

ВЛИЯНИЕ ДЕПРЕССИИ НА ФОРМИРОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И РАЗВИТИЕ ИБС У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Прохоренко И.О., Зарубина Е.Г., Моисеева Т.В.

НОУ ВПО «Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ», Самара, Россия (443001, г. Самара, Чапаевская, 227), e-mail: mail@reaviz.ru

С целью изучения влияния уровня кортизола на фоне депрессии, выявленной на основании шкалы Цунга, на распространенность метаболического синдрома (МС) и скорость формирования ИБС у пациентов старших возрастных групп, проведено обследование больных с депрессией и без нее: определены уровни кортизола, липидный спектр, проведены суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, мультиспиральная компьютерная коронарография с определением индекса Агатсона и массы кальция в бляшках коронарных артерий по методу Н. Уоон и соавт. (1996). У пациентов с депрессией, характеризующейся гиперкортизолемией ($r=0,98$), чаще встречаются сочетанные поражения ИБС+МС, сопровождающиеся более выраженными нарушениями липидного спектра. На фоне депрессии формирование кальциноза коронарных артерий происходит быстрее, что повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 2,5 раза по сравнению с группой без депрессии.

Ключевые слова: ИБС, метаболический синдром, кортизол, депрессия.

THE INFLUENCE OF DEPRESSION ON METABOLIC SYNDROME AND IHD DEVELOPMENT AT PATIENTS OF SENIOR AGE GROUPS

Prokhorenko I.O., Zarubina E.G., Moiseeva T.V.

Samara Medical Institute «REAVIZ», Samara, Russia (443001, Samara, Chapayevskaya St., 227), mail@reaviz.ru

Examination of patients with or without depression took place for the purpose of studying the influence of cortisol level on the incidence of metabolic syndrome (MS) and speed of IHD development at patients of senior age groups against the background of depression revealed according to the Zung scale. The level of cortisol in blood as well as lipid profile were measured, 24-hour Holter monitoring, multispiral computed tomography with Agatston index and calcium mass in coronary arteries estimation according to the method of H.Yoon and contributing authors (1996) were performed. Combined defects including IHD and MS with significant lipid profile disorders are more often among people suffering from depression accompanied by hypercortisolemia ($r=0,98$). Calcinos of coronary arteries develops faster against the background of depression. This fact increases the risk of cardiovascular complications in 2,5 times in comparison with the group of patients without depression.

Keywords: IHD, metabolic syndrome, cortisol, depression.

Введение. Метаболический синдром (МС) – комплекс патогенетически взаимосвязанных метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, включающих инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ), сочетающихся с абдоминальным ожирением и атерогенной дислипидемией [1; 4; 7]. В настоящее время установлено, что через 10-20 лет после начала метаболического синдрома развивается и прогрессирует атеросклероз – в дальнейшем возможны такие осложнения, как инфаркт и инсульт. Согласно современным данным, коморбидность депрессии и тревоги с сердечно-сосудистой патологией составляет от 20 до 70% пациентов: у 17-27% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), проходящих процедуру коронарной ангиографии, выявляются депрессии, а у больных после инфаркта миокарда (ИМ) депрессии обнаруживаются в 16-45% случаев [9]. Депрессия

является таким же важным фактором риска сердечно-сосудистых болезней и их осложнений, в т.ч. и смертности, как и курение, гипертензия, ожирение и гиперхолестеринемия [6; 8]. Смертность при депрессии выше в 2-3 раза. Таким образом, понимание патофизиологических механизмов, которые могут способствовать развитию метаболического синдрома, крайне важно для клинической медицины.

Цель исследования: изучение влияния уровня кортизола на фоне депрессий на распространенность МС и скорость формирования ИБС у пациентов старших возрастных групп.

Материал и методы исследования. Всего было обследовано 189 пациентов с депрессией (I группа) и 216 – без признаков депрессии (II группа) в возрасте от 56 до 79 лет, средний возраст $68,2 \pm 8,5$ лет, среди них 188 женщин и 217 мужчин. Для выявления распространенности и глубины депрессивных расстройств среди пациентов старших возрастных групп использовалась шкала самооценки Цунга. Среди них были 48 пациентов с легкой формой депрессии (50-59 баллов), 76 человек с умеренной депрессией (60-69 баллов), у 65 пациентов по шкале Цунга было 70 баллов и более, что соответствовало выраженной депрессии. Наличие депрессии подтверждалось врачами-специалистами по критериям МКБ10.

Метаболический синдром ставился на основании рабочих критериев экспертов национального института здоровья США (Adult Treatment Panel III), 2001 г.: АГ $\geq 130/85$ мм рт. ст., объем талии >102 см для мужчин, >89 см для женщин, триглицериды $\geq 1,69$ ммоль/л и/или ХС ЛПВП $<1,04$ ммоль/л для мужчин, и $<1,29$ ммоль/л для женщин, глюкоза натощак $>6,1$ ммоль/л.

Уровень кортизола определялся с помощью электрохемилюминесцентного анализатора Elecsys (Hoffmann-La Roche, Швейцария, (норма: утро 171-536 нмоль/л, вечер 64-327 нмоль/л, чувствительность метода – 0,5 нмоль/л).

Основным методом обследования являлся метод клинического анализа. Все пациенты обследовались по методикам, предусмотренным стандартами обследования пациентов с ИБС и МС. При определении дислипидемических нарушений общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ТГ определяли на биохимическом анализаторе крови CardioChek P•A. Концентрация ХС ЛПВП рассчитывалась нами у пациентов по формуле Фридвальда (Fridwald W., 1972), при условии, что концентрация ТГ в крови не превышает 4,5 ммоль/л. Кроме этого, мы определяли индекс атерогенности, который рассчитывался по формуле: $ИА = ОХ/ХС ЛПВП$, при этом $ИА > 5$ расценивался нами, согласно рекомендациям ВНОК, как дислипидемия.

Инструментальная диагностика сердечно-сосудистой патологии включала следующие методы исследования: суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиографию, компьютерную коронарографию на 16-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе (МСКТ) фирмы Siemens Somatom Emocion 16 (Германия) с определением кальциевого индекса по методу Agatson [5], для интерпретации содержания фосфата кальция в бляшках коронарных артерий использовался метод Н. Уоон и соавт. (1996) [10].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0. Результаты изучения полученных вариационных рядов были представлены в виде средней арифметической величины (M) с учетом средней ошибки средней арифметической (m) – $M \pm m$. При определении достоверности полученных результатов использовался критерий Стьюдента. Статистические результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение. Анализ медицинских карт и данных анамнеза 405 больных позволил сделать вывод о том, что у пациентов на фоне депрессии как МС, так и ИБС прогрессируют значительно быстрее, чем в группе сравнения (рис. 1).

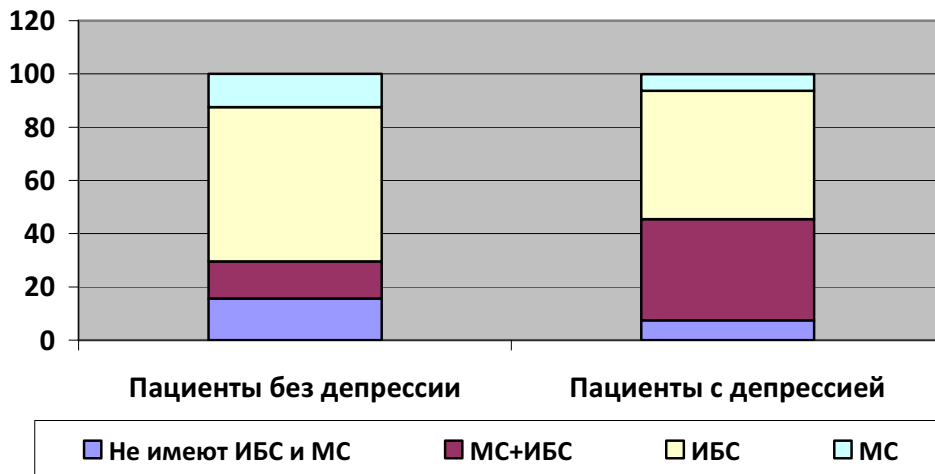


Рис. 1. Доля МС, ИБС и сочетанной патологии в структуре заболеваемости пациентов обследованных групп.

Развитию и прогрессированию МС у пациентов первой группы способствовал тот факт, что на фоне депрессии возникало повышение уровня кортизола, в среднем по группе до $769,5 \pm 56,8$ нмоль/л. Известно, что кортизол стимулирует кортизолзависимую липопротеиновую липазу (ЛПЛ) на капиллярах жировых клеток верхней половины туловища, брюшной стенки и висцерального жира (кортизолзависимая жировая ткань). В

результате увеличивается отложение жира, развивается гипертрофия жировых клеток и столь характерное абдоминальное ожирение [2], которое у пациентов первой группы наблюдалось у 85 человек (45,0% обследованных), в то время как среди пациентов группы сравнения МС лишь у 26,4% обследованных. Кроме этого, кортизол принимает непосредственное участие в развитии инсулинорезистентности, так как значительно уменьшает чувствительность тканей к действию инсулина. При этом уменьшается инсулинообусловленный транспорт глюкозы в клетки, тормозится пострецепторная утилизация глюкозы, что подавляет активность вторичных мессенджеров инсулина, усиливается распад гликогена в печени, в связи с чем у больных повышается уровень сахара в крови и еще больше усиливаются процессы формирования инсулинорезистентности [3]. По-видимому, эти процессы стали одним из факторов относительного роста диабета II типа по сравнению с нарушением толерантности к глюкозе в структуре МС у пациентов первой группы. Так, соотношение между пациентами с МС, страдающими сахарным диабетом II типа и нарушением толерантности к глюкозе, в первой группе составило 72,5 и 27,5%, а в группе сравнения 36,6 и 63,4% соответственно ($p_{1,2} < 0,001$). Кроме этого, в первой группе чаще встречались сочетанные поражения (МС + ИБС), чем у лиц II группы с нормальным содержанием кортизола ($213,6 \pm 26,9$ нмоль/л) -38,1 и 13,9% ($p < 0,001$), соответственно. Возможно, более частое развитие сочетанных нарушений (МС + ИБС) у лиц первой группы было связано с тем, что избыток инсулина не только усиливает синтез холестерина (ХС), липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП, ЛПОНП), но и существенно тормозит процессы липолиза. Вызывая существенные количественные и, что немаловажно, качественные изменения липопротеиновых молекул, гиперинсулинемия индуцирует атерогенные изменения липидного спектра крови [3]. Увеличивается количество и чувствительность рецепторов для ЛПНП на клеточных мембранах стенки артерии, что приводит к ускоренному транспорту избытка ХС в сосудистую стенку. Изменения в липидограмме были выявлены у всех пациентов как первой, так и второй групп, однако их выраженность была наибольшей при сочетании МС и ИБС, особенно у лиц на фоне депрессии (табл. 1).

Таблица 1 – Липидный спектр у пациентов (M±m)

	ОХС, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л		ХС ЛПНП, ммоль/л		ИА, ед		ТГ, ммоль/л
		Муж	Жен	Муж	Жен	Муж	Жен	
I группа: ИБС, n=91	6,2±0,1	0,7±0,03	1,0±0,02	4,0±0,2	3,6±0,2	8,8±0,3	6,2±0,2	3,5±0,2
ИБС+МС, n=72	6,9±0,1	0,7±0,02	0,9±0,03	4,4±0,2	4,4±0,2	9,8±0,4	7,7±0,3	3,6±0,1

II группа, ИБС, n=125	5,6±0,1*	0,9±0,04*	1,15±0,03**	3,2±0,1	3,0±0,2	6,2±0,3	4,9±0,2	3,2±0,2
ИБС+МС, n=30	6,2±0,2**	0,8±0,02**	1,1±0,04**	3,9±0,2	3,6±0,3	7,6±0,3	5,6±0,2	3,3±0,1

*p<0,001, **p<0,05 по сравнению с показателями I группы.

Более выраженные изменения липидного спектра у пациентов первой группы привели у них к утяжелению течения ИБС. Структура стабильной стенокардии напряжения (ССТН) по степени тяжести функционального класса (ФК) приведена на рис. 2.

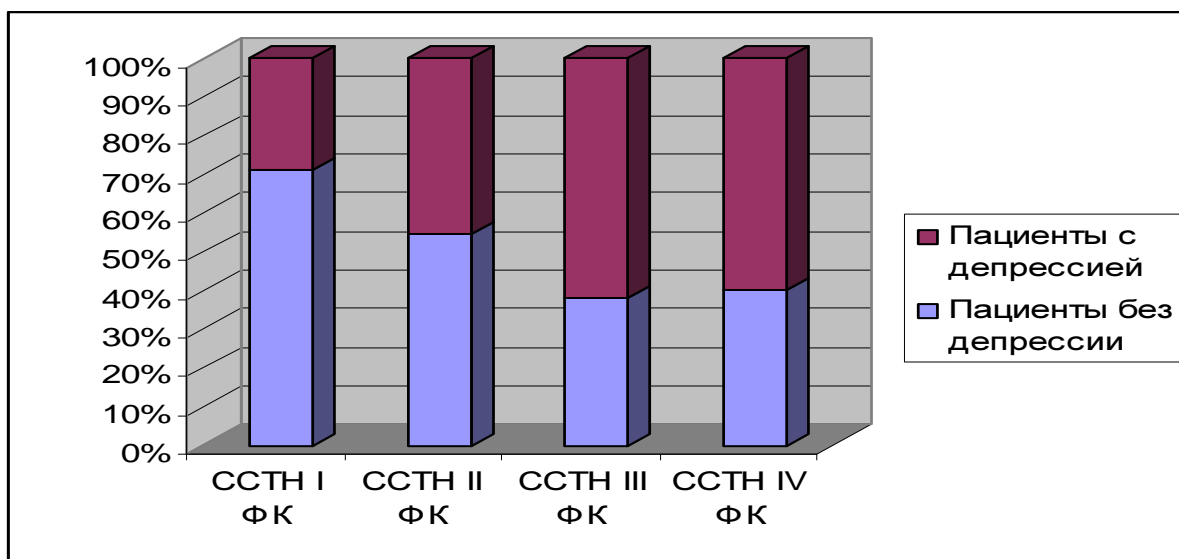


Рис. 2. Структура стабильной стенокардии напряжения у пациентов двух групп по степени тяжести.

Результаты Холтеровского мониторинга ЭКГ показали, что при наличии депрессии у пациентов с ИБС на 15,7% чаще, чем в группе сравнения, в ночное время регистрируется выраженная синусовая аритмия, на 21,1% переходящие синоатриальные или атриовентрикулярные блокады, а также на 24,7% различные нарушения ритма на фоне длительных, до 77,3 + 2,4 мин/сут., периодов ишемии миокарда.

Было установлено, что у пациентов с высоким содержанием кортизола в крови происходит более быстрое формирование кальциноза коронарных артерий, о чем свидетельствовали более высокие показатели кальциевого индекса (КИ), определенные по методу Агатсона у 108 пациентов с ИБС (табл. 2).

Таблица 2 – Показатели индекса кальция по методу Агатсона

Количество баллов	I группа, n=57		II группа, n=51	
	ИБС, n=28	ИБС+МС, n=29	ИБС, n=24	ИБС+МС, n=27
0	-	-	-	-
1-10	-	-	2 (8,3%)	2 (7,4%)

11-100	5 (17,9%)	3 (10,3%)	9 (37,5%)	8 (29,6%)
101-400	17 (60,7%)	18 (62,1 %)	11 (45,9%)	14 (51,9 %)
>400	6 (21,4%)	8 (27,6%)	2 (8,3%)	2 (11,1%)

В соответствии с рекомендациями по интерпретации показателей КИ (0 баллов – очень низкий, 1-10 – низкий, 11-100 – умеренный, 101-400 – умеренно высокий и > 400 баллов – высокий риски развития ИБС и сердечно-сосудистых заболеваний) нами было установлено, что присоединение МС к ИБС повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС в среднем на 5-7%, а при наличии депрессии высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений возрастает как при изолированной ИБС, так и при сочетании МС и ИБС – в 2,5 раза ($p<0,001$).

Относительный риск развития симптоматики сердечно-сосудистых заболеваний, рассчитанный по методу Н. Уооп и соавт., подтвердил полученные ранее результаты (табл. 3).

Таблица 3 – Сравнительные показатели содержания кальция в бляшках коронарных артерий пациентов, включенных в обследование

Содержание кальция, мг	Пациенты с ИБС, %	Пациенты с ИБС+МС, %	Риск сердечно-сосудистой патологии (по сравнению с людьми с нулевым уровнем кальция)
I группа, n=57	n=28	n=29	
1-79	21,4	10,3	3:1
80-399	57,1	58,7	8:1
>400	21,5	31,0	25:1
II группа, n=51	n=24	n=27	
1-79	37,5	17,2	3:1
80-399	62,5	69,0	8:1
>400	-	13,8	25:1

Полученные факты подтверждались данными анамнеза обследованных пациентов. Среди больных первой группы инфаркт миокарда (ИМ) перенесли 12,7% обследованных. Из них ИМ с зубцом Q был выявлен более чем у 70% из них. Еще у 6,3% в анамнезе были острые нарушения мозгового кровообращения. В группе сравнения эти показатели составляли 6,0; 46,2 и 2,3% соответственно ($p_{1,2,3}<0,05$).

Выводы

1. При наличии депрессии, которая коррелирует ($r+0,98$) с высоким уровнем кортизола, у лиц старших возрастных групп повышается риск развития сочетанной патологии: ИБС и МС.

2. Гиперкортизолемиа приводит к быстрому прогрессированию как МС, так и ИБС и повышает риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Список литературы

1. Балаболкин М.И. Роль ИР в патогенезе сахарного диабета 2-го типа // Тер. Архив. – 2003. – № 1. – С. 72-77.
2. Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Шляхто Е.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 9. – № 2. – С. 67-71.
3. Зимин Ю.В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор) // Терапевтический архив. – 1998. – № 10. – С. 15-20.
4. Котовская Ю.В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии // Сердце. – 2005. – Т4. – № 5. – С. 236-241.
5. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography // J Am Coll Cardiol. – 1990. – № 15. – P. 827–858.
6. Ariyo A.A. et al. Depressive Symptoms and Risks of Coronary Heart Disease and Mortality in Elderly Americans // Circulation. – 2000. – V. 102. – P. 1773–1779.
7. FIELD Study Investigators. – Lancet, 2005, e-publication November 14.
8. Glassman A.H., Shapiro P.A. Depression and the Course of Coronary Artery Disease // Am J Psy. – 1998. – V. 155. – P. 4-11.
9. Lesperance F., Frasure-Smith N., Talajic M., Bourassa M.G. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction // Circulation. – 2002. – V. 105. – P. 1049–1102.
10. Yoon H.C., Goldin J.G., Greaser L.E. et al. Interscan variation in coronary artery calcium calcification in a large asymptomatic patient population // Am J Roengenol. – 2000. – № 174. – P. 803–811.

Рецензенты

Сергеев Олег Степанович, доктор биологических наук, профессор, кафедра общей и клинической патологии: патологическая анатомия и патологическая физиология, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара.

Лебедева Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом трансфизиологии, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара.