

ВЗАИМОСВЯЗЬ АФФЕКТИВНЫХ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РАССТРОЙСТВ

Т. В. Довженко

Московский НИИ психиатрии

Проблема соотношения аффективных и сердечно-сосудистых нарушений привлекает внимание специалистов в течение длительного времени. Их сочетание является достаточно известным в клинической практике фактом и подтверждено многочисленными исследованиями (46, 103, 112, 120, 156, 168). Актуальность этой проблемы обусловлена, с одной стороны, широкой распространенностью этих расстройств, а с другой – получившими известность данными о возрастании смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в последние годы (20). Вместе с тем, признается недостаточная изученность механизмов их взаимосвязи и, соответственно, трудностью их диагностической квалификации.

Сложность проблемы заключается в том, что имеется большое число возможных вариантов сочетания депрессивных, тревожных проявлений и сердечно-сосудистых нарушений: аффективные расстройства выявляются у больных с истинной сердечно-сосудистой патологией, сердечно-сосудистые заболевания сопутствуют расстройствам аффективного спектра.

Длительное время существовали противоположные точки зрения. Согласно первой аффективные расстройства рассматривались либо как симптоматические нарушения при ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, либо как проявления их начальных функциональных форм (нейроциркуляторная дистония) (1, 4, 11, 12, 14, 15). Однако в связи с тем, что сложность и полиморфизм клинической картины этих состояний не могли быть объяснены только как проявления соматогенно обусловленного аффективного расстройства, стала распространенной точка зрения на симптомы депрессии как на вторичные, связанные с реакцией на сообщение о тяжелом заболевании, так называемые нозогенные депрессии (17). Другая точка зрения основана на концептуальной модели психосоматической медицины, отводящей психогенным, личностным и социально-психологическим факторам ведущую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (21, 22, 27, 93).

Вызывает дискуссию также вопрос о квалификации (нозологической, синдромологической) функ-

циональных сердечно-сосудистых нарушений на основании существующих современных классификаций.

Рассмотрение столь широкого спектра вопросов затруднено в одном обзоре. В связи с этим мы остановимся на проблеме взаимосвязи аффективных расстройств и кардиальной патологии, влияния депрессии на течение сердечно-сосудистых заболеваний.

Среди больных сердечно-сосудистыми заболеваниями доля пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, больше, чем при других формах соматической патологии и существенно превышает распространенность депрессий в общей популяции.

По существующим оценкам распространенность депрессивных состояний у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями варьирует от 18 до 65% (43, 97, 142). Однако из-за того, что в эпидемиологических исследованиях используются разные методические подходы или нестандартные диагностические критерии, их результаты с трудом поддаются сопоставлению.

В многолетнем контролируемом исследовании J.C.Varefoot, M.Scholl (32) установлено, что у лиц с депрессией риск заболеть ишемической болезнью сердца (ИБС) и перенести инфаркт миокарда почти в 2 раза выше, чем у лиц без депрессии. По данным F.Lesperance и соавт. (120), обследовавших больных, перенесших инфаркт миокарда, около 27,5% из них имели, по крайней мере, один эпизод выраженной депрессии до инфаркта миокарда, 7,7% перенесли депрессивный эпизод в течение года, предшествовавшего инфаркту миокарда, у 31,5% была выявлена депрессия во время пребывания в стационаре или в течение года после выписки.

Результаты клинико-эпидемиологического исследования «Компас» по изучению депрессий среди пациентов общесоматической практики, проведенного в 2002–2003 гг. в 35 городах России, показали, что депрессивные расстройства у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями диагностируются более чем в половине наблюдений, причем самый высокий показатель отмечен при хронической сердечной недостаточности – в 61% случаев, а при артериальной гипертензии он составляет 52% (13).

Частота выявления расстройств аффективного спектра у больных артериальной гипертензией на начальной стадии заболевания, как показывают результаты ряда исследований, составляет 47,8–51,9% (2).

По данным А.А.Кириченко, Е.Ю.Эбзеевой (8) депрессивные расстройства были выявлены у 42,9% больных артериальной гипертонией.

При сохранении существующих демографических тенденций по данным ВОЗ к 2020 году ИБС и депрессии займут соответственно 1 и 2 место среди всех заболеваний по числу лет сокращения полноценной жизни в связи с инвалидностью (ВОЗ, Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2001).

В связи с тем, что сердечно-сосудистые заболевания и депрессии имеют схожие клинические проявления, большее значение приобретает правильная диагностика (3, 17). Она затруднена при сосуществовании симптомов депрессии и кардиальной патологии. При этом врачи первичного звена, как правило, диагностируют и лечат только заболевание сердца (34, 179).

Отмечаемая тенденция к преуменьшению клинической значимости аффективных проявлений обусловлена также тем, что имеющиеся у больных с кардиальной патологией симптомы депрессии и тревоги, рассматриваются обычно врачами и пациентами как закономерные и неизбежные спутники соматического заболевания или как его симптомы. Кроме того, наличие коморбидного депрессивного расстройства видоизменяет клиническую картину сердечно-сосудистого заболевания, делает ее часто нетипичной.

Сложность клинической картины, сочетание симптомов истинной сердечно-сосудистой патологии с соматическими проявлениями депрессивных нарушений (соматоформные расстройства, соматизированные, маскированные депрессивные нарушения) создает также значительные диагностические трудности (180).

По данным ряда исследований (8, 18) депрессивное расстройство оказывает выраженное неблагоприятное влияние на физическую, социальную и профессиональную реабилитацию больных с любыми различными формами сердечно-сосудистых заболеваний, является причиной худшего соблюдения ими врачебных рекомендаций, существенно снижает качество жизни.

При сочетании сердечно-сосудистых заболеваний и депрессии социальная дезадаптация пациентов в 2 раза выше, чем при наличии только одного заболевания (45, 100, 109).

Влияние депрессии на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний

По мнению Т.G.Dinan (58) до настоящего времени влияние длительно существующих депрессивных расстройств на состояние соматического здоровья остается недостаточно изученным в отличие от их социальных последствий. Проведенные в

последние годы многолетние исследования больших выборок как больных депрессивными расстройствами, так и людей, не имеющих депрессий в анамнезе, показали, что существует несколько аспектов взаимосвязи депрессивных и сердечно-сосудистых расстройств.

В первую очередь следует назвать высокий риск развития заболевания коронарных артерий, инфаркта миокарда, артериальной гипертензии у пациентов с депрессией, по сравнению с лицами без депрессии. Кроме того, пациенты с депрессией, перенесшие инфаркт миокарда, страдающие ИБС или другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, обнаруживают более тяжелое течение заболевания, менее благоприятный прогноз, более высокий уровень смертности, чем пациенты без депрессии. У пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, также выше риск внезапной смерти от сердечно-сосудистого заболевания по сравнению с общей популяцией (28, 64, 161, 182).

По мнению В.Н.Краснова (9) важно учитывать, что при развитии депрессий у лиц с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями возникают динамично изменяющиеся соотношения собственно депрессивного синдрома и проявлений сосудистой патологии. Эти соотношения можно обозначить как «реципрокные»: легкие и умеренно выраженные депрессии, особенно начальные и конечные этапы развития депрессивного эпизода, характеризуются возрастанием риска таких серьезных осложнений сосудистых заболеваний, как гипертонический криз, инфаркт миокарда, инсульт; при глубоких депрессиях с типичной, классической триадой аффективных, соматовегетативных, мотивационно-волевых проявлений депрессивного синдрома – риск развития указанных осложнений снижается. Этот феномен является известным в психиатрии фактом. К таким сочетаниям психической и соматической патологии применимо введенное французскими исследователями понятие «психосоматическое балансирование». Эти сложные соотношения депрессии и сосудистой патологии могут быть отражением присущих динамике депрессии закономерных изменений разных форм физиологической реактивности – эмоциональной, вегетативной, иммунологической, нейрофизиологической (10).

Впервые данные, свидетельствующие о высоком уровне в общей популяции внезапной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, были опубликованы в работе В.Malzberg в 1937 году (131). Автор сообщил, что у больных с хроническими депрессивными расстройствами в возрасте 40–75 лет уровень смертности в 6 раз выше по сравнению с общей популяцией. При этом было установлено, что сердечно-сосудистые заболевания являлись причиной 40% всех смертей пациентов, а уровень смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 8 раз выше, чем в общей популяции. Исследование В.Malzberg представляет интерес, так как оно было проведено в период, когда пациенты с депрессией

не получали соматотропную терапию, и, следовательно, уровень смерти отражает естественное течение депрессивного заболевания. В то же время следует отметить, что в этом исследовании речь идет о пациентах с выраженными депрессивными расстройствами.

Аналогичные результаты в последующее время были получены рядом европейских и американских исследователей (35, 75, 190). Авторы высказывали мнение, что связь между депрессивными расстройствами и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний обусловлена, в первую очередь, поведенческими факторами, такими как курение, а не патофизиологическими механизмами. Однако исследования, проведенные в более позднее время, учитывавшие влияние таких факторов риска ИБС как курение, наследственная предрасположенность, избыточная масса тела и пр., подтвердили значительно большую частоту ИБС и смертельных исходов от этого заболевания у больных депрессией (79).

Результаты исследования А.Гоштаутас и соавт. (5) позволили авторам утверждать, что депрессивность, рассмотренная в континууме от субклинических депрессивных проявлений до выраженной депрессии, является независимым фактором, влияющим на смертность от ИБС, и при наличии соматических факторов риска усиливает их негативное воздействие на состояние больного и увеличивает риск смертности.

Результаты эпидемиологического исследования R.Anda и соавт. (26, 60, 63, 157) свидетельствуют, что наличие как симптомов депрессии, так и клинически значимого депрессивного расстройства, достоверно увеличивает риск развития ИБС, при этом степень риска значимо коррелирует с тяжестью симптомов депрессии.

В работе G.J.Kennedy и соавт. (110) отмечено, что исследования, проведенные в последнее время, дали бесспорные доказательства того, что депрессия влияет на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Такие факторы риска как курение, избыточная масса тела не могут в полной мере объяснить тяжесть их течения. A.H.Glassman (76), P.L.Morris и соавт. (136), S.Malhotra и соавт. (129), J.L.Januzzi (97), W.Jiang и соавт. (99), L.D.Kubzansky, I.Kawachi (115), A.Rozanski и соавт. (165), J.B.Perimutter и соавт. (151) в исследованиях, проведенных на больших контингентах обследованных, показали, что депрессия является независимым, не связанным с другими показателями, фактором риска смерти больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, подчеркнуто (76), что депрессия является более устойчивым показателем смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, чем другие психические расстройства, личностные особенности пациентов, поведенческие факторы.

Этой точке зрения противоречат данные, опубликованные в ряде статей (50, 180, 184), не подтвердившие четкой связи между симптомами депрессии

и риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

В исследовании L.A.Pratt и соавт. (157) установлено, что после перенесенной тяжелой депрессии риск инфаркта миокарда увеличивается в 4–5 раз, а после депрессии умеренной и легкой степени тяжести – в 2 раза. При этом учитывались и другие факторы развития инфаркта миокарда. Аналогичные результаты получены J.C. Varefoot и соавт. (30, 32), которые выявили достоверную корреляцию между тяжестью симптомов депрессии и выживаемостью после инфаркта миокарда (относительный риск 1,7; $p=0,005$), не зависящую от других факторов риска или исходного состояния больных и сохраняющуюся в течение длительного времени. Эти данные соответствуют результатам исследований N.Frasure-Smith и соавт. (65, 66, 68, 69, 121), C.Welin и соавт. (189), подтвердившим, что смертность после инфаркта миокарда, как в течение первых 6 месяцев, так спустя полтора года и пять лет, достоверно выше у больных с тяжелой депрессией. Установлено, что депрессия является значимым фактором повторного инфаркта миокарда. При этом отмечено, что наиболее неблагоприятный прогноз отмечается у больных с частой желудочковой экстрасистолией. Существенных гендерных различий не было выявлено.

Кроме того, депрессия при остром инфаркте миокарда имеет не менее важное прогностическое значение в отношении смертности, чем величина фракции выброса левого желудочка или наличие сахарного диабета. Существует прямая зависимость между выраженностью депрессии и смертностью при инфаркте миокарда (150). Так, R.Sharma, H.R.Markar (169), D. Avery, G.Winokur (29) выявили повышенный риск смертности при инфаркте миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваниях у больных сопутствующими депрессивными расстройствами, не получавших адекватную терапию психотропными средствами.

У больных хронической сердечной недостаточностью и при наличии выраженных депрессивных нарушений утяжеляется течение (6), значительно повышается риск повторных госпитализаций и смертельных исходов. Исследования показали, что смертность у таких больных достигает 7,9% в течение 3 месяцев и 16,2% за 1 год. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и депрессией госпитализируются или умирают в 2–4 раза чаще, чем пациенты без депрессии (140, 187). Эти результаты несколько отличаются от данных, полученных K.E.Freedland и соавт. (70), H.G.Koenig (112), выявивших, что у больных хронической сердечной недостаточностью и депрессией уровень смертности в течение года на 20–50% выше по сравнению с больными с хронической сердечной недостаточностью без депрессии. Негативное влияние депрессии на выживаемость и частоту госпитализаций сохраняется даже после поправки на такой традиционный фактор риска, как возраст, а

также на функциональный класс хронической сердечной недостаточности – фракцию выброса (140, 187). Таким образом, большое депрессивное расстройство является независимым фактором риска, повышающим смертность и частоту госпитализаций при хронической сердечной недостаточности.

Результаты исследования G.L.Clary и соавт. (49), наблюдавших 674 больных с хронической сердечной недостаточностью (фракция выброса левого желудочка $\leq 35\%$) в течение года, не только подтвердили существование достоверной связи между депрессией и высокой смертностью от ХСН, но показали также, что у больных ХСН и депрессией при неэффективной терапии антидепрессантами показатели смертности были значимо выше, чем у этой же категории больных при эффективном лечении психотропными средствами.

Рядом авторов показано не только влияние депрессии на смертность больных хронической сердечной недостаточностью, но и ухудшение их социального функционирования и качества жизни в зависимости от ее выраженности (140, 181).

Важным фактором клинического течения хронической сердечной недостаточности является социальная поддержка. У пожилых женщин, госпитализированных по поводу хронической сердечной недостаточности и не имеющих источников эмоциональной поддержки, в три раза более высокий риск развития обострения сердечно-сосудистого заболевания в течение следующего года, по сравнению с пациентками, получающими эмоциональную поддержку (140). При этом у пожилых мужчин

отсутствие эмоциональной поддержки не приводит к повышению риска развития обострений сердечно-сосудистых заболеваний.

В то же время при отсутствии социальных связей у пациентов наблюдается двукратный рост числа обострений сердечно-сосудистых заболеваний, даже после поправки на эмоциональную поддержку (115).

Исследование, проведенное совместно сотрудниками Московского НИИ психиатрии МЗ РФ и Московского государственного медико-стоматологического университета (7), показало, что у больных артериальной гипертензией с расстройствами аффективного спектра отмечается более тяжелое клиническое течение заболевания, более выраженные нарушения суточного профиля артериального давления и функционального состояния миокарда левого желудочка. Кроме того, снижение качества жизни у этих больных достоверно связано с наличием аффективных расстройств.

Патогенетические механизмы влияния депрессии на сердечно-сосудистую систему

Современная модель патогенеза депрессии основана на особенностях нарушений функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (78, 154), гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (95), иммунной (128, 175) и некоторых других систем организма (94). К сожалению, ни одна из представленных моделей не может претендовать на роль единой гипотезы, полностью объясняющей природу депрессии. Вместе с тем, доминирующей является об-

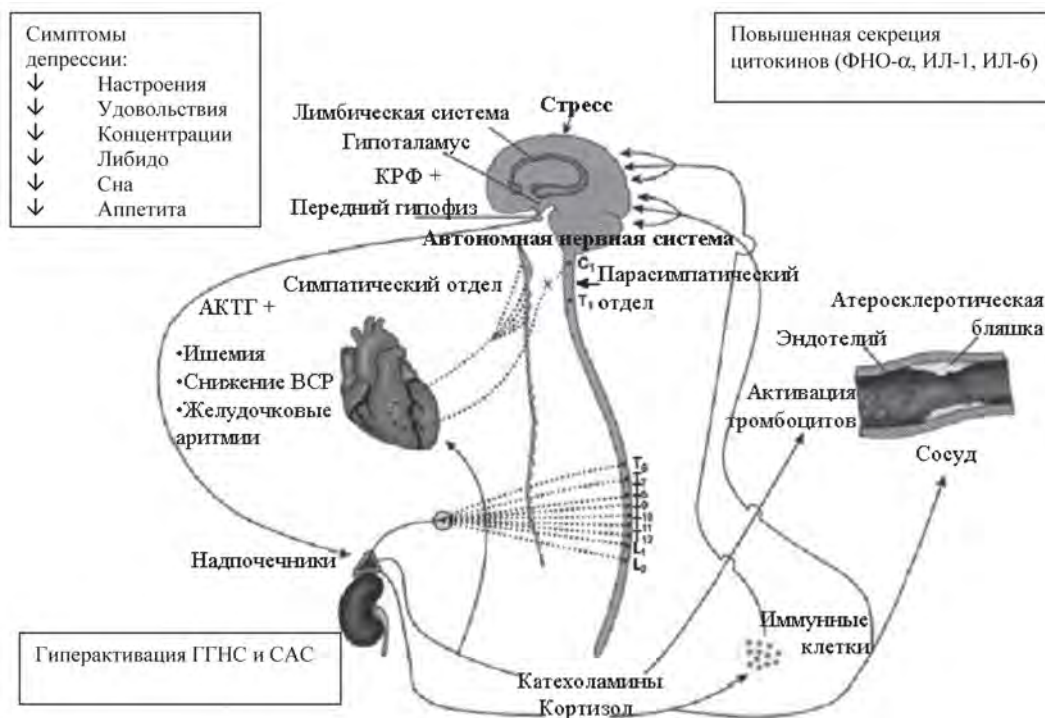


Рис. 1. Схема патогенетической взаимосвязи депрессивных состояний и сердечно-сосудистых заболеваний (адаптировано по D.L.Musselmanni соавт.) (142)

суждаемая в литературе связь между депрессией и гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, симпатoadреналовой и иммунной систем, а также подавлением активности серотонинергической системы (116). При этом практически все исследователи едины в том, что нейроэндокринная составляющая стресса регулируется именно этими системами.

Развитие депрессии сопровождается выбросом кортикотропин-релизинг фактора (КРФ) из гипоталамуса (57). КРФ воздействует на одноименные рецепторы передней доли гипофиза (рис. 1). Последняя отвечает выбросом адренотропного гормона (АКТГ), который, в свою очередь, стимулирует высвобождение глюкокортикоидов (кортизол) из коры и катехоламинов (норадреналин) из мозгового слоя надпочечников. В норме эти процессы вскоре прекращаются, поскольку гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система регулируется по механизму обратной связи. Известно, что в передней доле гипофиза локализуются глюкокортикоидные рецепторы, которые играют ключевую роль в торможении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и избыточной секреции глюкокортикоидов в условиях стресса (78, 96, 141, 154).

Однако при депрессии этот механизм обратной связи, по-видимому, не работает (78, 113, 192). Соответственно обнаруживаются признаки гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, избыточная активация которой в свою очередь приводит к развитию дислипидемии (повышение уровня липопротеидов низкой плотности и снижение липопротеидов высокой плотности), воспалению и дисфункции эндотелия сосудов, повышению активности тромбоцитов и чрезмерного коагуляционного гемостаза (45, 78, 117, 141, 172, 185).

В работах S.Malhotra и соавт. (129), R.P.Sloan и соавт. (174), кроме того, выделены в качестве патогенетических механизмов взаимосвязи депрессии и сердечно-сосудистых расстройств нарушения баланса между влиянием парасимпатической и симпатической нервной системы, за счет, главным образом, повышения активности симпатической нервной системы и снижения активности парасимпатической нервной системы, а также нарушение ренин-ангиотензивного механизма регуляции сердечно-сосудистой системы, что приводит к нарушению сердечного ритма, снижению variability частоты сердечного ритма. Снижение variability частоты сердечного ритма может привести к уменьшению амортизации колебаний артериального давления, происходящих с высокой частотой у пациентов с депрессиями. Этот факт может иметь важное прогностическое значение, так как известно, что снижение variability сердечного ритма является предиктором коронарной смерти (23, 42, 81).

Наряду с умеренным повышением частоты сердечных сокращений при депрессии может отмечаться повышение артериального давления, что, также как и относительная тахикардия, обусловле-

но гиперпродукцией норадреналина (82, 165). При этом возрастает потребность миокарда в кислороде. Гиперсекреция норадреналина у больных с депрессией подтверждена повышенным уровнем норадреналина и его метаболитов в плазме и моче (118, 163, 182, 190).

В последнее время депрессивные состояния связываются также с иммунными нарушениями и, следовательно, с повышенной предрасположенностью к инфекционным и неопластическим заболеваниям.

Сравнительно недавно были получены клинические и экспериментальные данные, свидетельствующие о роли иммунитета, в первую очередь – гиперсекреции провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкин-6 и др.), в манифестации и течении депрессии (128, 174). Теория активации провоспалительных цитокинов является одним из малоизученных механизмов взаимного влияния депрессии и хронической сердечной недостаточности. Негативные эффекты иммунного звена при ХСН достаточно давно доказаны (149), а относительно недавно было показано, что при депрессии повышается чувствительность миокарда к кардиотоксичному действию фактора некроза опухоли (148). До сих пор не ясно, имеют ли антидепрессанты иммунорегуляторное действие, однако данное звено патогенеза представляет широкое поле для дальнейшего исследования.

Кроме прямого патогенетического воздействия депрессии на сердечно-сосудистую систему имеются и не прямые, поведенческие эффекты. Это влияние реализуется через изменение поведения больных, страдающих депрессией, для которых характерна высокая частота вредных привычек. Пациенты, страдающие депрессией, склонны к злоупотреблению алкоголем, интенсивному курению, нарушению режима питания (28). Депрессия может сочетаться с повышенным аппетитом, а при характерной для данного контингента больных сниженной физической активности это приводит к неконтролируемому увеличению массы тела.

Пациентов, страдающих депрессией, отличает низкая комплаентность (согласие с назначениями врача, готовность к сотрудничеству), что создает дополнительные сложности для адекватной терапии (38, 84).

Взаимосвязь стресса и заболеваний сердечно-сосудистой системы

Современные исследователи в обосновании родства патогенетических механизмов развития депрессивных сердечно-сосудистых расстройств опираются на понятие стресса, являющегося провоцирующим их фактором. Следует отметить, что речь идет о стрессе, не только как о физиологическом механизме адаптации, но и как о накоплении непрерывно повторяющихся или чрезмерных стресс-провоцирующих воздействий (9).

Представленное на рис. 2 влияние стресса на сердечно-сосудистые заболевания достаточно убе-



Рис. 2. Взаимосвязь стресса и сердечно-сосудистой патологии

дительно подтверждено эпидемиологическими (101, 122, 135) и экспериментальными исследованиями (47).

Кроме того, способность стресса вызывать ишемию миокарда подтверждена современными высокочувствительными методами визуализации миокарда – радионуклидной вентрикулографией (79, 92, 164), эхокардиографией (82), позитронно-эмиссионной томографией (54), сцинтиграфией миокарда с технецием (83). При этом было показано, что примерно у 50% больных ИБС с индуцируемой физическими нагрузками ишемией миокарда возникает также ишемия, индуцируемая психическими нагрузками. Коронарная недостаточность в ответ на психическую нагрузку проявляется в виде так называемой «немой» ишемии, верифицированной холтеровским мониторингом ЭКГ, и возникает при незначительном увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС) (74, 82, 85, 119). Выраженность ишемии, возникающей в ответ на психологический стресс, зависит от его характера. Личностно значимый и эмоционально окрашенный стрессогенный фактор вызывает значительно большие изменения миокарда ишемического характера, чем неспецифический ментальный стресс (164).

Несмотря на то, что увеличение частоты сердечных сокращений во время психических нагрузок невелико, подъемы артериального давления во время психологического стресса значительны и сопоставимы с наблюдаемыми при физических нагрузках (38, 42).

Другим механизмом ишемии является стресс-индуцированная коронарная вазоконстрикция (44, 45). Эта вазоконстрикция обычно возникает в тех же отделах коронарного русла, в которых была зафиксирована аналогичная вазоконстрикция в ответ на интракоронарное введение ацетилхолина (52).

Поскольку положительная проба с ацетилхолином является объективным общепризнанным критерием дисфункции эндотелия коронарного русла, некоторые исследователи полагают, что вазоконстрикция коронарных артерий, возникшая при психической нагрузке, имеет в своей основе эндотелий-зависимый механизм (52, 165, 191).

В многочисленных работах отмечена связь между поведенческими факторами и возникновением аритмии (41, 124, 153, 159). Согласно исследованиям В. Lown (124) к возникновению аритмий приводят три типа состояний:

- электрическая нестабильность миокарда (главным образом при ИБС);
- острый стресс, связанный с психической нагрузкой;
- длительно существующее депрессивное расстройство.

Патофизиологическим субстратом аритмии при стрессе является повышение активности симпатoadrenalовой системы, избыточная продукция надпочечниками кортизола, обладающего выраженным аритмогенным действием, нарушение серотонинэргического регулирования (96, 154, 165).

Хорошо известно влияние психоэмоционального стресса на свертывающую систему крови (127, 143). Недавно было продемонстрировано воздействие острого психологического стресса на показатели коагуляционного гемостаза (83, 98). Кроме того, в этих исследованиях были выявлены нарушения функции тромбоцитов (активация и повышенная их агрегация). Также было показано, что острый стресс приводит к увеличению гемоконцентрации за счет уменьшения объема плазмы (25, 138). Этот эффект проясняет связь между вязкостью крови и сердечно-сосудистыми нарушениями при депрессии (123).

Еще одним патогенетическим механизмом влияния стресса на сердечно-сосудистую систему является гиперчувствительность симпатической нервной системы, проявляющаяся чрезмерным повышением частоты сердечных сокращений и уровня артериального давления в ответ на воздействие негативных психологических факторов. Личности с такими особенностями реагирования склонны к прогрессирующему развитию атеросклероза. Впервые эти данные были получены в исследовании А. Keys и соавт. (111), наблюдавших за 275 пациентами в течение 20 лет. Позднее эти данные получили подтверждение в ряде исследований (33, 126).

Таким образом, прямое патофизиологическое воздействие стресса на сердечно-сосудистую систему приводит к развитию опасных для жизни клинических проявлений ИБС. Активация указанных выше нейроэндокринных систем приводит к гиперкортизолемии, дислипидемии, гиперкоагуляции, аритмиям и нарушению функции эндотелия. Данные патофизиологические процессы лежат в основе атерогенеза, тромбообразования, повышения уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Стресс и эмоциональное неблагополучие могут приводить к декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Возможным механизмом этой связи является увеличение частоты сердечных сокращений и артериального давления и/или провоцирование ишемии у пациентов при существующей ишемической болезни сердца.

В последние годы прогресс в понимании патогенеза хронической сердечной недостаточности связан с нейрогормональной теорией. Показано, что гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем ведет к прогрессированию сердечной недостаточности, сопровождаемая увеличением частоты сердечных сокращений, усилением вазоконстрикции и задержкой натрия (145, 146). Кроме того, повышенная активность симпатoadреналовой системы предрасполагает к возникновению аритмий и внезапной смерти (132). Примерно в 50% случаев госпитализаций по поводу ХСН предшествует эмоциональное напряжение (152).

Предполагается, что функция левого желудочка может ухудшаться во время психологического стресса, и даже описана стресс-индуцированная сердечная недостаточность (62). При исследовании на группе пациентов с идиопатической кардиомиопатией обнаружено, что психологическая нагрузка (устный счет) может индуцировать изменения в диастолической функции левого желудочка (73).

Тревожные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания

До настоящего времени в литературе имеются указания на небольшое число исследований, посвященных изучению связи тревожных расстройств с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В них на большом клиническом материале рассматривается, главным образом, проблема связи тревоги со смертностью от заболеваний сердца (51, 86, 104). Авторами установлено увеличение смертности у больных ИБС (но не от инфаркта миокарда) и тревожными расстройствами по сравнению с больными ИБС без тревоги. Но влияние тревожных расстройств на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний не столь определенное и значимое как депрессии (67, 137).

Достоверной связи между тревожными расстройствами и возникновением инфаркта миокарда не выявлено. Тревога также не влияет на прогноз течения заболевания у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (24). Тем не менее, результаты исследований ряда авторов (56, 67, 90, 137) показали, что существует связь между тревожными расстройствами и частотой ухудшения состояния у больных ИБС.

При этом отмечено, что значение имеет и уровень тревоги (104, 107). Влияние хронической тревоги, не достигающей значительной степени, на течение сердечно-сосудистых заболеваний, не является существенным (40).

В то же время при наблюдении за пациентами с повышенным уровнем тревоги без сердечно-сосудистого заболевания не выявляется повышение риска развития кардиальной патологии и внезапной смерти (40, 86, 104, 108).

Установлена положительная связь между ИБС и паническим расстройством (86, 104, 188) и между ИБС и генерализованным тревожным расстройством (116); однако необходимы дальнейшие исследования, подтверждающие обоснованность этих данных.

Патофизиологическим механизмом связи между тревожными расстройствами и внезапной смертью (но не от инфаркта миокарда) является желудочковая аритмия. У пациентов с выраженной тревогой выявляется снижение вариабельности частоты сердечного ритма (107), повышение активности симпатoadреналовой системы (124), уменьшение парасимпатических влияний на сердечно-сосудистую систему (61, 160).

Особенности личности и сердечно-сосудистые заболевания

Выделение A.Friedman, R.Rosenman в конце 1950-х модели поведения типа А (71) положило начало широкому кругу исследований, посвященных изучению влияния типа личности или индивидуальных черт характера на развитие и течение ИБС (56, 91). Интерес к типу поведения А возрос после опубликования результатов исследования Западной объединенной группы (162), согласно которым этот тип поведения связан с двукратным увеличением риска возникновения ИБС и пятикратным увеличением повторного инфаркта миокарда в течение последующих 8,5 лет.

Несмотря на сохранение интереса к поведению типа А (105), ряд исследователей сообщили об отсутствии корреляции между типом поведения А и риском ИБС (48, 158, 171). Это навело на мысль, что существуют противодействующие факторы, одним из которых является социальная поддержка (37, 144).

S.Booth-Kewley, H.S.Friedman (40), проведя мета-анализ 55 исследований, посвященных изучению связи типа личности А и сердечно-сосудистых заболеваний, выявили, что не тип личности, а «депрессия, по-видимому, является надежно связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но обычно не замеченной».

Кроме того, исследовались отдельные компоненты поведения типа А и главный из них – враждебность (31, 59, 87, 170). Полученные данные не являлись однозначными, и не могли ни подтвердить, ни опровергнуть предположение о влиянии враждебности на развитие ИБС (40, 101, 106). Результаты ряда эпидемиологических исследований, проведенных на некрупных выборках, свидетельствуют о более высоком уровне враждебности у пациентов с ИБС (53, 55, 88). Кроме того, показано, что у пациентов с ИБС с высоким уровнем

нем враждебности чаще возникает повторный стеноз после ангиопластики (80), выше частота приступов ишемии в ответ на стрессовые воздействия (89).

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют, что враждебность оказывает влияние на развитие ИБС через поведенческие механизмы. По мнению ряда авторов, враждебность часто ассоциируется с нездоровым образом жизни, в том числе с курением, нарушением режима питания, избыточным весом, злоупотреблением алкоголем (59, 87, 106, 167). Кроме того, враждебность с большой вероятностью связана с другими психологическими факторами, связанными с ИБС, такими как социальная изоляция и недостаток социальной поддержки (36).

Выделяют несколько патофизиологических механизмов, посредством которых враждебность может быть связана с ИБС. Для пациентов с повышенным уровнем враждебности характерна более выраженная реакция на психологические стимулы в виде увеличения частоты сердечных сокращений и повышения артериального давления (177), большая вероятность развития гиперкортизолемии и повышения уровня катехоламинов в крови (155, 176), а также снижение парасимпатической регуляции сердечно-сосудистой системы (72, 173), увеличение реактивности тромбоцитов (133).

Изучению связи такой психологической характеристики как алекситимия и факторов риска ИБС посвящена работа В.М.Провоторова и соавт. (16). Авторы выявили, что у больных с алекситимией такие факторы риска ИБС, как гиперхолестеринемия, ожирение, курение, встречаются достоверно чаще, чем у больных без алекситимии.

Заключение

Представленный обзор данных литературы свидетельствует о том, что аффективные расстройства, и в первую очередь депрессия, оказывают значительное влияние на развитие сердечно-сосудистых расстройств, на течение заболеваний сердца, ухудшают их прогноз.

Результаты многочисленных исследований подтверждают связь между депрессивно-тревожными нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями, но не выявляют первичность того или другого расстройства. Вероятно, оба заболевания, существуя параллельно, усиливают клинические проявления друг друга.

Установлено, что депрессия оказывает влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний как через прямые патофизиологические механизмы, так и через поведенческие факторы.

Сказанное выше позволяет сделать вывод о необходимости включения современных антидепрессантов и психотерапии в комплексную терапию больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и коморбидными аффективными расстройствами.

Не получены достоверные результаты, подтверждающие связь отдельных личностных характеристик и сердечно-сосудистых заболеваний. Такая черта личности как враждебность является одинаково представленной как среди пациентов с ишемической болезнью сердца, так и среди больных депрессивными расстройствами. Решение проблемы по выявлению особенностей характера, предрасполагающих к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, требует проведения специальных контролируемых исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я., Прохорова И.С., Райский В.А. Роль соматических факторов в клинике и терапии так называемых маскированных депрессий // Журнал невропатологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. – 1983. – № 4. – С. 573–578.
2. Благовидова О.Б. Аффективные расстройства при гипертонической болезни. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 21 с.
3. Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Школьник Е.Л. Депрессии при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза // Сердечная недостаточность. – 2004. – № 3. – С. 140–147.
4. Вертоградова О.П., Матвеев А.В. Типология аффективных расстройств невротического уровня при гипертонической болезни // Журнал невропатологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. – 1983. – № 8. – С. 1205–1211.
5. Гоштаутас А., Шинкарева Л., Перминас А. и соавт. Связь между депрессивностью, факторами риска ишемической болезни сердца и смертностью от этого заболевания // Обзорные психиатрии и медицинской психологии. – 2004. – № 4. – С. 15–18.
6. Довженко Т.В., Тарасова К.В., Васюк Ю.А., Краснов В.Н. и соавт. Хроническая сердечная недостаточность ишемического генеза и расстройства аффективного спектра // Сердце. – 2003. – № 6. – С. 304–306.
7. Довженко Т.В., Тарасова К.В., Нестерова Е.А. и соавт. Антидепрессанты коаксил и золофт в комплексном лечении больных артериальной гипертензией с расстройствами аффективного спектра // Российский медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 15–19.
8. Кириченко А.А., Эбзеева Е.Ю. Роль депрессивных расстройств при гипертонической болезни и возможности их коррекции: оценка влияния коаксила // Депрессия в общей практике. – 2002. – С. 4–7.
9. Краснов В.Н. Депрессии и сердечно-сосудистые заболевания // Практикующий врач. – 2002. – № 2. – С. 31–32.
10. Краснов В.Н. Закономерности динамики депрессий: клинические, патогенетические, терапевтические аспекты // Депрессии и коморбидные расстройства. – М.: НЦПЗ РАМН, 1997. – С. 80–97.
11. Маколкин В.И., Абакумов С.А. Нейроциркуляторная дистония в терапевтической практике. – М.: Медицина, 1985. – 192 с.
12. Наталевич Э.С., Королев В.Т. Депрессии на начальных стадиях гипертонической болезни. – Минск: Наука и техника. – 1988. – 136 с.
13. Оганов Р.Г. Материалы симпозиума: «Депрессия в кардиологии: больше, чем фактор риска», Российский национальный конгресс кардиологов. – М., 2003. – С. 1–4.
14. Плетнев Д.Д. Болезни сердца. – М.; Л.: Медгиз. – 1936. – 319 с.
15. Покалев Г.М. Нейроциркуляторная дистония. – Нижний Новгород, 1994. – 298 с.
16. Провоторов В.М., Будневский А.В., Кравченко А.Я., Грекова Т.И. Психосоматические соотношения у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 46–49.
17. Смулевич А.Б. Депрессивные расстройства в кардиологии // Consilium medicum. Экстравыпуск. – 2003. – С. 3–6.
18. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л. Аспекты коморбидности депрессии и сердечно-сосудистой патологии (на модели ИБС) // Материалы российского национального конгресса кардиологов. – М., 2003. – С. 6–7.
19. Сыркин А.Л. Ишемическая болезнь сердца и соматизированные депрессии: особенности клиники, дифференциальной диагностики и терапевтических подходов // Consilium medicum. Экстравыпуск. – 2003. – С. 7–9.
20. Чазов Е.И. Депрессия как фактор развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 1. – С. 6–8.
21. Шквацибая И.К. Основные направления исследований по проблеме артериальной гипертензии в СССР // Материалы советско-американского симпозиума по проблеме артериальной гипертензии. – М., 1988. – С. 10–15.

риканского симпозиума 20–23 июня 1978 г., Сочи. – М.: Медицина, 1980. – С. 5–13.

22. Шхвацабая И.К., Храмелашвили В.В. Особенности личности больных основными сердечно-сосудистыми заболеваниями // Психиатрические и психологические аспекты сердечно-сосудистой патологии: матер. междунар. симпозиума в Москве, 2–5 апреля 1985 г. – 111 с.

23. Agelik M.W., Boz C., Ullrich H. et al. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment // *Psychiatry Res.* – 2002. – Vol. 113. – P. 139–149.

24. Ahern D.K., Gorkin L., Anderson J.L. et al. Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS) Investigators: Biobehavioral variables and mortality or cardiac arrest in the Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS) // *Am. J. Cardiol.* – 1990. – Vol. 66. – P. 59–62.

25. Allen M.T., Patterson S.M. Hemoconcentration and stress: a review of physiological mechanisms and relevance for cardiovascular disease // *Biol. Psychol.* – 1995. – Vol. 41. – P. 1–27.

26. Anda R., Williamson D., Jones D. et al. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults // *Epidemiology.* – 1993. – Vol. 4. – P. 285–294.

27. Antaloczy Z. Environmental and emotional factors in etiology and development of cardiovascular disorders // *Psychiatric and psychological aspect of cardiovascular pathology. – Intern. Symp., Moscow, 2–5 April 1985: Publ. All-Union Society of Neurologists and Psychiatrists.* – 1985. – P. 12.

28. Ariyo A.A., Haan M., Tangen C.M. et al. Depressive symptoms and risk of coronary heart disease and mortality in elderly Americans // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 1773–1779.

29. Avery D., Winokur G. Mortality in depressed patients treated with electroconvulsive therapy and antidepressants // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1976. – Vol. 33. – P. 1029–1037.

30. Barefoot J.C., Helms M.J., Mark D.B. et al. Depression and long term mortality risk in patients with coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 78, N 6. – P. 613–617.

31. Barefoot J.C., Larsen S., Lieth L., Chroll M. Hostility, incidence of acute myocardial infarction and mortality in a sample of older men and women // *Am. J. Epidemiol.* – 1995. – Vol. 142. – P. 477–484.

32. Barefoot J.C., Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P. 1976–1980.

33. Barnett P.A., Spence J.D., Mamuk S.B., Jennings J.R. Psychological stress and the progression of carotid artery disease // *J. Hypertension.* – 1997. – Vol. 15. – P. 49–55.

34. Barsky A.J. Palpitations, cardiac awareness, and panic disorders // *Am. J. Med.* – 1992. – Vol. 92. – P. 315–345.

35. Black D.W., Warrack G., Winokur G. The Iowa record-linkage study III: excess mortality among patients with “functional” disorders // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1985. – Vol. 42. – P. 82–88.

36. Blumenthal J.A., Barefoot J., Burg M.M. et al. Psychological correlates of hostility among patients undergoing coronary angiography // *Br. J. Med. Psychol.* – 1987. – Vol. 60. – P. 349–355.

37. Blumenthal J.A., Burg M.M., Barefoot J. et al. Social support, type A behavior and coronary artery disease // *Psychosom. Med.* – 1987. – Vol. 49. – P. 331–340.

38. Blumenthal J.A., Williams R.S., Wallace A.G. et al. Physiological and psychological variables predict compliance to prescribed exercise therapy in patients recovering from myocardial infarction // *Psychosom. Med.* – 1982. – Vol. 44. – P. 519–527.

39. Boltwood M.D., Taylor C.B., Burke M.B. et al. Anger report predicts coronary artery vasomotor response to mental stress in atherosclerotic segments // *Am. J. Cardiol.* – 1993. – Vol. 72. – P. 1361–1365.

40. Booth-Kewley S., Friedman H.S. Psychological predictors of heart disease: a quantitative review // *Psychol. Bull.* – 1987. – Vol. 101. – P. 343–362.

41. Brodsky M.A., Sato D.A., Iseri L.T. et al. Ventricular tachyarrhythmia associated with psychological stress: the role of the sympathetic nervous system // *JAMA.* – 1987. – Vol. 257. – P. 2064–2067.

42. Carney R.M., Blumenthal J.A., Stein P.K. et al. Depression, heart rate variability and acute myocardial infarction // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 2024–2028.

43. Carney R.M., Freeland K.E., Sheline Y.I. et al. Depression and coronary heart disease: a review for cardiologists // *Clin. Cardiol.* – 1997. – Vol. 20. – P. 196–200.

44. Carney R.M., Rich M.W., Tevelde A. et al. Major depressive disorder in coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* – 1987. – Vol. 60. – P. 1273–1275.

45. Carney R.M., Rich M.W., Tevelde A. et al. Major depressive disorder in coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* – 1987. – Vol. 60. – P. 1273–1275.

46. Carney R.M., Freedland K.E. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease // *Psychosom. Med.* – 1980. – Vol. 50. – P. 627–633.

47. Carpeggiani C., Skinner J.E. Coronary flow and mental stress: experimental findings // *Circulation.* – 1991. – Vol. 83 (April, Suppl.). – P. 90–93.

48. Case R.B., Heller S.S., Case N.B., Moss A.J. The Multicenter Post Infarction Research Group: type A behavior and survival after acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 312. – P. 737–741.

49. Clary G.L., Davenport C., Biracree D. et al. Effects of antidepressant medication on mortality in patients with congestive heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39, Suppl. A. – P. 1134–1156.

50. Colantonio A., Kasi S.V., Ostfeld A.M. Depressive symptoms and other psychosocial factors as predictors of stroke in the elderly // *Am. J. Epidemiol.* – 1992. – Vol. 136. – P. 884–894.

51. Coryell W., Noyes R., Clancy J. Excess mortality in panic disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1982. – Vol. 39. – P. 701–703.

52. Dakak N., Quyyumi A.A., Eisenhofer G. et al. Sympathetically mediated effects of mental stress on the cardiac micro-circulation of patients with coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 76. – P. 125–130.

53. De Leon C.F.M., Kop W.J., de Swart H.B. et al. Psychosocial characteristics and recurrent events after percutaneous transluminal coronary angioplasty // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 77. – P. 252–255.

54. Deanfield J.E., Shea M., Kensett M. et al. Silent myocardial ischemia due to mental stress // *Lancet.* – 1984. – Vol. 2. – P. 1001–1004.

55. Dembroski T.M., MacDougall J.M., Costa P.T., Grandits G.A. Components of hostility as predictors of sudden death and myocardial infarction in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Psychosom. Med.* – 1989. – Vol. 51. – P. 514–522.

56. Denoillet J., Brutsaert D.L. Personality, disease severity and risk of long term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 167–173.

57. Dinan T.G. Novel approaches to the treatment of depression by modulating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* – 2001. – Vol. 16. – P. 89–93.

58. Dinan T.G. The physical consequences of depressive illness // *Br. Med. J.* – 1999. – Vol. 318. – P. 826.

59. Everson S., Kauhanen J., Kaplan G. et al. Hostility and increased risk of mortality and acute myocardial infarction: the mediating role of behavioral risk factors // *Am. J. Epidemiol.* – 1997. – Vol. 146. – P. 142–152.

60. Everson S.A., Goldberg D.E., Kaplan G.A. et al. Hopelessness and risk of mortality and incidence of myocardial infarction and cancer // *Psychosom. Med.* – 1996. – Vol. 94. – P. 3121–3129.

61. Farrell T.G., Bashir Y., Cripps T.R. et al. Heart rate variability and sudden death secondary coronary artery disease during ambulatory electrocardiographic monitoring // *Am. J. Cardiol.* – 1987. – Vol. 60. – P. 86–89.

62. Feenstra J., Grobee D.E., Jonkman F.A.M. et al. Prevention of relapse in patients with congestive heart failure: The role of precipitating factors // *Heart.* – 1998. – Vol. 80. – P. 432–436.

63. Ford D.E., Mead L.A., Chag P.P. et al. Depression is a risk factor for coronary artery distaste in men: the precursors study // *Arch. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 158. – P. 1422–1426.

64. Ford D.E., Mead L.A., Chan P.P. et al. Depression predicts cardiovascular disease in men the precursors study // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90. – P. 614.

65. Frasure-Smith N., Lesperance F., Jeneau M. et al. Depression and 1-year prognosis in unstable angina // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 1354–1360.

66. Frasure-Smith N., Lesperance F., Jeneau M. et al. Gender, depression and one-year prognosis after myocardial infarction // *Psychosom. Med.* – 1999. – Vol. 61. – P. 26–37.

67. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. The impact of negative emotions on prognosis following myocardial infarction: is it more than depression? // *Health Psychol.* – 1995. – Vol. 14. – P. 388–398.

68. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction // *Circulation.* – 1995. – Vol. 91. – P. 999–1005.

69. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival // *JAMA.* – 1993. – Vol. 270. – P. 1819–1825.

70. Freedland K.E., Carney R.M., Rich M.W. et al. Depression in elderly patients with congestive heart failure // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 1991. – Vol. 24. – P. 59–71.

71. Friedman M., Rosenman R.H. Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings: blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis, and clinical coronary artery disease // *JAMA.* – 1959. – Vol. 169. – P. 1286–1296.

72. Fukudo S., Lane J.D., Anderson N.B. et al. Accentuated vagal antagonism of beta adrenergic effects on ventricular repolarisation: evidence of weaker antagonism in hostile type A men // *Circulation.* – 1992. – Vol. 85. – P. 2045–2053.

73. Giannuzzi P., Shabetai R., Imparato A. et al. Effects of mental

- exercise in patients with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure: An echocardiographic Doppler study // *Circulation*. – 1991. – Vol. 83, Suppl. 4. – P. 155–165.
74. Giubbini R., Galli M., Campini R. et al. Effects of mental stress on myocardial perfusion in patients with ischemic heart disease // *Circulation*. – 1991. – Vol. 83, Suppl. – P. 100–107.
75. Glassman A.H., Helzer J.E., Covey L.S. et al. Smoking, smoking cessation and major depression // *JAMA*. – 1990. – Vol. 264. – P. 1546–1549.
76. Glassman A.H. Excess mortality via the interactions of depression and heart disease. Program and abstracts of the American Association for Geriatric Psychiatry 14th Annual Meeting, February 2001, Abstract ME 1.
77. Glassman A.H., Shapiro P.A. Depression and the course of coronary artery disease // *Am. J. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155. – P. 4–11.
78. Gold P.W., Chrousos G.P. The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences // *Proc. Assoc. Am. Physicians*. – 1999. – Vol. 111. – P. 22–34.
79. Goldberg A.D., Becker L.C., Bonsall R. et al. Ischemic, hemodynamic, and neurohormonal responses to mental and exercise stress: experience from the psychophysiological investigations of myocardial ischemia study (PIMI) // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 2402–2409.
80. Goodman M., Quigley J., Moran G. et al. Hostility predicts rest enosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty // *Mayo Clin. Proc.* – 1996. – Vol. 71. – P. 729–734.
81. Gorman J.M., Sloan R.P. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders // *Am. Heart J.* – 2000. – Vol. 140. – P. 77–83.
82. Gottdiener J.S., Krantz D.S., Howell R.H. et al. Induction of silent myocardial ischemia with mental stress testing: relation to the triggers of ischemia during daily life activities and to ischemic functional severity // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 24. – P. 1645–1651.
83. Grignani G., Soffiantino F., Zucchella M. et al. Platelet activation by emotional stress in patients with coronary artery disease // *Circulation*. – 1991. – Vol. 83, Suppl. II. – P. 128–136.
84. Guiry E., Conroy R.M., Hickey N., Mulcahy R. Psychological response to an acute coronary event and its effect on subsequent rehabilitation and lifestyle change // *Clin. Cardiology*. – 1987. – Vol. 10. – P. 256–260.
85. Gullette E.C.D., Blumenthal J.A., Babyak M. et al. Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life // *JAMA*. – 1997. – Vol. 27. – P. 1521–1526.
86. Haines A.P., Imeson J.D., Meade T.W. Phobic anxiety and ischemic heart disease // *B.M.J.* – 1987. – Vol. 295. – P. 297–299.
87. Hearn M.D., Murray D.M., Luepker R.V. Hostility, coronary heart disease and total mortality: a 33-year follow-up study of university students // *Behav. Med.* – 1989. – Vol. 12. – P. 105–121.
88. Hecker M.H.L., Chesney M.A., Blacks G.W., Frautschi N. Coronary-prone behaviors in the Western Collaborative Group Study // *Psychosom. Med.* – 1988. – Vol. 50. – P. 153–164.
89. Helmers K.F., Krantz D.S., Howell R.H. et al. Hostility and myocardial ischemia in coronary artery disease patients: evaluation by gender and ischemic index // *Psychosom. Med.* – 1993. – Vol. 55. – P. 29–36.
90. Hermann C., Brand-Driehorst S., Kaminsky B. et al. Diagnosis groups and depressed mood as predictors of 22-month mortality in medical patients // *Psychosom. Med.* – 1998. – Vol. 60. – P. 570–577.
91. Houston B.K., Babyak M.A., Chesney M.A. et al. Social dominance and 22-year all-cause mortality in men // *Psychosom. Med.* – 1997. – Vol. 59. – P. 5–12.
92. Ironson G., Taylor C.B., Boltwood M. et al. Effects of anger on left ventricular ejection fraction in coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 70. – P. 281–285.
93. Jablensky A. Mental health, behavior and cardiovascular disease // *Activ. Nervosa super.* – 1986. – Vol. 28, N 1. – P. 50–59.
94. Jackson I.M. // *J. Invest. Med.* – 1998. – Vol. 46. – P. 470–474.
95. Jackson I.M. The thyroid axis and depression // *Thyroid*. – 1998. – Vol. 8. – P. 951–956.
96. Jacobson L., Sapolsky R.M. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hippocampus-pituitary-adrenal axis // *Endocr. Rev.* – 1991. – Vol. 12. – P. 118–134.
97. Januzzi J.L.Jr., Stern T.A., Pasternak R.C. et al. The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 1913–1921.
98. Jern C., Eriksson E., Ten born L. et al. The influence of anxiety on tests of blood coagulation and fibrinolytic activity // *Thromb. Haemost.* – 1989. – Vol. 62. – P. 767–771.
99. Jiang W., Krishnan R.R., O Connor C.M. Depression and heart disease: evidence of a link, and its therapeutic implications // *CNS Drugs*. – 2002. – Vol. 16. – P. 1913–1921.
100. Judd L.L., Schettler P.J., Akiskal H.S. The prevalence, clinical relevance, and public health significance of subthreshold depression // *Psychiatr. Clin. North. Am.* – 2002. – Vol. 25. – P. 685–698.
101. Julkunen J., Salonen R., Kaplan G.A. et al. Hostility and the progression of carotid atherosclerosis // *Psychosom. Med.* – 1994. – Vol. 56. – P. 519–526.
102. Kaprio J., Koskenvuo M., Rita H. Mortality after bereavement: a prospective study of 95, 647 person // *Am. J. Public Health*. – 1987. – Vol. 77. – P. 283–287.
103. Katon W., Sullivan M.D. Depression and chronic mental illness // *J. Clin. Psychiatry*. – 1990. – Vol. 51. – P. 3–11.
104. Kawachi I., Colditz G.A., Ascherio A. et al. Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men // *Circulation*. – 1994. – Vol. 89. – P. 1992–1997.
105. Kawachi I., Sparrow D., Kubzansky L.D. et al. Prospective study of a self-report type A scale and risk of coronary heart disease: test of the MMPI-2 type A scale // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 405–412.
106. Kawachi I., Sparrow D., Spiro A. et al. A prospective study of anger and coronary heart disease: the normative aging study // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 2090–2095.
107. Kawachi I., Sparrow D., Vokonas P.S., Weiss S.T. Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety (data from the Normative Aging Study) // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 75. – P. 882–885.
108. Kawachi I., Sparrow D., Vokonas P.S., Weiss S.T. Symptoms of anxiety and risk coronary heart disease: the Normative Aging Study // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90. – P. 2225–2229.
109. Keller M.B., Boland R.J. Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression // *Biol. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 44. – P. 348–360.
110. Kennedy G.J., Roose S., Glassman A.H. Heart disease and depression: reducing the fatal interactions. Program and abstracts of the American Association for Geriatric Psychiatry 14th Annual Meeting, February 2001, Abstract ME.
111. Keys A., Longstreet T., Blackburn et al. Mortality and coronary heart disease among men studied for 23 years // *Arch. Intern. Med.* – 1971. – Vol. 28. – P. 201–214.
112. Koenig H.G. Depression in hospitalized older patients with congestive heart failure // *Gen. Hosp. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 20. – P. 29–43.
113. Koob G.F. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine and stress // *Biol. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 46. – P. 1167–1180.
114. Krumholz H.M., Butler J., Miller J. et al. Prognostic importance of emotional support for elderly patients hospitalized with heart failure // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 953–964.
115. Kubzansky L.D., Kawachi I. Going to the heart of the matter: do negative emotions cause coronary heart disease? // *J. Psychosom. Res.* – 2000. – Vol. 48. – P. 323–337.
116. Kubzansky L.D., Kawachi I., Spiri A. et al. Is worrying bad for your heart? A prospective study of worry and coronary heart disease in the Normative Aging Study // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95. – P. 818–824.
117. Laghrissi-Thode F., Wagner W.R., Pollock B.G. et al. Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease // *Biol. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 42. – P. 290–295.
118. Lake C.R., Pickar D., Ziegler M.G. et al. High plasma NE levels in patients with major affective disorder // *Am. J. Psychiatry*. – 1982. – Vol. 139. – P. 1315–1358.
119. Legault S.E., Langer A., Armstrong P.W., Freeman M.R. Usefulness of ischemic response to mental stress in predicting silent myocardial ischemia during ambulatory monitoring // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 75. – P. 1007–1011.
120. Lesperance F., Frasure-Smith N., Talajic M. Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences // *Psychosom. Med.* – 1996. – Vol. 58. – P. 99–110.
121. Lesperance F., Frasure-Smith N., Talajic M. et al. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1049–1053.
122. Levine S.P., Towell B.L., Saurez A.M. et al. Platelet activation and secretion associated with emotional stress // *Circulation*. – 1985. – Vol. 71. – P. 1129–1134.
123. Lowe G.D.O., Lee A.J., Rumley A. et al. Blood viscosity and risk of cardiovascular event: the Edinburgh artery study // *Br. J. Haematol.* – 1997. – Vol. 96. – P. 168–170.
124. Lown B., Verrier R.L., Corbalan R. Psychological stress and threshold for repetitive ventricular response // *Science*. – 1973. – Vol. 182. – P. 834–836.
125. Lown B., Verrier R.L., Rabinowitz S.H. Neural and psychological mechanisms and the problem of sudden cardiac death // *Am. J. Cardiol.* – 1977. – Vol. 39. – P. 890–902.
126. Lynch W., Everson S.A., Kaplan G.A. et al. Does low socioeconomic status potentiate the effects of heightened cardiovascular responses to stress on the progression of carotid atherosclerosis? // *Am. J. Public Health*. – 1998. – Vol. 88. – P. 389–394.
127. Macfarlane R.G., Biggs R. Observation on fibrinolysis: spontaneous activity associated with surgical operations, trauma etc // *Lancet*. – 1947. – Vol. 2. – P. 862–864.

128. Macs M. The immunoregulatory effects of antidepressants // *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* – 2002. – Vol. 16. – P. 95–103.
129. Malhotra S., Tesar G., Franco K. The relationship between depression and cardiovascular disorders // *Medicopsychiatric Disorders.* – 2000. – Vol. 2. – N. 3. – P. 241–246.
130. Maruta T., Hamburgren M.E., Jennings C.A. et al. Keeping hostility in perspective coronary heart disease and the hostility scale on the MMPI // *MAYO Clin. Proc.* – 1993. – Vol. 68. – P. 109–114.
131. Malzberg B. Mortality among patients with involution melancholia // *Am. J. Psychiatry.* – 1937. – Vol. 93. – P. 1231–1238.
132. Marey C., Delalleau B., Lemoine P., Ganry H. La tianeptine, une acceptabilité inhabituelle pour un antidépresseur efficace // *JAMA, French Edition.* – 1990. – Special issue. – P. 66–71.
133. Markovitz J.H. Hostility is associated with increased platelet activation in coronary heart disease // *Psychosom. Med.* – 1998. – Vol. 60. – P. 586–591.
134. Meredith I.T., Broughton A., Jennings G.L., Esler M.D. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 618–624.
135. Mest H.J., Zehl U., Sziegoleit W. et al. Influence of mental stress on plasma level of prostaglandins, thromboxane B2 and on circulating platelet aggregates in man // *Prostagland. Leukot. Med.* – 1982. – Vol. 8. – P. 553–563.
136. Morris P.L.P., Robinson R.G., Andreezewski P. et al. Association of depression with 10 year post stroke mortality // *Am. J. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 150. – P. 124–129.
137. Moser D.K., Dracup K. Is anxiety early after myocardial infarction associated with subsequent ischemic and arrhythmic events? // *Psychosom. Med.* – 1996. – Vol. 58. – P. 395–401.
138. Muldoon M.F., Bachan E.A., Manuck S.B. et al. Acute cholesterol responses to mental stress and change in posture // *Arch. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 152. – P. 775–780.
139. Murberg A., Bru E., Svebak S. et al. Depressed mood and subjective health symptoms as predictors of mortality in patients with congestive heart failure: a two-years follow-up study // *Int. J. Psychiatry Med.* – 1999. – Vol. 29, N 3. – P. 311–326.
140. Murberg T.A., Bru E., Arsland T., Svebak S. Functional status and depression among men and women with congestive heart failure // *Int. J. Psychiatry Med.* – 1998. – Vol. 28. – P. 273–291.
141. Musselman D.L., Evans D.L., Nemeroff C.B. The relationship of depression to cardiovascular disease // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 55. – P. 580–592.
142. Musselman D.L., Tomer A., Manatunga A.K. et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression // *Am. J. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 153. – P. 1313–1317.
143. Ogston D., McDonald G.A., Fullerton H.W. The influence of anxiety on tests of blood coagulation and fibrinolytic activity // *Lancet.* – 1962. – Vol. 2. – P. 521–523.
144. Orth-Gomer K., Uden A.L., Edwards M.E. Social isolation and mortality in ischemic heart disease: a 10 year follow-up study of 150 middle-aged men // *Acta Med. Scand.* – 1988. – Vol. 224. – P. 205–215.
145. Packer M.J. New concepts in the pathophysiology of heart failure: beneficial and deleterious interaction of endogenous homodynamic and neurohormonal mechanisms // *Intern. Med.* – 1996. – Vol. 239. – P. 327–333.
146. Packer M.J. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure // *Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 20. – P. 248–254.
147. Parkes C.M. Effects of bereavement on physical and mental health: a study of the medical records of widows // *Br. Med. J.* – 1964. – Vol. 2. – P. 274–279.
148. Pasic J., Levy W.C., Sullivan M.D. Cytokines in depression and heart failure // *Psychosom. Med.* – 2003. – Vol. 65, N 2. – P. 181–193.
149. Paulus W.J. Cytokines and heart failure // *Heart Fail Monit.* – 2000. – Vol. 1, N 2. – P. 50–56.
150. Penninx B.W.J., Beekman A.T.F., Honig A. et al. Depression and cardiac mortality // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 58. – P. 221–227.
151. Perimutter J.B., Frishman W.H., Feinstein R.E. Major depression as risk factor for cardiovascular disease: therapeutic implications // *Heart Dis.* – 2000. – Vol. 2. – P. 75–82.
152. Perlman L.V., Ferguson S., Bergum K. et al. Precipitation of congestive heart failure: Social and emotional factors // *Ann. Intern. Med.* – 1971. – Vol. 75. – P. 1–7.
153. Peters R.W., McQuillan S., Resnick S.K., Gold M.R. Increased Monday incidence of life-threatening ventricular arrhythmias: experience with a third-generation implantable defibrillator // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 1346–1349.
154. Plotsky P.M., Owens M.J., Nemeroff C.B. // *Psychiatr. Clin. N. Am.* – 1998. – Vol. 21. – P. 293–307.
155. Pope M.L., Smith T.W. Cortisol excretion in high and low cynically hostile men // *Psychosom. Med.* – 1991. – Vol. 53. – P. 386–392.
156. Potts S.G., Bass C.M. Psychological morbidity in patients with chest pain and normal or near-normal coronary arteries // *Psychol. Med.* – 1995. – Vol. 25. – P. 339–347.
157. Pratt L.A., Ford D.E., Crum R.M. et al. Depression, psychotropic medication and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 3123–3129.
158. Ragland D.R., Brand R.J. Type A behavior and mortality from coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 318. – P. 65–69.
159. Reich P., De Silva R.A., Lown B., Murawski B.J. Acute psychological disturbances preceding life-threatening ventricular arrhythmias // *JAMA.* – 1981. – Vol. 246. – P. 233–235.
160. Rich M.W., Saini J., Kleiger R.E. et al. Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography // *Am. J. Cardiol.* – 1988. – Vol. 62. – P. 59–66.
161. Roose S.P., Spatz E. Treating depression in patients with ischemic heart disease. Which agents are best to use and to avoid // *Drug Safety.* – 1999. – Vol. 20, N 5. – P. 459–465.
162. Rosenman R.H., Brand R.J., Jenkins C.D. et al. Coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study: final follow-up experience of 8 ? years // *JAMA.* – 1975. – Vol. 233. – P. 872–877.
163. Roy A., Pickar D., DeJong J. et al. Norepinephrine and its metabolites in cerebrospinal fluid, plasma, and urine: relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1988. – Vol. 45. – P. 849–857.
164. Rozanski A., Bairey C.N., Krantz D.S. et al. Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 318. – P. 1005–1012.
165. Rozanski A., Berman D.S. Silent myocardial ischemia, I: pathophysiology frequency of occurrence and approaches toward detection // *Am. Heart J.* – 1987. – Vol. 114. – P. 615–626.
166. Rozanski A., Blumental J.A., Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 2192–2217.
167. Seigler I.C., Peterson B.L., Barefoot J.C. et al. Hostility during late adolescence predicts coronary risk factors at mid-life // *Am. J. Epidemiol.* – 1992. – Vol. 136. – P. 146–154.
168. Shapiro P.A., Lidagoster L., Glassman A.H. Depression and heart disease // *Psychiatr. Ann.* – 1997. – Vol. 27. – P. 347–352.
169. Sharma R., Markar H.R.J. Mortality in affective disorder // *Affect. Disord.* – 1994. – Vol. 31. – P. 91–96.
170. Shekelle R.B., Gale M., Ostfeld A.M., Paul O. Hostility, risk of coronary heart disease and mortality // *Psychosom. Med.* – 1983. – Vol. 45. – P. 109–114.
171. Shekelle R.B., Hulley S.B., Neaton J.D. et al. The MRFIT Behavior Pattern Study, II: type A behavior and incidence of coronary heart disease // *Am. J. Epidemiol.* – 1985. – Vol. 122. – P. 559–570.
172. Shimbo D., Child J., Davidson K. et al. Exaggerated serotonin-mediated platelet reactivity as a possible link in depression and acute coronary syndromes // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 89. – P. 331–333.
173. Sloan R.P., Shapiro P.A., Bigger T.Jr. et al. Cardiac autonomic control and hostility in healthy subjects // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – Vol. 74. – P. 298–300.
174. Sloan R.P., Shapiro P.A., Bagiella E. et al. Cardiac autonomic control buffers blood pressure variability responses to challenge: a psychophysiological model of coronary artery disease // *Psychosom. Med.* – 1999. – Vol. 61. – P. 58–68.
175. Song C. The interaction between cytokines and neurotransmitters in depression and stress: possible mechanism of antidepressant treatments // *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* – 2000. – Vol. 15. – P. 199–211.
176. Suarez E.C., Shiller A.D., Schanberg S.M. et al. Neuroendocrine, cardiovascular and emotional responses of hostile men: the role of interpersonal challenge // *Psychosom. Med.* – 1998. – Vol. 60. – P. 78–88.
177. Sul J., Wan C.K. The relationship between trait hostility and cardiovascular reactivity: a quantitative analysis // *Psychophysiology.* – 1993. – Vol. 30. – P. 615–626.
178. Thomas C., Kelman H.R., Kennedy G.R. et al. Depressive symptoms and mortality in elderly persons // *J. Gerontol.* – 1992. – Vol. 479, Suppl. – P. 80–87.
179. Tylee A.T., Freeling P., Kerry S. Why do general practitioners recognize major depression in one woman patient yet miss it in another? // *Br. J. Gen. Pract.* – 1993. – Vol. 43. – P. 327–330.
180. Ustun B.T., Sartorius N. (Eds). *Mental Illness in General Health Practice: An International Study.* – Chichester: John Wiley and Sons, 1995.
181. Vaccarino V., Kasl S., Abramson J., Krumholz H. Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure // *Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 199–205.
182. Vaillant G.E. Natural history of male psychological health, XIV: relationship of mood disorder vulnerability to physical health // *Am. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 2. – P. 184–191.
183. Veith R.C., Lewis L., Linares O.A. et al. Sympathetic nervous system activity in major depression: basal and desipramine-induced

alterations in plasma norepinephrine kinetics // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 51. – P. 411–422.

184. Vogt T., Pope C., Mullooly J. Mental health status as a predictor of morbidity and mortality; a 15 year follow-up of members of a health maintenance organization // *Am. J. Public Health.* – 1994. – Vol. 84. – P. 227–231.

185. Von Kanel R., Mills P.J., Fainman C. et al. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a biobehavioral pathway to coronary artery disease? // *Psychosom. Med.* – 2001. – Vol. 63. – P. 531–544.

186. Weeke A. Causes of death in manic-depressives // *Origin, prevention and treatment of affective disorders / M.Schou, E.Stromgren (Eds.).* – London: Academic press, 1979. – P. 289–299.

187. Wei J., Jude A., Eric C. et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure // *Arch. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 161. – P. 1849–1856.

188. Weissman M.M., Markowitz J.S., Queller R. et al. Panic disorders and cardiovascular/cerebrovascular problems: results from a community survey // *Am. J. Psychiatry.* – 1990. – Vol. 147. – P. 1504–1508.

189. Welin C., Lappas G., Wilhelmsen L. Independent importance of psychosocial factors for prognosis after myocardial infarction // *J. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 247. – P. 629–639.

190. Wyatt R.J., Portnoy B., Kupfer D.J. et al. Resting plasma catecholamine concentrations in patients with depression and anxiety // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1971. – Vol. 24. – P. 65–70.

191. Yeung A.C., Vekshtein V.I., Krantz D.S. et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of the coronary arteries to mental stress // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 1551–1556.

192. Young E.A., Haskett R.F., Murphy-Weinberg V. et al. Loss of glucocorticoid fast feedback in depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1991. – Vol. 48. – P. 693–699.