

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ С УВЕЛИЧЕНИЕМ ТОЛЩИНЫ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА И РАЗВИТИЕМ СОСУДИСТОГО МИКРОВОСПАЛЕНИЯ

А.П. Шаврин, Б.В. Головской

Кафедра терапии и семейной медицины ФПК и ППС ГОУ ВПО

Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России

Контакты: Борис Васильевич Головской ashavrin1@mail.ru

Цель исследования — изучение взаимоотношений психоэмоциональных факторов с показателями внутрисосудистого микро-воспаления и изменениями сосудистой стенки у практически здоровых пациентов.

Материалы и методы. У 239 практически здоровых пациентов в возрасте от 30 до 60 лет проведено исследование психоэмоционального состояния, маркеров воспалительного процесса (С-реактивный белок — СРБ и цитокины — фактор некроза опухоли-α — ФНО-α, интерлейкины — ИЛ-1, -4, -8) и ультразвуковое исследование сосудистой стенки общей сонной артерии с определением толщины комплекса интима-медиа (КИМ).

Результаты. В группе с высоким уровнем психоэмоционального напряжения выявлено значимое увеличение толщины КИМ и повышение в плазме крови концентрации маркеров сосудистого микровоспаления — СРБ, ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО-α. Данные корреляционного анализа указывают на наличие взаимосвязи между толщиной КИМ, психоэмоциональными факторами и маркерами сосудистого микровоспаления. При расчете показателя отношения шансов выявлено, что в процессе утолщения КИМ большое значение имеют такие психоэмоциональные нарушения, как тревога, депрессия и астения.

Заключение. У практически здоровых пациентов с наличием психоэмоциональных нарушений (депрессия, тревога, астения) отмечается развитие латентного внутрисосудистого воспаления и увеличение толщины КИМ общей сонной артерии.

Ключевые слова: психоэмоциональные нарушения, воспаление, комплекс интима-медиа

RELATIONSHIP BETWEEN PSYCHOEMOTIONAL DISORDERS WITH INCREASING THICKNESS OF INTIMA-MEDIA COMPLEX AND VASCULAR MICRO INFLAMMATION DEVELOPMENT

A.P. Shavrin, B.V. Golovskoy

Perm State Medical Academy

Objective — to study relationship of psycho-emotional factors and indicators of intravascular microinflammation and vascular changes in healthy patients.

Materials and methods. To study psycho-emotional status in 239 healthy patients aged 30 to 60 years, markers of inflammation (C-reactive protein — CRP and cytokines — tumor necrosis factor-α — TNF-α, interleukins — IL-1, -4, -8) and ultrasonography of the vascular wall of the common carotid artery with the definition of the thickness of intima-media.

Results. In group with high levels of emotional stress significant increase in the thickness of intima media and increase in plasma concentrations of markers of vascular mikrovspaleniya — CRP, IL-1, IL-8, TNF-α were showed. These correlation analysis indicated relationship between thickness of intima-media, psychoemotional factors and markers of vascular microinflammation. Calculating odds ratios revealed that thickening of the intima-media process such psycho-emotional disorders like anxiety, depression and fatigue are of great importance.

Conclusion. Otherwise development of latent intravascular inflammation and thickening intima-media complex of common carotid artery is registered in healthy patients with presence of psycho-emotional disorders (depression, anxiety, fatigue).

Key words: psycho-emotional disorders, inflammation, intima-media

Введение

Эпидемиологические исследования последних десятилетий свидетельствуют о широкой распространенности непсихотических психических расстройств среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. Установлено, что при стрессе, тревоге / депрессии нарушается эндотелиальная функция [2], наблюдаются активация воспаления и тромбообразование [3], отмечается гиперактивность симпатической нервной системы [4]. Все эти механизмы изолированно или в сочетании друг с другом приводят к изменению сосудов и оказывают влияние на заболеваемость и смертность от ССЗ. В связи с этим расстройства депрессивного и тревожного характера считаются независимыми факторами риска (ФР) развития ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии и занимают 3-е место по значимости среди известных ФР [5]. Поскольку изучение влияния психоэмоциональных факторов на сердечно-сосудистую систему в основном проводилось у пациентов с ССЗ, то остается открытым вопрос: в каких взаимоотношениях находятся психоэмоциональные нарушения с показателями сосудистой стенки у практически здоровых лиц?

Цель исследования — изучение взаимоотношений психоэмоциональных факторов с показателями внутрисосудистого микровоспаления и изменениями сосудистой стенки у практически здоровых пациентов.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 239 практически здоровых пациентов (98 мужчин и 141 женщина) в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст $43,4 \pm 0,6$ года). Критериями исключения были наличие острых и обострение хронических заболеваний органов и систем, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, беременность.

Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом, для всех участников исследования получено письменное информированное согласие.

Всем пациентам проводилось стандартное общеклиническое обследование с определением антропометрических параметров и уровня артериального давления. Наличие и выраженность воспаления оценивали по количеству С-реактивного белка (СРБ) и цитокинов: фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ) -1, -4, -8. СРБ определяли иммуноферментным методом (ИФМ) тест-системами SeroELISA (Diagnostic Systems Laboratories, США). Цитокины определяли ИФМ с помощью отечественных тест-систем (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург) в соответствии с прилагаемой к набору инструкцией. Эти тест-системы основаны на сэндвич-методе твердофазного ИФМ с применением в качестве индикаторного фермента пероксидазы хрена. Количественную оценку результатов осуществляли методом построения калибровочной кривой, на которой была отражена зависимость оптической плотности от кон-

центрации цитокина (пг/мл). Чувствительность метода составляла 5–30 пг/мл.

Исследование сосудистой стенки брахиоцефальных артерий для определения толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и визуализации атеросклеротических бляшек проводили на аппарате Aloka 5000 (Япония) линейным датчиком 7–19 МГц в В- и РW-режимах. Толщину КИМ определяли в диастолу в максимальном разрезе по задней стенке в общей сонной артерии на уровне 1,5–2 см до бифуркации. Исследование осуществлялось синхронно с электрокардиографией. Измерение КИМ проводили от внутренней стенки интимы до наружной стенки меди, не включая размер адвентиции. В ходе исследования автоматически рассчитывались показатели индекса резистентности сосуда и пульсового индекса.

Нарушения в психоэмоциональной сфере выявляли с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии [6]. По сумме симптомов депрессии, тревоги и астении определяли уровень психоэмоционального напряжения (ПЭН).

Для выяснения особенностей взаимосвязи изучаемых показателей были использованы факторный, кластерный и корреляционный анализы [7, 8]. При проведении кластерного анализа массив данных был подвергнут стандартизации согласно рекомендациям разработчиков программы Statistica 6.2. Кроме того, осуществлялась традиционная статистическая обработка (рассчитывались средние показатели, корреляционные отношения по Пирсону для количественных и по Спирмену — для порядковых признаков). В модели логистической регрессии рассчитывали отношение шансов (ОШ). Для анализа учитывались данные при уровне значимости $p < 0,05$. Для статистических расчетов была использована программа Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Обследуемые пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия у них психоэмоциональных нарушений. Первую группу образовали 98 человек (45 мужчин и 53 женщины, средний возраст $43,9 \pm 0,9$ года), у которых имелись симптомы тревоги, депрессии и/или астении. При анализе структуры психоэмоциональных нарушений в этой группе выявлено, что симптомы тревоги были у 59 (60,2%), депрессии — у 68 (69,4%), астении — у 74 (75,5%) пациентов. Суммарный показатель ПЭН в 1-й группе составил $3,8 \pm 0,1$ усл. ед. Во 2-ю группу вошли 145 пациентов (62 мужчины и 83 женщины, средний возраст $42,1 \pm 0,8$ года, $p = 0,32$), не имевших психоэмоциональных нарушений.

Первая группа характеризовалась значимо большей величиной толщины КИМ, которая составила $0,81 \pm 0,02$ мм, во 2-й группе данный показатель был равен $0,62 \pm 0,01$ мм ($p = 0,001$). Следует также отметить, что показатель, отражающий нарушения в со-

циальном статусе человека, в 1-й группе был выше, чем во 2-й, и составил $3,7 \pm 0,3$ усл. ед. против $2,9 \pm 0,1$ усл. ед. ($p = 0,01$).

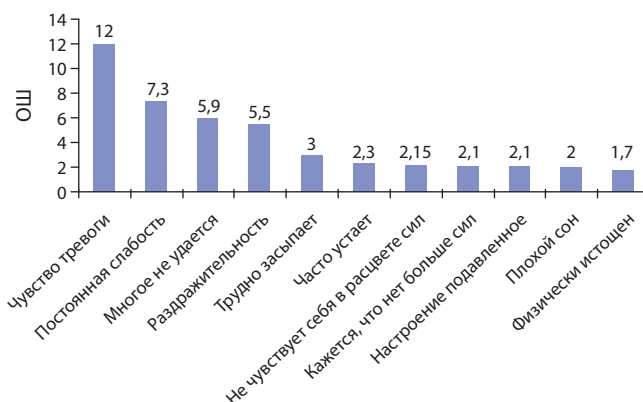
Кроме увеличения толщины КИМ, 1-я группа характеризовалась повышением маркеров воспаления. Уровень СРБ составил $3,7 \pm 0,01$ и $1,01 \pm 0,04$ мкг/мл соответственно ($p = 0,01$). Такой уровень СРБ расценивается как наличие латентного воспалительного процесса в организме [9]. Особенности воспалительного процесса характеризуются не только уровнем СРБ, но и провоспалительными цитокинами (ИЛ-1, ФНО- α и др.), которые регулируют выработку СРБ [9, 10]. Из таблицы видно, что содержание исследуемых провоспалительных цитокинов значительно повышено в 1-й группе по сравнению с количеством их во 2-й группе ($p = 0,04-0,01$). Одновременно с этим отмечается понижение количества ИЛ-4, обладающего противовоспалительными свойствами.

Содержание маркеров воспаления в исследуемых группах ($M \pm m$)

Показатель	Группа		p
	1-я	2-я	
СРБ, мкг/мл	$3,7 \pm 0,1$	$1,01 \pm 0,04$	0,01
ИЛ-1, пг/мл	$87,1 \pm 7,2$	$10,1 \pm 1,1$	0,01
ИЛ-8, пг/мл	$124,1 \pm 7,2$	$15,1 \pm 5,2$	0,02
ИЛ-4, пг/мл	$11,4 \pm 3,2$	$40,2 \pm 5,1$	0,031
ФНО- α , пг/мл	$141,8 \pm 11,3$	$58,1 \pm 5,1$	0,029

ИЛ-1 является индуцибельным белком, синтез которого начинается в ответ на повреждение тканей, и он необходим для развития воспаления [10]. Повышение количества ИЛ-1 в крови может оказывать влияние на сосудистую стенку, поскольку ИЛ-1 способен модулировать уровень продукции нейромедиаторов и стимулировать симпатoadреналовую систему. В 1-й группе выявлена умеренная, но достоверная корреляция между толщиной КИМ и уровнем ИЛ-1 ($r = 0,36-0,44$, $p < 0,05$), что может рассматриваться как наличие внутрисосудистого микровоспаления [11].

На развитие воспалительного процесса у пациентов 1-й группы указывает повышенное содержание ИЛ-8 и ФНО- α . Уровень ИЛ-8, основного хемоаттрактанта лейкоцитов [9, 10], значительно возрастает до значений, которые характеризуют системную воспалительную реакцию [12], причем в этих случаях имеется прямая корреляция между ИЛ-8 и толщиной КИМ ($r = 0,36$; $p < 0,05$). Количество ФНО- α также значительно повышено в 1-й группе. Повышение уровня ФНО- α рассматривается многими авторами как фактор повреждения эндотелия сосудов. Так,



Паттерн показателей психоэмоциональных нарушений у пациентов 1-й группы

S.D. Katz et al. [13] показали наличие связи между титром ФНО- α и NO-зависимой релаксацией плечевой артерии. ФНО- α способствует повышению генерации свободных радикалов и может явиться причиной интенсификации процессов апоптоза эндотелия сосудов и инактивации оксида азота. Все эти процессы ослабляют эндотелийзависимую релаксацию сосудов [14]. Кроме регуляции воспалительной реакции, ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО- α стимулируют пролиферацию эндотелиоцитов, привлекают в очаг воспаления клетки крови, усиливают синтез коллагена фибробластами [9, 12]. При развитии воспаления в сосудах это приводит к изменению структуры их стенки и утолщению КИМ.

Эффекты ИЛ-4 называют противовоспалительными, так как этот цитокин подавляет продукцию ФНО- α и активность иммунных клеток [10]. В нашем исследовании выявлено снижение количества ИЛ-4 у пациентов с высокой психоэмоциональной нагрузкой, что, вероятно, приводит к снижению противовоспалительной активности в сосудах.

Данные корреляционного анализа указывают на наличие взаимосвязи между психоэмоциональными факторами и маркерами воспалительного процесса. Так, количество СРБ в крови прямо коррелирует с уровнем тревоги ($r = 0,51$, $p < 0,05$) и астении ($r = 0,46$, $p < 0,05$). Концентрация ФНО- α коррелирует с выраженностью депрессии ($r = 0,56$, $p < 0,05$). Следует отметить наличие прямой умеренной степени выраженности взаимосвязи между толщиной КИМ и депрессивными проявлениями ($r = 0,65$, $p < 0,05$) и выраженностью тревоги ($r = 0,74$, $p < 0,05$). При этом во 2-й группе таких взаимосвязей не обнаружено.

Для выяснения особенностей психоэмоциональных нарушений и их влияния на развитие ремоделирования сосудов и утолщения КИМ рассчитывали показатель ОШ. В 1-й группе (см. рисунок) наиболее значимыми маркерами были тревога (ОШ 12), раздражительность (ОШ 5,5), показатели астении — постоянное чувство слабости (ОШ 7,3), усталость (ОШ 2,6), депрессии — многое не удается (ОШ 5,9), ощущение,

что нет больше сил (ОШ 2,1), подавленное настроение (ОШ 2,1), трудности с засыпанием (ОШ 3,0) и др. Во 2-й группе при расчете ОШ величина всех маркеров составила < 1 , что можно расценивать как снижение риска развития утолщения КИМ при отсутствии психоэмоциональных нарушений.

Заключение

По результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что у практически здоровых пациентов при наличии симптомов ПЭН, таких как тревога, депрессия и астения, отмечается увеличение толщины КИМ. Существует корреляционная взаимосвязь между толщиной КИМ и психоэмоциональными нарушениями, наиболее значимые среди которых — тревога

и депрессия. По данным расчета ОШ, риск изменения сосудов возрастает при наличии у пациентов дополнительно еще и симптомов астении.

Увеличение толщины стенки сосуда, возможно, обусловлено развитием внутрисосудистого воспаления. На это указывает и повышение концентрации маркеров воспалительного процесса — СРБ и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- α), которые коррелируют с толщиной КИМ и выраженностью психоэмоциональных нарушений.

Таким образом, у практически здоровых пациентов с наличием психоэмоциональных нарушений (депрессия, тревога, астения) отмечаются развитие латентного внутрисосудистого воспаления и увеличение толщины КИМ стенки сосуда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Деев А.Д. Депрессивные расстройства в общей медицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. Кардиология 2005;(8):34–44.
2. Speiker L.E., Hurlimann D., Ruachitzka F., et al. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. Circulation 2002;103(24):2817–21.
3. Suarez E.C. C-reactive protein is associated with psychological risk factors of cardiovascular disease in apparently healthy adults. Psychosom Med 2004;66:684–91.
4. Rozanski A., Blumenthal J.A., Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. Circulation 1999;99(2):2192–217.
5. Rosengren A., Hawken S., Ounpuu S., et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364(9438):953–62.
6. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983;67:361–70.
7. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTICA и EXCEL. М.: Форум, 2004.
8. Наследов А.Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных. СПб.: Речь, 2004.
9. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука, 2001.
10. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаление 2002;1(1):9–16.
11. Флизер Д. Противовоспалительные эффекты блокады ангиотензиновых рецепторов I типа у пациентов с гипертензией и сосудистым микровоспалением. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010;9(7):14–20.
12. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов. Медицинская иммунология 2001;3(3):361–8.
13. Katz S.D., Rao R., Berman J.W., et al. Pathophysiological correlates of increased serum tumor necrosis factor in patients with congestive heart failure. Relation to nitric oxide-dependent vasodilation in the forearm circulation. Circulation 1994;90(1):12–6.
14. De Keulenaer G.W., Alexander R.W., Ushio-Fukai M., et al. Tumor necrosis factor alpha activates a p22phox-based NADH oxidase in vascular smooth muscle. Biochem J 1998;329(Pt 3):653–7.