

УДК:616.12-008.331.1+611.018.74+616.89

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТДАЛЕННЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Н.Н. ЩАПОВА¹, М.Г. ОМЕЛЯНЕНКО¹, И.К. ТОМИЛОВА¹, О.А. ПАХРОВА¹, О.Ю. ФРОЛОВА²

¹ ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

² ОГБУЗ «Ивановская областная клиническая больница»

Аннотация: проведен анализ взаимосвязи психоэмоциональных нарушений, качества жизни и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Установлено, что наиболее выраженные нарушения функции эндотелия, психоэмоционального статуса и более низкий уровень качества жизни выявлены у пациентов с сочетанием этих заболеваний.

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

PROGNOSTICATION OF REMOTE EVENTS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART
DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON THE PSYCHO-EMOTIONAL
STATUS, QUALITY OF LIFE AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

N.N. SHCHAROVA, M.G. OMELIANENKO, I.K. TOMILOVA, O.A. PAKHROVA, O.YU. FROLOVA

*Ivanovo State Medical Academy
Ivanovo Regional Clinical Hospital*

Abstract: the article presents the analysis of the interrelation of psycho-emotional disorders, quality of life and endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease and hypertension. It is established that the most pronounced endothelial dysfunction, emotional status and lower quality of life occur in patients with a combination of these diseases.

Key words: psycho-emotional status, quality of life, endothelial dysfunction, coronary heart disease, hypertension, predictors of distant events.

В современной медицине развитие *сердечно-сосудистых заболеваний* (ССЗ), связанных с атеросклерозом, рассматривается с позиций «сердечно-сосудистого континуума», представляющего собой цепь взаимосвязанных изменений от воздействия *факторов риска* (ФР) до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода. Риск развития коронарного атеросклероза и *ишемической болезни сердца* (ИБС) существенно увеличивается при наличии таких общеизвестных ФР, как мужской пол, пожилой возраст, дислипидемия, *артериальная гипертензия* (АГ), курение, сахарный диабет, нарушение тромбообразования, низкая физическая активность и избыточная масса тела [2]. В структуре существующей концепции сердечно-сосудистого континуума психоэмоциональные и стрессорные факторы, оказывающие воздействие на сердечно-сосудистую систему, пока занимают скромное место. Тем не менее, в связи с высокой распространенностью в популяции тревожно-депрессивных расстройств, в настоящее время проблемы психического здоровья общества неразрывно связаны с развитием и прогрессированием ССЗ [5].

Эксперты ВНОК обращают внимание на важность изучения психосоциального стресса как одного из факторов риска развития ИБС и ее осложнений [2]. Выявлено, что наличие умеренной или тяжелой депрессии ассоциируется с повышенным риском развития инфаркта миокарда и летальных исходов при ИБС, а также с ухудшением прогноза после острого коронарного синдрома [14]. Отмечено, что тревожные расстройства, в частности панические атаки, часто осложняют течение ИБС [7].

Общая стратегия профилактики, лечения и прогноза социально значимых ССЗ должна осуществляться с учетом личностных, медицинских и социальных характеристик пациента, важную часть из которых в настоящее время занимает *качество жизни* (КЖ). Концепция КЖ – объединяющая основа развития современной медицины, что обусловлено целостным биопсихосоциальным подходом к человеку, утверждением в медицине идеологии комплаенса. При этом внимание фокусируется не столько на болезни, сколько на самом больном, как на личности со всеми ее проблемами. В научной практике анализ КЖ способствует углубленному пониманию этиопатогенеза и саногенеза самых различных заболеваний, потому столь велико внимание медицинской общественности к определению особенности КЖ и связанных с ними психоэмоциональных нарушений при ССЗ.

С позиций современных знаний движущим фактором, ведущим к поступательному движению в цепи событий сердечно-сосудистого континуума, является расстройство нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса в виде нарушения баланса прессорных и вазодилатирующих факторов. В частности, исследования последних лет убедительно показали важную и самостоятельную роль эндотелия и *эндотелиальной дисфункции* (ЭД) в развитии ССЗ. Предполагается, что одной из точек приложения воздействия стресса на сердечно-сосудистую систему, является нарушение регуляции метаболизма оксида азота и развитие ЭД [9]. Возможно, что именно через потенцирование ЭД и происходит реализация патогенного влияния хронического стресса на развитие сердечно-сосудистой патологии [12]. Исследований, изучающих взаимосвязь ЭД с психоэмоциональными факторами и уровнем КЖ пациента к настоящему времени выполнено недостаточно [8]. Кроме того, не проводилась взаимосвязанная оценка стресса, тревожно-депрессивных расстройств и ЭД, как предикторов возможных отдаленных сердечно-сосудистых событий.

Цель исследования – определить взаимосвязь психоэмоциональных нарушений, качества жизни и ЭД у пациентов с ИБС и артериальной гипертензией для установления их прогностического значения в развитии отдаленных сердечно-сосудистых событий.

Материалы и методы исследования. Настоящее исследование было открытым проспективным и проводилось на базе ОГБУЗ «Ивановская областная клиническая больница» с 2009 по 2011 гг. Выполнено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование 124 пациентов мужского и женского пола от 40 до 59 лет (средний возраст $53,1 \pm 4,5$ лет) с последующим динамическим наблюдением на протяжении 12 месяцев.

Отбор больных проводился методом сплошной выборки при получении письменного согласия на участие в исследовании. Критериями включения были: установленный диагноз ИБС в форме стабильной *стенокардии напряжения* (СН) II-III *функциональных классов* (ФК) и наличие эссенциальной АГ. В исследование не включались: пациенты старше 60 лет, с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, декомпенсированной сердечной недостаточностью, онкологическими заболеваниями, болезнями внутренних органов в стадии декомпенсации, инсулин-зависимым сахарным диабетом и другими декомпенсированными заболеваниями эндокринных желез, анемиями, лейкозами, аутоиммунными заболеваниями, диффузными болезнями соединительной ткани, грубыми психическими заболеваниями, органическими заболеваниями и травмами головного мозга в анамнезе. Верификация диагноза у включенных в исследование была проведена на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных с учетом современных классификаций ИБС и АГ.

Для сравнительного анализа и более детальной оценки особенности ЭД и *психоэмоционального статуса* (ПЭС) больные были распределены на подгруппы, сопоставимые по полу и возрасту, в зависимости от сочетания ИБС и АГ: I группа – 40 пациентов со СН II-III ФК без АГ (средний возраст $51,8 \pm 4,5$ года); II группа – 44 пациента с эссенциальной АГ (средний возраст $52,9 \pm 4,9$ лет); III группа – 40 пациентов со СН II-III ФК в сочетании с АГ (средний возраст $53,6 \pm 5,6$ лет). Группу контроля для определения нормативов показателей функции эндотелия, сопоставимую по полу и возрасту, составили 64 практически здоровых донора (средний возраст $52,6 \pm 3,1$ года).

Разделение больных на группы в зависимости от сочетания ИБС и АГ представляет интерес для изучения, поскольку зачастую наличие изолированной АГ, особенно не осложненной, не воспринимается пациентами как болезнь, требующая пристального внимания к своему здоровью и обращения к врачу за медицинской помощью. Пациенты с ИБС с учетом симптоматики заболевания иначе относятся к своему состоянию, испытывая существенный дискомфорт из-за боли, ограничивающей их жизнедеятельность. Сочетание ИБС и АГ закономерно усугубляет тяжесть состояния и самочувствие пациентов, что сказывается на их восприятии болезни. По данным нескольких популяционных исследований встречаемость сочетания ИБС и АГ среди больных с ССЗ достигает 80%, поэтому проводимое исследование должно быть максимально приближено к реальной клинической ситуации.

В ходе динамического наблюдения за пациентами в течение 12 месяцев в качестве конечных точек отслеживались следующие сердечно-сосудистые события: нефатальный инфаркт миокарда, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, повышение ФК стенокардии напряжения, транзиторная ишемическая атака и смерть.

Психоэмоциональный статус (ПЭС) оценивали с помощью опросника Ридера по определению уровня стресса и психоэмоционального напряжения, опросника HADS по определению тревожно-депрессивных состояний с привлечением в качестве консультанта психиатра/психотерапевта [11,15]. Качество жизни определяли с использованием русифицированных версий стандартизированных опросников Medical Outcomes Study 36 (SF-36) и EuroQol EQ-5D Scale (EQ-5D), валидизированных для применения в России и имеющих в своем составе индикаторы, характеризующие тревожно-депрессивную настроенность пациента [3,13].

На момент включения в исследование все пациенты получали терапию согласно современным клиническим рекомендациям. Пациенты с СН получали ацетилсалициловую кислоту в ее защищенной форме, селективные β -адреноблокаторы, *ингибиторы АПФ* (иАПФ) или *блокаторы рецепторов к ангио-*

тензину (БРА), статины; по показаниям – пролонгированные нитраты, антагонисты кальция и диуретики. У пациентов с изолированной эссенциальной АГ применяли иАПФ, БРА, блокаторы кальциевых каналов, β -адреноблокаторы, реже комбинации иАПФ или БРА с диуретиками. К терапии пациентов с психоэмоциональными расстройствами на момент их выявления по назначению психотерапевта добавляли антидепрессанты (вальдоксан, amitриптилин).

Исследование маркеров ЭД проводилось утром натощак до приема лекарственных препаратов, с исключением курения. Всем обследуемым объяснялась необходимость строгого соблюдения безнитратной диеты в течение 3 дней перед исследованием [1]. Для оценки эндогенной продукции оксида азота в плазме крови пациентов определялась суммарная концентрация нитрит- и нитрат-ионов (NO_x). Для этого плазма крови предварительно депротеинизировалась 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 [1]. Подсчет десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) проводился по методу J. Hladovec [10]. Для определения концентрации L-цитруллина (LC) в плазме крови использовали метод, основанный на реакции остатков LC с диацетилмоноксимом в присутствии разбавленной серной кислоты и хлористого железа. Оптическая плотность полученного окрашенного комплекса измерялась на спектрофотометре «СФ-200» при длине волны 464 нм [4]. Пробу с реактивной гиперемией (ПРГ) для оценки ЭЗВД проводили на аппарате SIM 5000 plus (Россия-Италия) по методике D. Celermajer et al [6].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в пакете прикладных программ «Statistica v.8.0 for Windows», SPSS 16.0 с использованием описательной статистики и t-критерия Стьюдента. Сила корреляционных связей оценивалась с помощью критерия Спирмена (r). При распределении близком к нормальному показатели представлены в виде средней арифметической вариационного ряда и её стандартного отклонения ($M \pm m$). При необходимости сравнения показателей в подгруппах данные представляли в виде средней арифметической вариационного ряда и её стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Для определения предикторов и создания прогностической модели развития сердечно-сосудистых осложнений использовался 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 $P = 1 / (1 + e^{-z})$, где $z = b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n + a$, где X_1 – значения независимых предикторов, b_1 – коэффициенты, расчёт которых является задачей бинарной логистической регрессии, a – некоторая 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 их обсуждение. При анализе особенностей психоэмоционального статуса в группах сравнения были установлены статистически значимые различия выраженности тревожно-депрессивных расстройств и уровня испытываемого стресса (табл. 1). Так, лица III группы значимо чаще страдали клинически выраженной тревогой и депрессией по сравнению с пациентами I и II групп. Наиболее высокий уровень испытываемого стресса оказался так же у лиц III группы. Пациенты II группы значимо чаще имели низкий уровень стресса и нормальные уровни тревоги и депрессии.

Таким образом, наиболее высокие уровни тревожно-депрессивных расстройств и испытываемого стресса выявлен у пациентов, имеющих ИБС и АГ. Пациенты с АГ, как правило, не чувствуют себя больными, часто субъективно не ощущая наличие повышенного АД, поэтому не контролируют его и не обращаются за медицинской помощью. Проявления стенокардии напряжения в виде сжимающей боли за грудиной, иногда со страхом смерти в особо выраженных случаях, могут ограничивать повседневную жизнедеятельность человека, заставляют внимательнее относиться к своему здоровью, и сильнее переживать за свое дальнейшее состояние. Сочетание ИБС и АГ естественным образом ухудшает психоэмоциональное состояние пациента. Этот факт можно объяснить усугублением тяжести течения болезни, повышением риска возможных сердечно-сосудистых осложнений и более выраженным эмоциональным реагированием больного на состояние своего здоровья, что проявляется избыточной тревогой, депрессией и стрессом.

Среди обследованных пациентов проблемы со здоровьем, которые сказываются на их КЖ, отметили в той или иной степени все опрошенные. Большинство пациентов II группы не имели проблем с передвижением в пространстве, самообслуживанием, повседневной активностью, не испытывали выраженной боли, тревоги и депрессии и в итоге считали, что состояние их здоровья существенно не изменилось за последний год. Наиболее выраженные проблемы по оцениваемым индикаторам EQ-5D выявлены у пациентов III группы, которые в 100% случаев имели умеренные проблемы с передвижением в пространстве, приблизительно у 80% из них возникали умеренные проблемы с самообслуживанием и повседневной активностью. В III группе 90% пациентов испытывали умеренную боль и дискомфорт, что, вероятно, стало причиной умеренной тревоги и депрессии у 57,5% опрошенных. Большинство больных III группы (85%) посчитало, что их здоровье ухудшилось за последний год. Показатели КЖ пациентов I группы были несколько лучше по сравнению с III группой. Так, 72,5% опрошенных в I группе указали

на умеренные проблемы, связанные с передвижением в пространстве и повседневной активностью, 35% респондентов – на умеренные проблемы с самообслуживанием. 55% пациентов I группы имели умеренно выраженную тревогу и депрессию, 75% респондентов испытывали умеренную боль и дискомфорт, большинство (60%) из них посчитали, что состояние их здоровья за последний год ухудшилось. При оценке КЖ по *визуальной аналоговой шкале* (ВАШ), которая отражает состояние здоровья респондента на сегодняшний день, получены достоверные различия в сравниваемых группах. Так, пациенты II группы оценили состояние своего здоровья на момент осмотра на $72,9 \pm 7,1\%$, что было достоверно выше, чем в III группе ($49,8 \pm 11,7\%$, $p=0,001$) и в I группе ($62,3 \pm 8,9\%$, $p=0,001$).

Таблица 1

Психоэмоциональные нарушения у пациентов с ИБС и АГ, абс. (%)

Психоэмоциональные показатели		I группа (n=40)	II группа (n=44)	III группа (n=40)	p
HADS-тревога	норма	10 (25%)	27 (61,4%)	4 (10%)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-3}=0,04$
	субклиническая	19 (47,5%)	11 (25,0%)	21 (52,5%)	$p_{1-2}=0,04$ $p_{2-3}=0,03$
	клиническая	11 (27,5%)	6 (13,6%)	15 (37,5%)	$p_{1-2}=0,04$ $p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,03$
HADS-депрессия	норма	11 (27,5%)	28 (63,6%)	6 (15%)	$p_{1-2}=0,04$ $p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,03$
	субклиническая	21 (52,5%)	10 (22,8%)	16 (40%)	$p_{1-2}=0,04$ $p_{2-3}=0,04$
	клиническая	8 (20%)	6 (13,6%)	18 (45%)	$p_{2-3}=0,04$ $p_{1-3}=0,03$
Ридер-стресс	низкий	8 (20%)	15 (34,1%)	13 (32,5%)	$p_{1-2}=0,04$ $p_{1-3}=0,04$
	средний	21 (52,5%)	20 (45,4%)	11 (27,5%)	$p_{1-2}=0,04$ $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,04$
	высокий	11 (27,5%)	27 (20,5%)	16 (40%)	$p_{1-2}=0,04$ $p_{1-3}=0,03$ $p_{2-3}=0,04$

Анализируя КЖ по SF-36 в группах сравнения, установлено, что во II группе пациентов все показатели были достоверно выше, чем в I и в III группах, и составляли в основном около 80-90%. Наиболее низкими значимо оказались показатели КЖ у пациентов III группы, особенно такие параметры, как боль ($38,8 \pm 26,5\%$), ролевое функционирование ($40,6 \pm 38,7\%$), эмоциональное функционирование ($41,9 \pm 42,5\%$), $p=0,001$. Суммарные показатели SF-36 (физический компонент здоровья и психический компонент здоровья) у пациентов III группы были значимо ниже ($32,7 \pm 9,1$ и $40,9 \pm 8,3\%$), чем у больных I и II групп ($42,9 \pm 9,4$ и $46,1 \pm 9,1$ vs $51,6 \pm 2,9$ и $60,8 \pm 3,4$ соответственно, $p=0,001$).

Таким образом, КЖ пациентов с сочетанием ИБС и АГ в целом было наиболее низким, чем у пациентов с изолированной АГ или ИБС. Данный факт можно объяснить тем, что возникновение ангинозных болей при ИБС особенно высоких функциональных классов (3-4 ФК) вызывает довольно ощутимый болевой дискомфорт и значительно ограничивает повседневную жизнедеятельность больных, а, следовательно, значимо ухудшает их КЖ. Повышение АД больные, как правило, не всегда ощущают, особенно при давней длительности заболевания, и в состоянии справляться с ежедневными нагрузками без ущерба для своего физического и эмоционального состояния. Течение ИБС, несомненно, усугубляется при наличии АГ, что приводит к снижению повседневной активности и как следствие этого снижается КЖ пациента.

Установлены достоверные корреляционные связи между показателями КЖ по опросникам SF-36, EQ-5D и уровнем тревоги, депрессии и стресса. Так, наиболее выраженные умеренные отрицательные корреляционные связи выявлены между уровнем тревоги и такими параметрами SF-36, как боль ($r=-0,45$, $p=0,001$), физическое функционирование ($r=-0,46$, $p=0,001$), психическое здоровье ($r=-0,47$, $p=0,001$). Более сильная корреляционная связь достоверно установлена между уровнем депрессии и физическим функционированием ($r=-0,57$, $p=0,001$), ролевым функционированием ($r=-0,54$, $p=0,001$), психическим

здоровьем ($r=-0,54$, $p=0,001$), болью ($r=-0,51$, $p=0,001$). Уровень стресса наиболее сильно коррелировал с таким показателем SF-36, как боль ($r=0,38$, $p=0,001$), жизнедеятельность ($r=-0,35$, $p=0,001$), физическое функционирование ($r=-0,33$, $p=0,001$), психическое здоровье ($r=-0,33$, $p=0,001$). Среди показателей опросника EQ-5D выявлены наиболее сильные корреляционные связи между показателями: EQ-уход за собой с уровнем тревоги ($r=0,40$, $p=0,001$) и с уровнем депрессии ($r=0,38$, $p=0,001$); EQ-подвижность с уровнем тревоги ($r=0,35$, $p=0,001$); EQ-тревога/депрессия с уровнем тревоги ($r=0,5$, $p=0,001$) и с уровнем депрессии ($r=0,47$, $p=0,001$); EQ-ВАШ с уровнем депрессии ($r=0,43$, $p=0,001$). Ряд показателей КЖ по SF-36 достоверно коррелировал с давностью заболевания ИБС и длительностью АГ среди обследованных пациентов. Так, установлены достоверные корреляционные связи между длительностью АГ и жизнедеятельностью ($r=0,22$, $p=0,01$), общим здоровьем ($r=0,23$, $p=0,009$), социальным функционированием ($r=0,29$, $p=0,001$), психическим компонентом здоровья ($r=0,32$, $p=0,0002$). Давность заболевания ИБС достоверно коррелировала с физическим функционированием ($r=-0,21$, $p=0,02$), ролевым функционированием ($r=-0,2$, $p=0,03$), общим здоровьем ($r=-0,19$, $p=0,03$), психическим здоровьем ($r=-0,19$, $p=0,03$).

Все показатели эндотелиальной функции обследованных больных в группах наблюдения значимо отличались от таковых в контрольной группе, что свидетельствовало о наличии у них ЭД. Кроме того, выявлены значимые различия в группах наблюдения в зависимости от сочетания ИБС и АГ, что наглядно демонстрирует таблица 2. Наиболее высокий уровень ДЭ, низкие уровни NOx, LC и меньший прирост диаметра сосуда при проведении ПРГ достоверно выявлены у пациентов III группы.

В таблице 3 приведены варианты нарушения ЭЗВД, установленные у обследованных пациентов, которые достоверно отличались от лиц контрольной группы с отрицательной ПРГ.

Таблица 2

Состояние эндотелиальной функции у пациентов с ИБС и АГ, М±σ

Показатель	I группа (n=40)	II группа (n=44)	III группа (n=40)	Контроль (n=64)	p (t-критерий)
ДЭ, клеток	7,8±2,2	6,5±2,4	8,9±2,2	3,15±1,04	$p_{1,2,3-4}=0,001$ $p_{1-2}=0,04$ $p_{1-3}=0,006$ $p_{2-3}=0,001$
LC, ммоль/л	2,7±0,9	3,5±0,4	2,3±0,6	5,8±1,01	$p_{1,2,3-4}=0,001$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$
NOx, мкмоль/л	45,8±14,6	63,8± 7,8	39,5±12,9	77,6±17,9	$p_{1,2,3-4}=0,001$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,001$
Δ диаметра сосуда в ПРГ, %	4,2±5,1	6,7±6,2	2,9±4,8	19,3±8,14	$p_{1,2,3-4}=0,001$ $p_{1-2}=0,04$ $p_{2-3}=0,002$

Таблица 3

Результаты ПРГ у пациентов с ИБС и АГ, абс. (%)

ПРГ	Группа I (n=40)	Группа II (n=44)	Группа III (n=40)	Контроль (n=25)
Положительная проба, в том числе:	33 (82,5%)**	25 (56,8%)*/**	35 (87,5%)*	-
- прирост диаметра сосуда <10%, - вазоконстрикция,	22 (55%) 4 (10%)#	14 (31,8%)* 4 (9,1%)*	21 (52,5%)* 8 (20%)*/#	- -
- отсутствие прироста диаметра сосуда.	7 (17,5%)	7 (15,91%)	6 (15%)	-
Отрицательная проба	7 (12,5%)**	19 (43,2%)*/**	5 (12,5%)*	25 (100%)

Примечание: * – различия между распределением частот в II и III группах наблюдения статистически значимы, $p<0,05$ (критерий χ^2), ** – различия между распределением частот в I и II группах наблюдения статистически значимы, $p<0,05$ (критерий χ^2), # – различия между распределением частот в I и III группах наблюдения статистически значимы, $p<0,05$ (критерий χ^2)

При комплексном анализе маркеров ЭД у обследованных пациентов отмечено, что наиболее выраженные нарушения функции эндотелия выявлены у пациентов с ИБС при наличии АГ, что, вероятно, является следствием взаимного усугубляющего влияния патогенетических факторов на состояние эндотелия сосудов, возникающих при сочетанном течении этих заболеваний.

При последующей оценке маркеров ЭД и ПЭС установлена следующая взаимосвязь: у пациентов, имеющих положительную ПРГ, отмечались значимо более высокие показатели стресса, депрессии и тревоги. Так, у пациентов I и II групп с отрицательной ПРГ уровень тревоги составил $8,4 \pm 2,2$ и $6,9 \pm 2,1$ балла соответственно, что было значимо выше, чем у больных с положительной ПРГ $5,0 \pm 1,4$ vs $5,2 \pm 1,3$ балла соответственно, $p=0,0004$. Уровень депрессии у пациентов с нормальной ПРГ в I группе ($8,3 \pm 2,0$ балла), во II группе ($7,3 \pm 3,2$ балла), в III группе ($9,9 \pm 2,4$ балла) был достоверно выше, чем у пациентов в этих же группах с нарушенной ПРГ ($5,6 \pm 1,7$ vs $3,8 \pm 1,3$ vs $4,2 \pm 2,2$ балла соответственно, $p=0,002$). Уровень стресса при положительной ПРГ в I группе ($2,0 \pm 0,1$ балла), во II группе ($2,3 \pm 0,7$ балла), в III группе ($1,8 \pm 0,8$ балла) был достоверно выше, чем у пациентов в этих же группах с положительной ПРГ ($2,7 \pm 0,7$ vs $2,8 \pm 0,7$ vs $2,9 \pm 0,2$ балла соответственно, $p=0,003$).

В результате корреляционного анализа выявлена статистически значимая связь уровня стресса с числом ДЭ ($r=-0,48$, $p=0,03$) и ЭЗВД ($r=0,38$, $p=0,03$). Уровень депрессии коррелировал с числом ДЭ ($r=0,51$, $p=0,04$), ЭЗВД ($r=-0,48$, $p=0,04$) и уровнем NO_x ($r=-0,21$, $p=0,04$). Установлена корреляция степени тревоги с числом ДЭ ($r=0,58$, $p=0,001$), ЭЗВД ($r=-0,35$, $p=0,02$) и уровнем NO_x ($r=-0,32$, $p=0,03$). Отрицательная корреляционная связь умеренной силы выявлена между концентрацией ЛС и уровнем депрессии ($r=-0,35$, $p=0,001$), уровнем тревоги ($r=-0,22$, $p=0,03$).

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%) пациентов I группы; госпитализация по поводу нестабильной стенокардии – у 6 (15%) пациентов III группы и 4 (10%) пациентов I группы; повышение функционального класса стенокардии напряжения со II до III – у 5 (12,5%) пациентов III группы и 3 (7,5%) пациентов I группы; транзиторная ишемическая атака – у 7 (16%) пациентов II группы. Летальных исходов в группах наблюдения не было. Таким образом, у больных с ИБС в сочетании с АГ сердечно-сосудистые события встречались чаще.

Согласно прогностической классификационной модели по методу CART, в которую вошли 4 информативных признака из 60 проанализированных, предикторами развития отдаленных сердечно-сосудистых событий у больных с ИБС и АГ явились: уровень тревоги $>9,5$ баллов; уровень депрессии $>9,5$ баллов; уровень стресса $<1,43$ балла; число ДЭ в плазме $<11,5$ кл/мкл. Чувствительность модели составила 94,7%, специфичность – 94,5%, безошибочность – 95,8%, ложноотрицательные результаты получены в 4,7%, а ложноположительные – 5,2%.

Значения регрессионных и экспоненциальных коэффициентов для предикторов развития сердечно-сосудистых событий по результатам бинарной логистической регрессии представлены в таблице 4. С учетом полученных коэффициентов уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

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

Полученная нами регрессионная модель имеет высокую статистическую оценку ($\chi^2=78,993$; $df=4$; $p=0,001$). Таким образом, согласно полученной регрессионной модели, например, для пациента с уровнем тревоги равной 10 баллов, депрессии – 10 баллов, стресса – 1,3 балла и числом ДЭ – 12 кл/мл вероятность развития сердечно-сосудистого события составила 0,8.

Таблица 4

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

Предикторы	B ($M \pm \sigma$)	Exp B, (95% ДИ)	χ^2 Вальда, (df=1)	p
Тревога	$0,32 \pm 0,19$	1,38 (1,09 - 2,28)	5,79	0,016
Депрессия	$0,61 \pm 0,2$	1,84 (1,49 - 3,31)	15,44	0,001
Стресс	$-1,11 \pm 0,48$	0,32 (0,09 - 0,59)	9,15	0,002
ДЭ	$0,11 \pm 0,2$	1,12 (1,02 - 2,22)	4,41	0,043
constant	$-7,73 \pm 2,98$	0,0001	12,03	0,001

Примечание: B – значение регрессионного коэффициента,
 Exp B – значение экспоненциального коэффициента, ДИ – доверительный интервал

Выводы. Пациенты, страдающие ИБС в сочетании с АГ, имеют более выраженные проявления тревоги, депрессии и стресса, чем пациенты с изолированной ИБС или АГ. Уровень качества жизни пациентов ухудшается при одновременном наличии ИБС и АГ. Нарушения психоэмоционального статуса

ассоциированы с ЭД и снижением качества жизни пациентов, что подтверждают выявленные значимые корреляционные связи маркеров ЭД с уровнем стресса, тревоги, депрессии и показателями качества жизни.

Предикторами отдаленных сердечно-сосудистых событий согласно прогностической модели оказались уровень тревоги, депрессии, стресса и число десквамированных эндотелиоцитов, 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 сочетания значений тревоги, депрессии, стресса и числа десквамированных эндотелиоцитов.

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

Литература

1. *Метельская, В.А.* Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / Метельская В.А., Гуманова Н.Г. // Клиническая и лабораторная диагностика.– 2005.– № 5.– С. 15-18.
2. Национальные клинические рекомендации / Под ред. Р.Г. Оганова.– М.: Силиция-Полиграф, 2009.– 2-е изд.– С.336.
3. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / Под ред. Ю.Л. Шевченко.– М.: ОЛМАПРЕСС, 2007.– 2-е изд.– С.313.
4. *Савельев, С.А.* Чувствительный метод определения цитрулина для прижизненного мониторинга продукции оксида азота в ЦНС/ С.А. Савельев // Российский физиологический журн. им. И.М. Сеченова.– 2005.– Т. 91.– № 9.– С. 587–591.
5. *Чазов, Е.И.* Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования / Е.И.Чазов, Р.Г.Оганов, Г.В. Погосова // Кардиология.– 2007.– № 3.– С. 28–37.
6. *Celemajer, D.S.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis / D.S. Celemajer, K.E.Sorensen, V.M. Gooch // Lancet.– 1992.– № 340.– P. 1111–1115.
7. *Eaker, E.D.* 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, L.M.Sullivan, M.Kelly-Hayes // Psychosom. Med.– 2005.– № 67.– P. 692-696.
8. *Ghiadoni, L.* Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans / L. Ghiadoni // Circulation.– 2000.– № 102.– P. 2473–2478.
9. *Gottdiener, J.S.* Effects of mental stress on flow-mediated brachial arterial dilation and influence of behavioral factors and in subjects without cardiovascular disease / J.S.Gottdiener, W.J.Kop, E.Hausner // Amer. J. of Cardiol.– 2003.– № 92 (6).– P. 687–91.
10. *Hladovec, J.* Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions / J. Hladovec // Physiol. Bohemoslov.– 1978.– № 27 (2).– P.140–144.
11. *Kopina, O.S.* Stress levels in Moscow inhabitants in 1986-1992 / O.S.Kopina, L.S.Shilova, E.V. Zaikin // Int. Jour. of Behavioral Medicine Florida.– 1993.– № 5.– P. 15–18.
12. *Matthews, K.A.* Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: a model for the development of cardiovascular disease / K.A.Matthews, K.F. Harris // Psychosom. Med.– 2004.– № 66.– P. 153–164.
13. *Rabin, R.* EQ-5D: a measure of health status from the EuroQoL Group. / R.Rabin, F. de Charro // Ann. Med.– 2001.– №.33.– P. 337–43.
14. *Rosengren, A.* 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, S. Hawken, S.Ounpuu // Lancet.– 2004.– №364 (9438).– P. 953–62.
15. *Zigmond, A.S.* The Hospital Anxiety and Depression scale / A.S.Zigmond, R.P. Snaith // Acta Psychiatr. Scand.– 1983.– № 67.– P. 361–370.