

А. Ф. Пинчук

## ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА И РИСК КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

---

*Несмотря на достижения современной медицины, сердечно-сосудистая патология продолжает занимать лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах. Высокая частота сопутствующих кардиоваскулярной патологии депрессивных расстройств, обуславливает актуальность изучения данной проблемы. Данная статья посвящена коморбидности депрессивных расстройств и инфаркта миокарда. Представлены современные данные о частоте и распространенности, патофизиологических основах, влиянии сопутствующих депрессивных расстройств на клиническое течение, качество жизни и прогноз у пациентов с инфарктом миокарда в сочетании с депрессивными расстройствами, так же освещены некоторые принципы терапии депрессивных расстройств. Уделено внимание вопросам тромбогенеза, воспаления, активации симпатoadrenalовой системы, генетической предрасположенности.*

**Ключевые слова:** депрессия, инфаркт миокарда (ИМ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), инвалидность, смертность.

**A. F. Pinchuk**

**DEPRESSIVE DISORDERS  
AND RISK OF CARDIOVASCULAR EVENTS AMONG  
PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION**

*Despite to high level in modern medicine, cardiovascular disease continues to occupy a leading position in the structure of morbidity and mortality in developed countries. The high frequency of associated cardiovascular pathology of depression, causes the relevance of studying this problem. This article focuses on the comorbidity of depression and myocardial infarction. Modern data on the incidence and prevalence, pathophysiological basis, the impact of concomitant depression on clinical, quality of life and prognosis in patients with myocardial infarction in combination with depressive disorders, as well highlight some of the principles of treatment of depressive disorders. Attentive to thrombogenesis, inflammation, activation of the sympathetic-adrenal system, genetic predisposition. The data presented in this paper indicate the frequent combination of depressive disorders and pathology of the cardiovascular system.*

**Key words:** depression, myocardial infarction (MI), cardiovascular disease (CVD), morbidity, mortality.

За последние десятилетия существенным образом увеличилась распространенность тревожно-депрессивных состояний и их вегетативных составляющих [40]. Частота депрессий у кардиологических пациентов колеблется от 16 до 45% [10, 13]. В остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) симптомы депрессии выявляются у 65% больных, в течение 18–24 месяцев после инфаркта миокарда – у каждого четвертого пациента [10]. Депрессия признана не только в качестве фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у здоровых лиц [40], но и как фактор, определяющий прогноз выживаемости среди пациентов с установленными ССЗ [13], причина неблагоприятных исходов после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) [20], трансплантации сердца [33]. Относительный риск инфаркта миокарда у мужчин возрастной группы 25–54 лет в 2 раза выше у мужчин с депрессией, чем без нее, а в возрастной группе 55–64 лет – в 5 раз выше [2]. К 2020 году ИБС и депрессивные расстройства будут причинами номер один и два в структуре инвалидности среди пациентов развитых стран [35].

Расстройства депрессивного характера осложняют течение ИМ, влекут за собой ряд неблагоприятных последствий как медицинского, так и социального порядка: снижают качество жизни этих пациентов [21], приводят к повышению смертности, в том числе и внезапной, увеличивают количество и продолжительность госпитализаций, способствуют раннему выходу на инвалидность [2, 5]. Такие пациенты чаще жалуются на приступы стенокардии, в большей степени ограничены в физической активности и имеют низкое качество жизни, они реже возвращаются к трудовой деятельности после перенесенного ИМ [8, 37]. Выявлено, что депрессия при остром ИМ имеет не менее важное прогностическое значение в отношении смертности, чем величина фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) или нали-

чие сахарного диабета (СД) [24]. Существует прямая зависимость между выраженностью депрессии и смертностью при ИМ [4]. На настоящий момент, несмотря на уменьшение уровня внутрибольничной летальности, смертность пациентов в первый год ИМ остается высокой, что связано с частым развитием осложнений [1, 5, 34]. Пациенты с инфарктом миокарда, которые имеют признаки подавленности перед выпиской из стационара, имеют в 3–4 раза больше шансов умереть в течение ближайших 6 месяцев, чем пациенты без депрессии. Даже после 18 месяцев, депрессия остается независимым фактором риска сердечной смертности [17]. По данным исследования REGARDDS, в течение 4-х лет у 20% пациентов с ИБС, в сочетании с депрессивными расстройствами, развивается подтвержденный или неподтвержденный ИМ [9]. Наличие депрессивных расстройств может усугубить классические факторы риска ИБС, такие как курение, диабет, ожирение и отсутствие физической активности, а так же во многом определяет низкую приверженность к приему лекарственных препаратов, что оказывает значительное влияние на результаты лечения и приводит к более частым неблагоприятным событиям [2, 7, 23].

Депрессивные расстройства и болезни сердца имеют сложную ассоциацию и, возможно, причинно-следственную связь [5]. Коморбидность ИБС и депрессии не является случайной с одной стороны, депрессия способствует развитию коронарной болезни и ее грозных осложнений [34], с другой – может развиваться вторично, как реакция пациента на сердечное заболевание или другие психотравмирующие ситуации [17, 27]. Механизмы, через которые депрессия реализует свое влияние на заболеваемость и смертность можно разделить на прямое патофизиологическое действие, а так же психологическую и генетическую дисрегуляцию [37]. Патофизиологические механизмы, предложенные для

объяснения прогноза ассоциации депрессии и ИБС, включают реактивность тромбоцитов, воспаление, вегетативный дисбаланс, нарушение структуры сна, анаболический и катаболический гормональный дисбаланс [1, 4, 31, 39].

Адгезия, активация и агрегация тромбоцитов являются важными компонентами ССЗ, поэтому повышение активности тромбоцитов может привести к неблагоприятным коронарным событиям [20]. Действительно, связь между депрессией и функцией тромбоцитов была в центре пристального внимания в последние годы [23]. У таких больных отмечаются значительные дефекты физиологических характеристик тромбоцитов, включая повышенную реактивность и усиленную выработку серотонина, тромбоцитарного фактора 4 и бета-тромбоглобулина [6, 12, 14]. У лиц, страдающих депрессивными расстройствами, наблюдают и структурные изменения тромбоцитов, заключающиеся в увеличении их среднего объема, количества вакуолей в них, плотности и чувствительности серотониновых (5-HT<sub>2A</sub>) и катехоламиновых рецепторов [37], а также повышенное содержание фибриногена, внутриклеточного свободного кальция и фактора VII. Все эти особенности предрасполагают к повышенной вазоконстрикции, а также способствуют более активной агрегации тромбоцитов и тромбообразованию, что, возможно, является основой прогрессирования ИБС и смертности после острого ИМ у пациентов с депрессией [6].

Одним из наиболее важных механизмов влияния депрессии на прогноз пациентов, перенесших ИМ, является активация симпатно-адреналовой системы (САС), влияющей на агрегацию тромбоцитов, вазоконстрикцию, регуляцию ритма сердца и проявляющаяся низкой вариабельностью ритма сердца (BPC), находящейся в прямой зависимости от степени выраженности депрессии [4]. Высокий уровень кортизола, наблюдаемый у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами, может ускорить прогрессирование артериальной гипертензии и усугубить течение атеросклероза [13]. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, наблюдающаяся при депрессии, сопровождается увеличением уровня кортикотропин-рилизинг-фактора и продукции гипофизом адренокортикотропного гормона (АКТГ) [22]. Это увеличивает выработку кортизола и норадреналина, активирует симпатно-адреналовую систему, повышает частоту сокращений сердца и артериальное давление, увеличивает потребность миокарда в кислороде, уровень свободных жирных кислот, задержку натрия и воды, снижает вариабельность сердечного ритма, что создает почву для прогрессирования ХСН и возникновения опасных для жизни аритмий [9].

Повышение уровней воспалительных биомаркеров, включая С-реактивный белок (СРБ), молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM1), фактора некроза

опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС, в том числе с недавно развившимися тревожно-депрессивными расстройствами [8]. Известно, что изолированное повышение уровня С-РБ, являющегося неспецифическим маркером системного воспаления, особенно в сочетании с повышением уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) и ФНО- $\alpha$ , увеличивает риск клинической манифестации ИБС, является предиктором развития ИМ, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и кардиальной смерти [10]. Так, при воздействии провоспалительных цитокинов ускоряется патологическое ремоделирование левого желудочка и усугубляется его контрактильная дисфункция [19, 31]. В последнее время установлено, что симптомы депрессии ассоциируются с широким спектром изменений параметров иммунной системы, включая увеличение количества лейкоцитов в периферической крови (особенно нейтрофилов и моноцитов), снижение количества лимфоцитов, увеличение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), повышение чувствительности миокарда к кардиотоксическому действию ФНО- $\alpha$  [26]. Однако, данные о роли воспаления в развитии депрессивного расстройства у пациентов с ИБС достаточно противоречивы [39].

При наблюдении пациентов с ХСН в течение 12 месяцев симптомы депрессии появлялись только у тех лиц, у которых при исходном обследовании было выявлено увеличение содержания растворимых молекул межклеточной адгезии 1-го типа (sICAM-1), тогда как уровни интерлейкина-6 и С-реактивного белка не влияли на этот процесс [18]. Некоторые исследования отмечают, что природа описанных ассоциаций неизвестна, и необходимы дальнейшие исследования, которые позволят ответить на вопрос: депрессия ли индуцирует процессы воспаления, воспаление – депрессию или третий, неизвестный пока патологический процесс, – и воспаление, и депрессию [21].

Современное развитие молекулярной биологии диктует необходимость поиска молекулярно-генетических маркеров, влияющих на риск развития осложнений ишемической болезни сердца в ассоциации с депрессивными расстройствами [19]. Некоторые исследователи считают, что существует определенная генетическая предрасположенность, как к депрессиям, так и к ССЗ, которая может проявиться при определенных неблагоприятных условиях (стрессовые ситуации) [27, 38]. Наиболее изученным на данный момент является ген-переносчик серотонина, кодирующий белок, участвующий в регуляции уровня серотонина в головном мозге за счет обратного захвата этого нейротрансмиттера из синаптической щели. Аллель «S» 5-HTTLPR-гена играет модулирующую роль в снижении эмоциональной устойчивости в ответ на стрессовые события, имевшие место в различные периоды жизни

[11, 15, 16, 38]. Наличие аллеля «S» в присутствии нозогенного фактора (ХСН, инфаркта миокарда) повышает риск депрессии в 7 раз [17]. J. M. McCaffery и соавторы [18] попытались так же идентифицировать специфические гены, отвечающие за клинические проявления депрессии у пациентов с ССЗ и участвующие в процессах активации тромбоцитов, системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, секреции провоспалительных цитокинов и вызывающие дисбаланс вегетативной нервной системы. Среди 59 проанализированных ими генов наиболее значимыми оказались те, которые кодируют агрегацию тромбоцитов и эндотелиальную функцию. Однако другие исследования не подтвердили эти данные [24].

Вопрос эффективности лечения депрессивных расстройств у пациентов с острым инфарктом миокарда на данный момент остается недостаточно изученным [11, 18]. Доказано, что применение антидепрессивных препаратов, в сочетании с базисной терапией, улучшает клиническое течение постинфарктного периода, увеличивает толерантность к физической нагрузке, оказывает нормализующее влияние на показатели суточного мониторирования ЭКГ, достоверно улучшает качество жизни пациентов, однако их влияние на прогноз остается неизвестным [7, 15].

Высокая частота побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы некоторых групп антидепрессантов ограничивает их применение среди пациентов кардиологического профиля. Трициклические антидепрессанты могут вызывать тахикардию, ортостатическую гипотензию, увеличение интервала QT, различные нарушения ритма и проводимости и даже внезапную сердечную смерть [40]. Применение препаратов данной группы сопровождается снижением сократительной способности миокарда, что может способствовать прогрессированию сердечной недостаточности [17].

Назначение препаратов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) является наиболее оправданным [32, 33], ввиду отсутствия побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы [28], а так же тем, что СИОЗС обладают кардиопротективным, антитромботическим, профибринолитическим, выраженными антипаническим, противотревожным и анальгетическим эффектами [32, 39].

Наиболее эффективными мероприятиями считается сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. Пациентам рекомендуется лечебная гимнастика, физиотерапевтические процедуры, психотерапия, позволяющие ограничить влияние факторов риска депрессии у пациентов с перенесенным ИМ [38].

На сегодняшний день депрессивные расстройства у больных ИБС в большинстве случаев не диагностируются, так как симптоматика психологиче-

ского состояния маскируется многочисленными соматическими жалобами [7]. Большая распространенность депрессивных расстройств среди пациентов с ИМ, а так же высокая частота неблагоприятных исходов у таких пациентов, приводящая к инвалидности или смертности, диктуют необходимость своевременного распознавания депрессивных расстройств и выполнения необходимых лечебно-реабилитационных мероприятий.

### Литература

1. Ватутин, Н. Т. Депрессивные расстройства и хроническая сердечная недостаточность / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинин, Е. В. Картамышева и др. // Украинский кардиологический журнал. – 2013. – Вып. 3. – С. 117–124.
2. Гафаров, В. В. Восьмилетнее изучение влияния депрессии на риск возникновения инфаркта миокарда в популяции мужчин 25–64 лет / В. В. Гафаров, И. В. Гагулин, А. В. Гафарова, Е. А. Громова // Терапевтический архив. – М., 2005. – № 9. – С. 60–64.
3. Митьковская, Н. П. Психоэмоциональный статус и клинико-лабораторная характеристика больных инфарктом миокарда при наличии неблагоприятной кластеризации факторов риска / Н. П. Митьковская, О. А. Скугаревский, Т. В. Статкевич, В. Е. Супрун и др. // Медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 58–62.
4. Семиглазова, М. В. Особенности диагностики и терапии тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с инфарктом миокарда / М. В. Семиглазова, В. Н. Краснов, Т. В. Довженко и др. // Журнал неврологии и психиатрии. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 11, вып. 2: Депрессия. – С. 91–95.
5. Терещенко, С. Н. Депрессия после инфаркта миокарда: угроза или гибель? / С. Н. Терещенко, И. В. Жиров, Ю. А. Васюк, А. В. Лебедев // Кардиология. – 2007. – № 8. – С. 93–96.
6. Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: a meta-analysis / H. Clarke [et al.] // Psychosomatic Medicine journal. – 2010. – Vol. 40. – P. 1767–1778.
7. Association between depressive episode before first myocardial infarction and worse cardiac failure following infarction / C. Dickens [et al.] // JAMA. – 2005. – Vol. 12. – P. 523–534.
8. Benyamini, Y. Depression and Anxiety Following Myocardial Infarction and Their Inverse Associations with Future Health Behaviors and Quality of Life / Y. Benyamini, U. Goldbourt // Psychosomatic Medicine. – 2013. – P. 218–223.
9. Burg, M. Depression predicts elevated endothelin-1 in patients with coronary artery disease / M. Burg, E. Martens, D. Collins, R. Soufer // Psychosomatic Med. – 2011. – Vol. 13. – P. 22–29.
10. Coronary artery disease and depression: possible role of brain-derived neurotrophic factor and serotonin transporter gene polymorphisms / S. Bozzini [et al.] // Int. J. Mol. Med. – 2009. – Vol. 24. – P. 213–218.
11. Depressive symptoms and risk of new cardiovascular events or death in patients with myocardial infarction: a population-based longitudinal study examining health behaviors and health care interventions / K. Larsen [et al.] // JAMA. – 2013. – Vol. 25. – P. 88–96.

12. *Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease* / M. Whooley [et al.] // JAMA. – 2008. – Vol. 16. – P. 2379–2388.
13. *Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment* / H. S. Lett [et al.] // Psychosomatic Medicine. – 2004. – Vol. 66(3). – P. 305–315.
14. *Effects of depression and anxiety symptoms on cardiac mortality following myocardial infarction: a 2-year follow-up* / SHHossenli [et al.] // Int. J. Psychiatry Clinical Practices. – 2011. – Vol. 15. – P. 91–96.
15. *Effects of depressive and anxious symptoms on norepinephrine and platelet P-selectin responses to acute psychological stress among elderly caregivers* / M. Brain [et al.] // Behavior Immune. – 2008. – Vol. 22. – P. 493–502.
16. *Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness* / J. Wayne Katon [et al.] // Dialogues Clin Neurosci. – 2011. – Vol. 13. – P. 7–23.
17. *Faller, H., Angermann C. E. Depression in chronic heart failure: complication, risk factor or autonomous disease?* / H. Faller, C. E. Angermann // Internist (Berl). – 2008. – Vol. 49, N 4. – P. 394–404.
18. *Genetics of human cardiovascular disease* / O. Kathiresan [et al.] // J. Cellular. – 2012. – Vol. 16. – P. 1242–1257.
19. *Glassman, A. H. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina* / A. H. Glassman // JAMA. – 2002. – Vol. 14. – P. 701–709.
20. *Greta, W. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants (SSRIs) against atherosclerosis* / W. Greta [et al.] // Med Science Monit. – 2011. – Vol. 17. – P. 2015–214.
21. *Goldston, K, Baillie A. J. Depression and coronary heart disease: A review of the epidemiological evidence, explanatory mechanisms and management approaches* / K. Goldston, A. J. Baillie // Clin Psychol Rev. – 2008. – Vol. 28. – P. 288–306.
22. *Halaris, A. Co-Morbidity between Cardiovascular Pathology and Depression: Role of Inflammation* / A. Halaris // Inflammation in Psychiatry. – 2013. – Vol. 28. – P. 144–161.
23. *Illness representation after acute myocardial infarction: impact on in-hospital recovery* / C. Cherrington [et al.] // Am. J. Crit. Care. – 2004. – Vol. 13. – P. 136–145.
24. *Is depression a problem in patients with chronic heart failure?* B. Szygula-Jurkiewicz [et al.] // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2008. – Vol. 118, № 1–2. – P. 52–56.
25. *Is there an association between depressive symptoms and coronary artery disease in Polish adult population?* J. Piwoński [et al.] // Cardiology Pol. – 2013. – Vol. 6. – P. 214–125.
26. *Serotonin transporter polymorphism in major depressive disorder (MDD), psychiatric disorders, and in MDD in response to stressful life events: causes and treatment with antidepressant* / A. Daniele [et al.] // In Vivo. – 2011. – Vol. 25, № 6. – P. 895–901.
27. *Jiang, W. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with CHF (SADHART-CHF): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for major depression with congestive heart failure* / W. Jiang [et al.] // American Heart Journal. – 2008. – Vol. 156(3). – P. 437–44.
28. *McCaffery, J. M. Common genetic vulnerability to depressive symptoms and coronary artery disease: a review and development of candidate genes related to inflammation and serotonin* / J. M. McCaffery [et al.] // Psychosomatic Medicine. – 2006. – Vol. 68, № 2. – P. 187–200.
29. *Miguel-Hidalgo, J. J. Vascular and extravascular immunoreactivity for intercellular adhesion molecule 1 in the orbitofrontal cortex of subjects with major depression: age-dependent changes* / J. J. Miguel-Hidalgo [et al.] // J. Affect Disord. – 2011. – Vol. 132, № 3. – P. 422–431.
30. *Muntner, P. Behavioral mechanisms, elevated depressive symptoms, and the risk for myocardial infarction or death in individuals with coronary heart disease: A regards (reason for geographic and racial differences in stroke) study* / P. Muntner [et al.] // J. Am CollCardiol. – 2012. – Vol. 16. – P. 291–312.
31. *Nielsen, T. J., Vestergaard M., Christensen B. Mental health status and risk of new cardiovascular events or death in patients with myocardial infarction: a population-based cohort study* / T. J. Nielsen, M. Vestergaard, B. Christensen // BMJ Open. – 2013. – Vol. 2. – P. 38–46.
32. *Plastiras, A., Korompelis P., Stefanadis C. Role of depression in heart failure – choosing the right antidepressive treatment* / A. Plastiras, P. Korompelis, C. Stefanadis // Int. J. Cardiology. – 2010. – Vol. 140, № 1. – P. 12–18.
33. *Platelet functions in patients with depression* / Parakh K. [et al.] // South Med J. – 2008. – Vol. 101. – P. 612–617.
34. *Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis* / Joost P. van Melle, Peter de Jonge, Titia A. Spijkerman // Psychosomatic Medicine. – 2013. – Vol. 66. – P. 814–22.
35. *Roncella A, One-year results of the randomized, controlled, short-term psychotherapy in acute myocardial infarction (STEP-IN-AMI) trial* / A. Roncella [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 10. – P. 132–139.
36. *Self-reported depressive symptoms, diagnosed depression and cardiac morbidity and mortality after myocardial infarction* / Zuidersma M, Conradi H. J., van Melle J. P. // American Heart Journal. – 2013. – Vol. 17. – P. 167–174.
37. *Sorensen, C. Postmyocardial infarction mortality in relation to depression: a systematic critical review* / C. Sorensen // Psychother Psychosom. – 2005. – Vol. 74. – P. 69–80.
38. *The associations of high levels of C-reactive protein with depression and myocardial infarction in 9258 women and men from the HUNT population study* / O. Bjerkeset, U. Romild // American Heart Journal. – 2011. – Vol. 41. – P. 345–52.
39. *The role of the 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene in the development of depression in patients with coronary heart disease* / V. Golimbet [et al.] // Psychosomatic Medicine. – 2012. – Vol. 112. – P. 63–72.
40. *Tomoda, A. No interaction between serotonin transporter gene (5-HTTLPR) polymorphism and adversity on depression among Japanese children and adolescents* / A. Tomoda [et al.] // BMC Psychiatry. – 2013. – Vol. 10. – P. 134–143.

Поступила 11.09.2014 г.