

Погосова Н. В.<sup>1,2</sup>, Аушева А. К.<sup>1,2</sup>, Санер Х.<sup>3</sup>, Бойцов С. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы», Москва, Россия

<sup>3</sup> Институт социальной и профилактической медицины, Бернский университет, Берн, Швейцария

## ТРЕВОЖНАЯ, ДЕПРЕССИВНАЯ СИМПТОМАТИКА И СТРЕСС КАК ФАКТОРЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ РИСК НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: РЕЗУЛЬТАТЫ 1,5-ГОДИЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ В МНОГОЦЕНТРОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ КОМЕТА

<i>Цель</i>	У пациентов с АГ и ИБС, наблюдающихся в учреждениях первичного звена здравоохранения, изучить в рамках многолетнего проспективного исследования ассоциации между риском развития тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (ТН ССИ) и смерти от всех причин с психосоциальными факторами риска (ПС ФР), такими как стресс, тревожная и депрессивная симптоматика, низкий уровень образования, низкий уровень дохода, социальная изоляция и тип личности D.
<i>Материал и методы</i>	Оценку ПС ФР у пациентов с АГ или ИБС, участвовавших в многолетнем проспективном исследовании КОМЕТА, производили с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), опросника DS-14 и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) для оценки уровня стресса. Ассоциации ПС ФР с ТН ССИ и смертью от всех причин по данным 1,5 года наблюдения анализировали с использованием многофакторных регрессионных моделей Кокса.
<i>Результаты</i>	Через 1,5 года после включения пациентов в исследование удалось получить данные по 2 538 пациентам (исходный возраст 66,6±7,8 года, 28,1% мужчины), из которых 106 умерли за этот период. Частота наступления ТН ССИ составила 40,0 на 1000 человеко-лет. По результатам многофакторного регрессионного анализа, очень высокий уровень тревожной симптоматики (HADS-A≥14) достоверно ассоциировался с ТН ССИ (отношение шансов – ОШ 1,81; 95% доверительный интервал – ДИ 1,04–3,15; p=0,02). Комбинированная конечная точка, включавшая смерть от всех причин и/или ТН ССИ, достоверно ассоциировалась с высоким (≥8 баллов по ВАШ) уровнем стресса (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,00–2,33; p=0,04) и очень высоким (HADS-D≥14) уровнем депрессивной симптоматики (ОШ 2,11; 95% ДИ 1,22–3,62; p=0,02). Низкий уровень образования после коррекции по полу и возрасту увеличивал вероятность ТН ССИ в 1,7 (95% ДИ 1,19–2,43) раза. Достоверных ассоциаций между анализируемыми исходами и типом личности D, а также социальной изоляцией не установлено.
<i>Заключение</i>	У пациентов с АГ и ИБС наличие высокого уровня стресса и выраженной депрессивной симптоматики повышает вероятность смерти от всех причин и ТН ССИ, а низкий уровень образования и выраженная тревожная симптоматика ассоциированы с ТН ССИ. Полученные данные показывают, что ПС ФР развития ССЗ сохраняют свою значимость для прогноза в условиях современного лечения АГ и ИБС. В связи с негативным влиянием на прогноз ПС ФР должны учитываться при проведении мероприятий по вторичной профилактике АГ и ИБС.
<i>Ключевые слова</i>	Психосоциальные факторы риска; тревожная симптоматика; депрессивная симптоматика; стресс; артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца; тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы
<i>Для цитирования</i>	Pogosova N.V., Ausheva A.K., Saner H., Boytsov S.A. Stress, Anxiety and Depressive Symptoms are Predictors of Worse Outcomes in Outpatients With Arterial Hypertension and Coronary Heart Disease: Results of 1.5 Years Follow-up From the COMETA Multicenter Study. <i>Kardiologia</i> . 2023;63(12):3–10. [Russian: Погосова Н.В., Аушева А.К., Санер Х., Бойцов С.А. Тревожная, депрессивная симптоматика и стресс как факторы, повышающие риск неблагоприятных исходов у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: результаты 1,5-годового наблюдения в многоцентровом исследовании КОМЕТА. <i>Кардиология</i> . 2023;63(12):3–10].
<i>Автор для переписки</i>	Погосова Нана Вачиковна. E-mail: nanapogosova@gmail.com

## Введение

Накоплен значительный массив данных, свидетельствующих, что психосоциальные факторы риска (ПС ФР) вносят значительный вклад в развитие и прогноз ССЗ [1–5]. Среди ПС ФР наиболее весомая доказательная база имеется относительно депрессии, тревожности, острого и хронического стресса, типа личности D, социальной изоляции, низкого уровня образования и дохода. Взаимосвязь между ПС ФР и ССЗ представляется двунаправленной: с одной стороны, эти факторы, особенно тревожность и депрессия, ассоциируются с повышенной вероятностью развития АГ [6, 7] и ИБС [8, 9], с другой стороны, у пациентов с ССЗ по сравнению со здоровыми людьми в 2–3 раза повышен риск возникновения новых психических расстройств [10, 11]. Даже отдельные симптомы тревоги и депрессии оказывают неблагоприятное влияние на прогноз ССЗ [12–14]. Депрессия и ССЗ, по-видимому, имеют элементы общей этиологии, включающие биологические, поведенческие, психологические и генетические механизмы и определяющие ухудшение прогноза при сочетании обоих состояний [14]. ПС ФР могут выступать в качестве барьеров для приверженности больных ССЗ к лечению и кардиореабилитации [15]. Низкие уровни дохода и образования также демонстрируют негативное влияние на заболеваемость ССЗ и прогноз пациентов [16, 17], они достоверно ассоциированы с подверженностью стрессу [18], депрессии [19] и тревожности [20], что может привести к синергическим эффектам в отношении смертности от инсульта и ИБС [21].

Вместе с тем некоторые публикации содержат противоречивые данные относительно роли ПС ФР в прогнозе ССЗ [22–25]. Эта гетерогенность, очевидно, связана с методологическими различиями между исследованиями, а также с различиями между изучаемыми популяциями, в том числе этнического характера. Очевидно, что роль ПС ФР в возникновении и развитии ССЗ требует дальнейшего изучения. С этой целью было инициировано российское проспективное многоцентровое исследование КОМЕТА [26], изучающее распространенность ПС ФР у пациентов с АГ и ИБС в условиях первичного звена здравоохранения, а также влияние этих факторов на прогноз. В статье представлены результаты отдаленного наблюдения за когортой исследования КОМЕТА через 1,5 года после включения.

## Цель

Оценка значимости большого числа ПС ФР развития ССЗ (стресс, тревожная и депрессивная симптоматика, низкий уровень образования, низкий уровень дохода, социальная изоляция и тип личности D) для прогноза у пациентов с АГ и ИБС по данным многолетнего проспективного исследования.

## Материал и методы

КОМЕТА (Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца) – многоцентровое исследование, состоящее из клинико-эпидемиологической и проспективной частей (с отслеживанием статуса пациентов через 1,5 и 3 года после включения в исследование) и охватывающее 30 крупных городов Российской Федерации, расположенных на большом географическом пространстве (от Калининграда до Хабаровска). Дизайн исследования и исходные характеристики включенных пациентов подробно представлены в предыдущих публикациях [26]. В каждом городе случайным образом отбирали 2–5 территориальных поликлиник, в каждой из которых для участия были приглашены 2–5 участковых терапевтов или врачей общей практики. Каждый врач включал 8–10 последовательно поступивших пациентов с АГ и/или ИБС, пришедших на плановый прием в течение 1–2 рабочих дней. Критериями включения пациентов были возраст  $\geq 55$  лет, подтвержденный диагноз АГ и/или ИБС и подписанное информированное согласие. АГ считали верифицированной при АД  $\geq 140$  и/или  $\geq 90$  мм рт. ст. или при приеме на момент визита антигипертензивных препаратов. Диагноз ИБС считали верифицированным при наличии в анамнезе документально подтвержденного ИМ, ЧКВ, операции АКШ или типичной стенокардии в сочетании с положительными результатами неинвазивных исследований (нагрузочных проб или компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий) или обнаружением гемодинамически значимого коронарного стеноза ( $\geq 50\%$ ) по данным инвазивной коронарографии. Критериями исключения были текущие тяжелые острые состояния или обострения хронических заболеваний, а также любые психические расстройства и злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами, по данным медицинской документации в течение 5 лет перед включением. Эта стратегия включения позволила сформировать когорту из 2775 пациентов, которых включили 325 участковых врачей. Каждый пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании.

В ходе исходного обследования регистрировали демографические и антропометрические данные, традиционные и ПС ФР развития ССЗ. Пациенты заполняли опросник, включающий возраст, пол, данные о поведенческих ФР (курение, пищевые привычки, потребление алкоголя, уровень физической активности), семейном и трудовом статусе (умственный труд, физический труд, самозанятые, пенсионеры, безработные), социальной поддержке, уровне дохода и стресса. Уровень социальной поддержки оценивали как низкий или высокий, уровень дохода

как низкий, средний или высокий, по мнению участников исследования. Уровень физической активности также оценивали исходя из сообщаемых пациентами сведений, он классифицировался как низкий, умеренный и высокий (менее 30 мин в день; 30–60 мин в день; >60 мин в день). Оценивали пищевые привычки: потребление фруктов и овощей (более или менее 500 г в день), рыбы (более или менее одного раза в неделю), досаливание готовой пищи, ограничение насыщенных жиров и потребление алкоголя (да или нет, а также количество стандартных порций в день и в месяц в случае положительного ответа). Уровень стресса оценивали по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ): при оценке <4 стресс расценивали как низкий, при оценке 5–7 – умеренный и при оценке >8 – высокий. Тревогу и депрессию оценивали по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) [27]: 8–10 баллов по подшкалам HADS-A или HADS-D расценивали как субклиническую, ≥11 баллов – как клинически значимую симптоматику. Для диагностики типа личности D использовали опросник DS14 [28], состоящий из 14 вопросов лайкертовского типа, образующих две подшкалы – негативной аффективности и социального ингибирования. Сочетание оценок ≥10 баллов по обеим подшкалам указывает на тип личности D. Пациенты получали устные инструкции по заполнению всех опросников, после чего заполняли анкеты самостоятельно в рекреационных зонах поликлиник и возвращали их медицинскому персоналу.

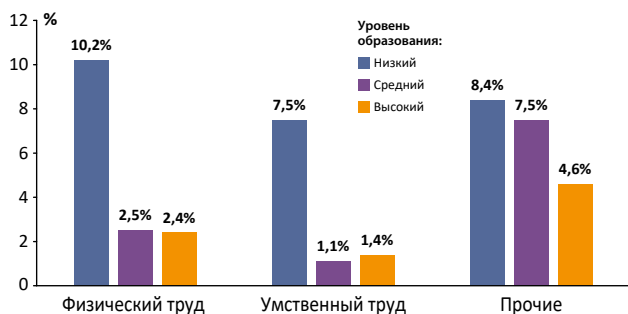
По каждому пациенту включивший его врач заполнил отдельный опросник с данными о предшествующих процедурах реваскуляризации (коронарной или каротидной), средней частоте приступов стенокардии при их наличии, сопутствующих заболеваниях, назначенных препаратах для лечения АГ и ИБС, приеме психотропных препаратов, госпитализациях в течение предшествующего года. Вносили также данные физикального осмотра (рост, масса тела, окружность талии, артериальное давление) и последние доступные значения уровней холестерина и глюкозы в сыворотке крови натощак за предыдущий год на основе медицинской документации. Информация об уровне общего холестерина отсутствовала у 234 (9,2%) пациентов.

Через 1,5 года после включения с пациентами связывались по телефону для получения информации об их витальном статусе и тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых исходах (ТН ССИ), включавших смерть от ССЗ и перенесенные нефатальные осложнения – инфаркт миокарда (ИМ), АКШ и ЧКВ, инсульт/транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Фиксировали информацию о других клинически значимых изменениях в состоянии здоровья пациентов, назначенных препаратах и приверженности к их приему, госпитализациях. В случае смерти пациента данные о дате и причине смерти получали от его близких или от включившего его в исследование участкового врача.

**Центральная иллюстрация. Частота ТН ССИ у пациентов с АГ и ИБС в зависимости от уровня образования и вида трудовой деятельности**

В исследование включены 2775 пациентов с АГ и/или ИБС из 30 городов России. Через 1,5 года удалось получить достоверные результаты отдаленного наблюдения в отношении 91,5% (2538) пациентов (69 сменили адрес, 37 отказались от повторного интервью, а со 131 утрачен контакт по разным причинам). Средний возраст 66,6 ± 7,8 года, среди них 28,1% мужчин, 71,9% женщин. Из 2 538 умерли 44 мужчины и 62 женщины, большинство смертей наступило в результате сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, 27 пациентов перенесли инфаркт миокарда, 25 – инсульт, 33 – аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство.

**Частота ТН ССИ у пациентов с АГ и ИБС в зависимости от уровня образования и вида трудовой деятельности**



Частота наступления ТН ССИ составила 40,0 на 1000 человеко-лет. С ТН ССИ достоверно ассоциировались только очень высокие уровни тревоги и депрессии и по подшкалам HADS-A и HADS-D (≥14 баллов), а не превышение общепринятых пороговых значений (≥8 или ≥10 баллов): отношение шансов (ОШ) для пациентов с очень высокими оценками по HADS-A 1,77 (95% доверительный интервал (ДИ); 1,03-3,05), для пациентов с очень высокими оценками по HADS-D – 2,24 (95% ДИ; 1,25-4,04). В то же время очень высокий (≥14 баллов) уровень депрессии почти в 3 раза повышал вероятность смерти от всех причин: ОШ 2,92 (1,55–5,49); p=0,0024 с поправками только на возраст и пол.

**Ассоциации между уровнями стресса, тревожной, депрессивной симптоматикой и ТН ССИ у пациентов с АГ и ИБС**

Показатель	Отношение шансов (95% ДИ), значение P	
	С поправкой на возраст, пол, наличие в анамнезе ИБС и сахарного диабета	С поправкой на возраст, пол, наличие в анамнезе ИБС и сахарного диабета, статус курения и индекс массы тела
<b>Уровень стресса по ВАШ, баллы</b>		
< 5	1	1
5-7	1,12 (0,74-1,67), P=0,55	1,06 (0,71-1,60), P=0,40
≥ 8	1,54 (0,97-2,45), P=0,06	1,52 (0,96-2,43), P=0,05
<b>Оценка по подшкале HADS-A, баллы</b>		
< 8	1	1
8-10	0,92 (0,58-1,46), P=0,27	0,95 (0,60-1,52), P=0,35
11-13	0,96 (0,58-1,58), P=0,42	0,93 (0,56-1,55), P=0,32
≥ 14	1,76 (1,01-3,05), P=0,03	1,81 (1,04-3,15), P=0,02
<b>Оценка по подшкале HADS-D, баллы</b>		
< 8	1	1
8-10	1,20 (0,80-1,80), P=0,64	1,25 (0,83-1,88), P=0,84
11-13	1,20 (0,69-2,09), P=0,72	1,14 (0,64-2,01), P=0,55
≥ 14	1,94 (1,07-3,53), P=0,07	1,95 (1,07-3,55), P=0,06

В категорию работников умственного труда вошли также предприниматели, а в категорию «Прочие» – пенсионеры и безработные. ТН ССИ – тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы.

## Статистический анализ

Распределение характеристик пациентов описывали с использованием средних значений и стандартных отклонений для непрерывных переменных и чисел, а также долей для категориальных переменных. В целях изучения факторов, ассоциированных с симптомами тревожности и депрессии независимо от возраста, пола и уровня образования, был использован логистический регрессионный анализ. Ассоциации выражали в виде скорректированных отношений шансов (ОШ) и их 95% доверительных интервалов (ДИ). Значения  $p$  были основаны на статистике Вальда (хи-квадрат). Гомогенность ОШ в зависимости от пола и наличия ИБС оценивали путем включения в модели эффектов взаимодействия. Допущения моделей проверяли с помощью графического анализа остатков. Для указания на статистическую значимость использовали уровень ошибки I рода  $\alpha=0,05$  (двусторонний критерий). Анализ данных проводили с использованием статистического программного обеспечения SAS (версия 9.4) в Департаменте общественного здравоохранения и первичной медико-санитарной помощи Гентского университета, Бельгия.

## Результаты

Через 1,5 года удалось получить достоверные результаты отдаленного наблюдения в отношении 2538 из 2775 пациентов с АГ и/или ИБС, которые прошли исходное обследование. При этом 69 участников сменили адрес проживания, еще 37 отказались от повторного интервью, а со 131 по разным причинам был утрачен контакт. Соответственно, отклик составил 91,5%.

На момент исходного обследования средний возраст участников, для которых были получены данные 1,5-годичного наблюдения, составил  $66,6 \pm 7,8$  года, среди них 28,1% мужчин, у 97,4% был установлен диагноз АГ, у 38,8% – ИБС, 13,2% ранее переносили ИМ, 10,4% – переносили процедуры коронарной реваскуляризации. Фибрилляция предсердий имела у 9,1% участников, сахарный диабет – у 22,6%, хроническая болезнь почек – у 8,0%, ранее переносили мозговой инсульт 6,2% пациентов. До 40,7% когорты имели ожирение, из них 56,5% – абдоминальное. Что касается поведенческих ФР, 8,3% участников продолжали курить, 37,8% указали на недостаточное потребление фруктов и овощей, 59,3% употребляли рыбу реже одного раза в неделю, 29,4% не ограничивали в своем рационе насыщенные жиры, а 19,5% сообщали, что двигаются менее 30 мин в день. В целом более 60% пациентов с АГ и ИБС получали ацетилсалициловую кислоту (АСК) и статины, более 80% – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), 58% – бета-адреноблокаторы, 26% – блокаторы кальциевых каналов, 50% – диуретики, 7% – антикоагулянты и 4% – сахароснижающие препараты [26].

В табл. 1 (см. Приложение на сайте для статьи n2564 «Дополнительные материалы») представлена исходная распространенность ПС ФР у 2538 пациентов, включенных в исследование КОМЕТА. Низкий уровень образования (законченное среднее образование или ниже) имели лишь 23,9%, большинство пациентов уже не работали (на момент исходного обследования возраст выхода на пенсию составлял 55 лет для женщин и 60 лет для мужчин). Свой доход считали низким 44% участников. Хотя 25,0% участников жили одни, только 6,1% из них сообщали о социальной изоляции. Психические расстройства в анамнезе отмечались у 13,4% пациентов, преимущественно у женщин. Около  $\frac{2}{3}$  пациентов имели повышенный уровень стресса, 21,5% – высокий уровень стресса ( $>8$  баллов по ВАШ). Критериям типа личности D соответствовали 37,6% пациентов.

Использование антидепрессантов в течение года перед включением в исследование было очень редким явлением (1,6%). Тем не менее у 42,4% пациентов с АГ и ИБС при исходном обследовании отмечалась депрессивная симптоматика той или иной степени выраженности, у 5,5% пациентов оценки по HADS-D составляли  $>14$  баллов, т. е. указывали на высокую вероятность наличия большой депрессии. Тревожная симптоматика (HADS-A  $\geq 8$ ) при исходном обследовании имела у 47,4% пациентов, очень высокие уровни тревожных симптомов ( $>14$  баллов) – у 8,6% (у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин).

Через 1,5 года наблюдения умерли 44 мужчины и 62 женщины. Большинство смертей наступили в результате ССЗ ( $n=69$ ), 17 пациентов умерли от злокачественных новообразований и еще 20 – от других причин. Кроме того, 27 пациентов перенесли нефатальный ИМ, 33 были госпитализированы с целью выполнения АКШ или ЧКВ и у 25 развился инсульт. В общей сложности ТН ССИ, которые определялись как комбинация смерти от ССЗ, нефатального ИМ, нефатального инсульта/ТИА или коронарной реваскуляризации (АКШ или ЧКВ), перенесли 148 пациентов. Расчетная частота наступления ТН ССИ на 1000 человеко-лет наблюдения составила 40,0 во всей исследуемой когорте: 67,9 на 1000 человеко-лет у мужчин и 29,5 на 1000 человеко-лет у женщин. Неудивительно, что показатель ТН ССИ у пациентов с ИБС был выше, чем у пациентов с АГ без ИБС в анамнезе (66,9 и 23,6 на 1000 человеко-лет соответственно).

Ассоциации между исходными ПС ФР и последующим развитием ТН ССИ с поправкой на возраст и пол представлены в табл. 2 (см. Приложение на сайте для статьи n2564 «Дополнительные материалы»). Низкий уровень образования и отсутствие работы на момент включения в исследование достоверно повышали вероятность развития ТН ССИ за период наблюдения на 70 и 72% соответственно. Трудовой статус продемонстрировал достоверные взаимодействия с полом и наличием в анамнезе ИБС.

Доля пациентов с ТН ССИ была значительно выше среди лиц с более низким уровнем образования, причем среди занимающихся как физическим, так и умственным трудом (Центральная иллюстрация). После внесения поправок на возраст и пол, низкий уровень дохода, одинокое проживание и низкая социальная поддержка не продемонстрировали независимых ассоциаций с ТН ССИ. Психические расстройства в анамнезе, использование антидепрессантов и анксиолитиков также не влияли на вероятность наступления ТН ССИ. Напротив, исходное использование антипсихотиков было ассоциировано с 4-кратным повышением риска ТН ССИ.

Ассоциация между ТН ССИ и высоким уровнем стресса ( $\geq 8$  баллов по ВАШ) имела пограничный уровень значимости ( $p=0,06$ ). Достоверно ассоциировались с ТН ССИ только очень высокие ( $\geq 14$  баллов) уровни тревоги и депрессии по подшкалам HADS-A и HADS-D, а не превышение общепринятых пороговых значений ( $\geq 8$  или  $\geq 10$  баллов): ОШ для пациентов с очень высокими оценками по HADS-A 1,77 (95% ДИ 1,03–3,05), для пациентов с очень высокими оценками по HADS-D – 2,24 (95% ДИ 1,25–4,04). Наличие типа личности D, а также его отдельных компонентов, таких как негативная аффективность и социальное ингибирование, не имело достоверных ассоциаций с ТН ССИ за 1,5 года наблюдения.

Поскольку считается, что ПС ФР способствуют неблагоприятным исходам в значительной степени за счет субоптимального контроля традиционных ФР развития ССЗ, был проведен анализ ассоциаций между уровнями стресса и ТН ССИ с внесением поправок на традиционные ФР. К сожалению, сделать поправку на уровни липидов в крови не представлялось возможным из-за отсутствия этих данных у существенного числа пациентов. Как видно из табл. 3 (см. Приложение на сайте для статьи n2564 «Дополнительные материалы»), очень высокие уровни стресса увеличивали вероятность ТН ССИ в обеих моделях примерно на 50%, но эти ассоциации имели пограничный уровень статистической значимости. Очень высокие ( $>14$ ) баллы по HADS-A были достоверно ассоциированы с риском развития ТН ССИ после поправки на (1) возраст, пол, наличие ИБС и сахарного диабета и (2) тот же набор ковариат, а также курение и индекс массы тела. Очень высокие ( $\geq 14$ ) баллы по HADS-D ассоциировались с почти двукратным увеличением риска развития ТН ССИ, но статистическая значимость в обеих моделях была пограничной.

Учитывая, что ПС ФР могут влиять на прогноз посредством некоторых детерминант здоровья, не относящихся к сердечно-сосудистой системе, проведен отдельный анализ ассоциаций между уровнем стресса, тревожной, депрессивной симптоматикой и общей смертностью.

Как и в случае с ТН ССИ, эти ассоциации оценивались в моделях с коррекцией только по возрасту и полу; по воз-

расту, полу, анамнезу ИБС или сахарного диабета; по возрасту, полу, анамнезу ИБС или сахарного диабета, статусу курения и индексу массы тела. Ни повышенный (5–7 баллов), ни высокий ( $\geq 8$  баллов) уровни стресса не имели статистически значимых ассоциаций с общей смертностью ни в одной из этих моделей, то же самое можно сказать о любых отрезных точках для тревожной симптоматики.

В то же время очень высокий ( $\geq 14$  баллов) уровень депрессии почти в 3 раза повышал вероятность смерти от всех причин: ОШ 2,92 (95% ДИ 1,55–5,49;  $p=0,0024$ ) с поправками только на возраст и пол, при этом в двух других моделях результаты были очень похожими: ОШ 2,85 (95% ДИ 1,51–5,38;  $p=0,0031$ ) и ОШ 2,88 (95% ДИ 1,51–5,49;  $p=0,0028$ ) соответственно.

Уровень стресса  $\geq 8$  баллов по ВАШ более чем на 50% увеличивал вероятность комбинированной конечной точки, включающей смерть от всех причин и/или ТН ССИ (после внесения поправок на возраст, пол, курение и индекс массы тела, наличие в анамнезе ИБС и сахарного диабета), для тревожной симптоматики эта ассоциация немногим не достигла статистической значимости во всех трех моделях (табл. 4) (см. Приложение на сайте для статьи n2564 «Дополнительные материалы»). Выраженная депрессивная симптоматика (оценка по HADS-D  $\geq 14$  баллов) повышала вероятность смерти от всех причин и/или ТН ССИ более чем в 2 раза, и эта закономерность оставалась статистически значимой после корректировки по всем перечисленным показателям.

## Обсуждение

Впервые в нашей стране проведено масштабное многолетнее проспективное исследование по оценке значимости большого числа ПС ФР для прогноза АГ и ИБС с корректировкой на традиционные ФР развития ССЗ. Результаты исследования КОМЕТА подтверждают значимость ПС ФР, таких как низкий уровень образования, низкий уровень дохода, стресс, тревожная и депрессивная симптоматика, в качестве детерминант неблагоприятного прогноза у пациентов с АГ и/или ИБС.

В последних рекомендациях ЕОК по профилактике ССЗ в клинической практике предлагается оценивать у пациентов с ССЗ психосоциальный стресс и учитывать его в качестве модификатора риска [5]. Кроме того, тревожная и депрессивная симптоматика были включены в новый прогностический калькулятор EUROASPIRE для пациентов с хронической ИБС, созданный на основе многофакторной модели с использованием данных долгосрочного наблюдения в рамках исследований EUROASPIRE IV и V [29].

В дополнение к получению еще одного подтверждения значимости тревожной и депрессивной симптоматики для прогноза, в настоящем анализе удалось продемонстрировать наличие ассоциации между высоким уровнем

стресса и комбинированной конечной точкой, включающей смерть от всех причин и ТН ССИ. Имеется много данных о прогностической значимости стресса в развитии ССЗ, например, в отношении новых случаев ИБС [30, 31] или инсультов [32]. В этих метаанализах отношение рисков для ИБС составляло приблизительно 1,3, а для инсульта различалось в зависимости от типа инсульта (1,40 для ишемического и 1,73 для геморрагического). Однако взаимосвязь стресса с последующими исходами у пациентов с имеющимися ССЗ изучена в меньшей степени. На достаточно крупной когорте из 4 204 пациентов с ИМ из США [33] было продемонстрировано значительное повышение смертности за 2 года наблюдения у лиц с умеренным или высоким стрессом: отношение рисков 1,42 (95% ДИ 1,15–1,76). В многоцентровом исследовании PORTRAIT [34] наличие у пациентов в течение первого года после постановки диагноза заболевания периферических артерий повышенных уровней стресса независимо ассоциировалось с повышенным риском смерти от любых причин в последующие 4 года наблюдения (отношение рисков 2,12; 95% ДИ 1,14–3,94). Недавнее китайское исследование [35] продемонстрировало активацию свертывания крови у пациентов с ИБС и высоким уровнем стресса, и это может быть одним из возможных механизмов, лежащих в основе полученных ассоциаций. Как бы то ни было, исследование КОМЕТА является первым российским исследованием, в котором были получены проспективные данные в отношении роли широкого спектра ПС ФР развития ССЗ, включающего низкий уровень образования, низкий уровень дохода, социальную изоляцию, стресс, тревожную и депрессивную симптоматику, а также тип личности D, для 1,5-годовалого прогноза АГ и ИБС. В общемировой перспективе таких исследований очень немного. Особого внимания заслуживают полученные данные о роли высокого уровня стресса.

Примечательно, что в настоящем анализе все ассоциации между ПС ФР и ТН ССИ и/или общей смертностью имели статистическую значимость только для высоких или очень высоких уровней стресса, тревоги и депрессии, а не для общепринятых пороговых значений подшкалы HADS (8–10 или  $\geq 11$  баллов). Невозможно не обратить внимание и на четкую ассоциацию между предшествующим применением антипсихотических препаратов и ТН ССИ (ОШ 4,0; 95% ДИ 1,55–10,36). Это, с одной стороны, можно объяснить неблагоприятными сердечно-сосудистыми и метаболическими эффектами антипсихотических препаратов, с другой стороны, поскольку наличие диагностированных психических расстройств в течение предшествующих 5 лет в этом исследовании было критерием исключения, потребность в препаратах этого класса может служить суррогатным маркером тяжелого стресса.

Одно из возможных объяснений того, что обнаруженные ассоциации достигали статистической значимости толь-

ко при очень высоких уровнях ПС ФР, может быть связано с относительно низким числом исходов в контексте снижения смертности от ССЗ по всей стране и улучшения социально-экономической ситуации. В дополнение к упомянутой работе А. I. Lazzarino и соавт. [21], продемонстрировавшей синергизм эффектов низкого социально-экономического статуса и стресса в отношении смертности от инсульта или ИБС, в более свежем корейском когортном исследовании [36] получены аналогичные данные по депрессии. Такой синергизм выглядит вполне правдоподобным, поскольку низкий социально-экономический статус влияет на доступность медицинской помощи, а также ассоциируется с большей частотой стрессовых ситуаций и меньшим количеством ресурсов для их преодоления. Имеется также ряд недавних публикаций, демонстрирующих связь между низким социально-экономическим статусом и измененными физиологическими реакциями на стресс с участием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатической нервной системы [37, 38]. С этой точки зрения представляется важным, что в нашем исследовании наибольшую частоту ТН ССИ имели лица с низким уровнем образования, независимо от их дальнейшего трудового статуса.

В исследовании КОМЕТА не установлено статистически значимых ассоциаций ТН ССИ и/или общей смертности с низким уровнем дохода, социальной изоляцией и типом личности D. Одно из возможных объяснений связано с недостаточным числом клинических исходов и, соответственно, недостаточной статистической мощностью исследования для анализа эффектов этих ПС ФР, которые по литературным данным обладают лишь умеренным влиянием на риск. Например, в метаанализе N. K. Valtorta и соавт. [39] низкая социальная поддержка увеличивала риск развития ИБС или инсульта лишь примерно на 30%. Кроме того, есть свежие данные [40], указывающие на наличие культурологических различий между оценками влияния на исходы одиночества и социальной изоляции. Необходимо также подчеркнуть, что исследование КОМЕТА проводилось в территориальных поликлиниках, что потенциально снижает вероятность попадания в число участников очень состоятельных людей. Что касается типа личности D, в последнее время эта концепция подвергается критике [41, 42], которая затрагивает как обоснованность данного психологического конструкта, так и ее прямую связь с ССЗ.

Исследование КОМЕТА является одним из наиболее крупных научных проектов в Европе, который фокусируется именно на роли ПС ФР в прогнозе АГ и ИБС. Преимуществами этого исследования являются очень высокий (91,5%) уровень отклика на этапе проспективного наблюдения и широкий спектр анализируемых ПС ФР, включающий низкий уровень образования, низкий уровень дохода, социальную изоляцию, стресс, тревожную и депрессивную

симптоматику и тип личности D. Результаты исследования КОМЕТА подчеркивают значимость низкого уровня образования, отсутствия работы, высокого уровня стресса, очень выраженных симптомов тревожности и депрессии как детерминант неблагоприятного прогноза у пациентов с АГ и/или ИБС. Необходимо отметить, что эти данные получены на фоне приема пациентами современной кардиопротективной медикаментозной терапии: более 60% участников исследования получали АСК и статины, более 80% – ингибиторы АПФ, 58% – бета-адреноблокаторы, 26% – блокаторы кальциевых каналов, 50% – диуретики, 7% – антикоагулянты и 4% – сахароснижающие препараты [25]. Распространенность тревожных и депрессивных симптомов не имела ассоциаций с большинством обычно назначаемых при АГ и ИБС классов препаратов, за исключением статинов. Оценки по HADS-A  $\geq 11$  баллов отмечались у 27,4% пациентов, получавших статины, и у 22,7% среди не принимавших эти препараты ( $p < 0,01$ ).

Исследование КОМЕТА имеет и ряд ограничений. Помимо отсутствия данных об уровнях липидов в крови у некоторых участников, которое обсуждалось выше, следует упомянуть регистрацию многих ПС ФР, включающих уровень стресса и дохода, социальную изоляцию, со слов пациентов. Наличие тревожной и депрессивной симптоматики оценивалось только с помощью опросника HADS, участники не проходили обследование у психиатра. Наконец, полученные результаты могут быть неприменимы к другим группам пациентов с ССЗ, например, к сельским жителям или лицам, получающим помощь в условиях добровольного медицинского страхования.

## Заключение

Очень высокие уровни стресса и выраженная депрессивная симптоматика независимо ассоциированы с более

высокой общей смертностью и частотой тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, а низкий уровень образования и выраженная тревожная симптоматика – с более высокой частотой тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца, наблюдаемых в условиях первичного звена здравоохранения. Полученные данные свидетельствуют о сохранении значимости стресса, тревожной и депрессивной симптоматики как предикторов неблагоприятных исходов у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в эпоху современной клинической практики. Очевидно, что при разработке стратегий вторичной профилактики при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца должны учитываться наиболее значимые психосоциальные факторы риска в контексте их влияния на прогноз.

## Благодарности

*Исследовательская группа КОМЕТА выражает свою признательность административному персоналу, врачам, медсестрам и другим сотрудникам медицинских учреждений, в которых проводилось исследование, а также всем пациентам, которые приняли в нем участие.*

## Финансирование

*Финансирование осуществлялось Ассоциацией «Национальное медицинское общество профилактической кардиологии».*

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 28.07.2023**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cuevas AG, Williams DR, Albert MA. Psychosocial Factors and Hypertension: A review of the literature. *Cardiology Clinics*. 2017;35(2):223–30. DOI: 10.1016/j.ccl.2016.12.004
- Santosa A, Rosengren A, Ramasundarahettige C, Rangarajan S, Gulec S, Chifamba J et al. Psychosocial Risk Factors and Cardiovascular Disease and Death in a Population-Based Cohort From 21 Low-, Middle-, and High-Income Countries. *JAMA Network Open*. 2021;4(12):e2138920. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.38920
- Gan Y, Gong Y, Tong X, Sun H, Cong Y, Dong X et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1):371. DOI: 10.1186/s12888-014-0371-z
- Kupper N, Denollet J. Type D Personality as a Risk Factor in Coronary Heart Disease: a Review of Current Evidence. *Current Cardiology Reports*. 2018;20(11):104. DOI: 10.1007/s11886-018-1048-x
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinen KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021;42(34):3227–337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
- Yan J, Pan Y, Cai W, Cheng Q, Dong W, An T. Association between anxiety and hypertension: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015;11:1121–30. DOI: 10.2147/NDT.S77710
- Meng L, Chen D, Yang Y, Zheng Y, Hui R. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of Hypertension*. 2012;30(5):842–51. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835080b7
- Seligman F, Nemeroff CB. The interface of depression and cardiovascular disease: therapeutic implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1345(1):25–35. DOI: 10.1111/nyas.12738
- Wu Q, Kling JM. Depression and the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Death: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Medicine*. 2016;95(6):e2815. DOI: 10.1097/MD.0000000000002815
- Härter M, Baumeister H, Reuter K, Jacobi F, Höfler M, Bengel J et al. Increased 12-Month Prevalence Rates of Mental Disorders in Patients with Chronic Somatic Diseases. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2007;76(6):354–60. DOI: 10.1159/000107563
- Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrough JW. Screening and Management of Depression in Patients With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the Amer-*

- ican College of Cardiology. 2019;73(14):1827–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.041
12. Watkins LL, Koch GG, Sherwood A, Blumenthal JA, Davidson JRT, O'Connor C et al. Association of anxiety and depression with all-cause mortality in individuals with coronary heart disease. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(2):e000068. DOI: 10.1161/JAHA.112.000068
  13. Oganov R.G., Pogosova G.V., Koltunov I.E., Romasenko L.V., Deev A.D., Yufereva Yu.M. Depressive Symptoms Worsen Cardiovascular Prognosis and Shortens Length of Life in Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya*. 2011;51(2):59–66. [Russian: Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Ромасенко Л.В., Деев А.Д., Юферева Ю.М. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2011;51(2):59–66]
  14. De Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2018;20(1):31–40. DOI: 10.31887/DCNS.2018.20.1/mdehert
  15. Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, Cupples ME, McGee H, Höfer S et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2015;22(10):1290–306. DOI: 10.1177/2047487314543075
  16. Khaing W, Vallibhakara SA, Attia J, McEvoy M, Thakkinstian A. Effects of education and income on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017;24(10):1032–42. DOI: 10.1177/2047487317705916
  17. De Bacquer D, Van De Luitgaarden IAT, De Smedt D, Vynckier P, Bruthans J, Fras Z et al. Socioeconomic characteristics of patients with coronary heart disease in relation to their cardiovascular risk profile. *Heart*. 2021;107(10):799–806. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317549
  18. Wang H, Yang XY, Yang T, Cottrell RR, Yu L, Feng X et al. Socioeconomic inequalities and mental stress in individual and regional level: a twenty one cities study in China. *International Journal for Equity in Health*. 2015;14(1):25. DOI: 10.1186/s12939-015-0152-4
  19. Hoebel J, Maske UE, Zeeb H, Lampert T. Social Inequalities and Depressive Symptoms in Adults: The Role of Objective and Subjective Socioeconomic Status. *PLOS ONE*. 2017;12(1):e0169764. DOI: 10.1371/journal.pone.0169764
  20. Mwinyi J, Pisanu C, Castela E, Stringhini S, Preisig M, Schiöth HB. Anxiety Disorders are Associated with Low Socioeconomic Status in Women but Not in Men. *Women's Health Issues*. 2017;27(3):302–7. DOI: 10.1016/j.whi.2017.01.001
  21. Lazzarino AI, Hamer M, Stamatakis E, Steptoe A. Low Socioeconomic Status and Psychological Distress as Synergistic Predictors of Mortality From Stroke and Coronary Heart Disease. *Psychosomatic Medicine*. 2013;75(3):311–6. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3182898e6d
  22. Tully PJ, Cosh SM, Baumeister H. The anxious heart in whose mind? A systematic review and meta-regression of factors associated with anxiety disorder diagnosis, treatment and morbidity risk in coronary heart disease. *Journal of Psychosomatic Research*. 2014;77(6):439–48. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.10.001
  23. Ladwig K-H, Lederbogen F, Albus C, Angermann C, Borggrefe M, Fischer D et al. Position paper on the importance of psychosocial factors in cardiology: Update 2013. *German Medical Science*. 2014;12:Doc09. DOI: 10.3205/000194
  24. Mayer O, Bruthans J, Seidlerová J, Karnosová P, Mateřánková M, Gelžinský J et al. Mood disorders impaired quality of life but not the mortality or morbidity risk in stable coronary heart disease patients. *Acta Cardiologica*. 2020;75(7):667–75. DOI: 10.1080/00015385.2019.1653568
  25. Henaó Pérez M, López Medina DC, Lemos Hoyos M, Ríos Zapata P. Depression and the risk of adverse outcomes at 5 years in patients with coronary heart disease. *Heliyon*. 2020;6(11):e05425. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e05425
  26. Pogosova N, Boytsov S, De Bacquer D, Sokolova O, Ausheva A, Kur-sakov A et al. Factors Associated with Anxiety and Depressive Symptoms in 2775 Patients with Arterial Hypertension and Coronary Heart Disease: Results from the COMETA Multicenter Study. *Global Heart*. 2021;16(1):73. DOI: 10.5334/gh.1017
  27. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
  28. Denollet J. DS14: Standard Assessment of Negative Affectivity, Social Inhibition, and Type D Personality. *Psychosomatic Medicine*. 2005;67(1):89–97. DOI: 10.1097/01.psy.0000149256.81953.49
  29. De Bacquer D, Ueda P, Reiner Ž, De Sutter J, De Smedt D, Lovic D et al. Prediction of recurrent event in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE Risk Model. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022;29(2):328–39. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa128
  30. Richardson S, Shaffer JA, Falzon L, Krupka D, Davidson KW, Edmondson D. Meta-Analysis of Perceived Stress and Its Association With Incident Coronary Heart Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(12):1711–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.08.004
  31. Vahedian-Azimi A, Moayed MS. Updating the Meta-Analysis of Perceived Stress and its Association with the Incidence of Coronary Heart Disease. *International Journal of Medical Reviews*. 2019;6(4):146–53. DOI: 10.30491/ijmr.2019.101968
  32. Booth J, Connelly L, Lawrence M, Chalmers C, Joice S, Becker C et al. Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor for stroke in adults: a meta-analysis. *BMC Neurology*. 2015;15(1):233. DOI: 10.1186/s12883-015-0456-4
  33. Arnold SV, Smolderen KG, Buchanan DM, Li Y, Spertus JA. Perceived Stress in Myocardial Infarction: long-term mortality and health status outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(18):1756–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.044
  34. Malik AO, Peri-Okonny P, Gosch K, Thomas M, Mena C, Hitt WR et al. Association of Perceived Stress Levels With Long-term Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease. *JAMA Network Open*. 2020;3(6):e208741. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8741
  35. Yin H, Cheng X, Liang Y, Liu A, Wang H, Liu F et al. High Perceived Stress May Shorten Activated Partial Thromboplastin Time and Lead to Worse Clinical Outcomes in Patients With Coronary Heart Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:769857. DOI: 10.3389/fcvm.2021.769857
  36. Cho Y, Lim TH, Kang H, Lee Y, Lee H, Kim H. Socioeconomic status and depression as combined risk factors for acute myocardial infarction and stroke: A population-based study of 2.7 million Korean adults. *Journal of Psychosomatic Research*. 2019;121:14–23. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2019.01.016
  37. Sullivan S, Kelli HM, Hammad M, Topel M, Wilmot K, Ramadan R et al. Neighborhood poverty and hemodynamic, neuroendocrine, and immune response to acute stress among patients with coronary artery disease. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;100:145–55. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.040
  38. Lê-Scherban F, Brenner AB, Hicken MT, Needham BL, Seaman T, Sloan RP et al. Child and Adult Socioeconomic Status and the Cortisol Response to Acute Stress: Evidence From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Psychosomatic Medicine*. 2018;80(2):184–92. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000543
  39. Valtorta NK, Kanaan M, Gilbody S, Ronzi S, Hanratty B. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies. *Heart*. 2016;102(13):1009–16. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308790
  40. Barreto M, Victor C, Hammond C, Eccles A, Richins MT, Qualter P. Loneliness around the world: Age, gender, and cultural differences in loneliness. *Personality and Individual Differences*. 2021;169:110066. DOI: 10.1016/j.paid.2020.110066
  41. Jung S-A. A Review on the Validity of Type-D Personality: From the Aspect of Construct and Predictability. *Asia-pacific Journal of Convergent Research Interchange*. 2020;6(1):51–61. DOI: 10.21742/apjcri.2020.01.05
  42. Lodder P. A re-evaluation of the Type D personality effect. *Personality and Individual Differences*. 2020;167:110254. DOI: 10.1016/j.paid.2020.110254