

На правах рукописи

ФАТЕЕВА ВИКТОРИЯ ВЯЧЕСЛАВОВНА

**СООТНОШЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И
РАССТРОЙСТВ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА У
ПАЦИЕНТОВ СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА**

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Воробьева Ольга Владимировна**

Официальные оппоненты:

Камчатнов Павел Рудольфович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, профессор кафедры

Котов Сергей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, ГБУ здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии ФУВ

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

Защита состоится «__» _____ 2020 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.07 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.040.07

доктор медицинских наук,
профессор

Дамулин Игорь Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Расстройства тревожно-депрессивного спектра и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются ведущими проблемами современного здравоохранения, как в мире, так и в Российской Федерации (Боголепова А.Н., 2013 г., Georgousopoulou E.N., 2014 г.). Это обусловлено высокими показателями заболеваемости, инвалидности, смертности.

Встречаемость аффективных нарушений среди пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) достигает 25%, т.е. каждый четвертый пациент предъявляет жалобы на пониженный фон настроения (Старчина Ю.А., 2012 г.). При этом у каждого второго пациента с аффективными нарушениями диагностируется артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз, что свидетельствует о высокой ассоциации возраст-зависимых заболеваний сосудов головного мозга с эмоциональными расстройствами (Воробьева О.В., 2018 г.).

Рассмотрение основных патогенетических механизмов, связывающих расстройства настроения с ЦВЗ, свидетельствует о том, что внутренние связи между указанными заболеваниями освещены не в полной мере. Большинство исследований носят эпидемиологический характер и сводятся к изучению их процентной представленности, обсуждению тактики лечения и в меньшей степени затрагивают общие патогенетические механизмы и взаимное влияние болезней друг на друга (Вознесенская Т.Г., 2012 г.; Sereda M.S., Stang P., 2016 г.).

Ассоциация сосудистых факторов риска (АГ, атеросклероз, ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД 2), возраст) с эмоциональными нарушениями доказана (Sardinha A., Nardi A.E., 2012 г.), однако исследований, подтверждающих связи между повреждением эндотелия, провоспалительной дисфункцией эндотелия и депрессией, не достаточно.

Представленные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения многогранных связей между дисфункцией эндотелия, воспалением и

эмоциональными расстройствами у пациентов среднего возраста с ЦВЗ, что и определяет актуальность настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

Эндотелий, синтезируя различные биологически активные вещества, участвует в поддержании сосудистого тонуса, регулирует процессы воспаления, ангиогенеза, проявляет про- и антикоагулянтную активности (Pescini F., Abbate R., 2014 г.), однако остается неясным, какие именно функции эндотелия могут способствовать формированию аффективных нарушений, ассоциированных с церебральной микроангиопатией у больных среднего возраста.

Проведенный автором анализ отечественной, зарубежной литературы и патентный поиск свидетельствует о том, что отсутствует единый интегративный показатель функции эндотелия, отражающий степень эндотелиального поражения в континууме факторов риска ЦВЗ (Гераскина Л.А., Фоякина А.В., 2009 г.; Taylor W.D., Alexopoulos G.S., 2013 г.).

Таким образом, остается открытым вопрос, насколько связаны нарушения отдельных функций эндотелия с расстройством тревожно-депрессивного спектра у пациентов с ХИГМ 1-2 ст. среднего возраста. Кроме того, мало изучены патогенетические взаимодействия между степенью повреждения эндотелия и аффективными расстройствами, что делает обоснованным проведение настоящего исследования.

Цель исследования

Оценить соотношение уровней периферических маркеров воспаления и биомаркеров ЭД с выраженностью тревожно-депрессивных расстройств у пациентов среднего возраста с ХИГМ 1-2 ст.

Задачи исследования:

- 1) Провести клинико-нейропсихометрическую оценку эмоционального статуса больных среднего возраста с ХИГМ 1-2 ст. и сформировать группы пациентов с клинически и субклинически выраженной депрессией.

- 2) Провести корреляционный анализ показателей качества жизни (КЖ) с выраженностью депрессии и ее компонентов у пациентов среднего возраста с ХИГМ 1-2 ст.
- 3) Разработать методику расчета интегративного показателя эндотелиальной функции на основе характеристик периферических биомаркеров эндотелия у пациентов среднего возраста с ХИГМ 1-2 ст.
- 4) Выполнить сравнительный анализ уровней периферических маркеров воспаления (С-РБ, МСР-1), значений интегративного показателя эндотелиальной функции в группах с различной выраженностью депрессии и ее компонентов у пациентов среднего возраста с ХИГМ 1-2 ст.
- 5) Провести корреляционный анализ уровней периферических маркеров воспаления и значений интегративного показателя эндотелиальной функции с выраженностью депрессии и ее компонентов у пациентов среднего возраста с ХИГМ 1-2 ст.
- 6) Рассчитать отношение шансов развития депрессии и ее компонентов в зависимости от характеристик маркеров воспаления и интегративного показателя эндотелиальной функции с учетом корректировки на возраст, ИМТ, СД 2 типа.

Научная новизна исследования

Впервые на Российской популяции больных среднего возраста, имеющих сосудистые риски, изучено влияние уровня депрессии и ее структурных компонентов на субъективные показатели КЖ.

Впервые на основании факторного анализа выделены биомаркеры (эндотелин-1, С-РБ, МСР-1, ЦДЭ, фибриноген), наиболее значимо отражающие дисфункцию эндотелия, из которых на основании математической модели был сформирован интегративный показатель функции эндотелия. Показано, что предложенный интегративный показатель отражает степень поражения эндотелия в континууме факторов риска ЦВЗ.

Впервые на Российской популяции больных среднего возраста, имеющих сосудистые риски, проведена оценка ассоциации между периферическими маркерами воспаления и уровнем тревоги и депрессии, и показана зависимость

тяжести аффективных нарушений от степени провоспалительной дисфункции эндотелия.

Впервые показано, что связь между степенью ЭД (интегративным показателем функции эндотелия), провоспалительной активностью эндотелия и тяжестью депрессии относительно независима и сохраняется после корректировки на основные сосудистые факторы риска (ИМТ, возраст, СД 2 типа).

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенный в работе всесторонний анализ связи между биомаркерами ЭД и расстройством тревожно-депрессивного спектра может служить основой для дальнейшей разработки концепции сосудистого генеза аффективных нарушений у больных с церебральной микроангиопатией.

Предложен интегративный показатель функции эндотелия, рассчитываемый на основании биомаркеров, наиболее значимо отражающие дисфункцию эндотелия, который может использоваться при дальнейшем изучении роли эндотелия в генезе аффективных нарушений у больных ХИГМ.

Проведенный в исследовании детальный клинико-психометрический анализ типологии депрессии, ассоциированной с ХИГМ, будет способствовать лучшей диагностики симптомов депрессии в повседневной клинической практике.

Показанное в исследовании снижение КЖ за счет психологического компонента здоровья у больных с ХИГМ и субклиническими проявлениями тревоги и депрессии свидетельствуют о необходимости активного выявления этой категории больных в повседневной клинической практике для проведения терапевтических мероприятий, направленных на улучшение психологического здоровья этой категории больных.

Полученные в работе данные позволили лучше понять связь между расстройством тревожно-депрессивного спектра и степенью ЭД, что в перспективе может служить основой для разработки новых терапевтических программ, направленных на редукцию тревоги и депрессии, и повышение КЖ.

Основные положения, выносимые на защиту

- 1) У больных среднего возраста с ХИГМ 1-2 ст. в структуре депрессивного расстройства высоко представлены тревога и ангедония. Субклинические проявления тревоги и депрессии приводят к снижению уровня психологического здоровья, а по мере углубления аффективной симптоматики нарушаются не только психологический, но и физический компоненты КЖ, причем наиболее негативно на физический компонент здоровья влияет ангедония.
- 2) Интегративный показатель функции эндотелия, рассчитываемый на основании биомаркеров (эндотелина-1, С-РБ, МСР-1, количества ЦДЭ, фибриногена), отражает степень поражения эндотелия в континууме сосудистых факторов риска (АГ, СД 2 типа, инсульт) и коррелирует с тяжестью тревоги и депрессии.
- 3) Провоспалительная дисфункция эндотелия играет значимую роль в генезе депрессии у больных ХИГМ 1-2 ст. Пациенты с клинически очерченной депрессией по сравнению с пациентами с субклинической депрессией имеют повышенный уровень периферических маркеров воспаления и тяжесть депрессии прямо коррелирует с выраженностью уровня периферических маркеров воспаления.
- 4) Связь между степенью ЭД (интегративным показателем функции эндотелия), провоспалительной активностью эндотелия и тяжестью депрессии относительно независима и сохраняется после корректировки на основные сосудистые факторы риска (ИМТ, возраст, СД 2 типа). Тяжесть депрессии, тревоги и ангедонии коррелирует со снижением интегративного показателя функции эндотелия.

Внедрение результатов диссертационной работы

Полученные результаты диссертационной работы, включая всесторонний анализ связи между биомаркерами ЭД и расстройством тревожно-депрессивного спектра, внедрены в педагогический процесс и излагаются при проведении лекционных курсов, семинарских и практических занятий с клиническими ординаторами, аспирантами, врачами.

Апробация работы

Материалы диссертационного исследования **обсуждены** и **доложены** на IX международном конгрессе «Нейрореабилитация», Москва, 2017; IV Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений, Москва, 2017; XX юбилейном конгрессе «Давиденковские чтения», Санкт-Петербург, 2017; 16-ой ежегодной конференции, посвященной памяти академика А.М. Вейна (Вейновские чтения), Москва, 2019; стендовые доклады: XI Всероссийский съезд неврологов, IV конгресс Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, Санкт-Петербург, 2019, 4th European Stroke Organisation Conference (Gothenburg, Sweden, 2018).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле и п. 3, 9 паспорта научной специальности 14.01.11 – «нервные болезни».

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 119 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав (аналитический обзор литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, указателя литературы, включающего 151 источник, из них 42 отечественных и 109 иностранных. Работа содержит 16 таблиц и 15 рисунков.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 7 в рецензируемых журналах перечня Высшей Аттестационной Комиссии Минобрнауки Российской Федерации.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты

В исследование были включены (**критерии включения**) амбулаторные пациенты обоего пола, среднего возраста по классификации ВОЗ от 45 до 59 лет

с ХИГМ 1-2 ст., установленной на основании: 1) наличия сосудистого заболевания (АГ, атеросклероз церебральных сосудов), подтвержденного данными ультразвуковой доплерографией магистральных артерий головы; 2) МР-признаков морфологического изменения мозгового вещества, соответствующих церебральной микроангиопатии.

Все пациенты имели депрессию (≥ 8 баллов по госпитальной шкале HADS).

Основные критерии невключения в исследование: прием препаратов, способных повлиять на функции эндотелия, за 1 месяц до включения в исследование; наличие острых или хронических воспалительных заболеваний на момент включения пациента в исследование; тяжелая сопутствующая патология, которая может препятствовать участию пациента в исследовании; наличие в анамнезе психических заболеваний, алкоголизма или злоупотребления наркотиками.

Методы исследования

Клиническое обследование пациентов проведено по общепринятой схеме: сбор и анализ жалоб, анамнеза, исследование соматического статуса с измерением массы тела и роста для определения ИМТ, неврологического статуса.

Проведено нейропсихологическое тестирование с оценкой эмоционального статуса при помощи госпитальной шкалы HADS. Дополнительно на основе госпитальной шкалы HADS была оценена ангедония. Оценка КЖ проводилась с помощью опросника SF-36.

Лабораторное обследование. Методом ИФА были определены уровни периферических маркеров эндотелиального воспаления (С-РБ, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1)) и биомаркеров ЭД (эндотелин-1, активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), количество циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦДЭ), белок S100, фактор Виллебранда, фибриноген) в плазме крови.

Таблица 1. Референсные значения биомаркеров ЭД

Название маркера ЭД	Референсные значения
С-РБ, мг/л	до 1

Название маркера ЭД	Референсные значения
МСР-1, нг/мл	0,228 – 0,475
Эндотелин-1, нг/мл	0,3 – 0,5
eNOS, пг/мл	< 450
ФРЭС, пг/мл	101 – 409
Белок S100, мкг/л	29 – 56,5
Количество ЦДЭ, клеток/100 мкл	2 – 4
Фактор Виллебранда, у. е.	< 4
Фибриноген, г/л	2 – 4

Дизайн исследования

Выполнено открытое не сравнительное исследование. Все включенные в исследование больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью прикладных программ Microsoft® Excel 2002, Statistica v.10.

Двухвыборочный t-тест Стьюдента использовался для сравнения количественных показателей. Критерий χ^2 (точный критерий Фишера) применялся для сравнения качественных признаков. С помощью вычисления воспроизведенной корреляционной матрицы проводили корреляционный анализ. Факторный анализ применялся для изучения взаимосвязей между значениями переменных с последующим формированием действующих факторов. Отношение шансов (ОШ) соответствующих событий оценивали с помощью логистической модели.

Полученные данные описывались в виде среднего \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) и с помощью частотных таблиц. За величину уровня значимости во всех статистических критериях было принято значение 0,05. При значении $p < 0,05$ различия или корреляции считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование было включено 262 пациента от 45 до 59 лет (средний возраст $54,2 \pm 7$ лет) с депрессией и симптомами ХИГМ 1-2 ст. Среди всех

пациентов было 110 (42,1%) мужчин (средний возраст 50,8±5,3 лет) и 152 (57,9%) женщины (средний возраст 53,4±6,1 лет). 198 (75,6%) пациентов имели АГ I ст., 64 (24,4%) – АГ II ст. 152 (58%) пациента страдали СД 2 типа, у 169 (64,5%) был повышенный ИМТ (>30 кг/м²) – ожирение.

Средний балл тревоги по госпитальной шкале HADS составил 13,71±6,3, депрессии – 12,84±5,67, ангедонии – 8,5±3,9. Тревога как компонент депрессии выявлена у 77% пациентов, ангедония – у 64%.

Средний общий балл КЖ по опроснику SF-36 составил 68,5±33,7, по домену «физический компонент здоровья» – 70,3±36,2, «физическое функционирование» – 75,8±33,4, «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» – 61,5±32,7, «интенсивность боли» – 74,3±41,8, «общее состояние здоровья» – 64,5±31,6; по домену «психологический компонент здоровья» – 54,8±26,3, «психологическое здоровье» – 60,3±31,0, «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» – 52,8±26,3, «социальное функционирование» – 50,1±25,7, «жизненная активность» – 62,3±31,8.

Исходная выборка пациентов (n=262) была разделена на две группы: с клинически выраженной депрессией (≥11 баллов по шкале HADS) (n=146) и с субклинически выраженной депрессией (10–8 баллов по шкале HADS) (n=116). На момент включения в исследование статистически значимых различий между группами по социо-демографическим характеристикам не выявлено.

Средний балл КЖ в группах с суб- и клинически выраженной депрессией отражен в таблице 2.

Таблица 2. Средний балл КЖ по опроснику SF-36 в группах с суб- и клинически выраженной депрессией.

Домены КЖ опросника SF-36	Группа с субклинически выраженной депрессией (n=116)	Группа с клинически выраженной депрессией (n=146)	p
Общий балл КЖ SF-36	75,6±33,7	43,1±20,3	<0,05
«Физический компонент здоровья»	88,8±43,5	52,4±26,5	<0,05
• Физическое функционирование	86,8±34,1	61,8±30,5	<0,05
• Ролевое функционирование, обусловленное физическим	82,7±41,2	48,3±24,5	<0,05

Домены КЖ опросника SF-36	Группа с субклинически выраженной депрессией (n=116)	Группа с клинически выраженной депрессией (n=146)	p
состоянием			
• Интенсивность боли	91,3±43,5	79,1±38,8	<0,05
• Общее состояние здоровья	66,3±25,9	48,7±21,0	<0,05
«Психологический компонент здоровья»	70,8±35,8	38,5±19,4	<0,05
• Психическое здоровье	58,1±27,0	40,7±20,3	<0,05
• Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	76,8±36,1	42,5±21,8	<0,05
• Социальное функционирование	75,3±35,6	37,3±18,4	<0,05
• Жизненная активность	69,3±38,4	36,4±33,2	<0,05

КЖ у пациентов с ХИГМ с субклинически выраженной депрессией нарушено за счет психологического компонента здоровья (снижено более чем на 25% от «идеального» здоровья). По мере нарастания аффективной симптоматики присоединяется нарушение физического компонента здоровья КЖ.

При проведении корреляционного анализа показано наличие обратной статистически значимой линейной связи от сильной до умеренной степени между КЖ и депрессией, тревогой и ангедонией ($r=-0,84$, $r=-0,81$, $r=-0,87$ соответственно, $p<0,05$), а также между доменами «физического состояния здоровья» КЖ – «общее состояние здоровья» и депрессией ($r=-0,85$, $p<0,05$), «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» и ангедонией ($r=-0,86$, $p<0,05$); между доменами «психологического состояния здоровья» – «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» и депрессией ($r=-0,86$, $p<0,05$), «жизненная активность» и ангедония ($r=-0,85$, $p<0,05$).

Определение интегративного показателя эндотелиальной функции

Для оценки возможного участия медиаторов эндотелия в развитии тревоги/депрессии у пациентов среднего возраста с ХИГМ 1-2 ст. был произведен расчет *интегративного показателя эндотелиальной функции*.

С помощью факторного анализа были выделены наиболее значимые медиаторы эндотелия («переменные»), участвующие в формировании данного показателя. В качестве «переменных» использовались следующие лабораторные показатели: С-РБ, МСР-1, эндотелин-1, фактор роста эндотелия сосудов, фибриноген, фактор Виллебранда, белок S100, уровень ЦДЭ, активность eNOS. Выбранные «переменные» оказались пригодными для проведения факторного анализа (согласно коэффициенту Кайзера-Мейера-Олкина, Бартлетта).

Результаты факторного анализа были сгенерированы программным обеспечением в виде ряда таблиц. Таблица 3 «Общности» представляла информацию о том, насколько медиаторы эндотелия («переменные») объясняются разработанной факторной моделью.

Таблица 3. Общности

«Переменные»	Медиаторы эндотелия	Вклад «переменной» в факторную модель, %
1	С-РБ	82,1
2	МСР-1	75,2
3	Эндотелин-1	61,2
4	ФРЭС	90,6
5	Фибриноген	84,7
6	Фактор Виллебранда	50,6
7	Белок S100	86,0
8	ЦДЭ	53,1
9	eNOS	75,5

Так, переменная «1», которая характеризует уровень С-РБ в плазме крови, объясняется моделью на 82,1% и т.д.

Для определения числа факторов для построения факторной модели использовались одновременно два метода: метод «собственных чисел» и критерий «каменистой осыпи», согласно которым для построения факторной модели нужен один фактор (однофакторная модель).

Анализ матрицы факторных нагрузок после вращения (табл. 4) позволил определить взаимосвязь медиаторов эндотелия («переменных») с полученным в ходе анализа одним фактором.

Таблица 4. Матрица факторных нагрузок после вращения

«Переменные»	Медиаторы эндотелия	Коэффициент, определяющий взаимосвязь «переменных» с выделенным фактором
3	Эндотелин-1	0,942
1	С-РБ	0,901
2	МСР-1	0,895
8	ЦДЭ	0,877
5	Фибриноген	0,724
4	ФРЭС	0,456
7	Белок S100	0,227
6	Фактор Виллебранда	0,215
9	eNOS	0,158

Матрица факторных нагрузок после вращения «переменных» с одним фактором, показывала сильную прямую ассоциацию с уровнем эндотелина-1 (коэффициент, определяющий взаимосвязь «переменной» с выделенным фактором, составляет 0,942), С-РБ (0,901), МСР-1 (0,895), ЦДЭ (0,877) и фибриногена (0,724). Вклад этих «переменных» оказался приблизительно одинаковым (табл. 5).

Таблица 5. Вклад «переменных» (эндотелин-1, С-РБ, МСР-1, ЦДЭ, фибриноген)

«Переменные»	Медиаторы эндотелия	Factor Score Coefficients
3	Эндотелин-1	0,253
1	С-РБ	-0,364
2	МСР-1	-0,344
8	ЦДЭ	-0,472
5	Фибриноген	0,23

Таким образом, суммарное содержание показателей эндотелина-1 (переменная 3), С-РБ (переменная 1), МСР-1 (переменная 2), ЦДЭ (переменная 8) и фибриногена (переменная 5) статистически значимо сформировали один действующий фактор – *интегративный показатель эндотелиальной функции*.

Дальнейший расчет интегративного показателя эндотелиальной функции происходил по формуле (1) у каждого пациента:

$$\text{интегративный показатель ЭД} = \sum_n W_N K_N$$

где номер N – номер «переменной», соответствующей определенному лабораторному маркеру ЭД; n – количество переменных; W – Factor Score Coefficients для соответствующей переменной; K – значение соответствующего лабораторного показателя ЭД.

Интегративный показатель эндотелиальной функции у пациентов с различной степенью поражения сосудов

Внутри обследованной популяции пациентов ($n=262$) мы провели сравнительный анализ средних значений интегративного показателя в группах пациентов: 1) с нормальными значениями биомаркеров ЭД с ХИГМ без СД 2 типа ($n=41$), 2) с измененными значениями биомаркеров ЭД с ХИГМ без СД 2 типа ($n=95$), 3) с измененными значениями биомаркеров ЭД с ХИГМ и с СД 2 типа ($n=126$). Отдельную четвертую группу составили пациенты с перенесенным ишемическим инсультом, давностью от 3 до 6 месяцев ($n=25$) (рис. 1).

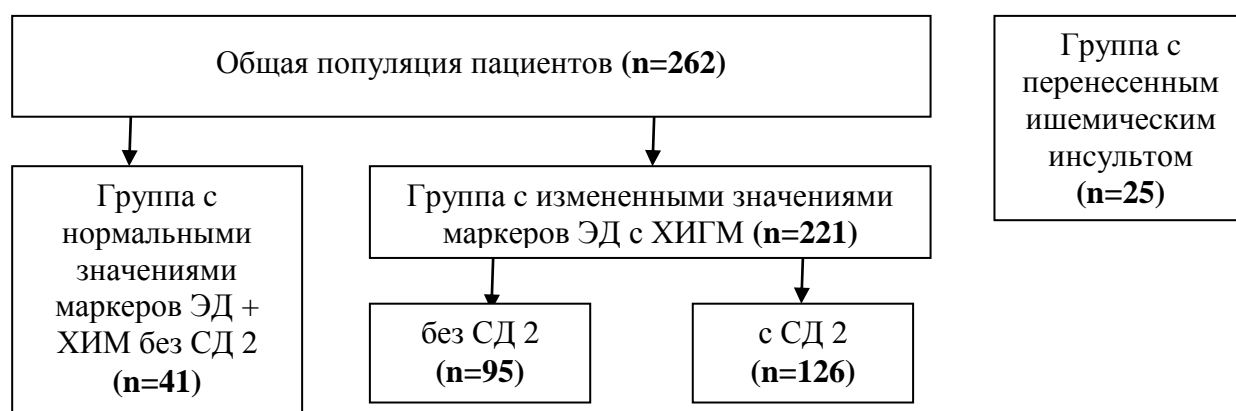


Рисунок 1. Группы пациентов с разной степенью поражения эндотелия сосудов

У пациентов из общей популяции, у которых значения биомаркеров ЭД были в пределах референсных значений, интегративный показатель

эндотелиальной функции составил $1,32 \pm 0,38$ усл.ед., что было принято нами за условную возрастную норму. В группе пациентов с ХИГМ 1-2 ст. без СД 2 типа ($n=95$) интегративный показатель $0,28 \pm 0,17$ усл.ед., в группе пациентов с ХИГМ 1-2 ст. с СД 2 ($n=126$) – $0,15 \pm 0,07$ усл.ед. Больные, которые ранее перенесли ишемический инсульт, давностью от 3 до 6 месяцев ($n=25$), имели отрицательное значение интегративного показателя эндотелиальной функции – $0,8 \pm 0,02$ усл.ед (рис. 2).

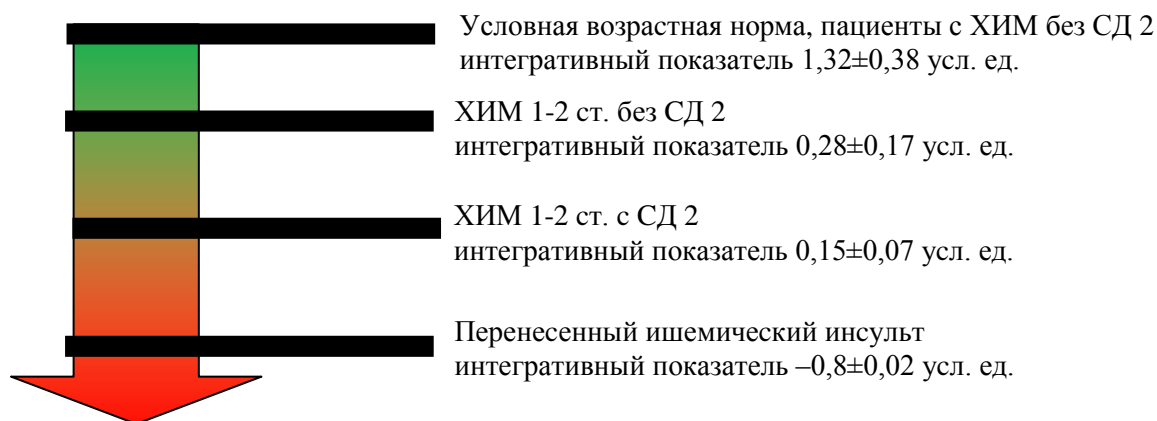


Рисунок 2. Значения интегративного показателя эндотелиальной функции у пациентов с различной степенью сосудистых рисков

Таким образом, значения интегративного показателя эндотелиальной функции отличаются в зависимости от степени поражения эндотелия: более высокие значения интегративного показателя соответствуют меньшей степени поражения эндотелия (например, как в случае пациентов с ХИГМ 1-2 ст. без СД 2 типа), более низкие или отрицательные значения – большей степени поражения эндотелия (например, как у пациентов с ХИГМ 1-2 ст. и СД 2 типа или инсультом).

Сравнительный анализ уровней периферических маркеров воспаления и значений интегративного показателя эндотелиальной функции с выраженностью депрессии и ее компонентов

В группе пациентов с клинически выраженной тревогой ($n=146$) уровень С-РБ составил $4,72$ мг/л, что статистически значимо отличалось от группы пациентов с субклинически выраженной тревогой ($n=116$) – С-РБ $3,5$ мг/л ($p < 0,05$). Уровень МСР-1 в группе пациентов с клинически выраженной

тревогой (n=146) равнялся 1,86 нг/мл, в группе с субклинически выраженной тревогой (n=116) – 0,73 нг/мл (p<0,05).

В группе пациентов с клинически выраженной депрессией (n=146) уровень С-РБ достиг 6,11 мг/л, что статистически значимо отличалось от группы пациентов с субклинически выраженной депрессией (n=116) – С-РБ 2,03 мг/л (p<0,05). Уровень МСР-1 в группе пациентов с клинически выраженной депрессией (n=146) равнялся 2,02 нг/мл, в группе с субклинически выраженной депрессией (n=116) – 0,66 нг/мл (p<0,05).

У пациентов с клинически выраженной тревогой/депрессией по сравнению с пациентами с субклинически выраженной тревогой/депрессией выявлено достоверное более низкое значение интегративного показателя ($0,19 \pm 0,07 / 0,12 \pm 0,04$ усл.ед. vs $1,20 \pm 0,4 / 1,14 \pm 0,3$ усл.ед., соответственно) (p<0,05).

Корреляционный анализ уровней периферических маркеров воспаления и значений интегративного показателя эндотелиальной функции с выраженностью депрессии и ее компонентов

Выявлена прямая умеренная статистически значимая линейная связь между выраженностью тревоги и уровнем С-РБ, МСР-1 (r=0,77, r=0,75, соответственно, p<0,05).

Обнаружена прямая сильная статистически значимая линейная связь между выраженностью депрессии и уровнем С-РБ, МСР-1 (r=0,85, r=0,8, p<0,05).

Установлена обратная умеренная статистически значимая корреляция между интегративным показателем эндотелиальной функции и выраженностью тревоги (r=-0,73; p<0,05), а также обратная сильная статистически значимая корреляционная связь между интегративным показателем эндотелиальной функции и выраженностью депрессией (r=-0,83; p<0,05).

Выявлена прямая сильная статистически значимая зависимость между уровнями периферических маркеров воспаления (С-РБ, МСР-1) и симптомами ангедонии (r=0,81, r=0,8 соответственно, p<0,05), а также обратная сильная статистически достоверная зависимость между значениями интегративного

показателя эндотелиальной функции и симптомами ангедонии ($r=0,8$; $p<0,05$) у пациентов среднего возраста с сосудистой депрессией

Отношение шансов развития депрессии и ее компонентов у пациентов с повышенными значениями периферических маркеров воспаления и измененными значениями интегративного показателя эндотелиальной функции без и с учетом корректировки на возраст, СД 2 типа, ожирение

Нами определена достоверная ассоциация между воспалением и депрессией, тревогой и ангедонией, которая сохранила значимость после корректировки на возраст, СД 2, ожирение (табл. 6).

Таблица 6. Ассоциация между периферическими маркерами воспаления и депрессией/тревогой/ангедонией (скорректировано по возрасту, СД 2 типа, ожирению)

	ОШ (без учета корректировки на возраст, СД 2, ИМТ)	95% ДИ	p<	ОШ (скорректировано по возрасту, СД 2, ИМТ)	95% ДИ	p<
Депрессия						
С-РБ	4,17	1,18-14,7	0,001	1,5	1,3-1,8	0,001
МСР-1	4,67	1,99-10,97	0,001	1,67	0,63-2,86	0,001
Тревога						
С-РБ	3,85	1,67-10,4	0,001	1,3	1,15-1,6	0,001
МСР-1	3,21	1,28-7,33	0,001	1,25	0,78-3,54	0,001
Ангедония						
С-РБ	5,23	1,10-16,8	0,001	1,8	1,2-1,97	0,001
МСР-1	5,17	1,23-13,42	0,001	1,55	0,52-2,96	0,001

При расчете ОШ было выявлено, что интегративный показатель эндотелиальной функции достоверно связан с клинически значимой депрессией, тревогой и ангедонией. При нивелировании влияния таких факторов, как возраст, СД 2, ожирение, статистическая значимость связи между интегративным показателем эндотелиальной функции и депрессией/ангедонией сохранялась (табл. 7).

Таблица 7. Ассоциация между интегративным показателем эндотелиальной функции и депрессией/тревогой/ангедонией (скорректировано по возрасту, СД 2 типа, ожирению)

	ОШ (без учета коррекции на возраст, СД 2, ИМТ)	95% ДИ	p<	ОШ (скорректировано по возрасту, СД 2, ИМТ)	95% ДИ	p<
Депрессия	1,36	1,23-1,45	0,001	1,21	1,19-1,35	0,001
Тревога	1,25	1,15-1,57	0,001	1,09	1,1-1,43	0,001
Ангедония	2,01	1,87-2,55	0,001	1,55	1,48-1,67	0,001

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный в работе детальный клинико-психометрический анализ показал, что в структуре депрессии, ассоциированной с церебральной микроангиопатией, с высокой частотой представлены тревога (77%) и ангедония (64%). Выявленная в исследовании сложная типология депрессии в сочетании с прямой зависимостью тяжести компонентов депрессии от степени поражения эндотелия и провоспалительных реакций подтверждает специфичность ангедонии как важного компонента депрессии, ассоциированной с церебральной микроангиопатией. Высоко вероятно, что характерные для поражения мелких сосудов изменения мозга, локализованные в лобно-подкорковых путях, повышают уязвимость для специфических профилей депрессивных симптомов. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что нарушение лобно-подкорковых путей при поражении мелких сосудов приводит к формированию симптомокомплекса, который в основном характерен для мотивационных проблем. Это соответствует предыдущим исследованиям ассоциации между локализацией поражения белого вещества, лакунарных инфарктов и атрофии с мотивационными симптомами [Grool A.M., 2012]. Обращает на себя внимание тот факт, что не только собственно депрессия, но и субклинические симптомы депрессии, а также тревога и ангедония серьезно ухудшает психосоциальное функционирование и снижает качество жизни больных.

Наши результаты свидетельствуют, что воспаление и нарушение эндотелиальной функция связаны с депрессивным расстройством, относительно независимо от сосудистых факторов риска и образа жизни таких как возраст, ИМТ, наличие СД 2 типа. Эти данные позволяют предполагать, что депрессивные симптомы опосредованы в значительной степени эндотелиальной дисфункцией и могут развиваться у пациентов даже без значимых сосудистых факторов риска. Маркеры воспаления могут отражать ключевые патофизиологические механизмы развития депрессивных симптомов ассоциированных с церебральной микроангиопатией у лиц среднего возраста. Провоспалительные цитокины через кинурениновый путь приводят к дефициту серотонина и мелатонина [Gałecki P, Talarowska M, 2018], что может поддерживать и углублять расстройства тревожно-депрессивного спектра, ассоциированные с поражением церебральных сосудов мелкого калибра.

Показанные в настоящем исследовании однонаправленные взаимосвязи между уровнем выраженности депрессии и степенью поражения эндотелия (интегративный показатель эндотелиальной функции, рассчитанный на основании значений периферических биомаркеров эндотелия), а также уровнем маркеров воспаления, свидетельствуют о сложном гомеостатическом дисбалансе, лежащем в основе биологических механизмов формирования депрессии, ассоциированной с церебральной микроангиопатией у лиц среднего возраста. Воспаление тесно связано с эндотелиальной дисфункцией, поэтому вклад этих факторов в формирование депрессии практически равнозначен. В свою очередь депрессия, по-видимому, также негативно влияет на эндотелиальную дисфункцию, предвестника атеросклероза и атеротромбоза. Двусторонние связи между депрессией и эндотелиальной дисфункцией, в частности, демонстрируют отдельные публикации свидетельствующие, что регресс симптомов депрессии на фоне терапии антидепрессантами сопровождается позитивной динамикой уровня маркеров эндотелиальной дисфункции [Lopez-Vilchez I., 2016 г.].

Полученные в настоящем исследовании факты свидетельствуют, что эндотелиальная дисфункция в будущем может стать потенциальной мишенью для лечения и профилактики депрессии у лиц среднего возраста.

ВЫВОДЫ

1. В структуре депрессивного расстройства у больных ХИГМ с высокой частотой представлены тревога (77%) и ангедония (64%).
2. Депрессия и ее структурные компоненты, такие как тревога, ангедония негативно влияют на общее КЖ больных ХИГМ ($r=-0,84$; $r=-0,81$; $r=-0,87$; $p<0,05$ соответственно). Физический компонент КЖ больных ХИГМ в наибольшей степени подвержен негативному влиянию ангедонии ($r=-0,83$, $p<0,05$).
3. Качество жизни у больных ХИГМ среднего возраста с субклиническими проявлениями тревоги и депрессии нарушено за счет снижения уровня психологического здоровья (снижение более чем на 25% от «идеального» здоровья), а по мере углубления аффективной симптоматики нарушаются не только психологический, но и физический компоненты КЖ.
4. Интегративный показатель функции эндотелия, рассчитанный на основе характеристик периферических биомаркеров эндотелия (эндотелина-1, С-РБ, МСР-1, ЦДЭ, фибриногена), отражает степень поражения эндотелия в континууме цереброваскулярной болезни: ХИГМ ассоциированная с АГ ($0,28\pm 0,17$ усл. ед.); ХИГМ ассоциированная с АГ и СД 2 ($0,15\pm 0,07$ усл. ед.); постинсультное состояние ($-0,8\pm 0,02$ усл. ед.).
5. Депрессия у больных ХИГМ формируется на фоне провоспалительной дисфункции эндотелия: пациенты с клинически очерченной депрессией по сравнению с пациентами с субклинической депрессией имеют повышенный уровень периферических маркеров воспаления (С-РБ $6,11$ мг/л vs $2,03$ мг/л; $p<0,05$; МСР-1 $2,02$ нг/мл vs $0,66$ нг/мл; $p<0,05$ соответственно) и тяжесть депрессии прямо коррелирует с выраженностью уровня периферических маркеров воспаления.

6. Тяжесть депрессии у больных ХИГМ зависит от степени ЭД: пациенты с клинически выраженной депрессией характеризуются меньшим интегративным показателем функции эндотелия по сравнению с пациентами с субклинической депрессией ($0,12 \pm 0,04$ усл. ед. vs $1,14 \pm 0,3$ усл. ед.; $p < 0,05$ соответственно), что отражает более тяжелую степень ЭД у больных с депрессией. Тяжесть депрессии, тревоги и ангедонии коррелирует со снижением данного интегративного показателя ($r = -0,83$; $r = -0,71$; $r = -0,86$; $p < 0,05$ соответственно).
7. Ассоциация между степенью ЭД (интегративным показателем функции эндотелия), провоспалительной активностью эндотелия и тяжестью депрессии не зависела от возраста, ИМТ, наличия СД 2 типа. Отношение шансов развития депрессии с учетом корректировки на возраст, ИМТ, СД 2 типа в зависимости от маркеров воспаления и интегративного показателя функции эндотелия составляет: С-РБ OR 1,5; 95% ДИ (1,3-1,8), $p < 0,001$; МСР-1 OR 1,67; 95% ДИ (0,63-2,85), $p < 0,001$; ИПЭД OR 1,21; 95% ДИ (1,19-1,35), $p < 0,001$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется активное выявление и коррекция субклинического расстройства тревожно-депрессивного спектра у пациентов с ХИМ с целью улучшения психического функционирования этой категории больных.
2. Рекомендуется проведение детального клинико-психометрического анализа типологии депрессии, ассоциированной с ХИМ, для выявления симптомов ангедонии. При психологической коррекции, направленной на снижение самоощущения соматической тяжести заболевания и повышения качества жизни в целом, симптомы ангедонии следует рассматривать в качестве целевой мишени.
3. Шкала HADS может быть рекомендована как скрининговый инструмент для активного выявления расстройства тревожно-депрессивного спектра и ангедонии у больных, страдающих ХИМ, в повседневной клинической практике.

4. Оценка уровня С-реактивного белка у пациентов с ХИМ может быть полезной для определения активности провоспалительной функции эндотелия и степени поражения эндотелия в целом. Дополнительным аргументом использования показателя С-реактивного белка как маркера эндотелиальной дисфункции является простота выполнения методики и низкие материальные затраты для определения показателя.
5. Рекомендуется использовать оценку показателя С-реактивного белка и интегративного показателя функции эндотелия для формирования целевых групп в зависимости от степени повреждения эндотелия для проведения персонализированных терапевтических мероприятий.

СПИСОК СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

ФАТЕЕВОЙ ВИКТОРИИ ВЯЧЕСЛАВОВНЫ НА ТЕМУ «СООТНОШЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И РАССТРОЙСТВ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА У ПАЦИЕНТОВ СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА»

1. Фатеева, В.В. Церебральная амилоидная ангиопатия как причина спонтанных рецидивирующих кровоизлияний в мозг / В.В. Фатеева, Е.А. Неменова, О.В. Воробьева // *Врач.* – 2013. – 5. – С. 40–43.
2. Воробьева, О.В. Влияние когнитивных и аффективных нарушений, ассоциированных с хронической сосудистой мозговой недостаточностью, на качество жизни больных / О.В. Воробьева, В.В. Фатеева, Т.А. Иванова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2014. – 114 (8). – С. 158–159.
3. Фатеева, В.В. Нарушение сна и когнитивных функций как проявление хронической ишемии головного мозга и патогенетические основы их коррекции / В.В. Фатеева, О.В. Колоколов, Н.Б. Захарова, А.Ю. Малеина, Т.П. Абрамова, А.В. Фисун, А.М. Колоколова, Н.С. Макаров // *Лечащий врач.* – 2016. – 5. – С. 18–23.
4. Фатеева, В.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга / В.В. Фатеева, О.В. Воробьева // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2017. – 117 (4). – С. 107–111.

5. **Фатеева, В.В.** Эндотелиальная дисфункция – фармакологическая мишень в терапии аффективных расстройств у пациентов с сердечно–сосудистыми заболеваниями / **В.В. Фатеева, О.В. Воробьева, А.Б. Глазунов** // *Consilium Medicum*. – 2017. – 19 (2–1). – С. 86–89.
6. **Фатеева, В.В.** Оксид азота: от механизма действия к фармакологическим эффектам при цереброваскулярных заболеваниях / **В.В. Фатеева, О.В. Воробьева** // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2017. – 117 (10). – С. 131–135.
7. **Фатеева, В.В.** Патогенез эндотелиальной дисфункции при цереброваскулярном атеросклерозе и способы ее коррекции / **В.В. Фатеева** // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2017. – 117 (12). – С. 67–70.
8. **Fateeva, V.V.** The correlation between endothelial dysfunction and depressive disorder in middle–aged patients with hypertension–associated microangiopathy / **V.V. Fateeva, O.V. Vorob'eva** // 4th European Stroke Organisation Conference (Gothenburg, Sweden). – 2018. – P. S23–028.
9. **Parfenov, V.A.** Vascular cognitive impairment: pathophysiological mechanisms, insights into structural basis, and perspectives in specific treatments / **V.A. Parfenov, O.D. Ostroumova, T.M. Ostroumova, A.I. Kochetkov, V.V. Fateeva, K.K. Khacheva, G.R. Khakimova, O.I. Epstein** // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2019. – Vol.15. – P.1381-1402.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

eNOS – Endothelial NOS (эндотелиальная NO-синтаза)
HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии)
NO – Nitrogen Oxide (оксид азота)
SF-36 – The Short Form-36 (опросник для оценки качества жизни, краткая форма-36)
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ИМТ – индекс массы тела
ИФА – иммуноферментный анализ
КЖ – качество жизни
MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1
ОШ – отношение шансов
СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа
С-РБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания

ЦДЭ – циркулирующие десквамированные эндотелиоциты

ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга

ЭД – эндотелиальная дисфункция