
Клиническая медицина

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ПРЕДИКТОРЫ ОТДАЛЕННЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н. Н. Щапова*

М. Г. Омеляненко, доктор медицинских наук,

В. А. Шумакова, кандидат медицинских наук,

И. К. Томилова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России,
153012, Россия, г. Иваново, просп. Ф. Энгельса, д. 8

РЕЗЮМЕ У пациентов молодого и среднего возраста с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией исследованы психоэмоциональный статус и эндотелиальная функция. Установлено, что наиболее выраженные нарушения функции эндотелия и психоэмоционального статуса имеются у пациентов с сочетанием данных нозологий. У 124 больных осуществлен прогноз отдаленных событий в зависимости от уровня психоэмоциональных нарушений и маркеров эндотелиальной дисфункции с помощью прогностической модели по методу CART. В качестве предикторов развития отдаленных событий предлагаются число десквамированных эндотелиоцитов, уровень стресса, тревоги и депрессии.

Ключевые слова: психоэмоциональный статус, эндотелиальная дисфункция, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, предикторы отдаленных событий.

* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: nadezhda-shchapova@yandex.ru

Ухудшение здоровья населения и рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний нельзя объяснить исключительно воздействием традиционных факторов риска [2]. Ряд исследователей обращает внимание на тесную взаимосвязь психоэмоциональных факторов (стресс, тревога и депрессия) с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Особенности психоэмоционального статуса человека могут определять течение заболевания

на разных его стадиях, в первую очередь это относится к ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ). Наличие умеренной или тяжелой депрессии ассоциируется с повышенным риском развития инфаркта миокарда и летальных исходов при ИБС, а также с ухудшением прогноза после случая острого коронарного синдрома [4, 9]. Тревожные расстройства, в частности панические атаки, часто осложняют течение ИБС [13]. Одной из причин нарушения регуляции артериального давления является длительное и

PSYCHOEMOTIONAL FACTORS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS THE PREDICTORS OF FOLLOW-UP EVENTS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

Shchapova N. N., Omelianenko M. G., Shumakova V. A., Tomilova I. K.

ABSTRACT Psychoemotional status, endothelial dysfunction in patients of young and middle age with ischemic heart disease and arterial hypertension (AH) were examined. It was determined that the mostly manifested disorders of endothelial function and psychoemotional status were revealed in patients with these nosologies combination. The authors evaluated the prognosis of follow-up events in dependence on psychoemotional disorders level and markers of endothelial function (EF) in 124 patients by prognostic model according to CART technique. The number of desquamative endotheliocytes, level of stress, anxiety and depression were determined as the predictors of follow-up events development. It was recommended to use the techniques of psychoemotional status and ED markers evaluation in the standard examination of patients with ischemic heart disease and AH in order to timely correction of these factors.

Key words: psychoemotional status, endothelial dysfunction, ischemic heart disease, arterial hypertension, predictors of follow-up events.

чрезмерное психоэмоциональное напряжение, возникающее в условиях стрессовой ситуации [6]. Рекомендации ВНОК «Диагностика и лечение стабильной стенокардии» (2008) подчеркивают важность изучения психосоциального стресса как одного из факторов риска развития ИБС и ее осложнений.

Предполагается, что одним из следствий воздействия стресса на сердечно-сосудистую систему является снижение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) [7]. Возможно, именно через потенцирование эндотелиальной дисфункции (ЭД) и осуществляется патогенное влияние хронического стресса на сердце и сосуды. Однако к настоящему времени взаимосвязь ЭД с психоэмоциональными факторами исследована недостаточно [5]. Кроме того, не проводилась оценка уровня стресса и тревожно-депрессивных расстройств как предикторов возможных отдаленных сердечно-сосудистых событий.

Цель настоящего исследования – установить взаимосвязь наличия психоэмоциональных нарушений и ЭД с наличием ИБС и АГ для определения возможности их использования для прогноза отдаленных сердечно-сосудистых событий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе ОГУЗ «Ивановская областная клиническая больница» в 2009–2011 гг. проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование 124 пациентов мужского и женского пола в возрасте 40–59 лет (средний возраст – $53,1 \pm 4,5$ года) с последующим динамическим наблюдением на протяжении 12 месяцев. Верификация диагноза осуществлялась на основании клинко-лабораторных и инструментальных данных с учетом современных классификаций ИБС и АГ.

Для сравнительного анализа и более детальной оценки особенностей ЭД и психоэмоционального статуса больные были разделены на группы, сопоставимые по полу и возрасту, в зависимости от сочетания нозологий: I группа – 40 пациентов со стенокардией напряжения II–III ФК без АГ (средний возраст – $51,8 \pm 4,5$ года); II группа – 44 пациента с эссенциальной АГ (средний возраст – $52,9 \pm 4,9$ года); III группа – 40 пациентов со стенокардией напряжения II–III ФК в сочетании с АГ (средний возраст – $53,6 \pm 5,6$ года).

Группу контроля, сопоставимую по полу и возрасту, составили 64 практически здоровых человека (средний возраст – $52,6 \pm 3,1$ года).

Разделение больных на группы в зависимости от сочетания нозологии обусловлено тем, что зачастую наличие изолированной АГ, особенно

неосложненной, не воспринимается пациентами как болезнь, требующая пристального внимания к своему здоровью и обращения к врачу за медицинской помощью. Пациенты с ИБС иначе относятся к своему состоянию, испытывая значимый дискомфорт из-за боли, ограничивающей их жизнедеятельность. Сочетание ИБС и АГ закономерно усугубляет тяжесть состояния и ухудшает самочувствие пациентов, что сказывается на их восприятии болезни. По данным нескольких популяционных исследований, распространенность сочетания АГ и ИБС среди больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями достигает 80%, поэтому проводимое исследование должно быть максимально приближено к реальной клинической ситуации [14].

Динамическое наблюдение за пациентами в течение 12 месяцев прекращалось в случае нефатального инфаркта миокарда, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, повышения функционального класса стенокардии напряжения, транзиторной ишемической атаки и смерти.

Психоэмоциональный статус оценивался с помощью опросника Ридера для определения уровня стресса и психоэмоционального напряжения [11], опросника HADS для выявления тревожно-депрессивных состояний [15].

В течение 3 дней до исследования обследуемые строго соблюдали безнитратную диету [3]. Для определения концентрации нитрат-ионов в плазме после предварительного осаждения белков сульфатом цинка применяли потенциометрический метод. Подсчет десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) проводился по методу J. Hladovec [8]. Для оценки эндогенной продукции оксида азота в плазме крови пациентов подсчитывалась суммарная концентрация нитрит- и нитрат-ионов (NO_x). Для этого плазма крови была предварительно депротеинизирована этанолом, нитраты восстанавливались до нитритов в реакции с хлоридом ванадия. Содержание нитритов в плазме крови оценивалось по методике Грисса спектрофотометрически при длине волны 540 нм [9]. Пробу с реактивной гиперемией (ПРГ) для оценки ЭЗВД проводили по методике D. Celermajer [12] линейным датчиком с частотой 10 МГц на ультразвуковом аппарате «Acuson 128XP/10» (USA) с.

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью пакета прикладных программ «Statistica v. 8.0 for Windows», SPSS 16.0 с использованием описательной статистики и критерия t Стьюдента. Сила корреляционных связей оценивалась с помощью критерия p Спирмена. Для определения предикторов и создания прогностической модели развития сердечно-сосудистых

осложнений применялся алгоритм одномерного ветвления по методу «Classification and Regression Tree» (CART). Вероятность наступления события (P) в зависимости от значения установленных предикторов рассчитывали с помощью бинарного логистического регрессионного анализа по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где $z = b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n + a$, X – значения независимых предикторов, b – коэффициенты, расчёт которых является задачей бинарной логистической регрессии, a – константа, e – математическая константа ($e \approx 2,72$).

При $P < 0,5$ предполагали, что событие не наступит; в противном случае предполагали наступление события. Информационную ценность признака для прогноза оценивали с помощью критерия χ^2 Вальда. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе психоэмоционального статуса выявлены значимые различия выраженности депрессии, тревоги и стресса (табл. 1). Так, пациенты III группы значимо чаще страдали

клинически выраженной тревогой и депрессией по сравнению с пациентами I и II групп. Наиболее высокий уровень испытываемого стресса оказался также у лиц III группы. Пациенты II группы значимо чаще имели низкий уровень стресса и нормальные уровни тревоги и депрессии.

При определении маркеров ЭД выявлены значимые различия всех показателей (табл. 2). Наиболее высокий уровень ДЭ, низкая концентрация NO_x и большее число случаев нарушенной ЭЗВД достоверно имели место у пациентов III группы. При последующей оценке маркеров ЭД и психоэмоционального статуса установлена следующая взаимосвязь: у пациентов с нарушенной ЭЗВД отмечались значимо более высокие показатели стресса, депрессии и тревоги (табл. 3).

В результате корреляционного анализа выявлена статистически значимая связь уровня стресса с числом ДЭ ($r = -0,48$, $p < 0,05$) и состоянием ЭЗВД ($r = 0,38$, $p < 0,05$). Уровень депрессии коррелировал с числом ДЭ ($r = 0,51$, $p < 0,05$), состоянием ЭЗВД ($r = -0,48$, $p < 0,05$) и концентрацией NO_x ($r = -0,21$, $p < 0,05$). Установлена корреляция степени тревоги с числом ДЭ ($r = 0,58$, $p < 0,05$), состоянием ЭЗВД ($r = -0,35$, $p < 0,05$) и уровнем NO_x ($r = -0,32$, $p < 0,05$).

Таблица 1. Психоэмоциональные нарушения у пациентов

Психоэмоциональные показатели		I группа, n (%)	II группа, n (%)
Тревога (по опроснику HADS)	норма	10 (25%)	27 (61,4%)*
	субклиническая	19 (47,5%)	11 (25,0%)*
	клиническая	11 (27,5%)	6 (13,6%)*
Депрессия (по опроснику HADS)	норма	11 (27,5%)	28 (63,6%)*
	субклиническая	21 (52,5%)	10 (22,8%)*
	клиническая	8 (20%)	6 (13,6%)
Стресс (по опроснику Ридера)	низкий	8 (20%)	15 (34,1%)*
	средний	21 (52,5%)	20 (45,4%)
	высокий	11 (27,5%)	27 (20,5%)

Примечание. Статистическая значимость различий между I и II группами: * – $p < 0,05$.

Таблица 2. Состояние эндотелиальной функции у пациентов (M $\pm$ SD)

Показатель	I группа (n = 40)	II группа (n = 44)	III группа (n = 40)	Контроль (n = 64)
Число ДЭ, кл./мл	7,8 $\pm$ 2,2***	6,55 $\pm$ 2,48***	8,2 $\pm$ 2,2**	3,15 $\pm$ 1,04
Концентрация NO_x , мкмоль/л	45,8 $\pm$ 14,6***	63,8 $\pm$ 7,8***	39,5 $\pm$ 12,9**	77,6 $\pm$ 17,9
Положительная ПРГ, n (%)	32 (82%)*	25 (56,8%)*	35 (87,5%)	0

Примечание. ДЭ – десквамированные эндотелиоциты, NO_x – суммарная концентрация нитрит- и нитрат-ионов, ПРГ – проба с реактивной гиперемией. Статистическая значимость различий $p < 0,05$: * – между I и II группами наблюдения; ** – между I и III группами наблюдения; *** – между II и III группами наблюдения. Различия с контролем статистически значимы во всех группах наблюдения.

Таблица 3. Показатели психоэмоционального статуса пациентов в зависимости от результатов пробы с реактивной гиперемией, $M \pm SD$

Показатели	I группа (n = 40)		II группа (n = 44)		III группа (n = 40)
	При отрицательной ПРГ	При положительной ПРГ	При отрицательной ПРГ	При положительной ПРГ	При отрицательной ПРГ
Тревога, балл	5,0 ± 1,4*	8,4 ± 2,2*	5,2 ± 1,3*	6,9 ± 2,1*	8,2 ± 1,7
Депрессия, балл	5,6 ± 1,7*	8,3 ± 2,0*	3,8 ± 1,3*	7,3 ± 3,2*	4,2 ± 2,2*
Стресс, балл	2,7 ± 0,7*	2,0 ± 0,1*	2,8 ± 0,7*	2,3 ± 0,7*	2,9 ± 0,2*

Примечание. ПРГ – проба с реактивной гиперемией. Статистическая значимость различий $p < 0,05$: * – между подгруппами больных с положительной и отрицательной ПРГ, а также между сравниваемыми группами.

Таблица 4. Значения регрессионных и экспоненциальных коэффициентов для предикторов развития сердечно-сосудистых событий по данным бинарной логистической регрессии

Предикторы	B ($M \pm SD$)	Exp(B), 95% ДИ	χ^2 Вальда (df = 1)	p
Тревога	0,32 ± 0,19	1,38 (1,09–2,28)	5,79	0,016
Депрессия	0,61 ± 0,20	1,84 (1,49–3,31)	15,44	0,000
Стресс	-1,11 ± 0,48	0,32 (0,09–0,59)	9,15	0,002
Число ДЭ	0,11 ± 0,20	1,12 (1,02–2,22)	4,41	0,043
Constant	-7,73 ± 2,98	0,00	12,03	0,001

Примечание. B – значение регрессионного коэффициента, Exp(B) – значение экспоненциального коэффициента, ДИ – доверительный интервал.

За 12 месяцев динамического наблюдения выявлены следующие отдаленные сердечно-сосудистые события: нефатальный инфаркт миокарда развился у 4 (10%) пациентов III группы и у 2 (5%) больных I группы; госпитализация по поводу нестабильной стенокардии проведена у 6 (15%) пациентов III группы и 4 (10%) – I группы; повышение функционального класса стенокардии напряжения со II до III произошло у 5 (12,5%) пациентов III группы и 3 (7,5%) больных I группы; транзиторная ишемическая атака имела место у 7 (16%) пациентов II группы. Летальных исходов в группах наблюдения не зафиксировано. Таким образом, у больных с ИБС в сочетании с АГ сердечно-сосудистые события встречались чаще.

Согласно созданной прогностической модели по методу CART, предикторами развития отдаленных событий у больных с ИБС и АГ явились: уровень тревоги более 9,5 балла; уровень депрессии более 9,5 балла; уровень стресса менее 1,43 балла; число ДЭ в плазме менее 11,5 кл/мкл. В модель включены 4 информативных признака из 60 проанализированных. Чувствительность модели составила 94,7%, специфичность – 94,5%, безошибочность – 95,8%, доля ложноотрицательных результатов – 4,7%, ложноположительных – 5,2%.

Значения регрессионных и экспоненциальных коэффициентов для предикторов развития сердечно-сосудистых событий по результатам би-

нарной логистической регрессии представлены в таблице 4. С учетом полученных коэффициентов уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где $z = 0,32X_{\text{тревога}} + 0,61X_{\text{депрессия}} + (-1,11) X_{\text{стресс}} + 0,11X_{\text{ДЭ}} + (-7,73)$.

Полученная нами регрессионная модель имеет высокую статистическую значимость ($\chi^2 = 78,993$; $df = 4$; $p = 0,000$). Например, для пациента с уровнем тревоги, равным 10 баллам, депрессии – 10 баллам, стресса – 1,3 балла и числом ДЭ 12 кл/мкл, вероятность развития сердечно-сосудистого события составила 0,8.

ВЫВОДЫ

Пациенты, страдающие ИБС в сочетании с АГ, имеют более выраженные проявления тревоги, депрессии и стресса, чем пациенты с изолированной ИБС или АГ. Нарушения психоэмоционального статуса ассоциированы с ЭД, что подтверждают выявленные значимые корреляционные связи маркеров ЭД с уровнем стресса, тревоги и депрессии.

Предикторами отдаленных сердечно-сосудистых событий в прогностической модели стали уровень тревоги, депрессии, стресса и число ДЭ, что

подтверждает значимость этих факторов в развитии и прогрессировании ИБС и АГ. Логистическая регрессионная модель позволяет рассчитать вероятность развития сердечно-сосудистых событий в зависимости от значений этих показателей.

При обследовании пациентов с ИБС и АГ рекомендуется использовать методы оценки психоэмоционального статуса и маркеров эндотелиальной дисфункции для своевременной их коррекции и оптимизации лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС / Р. Г. Оганов [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 1. – С. 48–54.
2. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования / Е. И. Чазов [и др.] // Кардиология. – 2007. – № 3. – С. 28–37.
3. Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клин. и лаб. диагностика. – 2005. – № 5. – С. 15–18.
4. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States / S. W. Sharkey [et al.] // Circulation. – 2005. – № 111. – P. 472–479.
5. Associations between psychological traits and endothelial function in postmenopausal women / K. F. Harris [et al.] // Psychosomatic Medicine. – 2003. – № 65. – P. 402–409.
6. Campese V. M. Neurogenic factors in hypertension: therapeutic implications // Ann. di Medicinainterna. – 1994. – № 9. – P. 39–43.
7. Effects of mental stress on flow-mediated brachial arterial dilation and influence of behavioral factors and in subjects without cardiovascular disease / J. S. Gottdiener [et al.] // Am. J. of Cardiology. – 2003. – № 92 (6). – P. 687–91.
8. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // Physiol. Bohemoslov. – 1978. – № 27 (2). – P. 140–144.
9. INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / A. Rosengren [et al.] // Lancet. – 2004. – № 364 (9438). – P. 953–962.
10. Kiyoshi Sugawara, Yusuke Yoshizawa, Sinfu Tzeng. Colorimetric determination of Citrulline residues in proteins // Analytical Biochemistry. – 1998. – № 265. – P. 92–96.
11. Kopina O. S., Shilova L. S., Zaikin E. V. Stress levels in Moscow inhabitants in 1986–1992 // Int. J. of Behavioral Medicine Florida. – 1993. – № 5. – P. 15–18.
12. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis / D. S. Celermajer [et al.] // Lancet. – 1992. – № 340. – P. 1111–1115.
13. Tension and anxiety and the predictor the 10-years incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: The Framingham Offspring Study / E. D. Eaker [et al.] // Psychosomatic Medicine. – 2005. – № 67. – P. 692–696.
14. The REACH registry Investigators / D. L. Bhatt [et al.] // JAMA. – 2006. – № 295. – P. 180–189.
15. Zigmond A. S., Snaith R. P. The Hospital Anxiety and Depression scale // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 1983. – № 67. – P. 361–370.