативное влияние гиперлептинемии на организм больного ГБ.

Рисунок 1. Динамика показателей уровня лептина сыворотки крови на фоне приема моксонидина 0,2 мкг/сутки + эналаприла 5 мг/сутки



В исследование № 2 методом «лотерейной» рандомизации было включено 50 пациентов с ГБ II стадией, 2–3 риска; среди них 34 женщины (68 %) и 16 мужчин (32 %), средний возраст больных составил $45,2 \pm 6,4$ года. Длительность течения ГБ в среднем составила $6,8 \pm 3,9$ года, ИМТ пациентов — $30,2 \pm 2,8$ кг/м², отношение окружности талии к окружности бедер — $0,96 \pm 0,1$. Всем пациентам, включенным в исследование, была назначена антигипертензивная терапия в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению, разработанными экспертами ВНОК (второй пересмотр, 2004 год). Из исследования были исключены пациенты с ГБ, принимающие бета-адреноблокаторы, заведомо способные влиять на уровень адренореактивности организма больного. Из включенных в исследование 50 больных ГБ через 1 месяц из исследования выбыло 4 пациента: 3 из-за выраженного седативного эффекта гидроксизина, проявившегося при приеме препарата в дозе 25 мг/сутки (вечером), 1 из-за появления аллергической реакции на прием гидроксизина. Исследование уровня адренореактивности организма было проведено дважды — в начале лечения и через один месяц после начала терапии. Целью данного исследования была оценка динамики изменений уровня адренореактивности организма при добавлении в схему лечения больных ГБ гидроксизина в дозе 25 мг/сутки.

Первичной конечной точкой исследования являлось изменение уровня адренореактивности организма по сравнению с исходным уровнем. Исходно показатели уровня адренореактивности организма составили $24,3 \pm 2,4$ усл. ед., в конце периода наблюдения уровень адренореактивности организма на фоне приема гидроксизина составил $16,8 \pm 1,5$ усл. ед. Достоверность полученных данных проверена с использованием критерия Вилкоксона ($Z = 2,4$, $p = 0,017961$). Полученные результаты наглядно представлены на рисунке 2 и свидетельствуют о том, что гидроксизин статистически значимо снижает уровень адренореактивности организма, что позволяет снизить

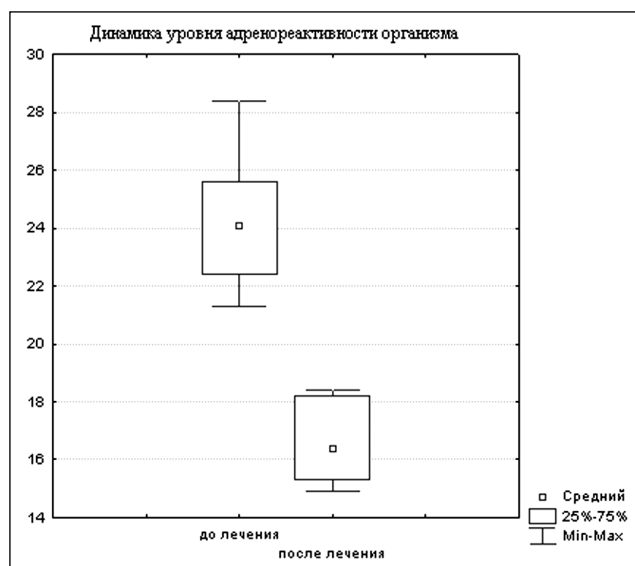
Таблица 4

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ФИЗИЧЕСКОЙ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПОНЕНТ ЗДОРОВЬЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДО ЛЕЧЕНИЯ И НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ МОКСОНИДИНОМ 0,2 МКГ/СУТКИ И ЭНАЛАПРИЛОМ 5 МГ/СУТКИ (M ± s)

Шкалы SF-36	До лечения (n = 40)	После лечения (n = 37)	Уровень значимости p
Физическая компонента, баллы	46,9 ± 7,3	50,1 ± 6,9	0,004
Психологическая компонента, баллы	39,9 ± 10,4	40,1 ± 9,3	0,17

негативное влияние гипердренореактивности на организм больного ГБ.

Рисунок 2. Динамика показателей уровня адренореактивности организма на фоне приема гидроксизина в дозе 25 мг/сутки



Динамика уровня КЖ на фоне коррекции психонейрогуморальных нарушений

При определении динамики КЖ больных ГБ в процессе лечения моксонидином 0,2 мкг/сутки и эналаприлом 5 мг/сутки получены следующие результаты: у всех пациентов КЖ по большинству шкал физической компоненты здоровья увеличилось статистически значимо, в то время как увеличение по показателям психологической компоненты здоровья было статистически не значимо (табл. 4).

При определении динамики КЖ больных ГБ в процессе проведения стандартной антигипертензивной терапии согласно рекомендациям, разработанным экспертами ВНОК с добавлением гидроксизина 25 мг/сутки, получены следующие результаты: у всех пациентов КЖ по большинству шкал физической компоненты здоровья и психологической компоненты здоровья увеличилось (табл. 5).

Учитывая результаты, полученные при исследовании уровня КЖ, можно сделать заключение, что стандартная антигипертензивная терапия, в том числе при добавлении в схему лечения моксонидина, не способна в полной мере улучшить показатели психологической компоненты здоровья. Следовательно, пациентам с выявленными изменениями в психоэмоциональной сфере необходима дополнительная консультация и последующая работа с психологом или психотерапевтом и/или назначение психофармакотерапии.

С целью обоснования необходимости психотерапевтической коррекции проведено **исследование № 3**.

В качестве клинической модели были взяты 50 пациентов с ГБ I–II стадии, 3–4 групп риска, в возрасте от 35 до 60 лет (средний возраст 45,1 ± 7,4 года); среди них 57,7 % женщин и 42,3 % мужчин, получавших курсовое лечение с использованием психотерапии на базе дневного стационара Государственного учреждения здравоохранения Омской области Областной клинической больницы. Клинико-социологическое исследование КЖ проводилось в динамике до начала лечения (дифференцированная психотерапия) и через 6 месяцев после его окончания с помощью опросника ВОЗКЖ-100.

Полученные результаты психологического тестирования делают возможным выделение категорий пациентов с ГБ для дифференцированного психотерапевтического подхода в зависимости от особенностей психоэмоциональной дисфункции. В процессе лечения и реабилитации необходимо ориентироваться на изменение таких показателей, как уровень социального функционирования и КЖ. То есть речь идет еще об одном уровне оценки психического состояния и оказываемой помощи с привлечением мнения самого больного, на основе принципа партнерства (в противоположность патернализму). В результате проведения лечения таким методом становится возможным достижение лучших результатов, а также большей удовлетворенности ею самими пациентами и их родственниками.

В результате индивидуальной психотерапевтической работы с больным ГБ выявлено улучшение уровня КЖ (до лечения общее КЖ 72,3 ± 11,7 баллов, через 6 месяцев после начала лечения 78,1 ± 12,5 баллов; Z = 2,8; p = 0,005).

Таблица 5

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ФИЗИЧЕСКОЙ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПОНЕНТ ЗДОРОВЬЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДО ЛЕЧЕНИЯ И НА ФОНЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ С ДОБАВЛЕНИЕМ ГИДРОКСИЗИНА В ДОЗЕ 25 МГ/СУТКИ (M ± s)

Шкалы SF-36	До лечения (n = 50)	После лечения (n = 46)	Уровень значимости p
Физическая компонента, баллы	47,8 ± 8,8	51,2 ± 7,5	0,005
Психологическая компонента, баллы	40,3 ± 9,8	42,4 ± 10,1	0,018

Выводы

1. Психоэмоциональная дисфункция присутствует у 67,8 % больных ГБ, в то время как у 32,2 % пациентов отклонений показателей психоэмоционального статуса не выявляется. Характер психоэмоциональных нарушений позволяет выделить два основных варианта: первый — с высоким уровнем агрессивности (28,7 %); второй — с высоким уровнем ситуативной и личностной тревожности и враждебности (39,1 %).

2. Нарушения психонейрогуморальных взаимоотношений у пациентов с ГБ ранжируются на три варианта, имеющие гендерные особенности и клинические характеристики: тревожно-метаболический вариант; тревожно-адренергический вариант; агрессивно-метаболический вариант.

3. Применение дифференцированного психотерапевтического подхода у пациентов с ГБ, наряду с традиционными методами лечения, способствует улучшению КЖ пациентов. Использование в комбинированной терапии больных ГБ II стадии, 2–3 риска, агонистов имидазолиновых рецепторов в стандартных дозах позволяет эффективно и безопасно снижать уровень лептина в сыворотке крови. Применение в комплексной терапии больных ГБ II стадии, 2–3 риска, 4х-недельного курса анксиолитического средства гидроксизина в дозе 25 мг/сутки ассоциируется со снижением уровня адренореактивности организма.

Литература

1. Кручинина Н.А., Поришин Е.Е. Особенности регуляции и ауторегуляции вегетативной функции при психоэмоциональном напряжении у лиц с разным уровнем артериального давления // Физиология человека. — 1994. — Т. 3, № 20. — С. 89–97.
2. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А. и др. Депрессивные расстройства в общей медицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога // Кардиология. — 2005. — № 8. — С. 38–44.
3. Шпак Л.В., Колбасников С.В. Выраженность тревожных расстройств и состояние кровообращения у больных гипертонической болезнью // Терапевт. архив. — 1998. — № 6. — С. 50–53.
4. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М., 2003. — 160 с.
5. Saab P.G., Llabre M.M., Ma M. et al. Cardiovascular responsibility to stress in adolescents with and without persistently elevated blood pressure // J. Hypertens. — 2001. — Vol. 19. — P. 21–27.
6. Eikelis N., Lambert G., Wiesner G. et al. Extra-adipocyte leptin release in human obesity and its relation to sympathoadrenal function // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 286, № 5. — P. 744–752.
7. Purdham D.M., Zou M.X., Rajapurohitam V. et al. Rat heart is a site of leptin production and action // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2004. — Vol. 287. — P. 2877–2884.
8. Narkiewicz K., van de Borne P.J., Cooley R.L. et al. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea // Circulation. — 1998. — Vol. 98. — P. 772–776.
9. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в медицине: учебное пособие для вузов / под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: Гэотар-мед; 2004. 297 с.
10. Schipper H., Clinch J., Powell V. Definitions and conceptual issues / In: Spilker B (ed). Quality of Life Assessments in Clinical Trials. New York, NY: Raven Press; 1990. P. 11–24.
11. Диагностика здоровья. Психологический практикум / Под ред. проф. Г.С. Никифорова. СПб.: Речь, 2007. 950 с.
12. Sonnenberg G.E., Krakower G.R., Kissebah A.H. A novel pathway to the manifestation of metabolic syndrome // Obes. Res. — 2004. — Vol. 12, № 2. — P. 180–192.
13. Dagogo-Jack, Fanell C., Paramore D. et al. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans // Diabetes. — 1998. — Vol. 45. — P. 695–698.