

ПРЕДИКТОРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С КОМОРБИДНЫМИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

Нуриллаева Н.М., Абдумаликова Ф.Б.

КОМОРБИД ХАВОТИР – ДЕПРЕССИВ ҲОЛАТЛАР МАВЖУД ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИДА МЕТАБОЛИК ПРОФИЛНИНГ ПРЕДИКТОРЛИК МОҲИЯТИ

Нуриллаева Н.М., Абдумаликова Ф.Б.

PREDICTIVE VALUE OF METABOLIC PROFILE IN ISCHEMIC HEART DISEASE WITH COMORBID ANXIETY-DEPRESSIVE STATES

Nurillaeva N.M., Abdumalikov F.B.

Ташкентская медицинская академия

Психосоматик касалликлар мавжуд беморларда яққол депрессив бузилишларни клиник ҳамда махсус маркерлар ёрдамида биологик даражада эрта таъхислашнинг самарали усулларини излаб топish бутун жаҳон тиббиётида глобал тренд ҳисобланади. Юрак қон-томир касалликларида депрессиянинг кенг тарқалганлиги, клиник кечиши ва асоратлар ривожланишида прогностик аҳамиятга эгалигини ҳисобга олган ҳолда депрессив бузилишларнинг патофизиологиясига жалб этилган нейротоксик метаболитларни эрта таъхислаш, прогноз, беморларни мониторингининг биомаркерлари сифатида ўрганиш диққатга сазовордир.

Калит сўзлар: хавотир-депрессив ҳолатлар, юрак ишемик касаллиги, нейротоксик биомаркерлар, кинуренин йўлининг метаболитлари.

The global trend in the world of medicine is the search for effective methods of early detection on both clinical and biological level, through specific markers of anxiety-depressive disorders in patients with psychosomatic disorders. Given the wide prevalence and prognostic significance of depression in the manifestation of the clinical course and development of the early cardiovascular complications of interest is the study of the neurotoxic metabolites involved in the pathophysiology of depressive disorders as a possible biomarker for early diagnosis, prognosis, monitoring of patients with cardiac pathology.

Key words: anxiety-depression disorders, coronary heart disease, neurotoxic biomarkers, metabolites kynureninase way.

Проблема психосоматических расстройств, и в первую очередь депрессий, является одной из приоритетных в современной медицине. Это связано с высокой распространенностью тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) среди населения, а также сложностью диагностики и лечения этих заболеваний, что вытекает из недостаточной изученности и гетерогенности этиопатогенеза ТДР.

Депрессия – распространенное психическое заболевание. Согласно отчету ВОЗ (2017), этим заболеванием в мире страдают более 300 млн человек всех возрастов. С депрессиями связано около 25% обращений к врачам общей практики, при этом только в 10-30% случаев депрессивные расстройства распознаются как таковые. Признаки депрессии выявляются в среднем у 20% лиц трудоспособного возраста, у 21% детей и подростков, у 15-20% пожилых, у 50% лиц, страдающих хроническими соматическими заболеваниями [21]. ТДР в силу их широкой распространенности, нередко хронического течения, больших финансовых затрат становятся не только общемедицинской, но и социальной и экономической проблемой общества.

Распространенность депрессий среди населения – одна из самых высоких среди всех классов заболеваний: оценки различаются в зависимости от применяемых критериев, но показатели 2,5-5% в раз-

ных странах считаются надежно подтвержденными. Особенно высока пропорция лиц, страдающих депрессиями, среди пациентов общесоматической сети медицинской помощи, в частности, у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). Так, по сведениям EUROASPIRE III, среди 8580 пациентов из 22 европейских стран, которые наблюдались в течение 6 месяцев после госпитализации по поводу ИБС, распространенность депрессии варьировала от 8,2 до 35,7% среди мужчин и от 10,3 до 62,5% среди женщин. Распространенность тревожных расстройств варьировала от 12,0 до 41,8 % среди мужчин и от 21,5 до 63,7 % у женщин. Между тем, по данным клинических исследований, проведенных в нашей стране общая распространенность ТДР среди пациентов с ИБС, в частности стабильной стенокардией напряжения (ССН) составляет 40-48% [2].

Комитет экспертов ВНОК в последних Национальных рекомендации по кардиоваскулярной профилактике 2011 г. и клинические рекомендации, разработанные экспертами Европейского общества кардиологов (пересмотр 2012 г.) по диагностике и лечению стабильной стенокардии обращает внимание на важность изучения психосоциального стресса как одного из факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний

(ССЗ), а также основываются на стратегии профилактических вмешательств по выявлению, контролю и коррекции сердечно-сосудистых и психосоциальных факторов. (European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, version 2012) [3]. Наибольшая доказательная база, подтверждающая неблагоприятное влияние психосоциальных факторов на риск развития, течение и прогноз ИБС с учетом класса доказательности (IIA), уровня доказательности (B) и степени доказательности по GRADE (сильная), представлена в отношении таких факторов, как психосоциальный стресс на рабочем месте и в семье, депрессия, тревога, агрессия, низкий социально-экономический статус, социальная изоляция, тип личности D [1,9].

Депрессия в ее различных клинических вариантах признается одной из основных причин ухудшения прогноза течения ИБС, снижения трудоспособности и инвалидизации больных, ухудшения качества жизни (КЖ) [3,10]. По данным литературы, депрессия предопределяет КЖ пациентов с ИБС, и эта связь не зависит от тяжести течения болезни [10]. Депрессия утяжеляет течение ССЗ, является неблагоприятным прогностическим фактором поражения органов-мишеней и независимым фактором риска смерти при артериальной гипертензии (АГ) и ИБС. Так, обследование 5038 пациентов с верифицированным диагнозом ИБС и/или АГ показало, что при выявлении во время первичного осмотра клинических признаков депрессии риск смерти от ССЗ увеличивается в 1,64 раза, а риск общей смертности – в 1,82 раза [3].

ТДР – результат сложного взаимодействия социальных, психологических и биологических факторов. На протяжении нескольких десятилетий выделяют непрямой эффект, обусловленный изменением поведения, модифицирующим другие ФР ССЗ, а также снижением комплаенса пациентов с ИБС. В частности, депрессивный синдром оказывает негативную роль на приверженность к изменению образа жизни. Пациенты с ИБС и депрессивными симптомами достоверно с меньшей вероятностью бросают курить и хуже контролируют массу своего тела, чем пациенты без депрессии. Низкий уровень приверженности к медикаментозному лечению отмечается и у больных с ССН. В ходе одного крупного Европейского исследования было установлено, что пациенты с тяжелой депрессией в 3,7 раза более склонны к неприверженности длительного приема сердечных препаратов [13].

Однако впоследствии началось изучение прямого патофизиологического влияния на сердечно-сосудистую систему (ССС), связанного с биологическими механизмами, посредством которого депрессия приводит к развитию опасных для жизни клинических проявлений ИБС и других ССЗ [5,23]. Этиопатогенез ТДР сложен и до конца не изучен. Он включает в себя нарушения в метаболических и рецепторных системах мозга, в иммунной и нейроэндокринной системах, нарушение взаимодействия этих систем между собой, воздействие психоэмоционального стресса и неблагоприятных ФР, которые реализуются при наличии определенной генетической уязвимости.

Одними из психобиологических механизмов, посредством которых депрессия влияет на ССС, считается нарушение серотонинергических и адренергических путей передачи сигналов, накопление нейроактивных метаболитов. В норме более 99% серотонина (5-НТ) в организме человека содержится в тромбоцитах [29]. При активации тромбоцитов, например, в коронарной артерии происходит выброс 5-НТ, норадреналина и, следовательно, стимуляция симпатической нервной системы. Это, в свою очередь, вызывает вазоконстрикцию и усиление агрегации тромбоцитов с последующим уменьшением кровотока в артерии. Описанные процессы лежат в основе формирования тромба – ключевого патофизиологического механизма ИБС и её осложнений [25]. Следует отметить, что у пациентов с ТДР 5-НТ вызывает более выраженную агрегацию и реакцию тромбоцитов [29].

Несмотря на многочисленные исследования, механизмы молекулярной биологии депрессии остаются плохо изученными. Из-за отсутствия объективного диагностического метода эффективное лечение получают менее половины пациентов с ТДР (во многих странах менее 10%) [5].

Глобальным трендом мировой медицины является поиск эффективных методик раннего выявления как на клиническом, так и на биологическом уровне посредством специфических маркеров выраженных депрессивных нарушений у пациентов с ССЗ. Однако в настоящее время недостаточно информативных и достоверных лабораторных диагностических тестов, основанных на выявлении потенциальных метаболитных биомаркеров, являющихся специфическими для верификации ТДР. Таким образом, объективный диагностический подход к ТДР будет иметь большое клиническое значение.

Пристальное внимание в последние годы направлено на развитие «метабономики» – науки изучающей метаболические профили на клеточном и органном уровне. Одной из ее целей является изучение ответных реакций организма на патофизиологические воздействия путем оценки уровней профиля метаболитов в биологических жидкостях и тканях, а также их динамики. В различных областях современной медицины, особенно в психобиологии, акцент на методе метаболических исследований и оценка их потенциальной возможности в ранней диагностике выраженных ТДР, являются областью растущего интереса современной мировой медицины.

Исследование концентраций биомаркеров активации метоксииндольного (МПИ) и кинуренинового пути (КП) распада триптофана (Трп) и их соотношений при ТДР, а также изучение взаимосвязей между этими метаболитами и клиническими особенностями пациентов является одной из важнейших задач биологической психосоматики на ближайшие годы [18,27]. По данным Европейского сообщества, депрессия может возникнуть из-за изменений концентрации Трп, предшественника 5-НТ, вызванных активацией КП в результате ряда патофизиологических процессов, нуждающихся в дальнейшем углубленном изучении данных механизмов [22]. К насто-

ящему времени доказано, что нарушения баланса между МП и КП распада Трп и изменения уровней их метаболитов являются доминирующими факторами в патогенезе развития и хронизации депрессии.

5-НТ – главный метаболит МП метаболизма Трп, который играет роль важного нейромедиатора и нейромодулятора в центральной нервной системе. Гипофункция серотониновой системы мозга, в том числе снижение уровня 5-НТ в мозге, считается центральным патогенетическим фактором депрессии. Уровень 5-НТ в мозге может быть достаточно точно оценен по его концентрации в спинномозговой жидкости (СМЖ), однако это требует высокоинвазивной и болезненной процедуры пунктирования пациента. При этом содержание 5-НТ в плазме плохо коррелировало с его содержанием в СМЖ [7]. По этой причине определение концентрации 5-НТ в крови при ТДС является недостаточно специфичным и достоверным методом диагностики.

Одним из объяснений гипофункции серотониновой системы мозга при депрессии может служить наблюдаемая у пациентов активация КП метаболизма Трп, приводящая к снижению в мозге уровня Трп – предшественника 5-НТ. КП – основная ветвь метаболизма Трп в организме, по которой метаболизируется более 90% Трп, не участвующего в синтезе белков [17]. Содержание Трп в плазме крови в норме составляет 45-60 мкмоль/л. Показано, что 50-80% Трп в крови нековалентно связано с альбумином [12]. До самого последнего времени метаболиты КП обмена Трп называли «кинуренины» (по названию первого из долгоживущих метаболитов этого пути). Теперь считается, что их более точно следует называть нейрокинуренинами (НЕКИ) – по аналогии с нейропептидами, нейрогормонами и т.п.

КП начинается с окислительного разрушения индольного кольца Трп под действием фермента триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) (в печени) или индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) с участием супероксидного радикала в качестве кофактора (в почках, легких, кишечнике, селезенке, мозге, плаценте, эндокринных железах, макрофагах/моноцитах) и приводит к образованию кинуренина (KYN) и его метаболитов. KYN может быть преобразован в пиколиновую или хинолиновую кислоты, а хинолиновая кислота – в никотиновую кислоту [4,18] (рис. 1).

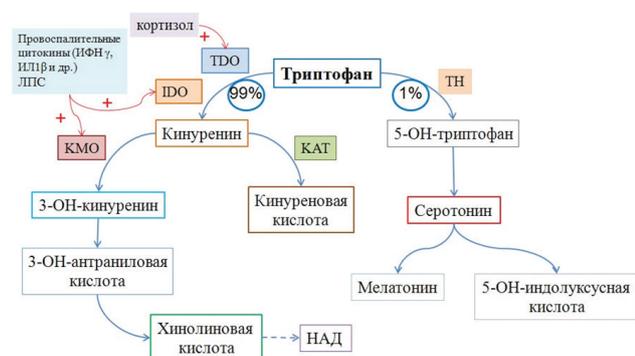


Рис. 1. Регуляция метаболизма триптофана [4].

В ряде современных исследований рассмотрены регуляторные и функциональные аспекты КП дегра-

дации Трп, из которых 90% приходится на КП печени. Скорость превращения Трп в KYN регулируется активностью его первого фермента, TDO в печени. TDO регулируется индукцией глюкокортикоидов, особенно кортизолом, активацией и стабилизацией субстрата Трп, активацией кофактора гемом и ингибированием конечного продукта, восстановленным никотинамид-адениндинуклеотидом (фосфатом) [8]. После активации TDO происходит активация нейротоксических соединений и снижение периферической доступности Трп, что считается важным звеном в патофизиологических процессах развития депрессии [18].

Стремительно развивающиеся доказательства указывают на причастность иммунной системы при психических расстройствах, посредством активации КП распада Трп как причинно-следственная связь между иммунной активацией мозга и психических расстройств [27]. Так как, КП также существует внепеченочно, но его вклад в дегградацию Трп обычно минимален (5-10%), но становится количественно более значимым в условиях иммунной активации [8].

Ключевой молекулярный посредник внепеченочного КП, который индуцирует преобразование Трп в KYN является фермент IDO. IDO в основном присутствует в иммунных клетках и известно, что индуцированный интерфероном гамма (ИФН-γ), интерлейкинов (ИЛ-2), ИЛ-1β, ПГ E2, окислительный стресс и ЛПС [27]. Соотношения концентрации Трп/KYN в СМЖ, может оцениваться как показатель активности IDO, однако этот коэффициент не коррелирует с количеством Трп в плазме крови [6]. Вероятно, это связано с тем что, биодоступность Трп для мозга зависит, главным образом, от конкуренции с другими аминокислотами (такими, как тирозин, валин, лейцин, изолейцин и фенилаланин) за связывание с белком-переносчиком [28].

Также установлено что, KYN ингибирует транспорт Трп через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [16]. Поскольку KYN проникает через ГЭБ, то он может поступать в мозг с периферии дополнительно к KYN, синтезированному в мозге. Показано, что 60% KYN в мозге поступают с периферии [27]. Несмотря на то, что некоторые нейроны также экспрессируют IDO и/или TDO-2 [20], в мозге метаболизм Трп по КП происходит, в основном, в астроцитах и микроглии [15] (рис. 2).

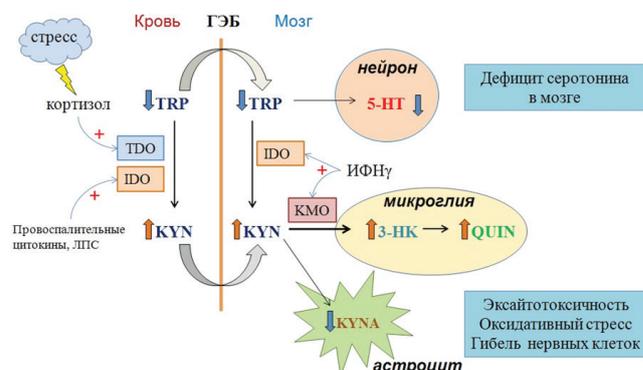


Рис. 2. Роль активации кинуренинового пути в патогенезе депрессивных расстройств [4].

Поскольку активация КП, осуществляемая провоспалительными цитокинами и кортизолом (“гормоном стресса”), приводит к повышенному образованию нейротоксических метаболитов КП, таких как KYN, который является самым стабильным, активно проникающим через ГЭБ, а также 3-гидроксикинуренин и хинолиновая кислота, эта гипотеза объясняет связь между депрессией, воспалением, психоэмоциональным стрессом и нейродегенеративными процессами [4].

Активация КП метаболизма Trp, вероятно, может рассматриваться как связующее патогенетическое звено между основными ССЗ и депрессией. Так как патогенез атеросклероза включает стимуляцию, воспалительные процессы путем активации цитокинов, которые активирует IDO и TDO, и таким образом, деградацию Trp в KYN. Это объясняет выявленные положительные ассоциации между увеличением в крови триптофан-кинуренинового соотношения (ТКС) и частотой развития острых коронарных событий, в нескольких крупных проспективных исследованиях [24]. Эти исследования установили роль деградации Trp через КП в развитии и манифестации ССЗ [19]. Ряд доказательств указывают на то, что не только низкая концентрация Trp и/или повышенная концентрации KYN, проявляющиеся высоким ТКС, но и другие нейрокинуренины обладают иммуномодулирующими, оказывают про- или антиоксидантные и вазоактивные действия, посредством кардиотоксичности, способствуя воспалению сосудов, которые являются важными звеньями в патофизиологии ССЗ [14,26].

Несмотря на большое количество зарубежных и отечественных исследований, недостаточное внимание уделяется биоклинико-психопатологическому анализу ТДР у пациентов с кардиальной патологией, диагностической и прогностической оценке этих расстройств с позиций специфических и достоверных методов исследования, основанных на отделе метаболизма.

Итак, учитывая широкую распространенность и прогностическую значимость депрессии в манифестации клинического течения, развитии ранних осложнений и низкой приверженности к терапии пациентов с ИБС, представляет интерес исследование нейротоксических метаболитов, вовлеченных в патофизиологию депрессивных расстройств в качестве возможных биомаркеров для ранней диагностики, прогноза, мониторинга состояния пациентов и оценки эффективности лекарственной терапии при психосоматических расстройствах.

Литература

1. Гарганеева Н.П. Влияние депрессии на течение ишемической болезни сердца и качество жизни пациентов // *Клин. мед.* – 2014. – №12. – С. 30-37.
2. Нуриллаева Н.М. Особенности диагностики тревожно-депрессивных состояний при заболеваниях ССС: Метод. рекомендации. – Ташкент, 2011. – С. 3-12.
3. Чазов Е.И., Оганов Р.Г. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования // *Кардиология.* – 2007. – №3. – С. 28-37.
4. Шилов Ю.Е., Безруков М.В. Кинуренины в патогенезе эндогенных психических заболеваний // *Вест. ПАМН.* – 2013. – № 1. – С. 35-41.
5. 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.
6. Åkesson K., Pettersson S. et al. Kynurenine pathway is altered in patients with SLE // *Lupus Sci. Med.* – 2018. – Vol. 4. – P. 50-57.
7. Audhya T., Adams J.B. Correlation of serotonin levels in CSF, platelets, plasma, and urine // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. – Vol. 1820, №10. – P. 1496-1501.
8. Badawy A.A.-B. Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects // *Int. J. Tryptophan. Res.* – 2017. – Vol. 18. – P. 10-18.
9. Davidson K.W. et al. Enhanced depression care for patients with ACS and persistent depressive symptoms: Coronary psychosocial evaluation studies randomized controlled trial free // *Arch. Int. Med.* – 2010. – Vol. 170, №7. – P. 60-68.
10. Dickens C. et al. Depression and health related quality of life in people with CHD: a systematic review // *Europ. J. Cardiol. Nurs.* – 2012. – Vol. 11, №3. – P. 265-275.
11. Dickens C., McGowan L. et al. New onset depression following MI predicts cardiac mortality // *Psychosomatic Med.* – 2008. – Vol. 70. – P. 450-455.
12. Eynard N., Flachaire E., Lestra C. et al. Platelet serotonin free and total plasma tryptophan in healthy volunteers // *Clin. Chem.* – 2013. – Vol. 39. – P. 2337-2340.
13. Goldstein C.M., Gathright E.C., Garcia S. Relationship between depression and medication adherence in cardiovascular disease: the perfect challenge for the integrated care team // *Patient Prefer Adherence.* – 2017. – Vol. 11. – P. 547-559.
14. Gonzalez A. Immunosuppression routed the kynurenine pathway: a biochemical and pathophysiologic approach. // *Adv. Clin. Chem.* – 2008. – Vol. 45. – P. 155-197.
15. Grant R.S. et al. IDO induction in IFN-gamma activated: a role in improving cell viability during oxidative stress // *Redox Rep.* – 2000. – Vol. 5, №2. – P. 101-104.
16. Gregory F.O. Tryptophan-Kynurenine Metabolism as a Common Mediator of Genetic and Environmental Impacts in Major Depressive Disorder // *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* – 2010. – Vol. 47, №1. – P. 56-63.
17. Han Q. et al. Structure, expression, and function of kynurenine aminotransferases in human and rodent brains // *Cell Mol. Life Sci.* – 2010. – Vol. 67, №3. – P. 353-368.
18. Kamiyu O. et al. Kynurenine pathway in depression: A systematic review and meta-analysis // *Neurosci. Bio. Rev.* – 2018. – Vol. 90. – P. 16-25.
19. Mangge H., Stelzer I. et al. Disturbed tryptophan metabolism in cardiovascular disease // *Curr. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 21. – P. 1931-1937.
20. Miller C.L., Llenos I.C., Dulay J.R. et al. Expression of the kynurenine pathway enzyme tryptophan 2,3-dioxygenase is increased in the frontal cortex of individuals with schizophrenia // *Neurobiol Dis.* – 2004. – Vol. 15, №3. – P. 618-629.
21. Olesen J., Gustavsson A., Svensson M. The economic cost of brain disorders in Europe // *Europ. J. Neurol.* – 2012. – Vol. 19, №1. – P. 155-162.
22. Plangar I., Vecsei L. Kynurenines in cognitive functions: their possible role in depression // *Neuropsychopharmacol. Hung.* – 2012. – Vol. 14, №4. – P. 239-244.
23. Shimbo D., Child J. et al. Exaggerated serotonin-mediated platelet reactivity as a possible link in depression and ACS // *Amer. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 89. – P. 331-333.
24. Sulo G. et al. Neopterin and kynurenine-tryptophan ratio as predictors of coronary events in older adults // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 168. – P. 1435-1440.
25. Voinov B. Depression and chronic diseases: it is time for

a synergistic mental health // Prim. Care Companion CNS Dis. – 2013. – Vol. 15, №2. – P. 56-62.

26. Wang Y., H. Liu et al. Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation // Nat. Med. – 2010. – Vol. 16. – P. 279-285.

27. Xicong L. Imbalanced kynurenine pathway in schizophrenia and depression: immunological and genetic aspects // Acta Neuropsychiatrica. – 2016. – Vol. 13. – P. 1-5.

28. Yiquan Ch. Kynurenine Pathway Metabolites in Humans // Dis. Healthy States Int. J. Tryptophan Res. – 2009. – Vol. 2. – P. 1-19.

29. Ziegelstein R.C., Parakh K., Sakhuja A., Bhat U. Platelet function in patients with major depression // Int. Med. J. – 2008. – Vol. 39, №1. – P. 38-43.

ПРЕДИКТОРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С КОМОРБИДНЫМИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

Нуриллаева Н.М., Абдумаликова Ф.Б.

Глобальным трендом мировой медицины является поиск эффективных методик раннего

выявления как на клиническом, так и на биологическом уровне, посредством специфических маркеров тревожно-депрессивных состояний у пациентов с психосоматическими расстройствами. Учитывая широкую распространенность, а также прогностическую значимость депрессии при манифестации клинического течения и развитии ранних сердечно-сосудистых осложнений, представляют интерес исследования нейротоксических метаболитов, вовлеченных в патофизиологию депрессивных расстройств в качестве возможных биомаркеров для ранней диагностики, прогноза, мониторинга пациентов с кардиальной патологией.

Ключевые слова: *тревожно-депрессивные состояния, ишемическая болезнь сердца, нейротоксические биомаркеры, метаболиты кинуренинового пути.*