



<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-2-37-44>  
УДК (UDC) 616.131

# Гендерные особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами и возможности комплексной антигипертензивной и психокорректирующей фармакотерапии

Скибицкий В.В.<sup>1</sup>, \*Гинтер Ю.Е.<sup>2</sup>, Фендрикова А.В.<sup>1</sup>, Скибицкий А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. имени Митрофана Седина, 4 (Центральный микрорайон), г. Краснодар 350063, Краснодарский край, Российская Федерация

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Краснодарского, ул. им. 40-летия Победы, 14, г. Краснодар 350042, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) частый спутник артериальной гипертонии (АГ). Известно об ухудшении прогноза у больных с сочетанием этих состояний. Вместе с тем неясно, приведет ли комплексная антигипертензивная терапия (АГТ) с включением антидепрессанта к улучшению контроля АГ, замедлению поражения органов-мишеней и будет ли одинакова эффективна у мужчин и женщин.

**Цель исследования** – выявить гендерные особенности структурно-функционального состояния миокарда (СФСМ) левого желудочка (ЛЖ) и влияния антигипертензивной терапии с включением антидепрессанта и без на ремоделирование миокарда левого желудочка у больных АГ и ТДР с учетом пола пациента.

**Материалы и методы.** В исследование включено 182 пациента, из них 62 с АГ (32 мужчины и 30 женщин) и 120 с АГ и ТДР (по 60 мужчин – группа 1 и женщин – группа 2). Пациенты 1 и 2 групп были рандомизированы на 2 подгруппы (А и Б). Больные подгруппы А получали фиксированную комбинацию блокатора рецепторов ангиотензина II и диуретика, бета-адреноблокатор и антидепрессант; пациентам подгруппы Б проводилась аналогичная антигипертензивная терапия без включения антидепрессанта. Всем пациентам при включении в исследование и через 24 недели было выполнено общеклиническое обследование, офисное измерение АД (еще и через 4,8,12 недель), суточное мониторирование АД, эхокардиография, тестирование по шкалам HADS, CES-D и консультация психиатра.

**Результаты.** У мужчин и женщин с АГ и ТДР негативные изменения основных параметров СФСМ ЛЖ были более значимыми, чем у больных с нормальным психоэмоциональным статусом. При этом у женщин при наличии ТДР гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) была более выражена, чем у мужчин. Целевые уровни (ЦУ) АД были достигнуты быстрее в группах, получавших антидепрессант, однако уровня статистической значимости межгрупповые различия достигли только у женщин. Комплексная фармакотерапия привела к более значимому улучшению СФСМ ЛЖ, чем традиционная АГТ, особенно у женщин. Применение антидепрессанта привело к редукции тревожно-депрессивной симптоматики, что не наблюдалось в группах «чистой» АГТ.

**Выводы.** У больных АГ и ТДР развивается более выраженное ремоделирование миокарда ЛЖ, чем у больных АГ с нормальным психоэмоциональным статусом, особенно у женщин. Сочетанное использование сертралина и антигипертензивных препаратов способствует более быстрому достижению ЦУ АД, значимому улучшению СФСМ ЛЖ, что более выражено у женщин, чем у мужчин. Немаловажным является и нормализация психоэмоционального статуса на фоне комплексного подхода к фармакотерапии больных с АГ и ТДР.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, ремоделирование миокарда, пол, гипертрофия миокарда, тревожно-депрессивные расстройства.

**Вклад авторов.** Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Автор статьи Скибицкий В.В. является членом редакционного совета журнала «Системные гипертензии», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Скибицкий В.В., Гинтер Ю.Е., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В. Гендерные особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами и возможности комплексной антигипертензивной и психокорректирующей фармакотерапии. Системные гипертензии. 2023;20(2):37-44. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-2-37-44>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 30.05.2023

Рецензия получена/ Revision Received: 05.06.2023

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 07.06.2023

#### Сведения об авторах:

**\*Автор, ответственный за переписку: Гинтер Юлия Евгеньевна**, врач-кардиолог, ГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. им. 40-летия Победы, 14, г. Краснодар 350042, Российская Федерация, e-mail: ginterjulia77@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6147-3395

**Скибицкий Виталий Викентьевич**, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Российская Федерация, e-mail: Vvsdoctor@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4855-418X

**Фендрикова Александра Вадимовна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Российская Федерация, e-mail: alexandra2310@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-4323-0813

**Скибицкий Александр Витальевич**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Российская Федерация, e-mail: avdoctor@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6833-9033

# Gender features of left ventricular myocardial remodeling in patients with arterial hypertension and anxiety and depressive disorders and possibilities of complex antihypertensive and psychocorrective pharmacotherapy

Vitaliy V. Skibitsky<sup>1</sup>, \*Julia E. Ginter<sup>2</sup>, Alexandra V. Fendrikova<sup>1</sup>, Alexandr V. Skibitsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, st. Mitrofan Sedin, 4, Krasnodar 350063, Russian Federation

<sup>2</sup>Clinical Hospital of Emergency Medical Care of the city of Krasnodar, 40th Anniversary of Victory Street, 14, Krasnodar 350042, Russian Federation

## Abstract

**Relevance.** Anxiety-depressive disorders are a frequent companion of arterial hypertension (AH). It is known about the deterioration of the prognosis in patients with a combination of these conditions. At the same time, it is unclear whether complex antihypertensive therapy (AHT) with the inclusion of an antidepressant will improve the control of hypertension, slow down target organ damage, and whether it will be equally effective in men and women.

**The aim of the study** – identify gender characteristics of the structural and functional state of the myocardium of the left ventricle (LV) and the effect of antihypertensive therapy with and without the inclusion of an antidepressant on left ventricular myocardial remodeling in patients with AH and ADD, taking into account the gender of the patient.

**Materials and methods.** The study included 182 patients: 62 with AH (32 men and 30 women) and 120 – with AH and anxiety-depressive disorders (30 men – group 1, 30 women – group 2). Patients with AH and anxiety-depressive disorders were randomized into 2 subgroups (A and B). Patients of subgroup A received a fixed combination of an angiotensin II receptor blocker and a diuretic, a beta-blocker and an antidepressant, patients of subgroup B received similar antihypertensive therapy without including an antidepressant. All patients at inclusion in the study and after 24 weeks underwent a general clinical examination, office measurement of blood pressure (also after 4,8,12 weeks), 24-hour blood pressure monitoring, echocardiography, testing on the HADS, CES-D scales, and a psychiatrist's consultation.

**Results.** Men and women with AH and anxiety-depressive disorders, the negative changes in the main parameters of the LV structural and functional state were more significant than in patients with a normal psychoemotional status. At the same time, in women with anxiety-depressive disorders, LV hypertrophy (LVH) was more pronounced than in men. Target levels of blood pressure were achieved faster in the groups treated with antidepressant, however, intergroup differences reached the level of statistical significance only in women. Complex pharmacotherapy led to a more significant improvement in LV structural and functional state than traditional AHT, especially in women. The use of an antidepressant led to a reduction in anxiety and depressive symptoms, which was not observed in patients only with AHT groups.

**Conclusions.** Patients with AH and anxiety-depressive disorders develop more pronounced remodeling of the LV myocardium than patients with AH with a normal psychoemotional status, especially in women. The combined use of sertraline and antihypertensive drugs contributes to a more rapid achievement target levels of blood pressure, a significant improvement in LV structural and functional state, which is more pronounced in women than in men. It is also important to normalize the psycho-emotional status against the background of an integrated approach to the pharmacotherapy of patients with AH and anxiety-depressive disorders.

**Key words:** arterial hypertension, myocardial remodeling, gender, myocardial hypertrophy, anxiety-depressive disorders.

**Authors' contributions.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

**Founding source.** The authors declare that there is no sponsorship for the study.

**Conflict of interests.** The author of the article is Vitaliy V. Skibitsky is a member of the editorial board of the Journal of Systemic Hypertension, but had nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.

**For citation:** Vitaliy V. Skibitsky, Julia E. Ginter, Alexandra V. Fendrikova, Alexandr V. Skibitsky. Gender features of left ventricular myocardial remodeling in patients with arterial hypertension and anxiety and depressive disorders and possibilities of complex antihypertensive and psychocorrective pharmacotherapy. *Systemic Hypertension*. 2023;20(2):37-44 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-2-37-44>

#### Information about authors:

\***Corresponding author: Julia E. Ginter**, cardiologist, Clinical Hospital of Emergency Medical Care of the city of Krasnodar, 40th Anniversary of Victory Street, 14, Krasnodar 350042, Russian Federation, e-mail: [ginterjulia77@gmail.com](mailto:ginterjulia77@gmail.com), ORCID: 0000-0001-6147-3395

**Vitaliy V. Skibitsky**, Professor, Dr. Of Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation, e-mail: [Vvsdoctor@mail.ru](mailto:Vvsdoctor@mail.ru), ORCID: 0000-0002-4855-418X

**Alexandra V. Fendrikova**, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation, e-mail: [alexandra2310@rambler.ru](mailto:alexandra2310@rambler.ru), ORCID: 0000-0002-4323-0813

**Alexandr V. Skibitsky**, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation, e-mail: [avsdoctor@gmail.com](mailto:avsdoctor@gmail.com), ORCID: 0000-0001-6833-9033

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР) является одним из часто встречающихся коморбидных состояний. Так, результаты крупного российского клинико-эпидемиологического исследования «КОМПАС» показали, что у 52% больных АГ встречаются расстройства тревожно-депрессивного спектра [1]. Вместе с тем депрессия не только увеличивает риски развития АГ, но и способствует более тяжелому ее течению, значительному ухудшению прогноза [2,3]. В то же время можно полагать, что вклад ТДР в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе АГ, у мужчин и женщин неодинаков. Российское исследование ЭССЕ-РФ показало увеличение риска смерти при наличии депрессии у женщин в 2,2 раза, а у мужчин – в 1,5 раза [4]. Таким образом, депрессия имеет более серьезные последствия для женщин, у которых она чаще встречается и возникает в более молодом возрасте. Показано, что перенесенный депрессивный эпизод в юном возрасте является более значимым предиктором будущих сердечно-сосудистых событий у женщин, чем у мужчин [5]. Механизмы, лежащие в основе большей уязвимости сердечно-сосудистой системы женщин к воздействию психоэмоциональных факторов, полностью не изучены; обсуждается роль анатомических особенностей, гормонального фона, маркеров воспаления, вегетативной регуляции.

Тем не менее, представляется важным верифицировать особенности изменений кардиоваскулярной системы (сосудов, миокарда) у мужчин и женщин с сочетанием АГ и ТДР. Немногочисленные исследования свидетельству-

ют, что депрессия способствует увеличению сосудистой жесткости и формированию гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) независимо от наличия АГ [6,7]. Однако возможные различия в ремоделировании миокарда с учетом пола у лиц с АГ и ТДР изучены недостаточно. Кроме того, клинический и практический интерес представляет проблема эффективности фармакотерапии АГ при подобной коморбидности. В настоящее время нет однозначного ответа на вопросы: может ли комбинированная с определенным антидепрессантом антигипертензивная терапия быть более успешной по сравнению с традиционным лечением? Окажется ли комбинации антигипертензивных препаратов с психокорректирующим средством одинаково эффективна как у мужчин, так и женщин?

В связи с вышесказанным, целью нашего исследования стало выявление гендерных особенностей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ и влияния антигипертензивной терапии с включением антидепрессанта и без на ремоделирование миокарда левого желудочка у больных АГ и ТДР.

## Материалы и методы

Исследование было проспективным открытым рандомизированным контролируемым в параллельных группах. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 54 от 11.10.2017 г.) и соответствовал положениям Хельсинской декларации.

Больные включались в исследование при соответствии критериям: 1) наличие АГ (уровень офисного АД  $\geq$  140/90 мм рт. ст.) [8]; 2) ТДР, диагностированные при помощи

специализированных шкал и верифицированные психиатром; 3) подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования были: острые формы ишемической болезни сердца и нарушения мозгового кровообращения в предшествующие 6 месяцев, стенокардия напряжения III-IV функционального класса, вторичные АГ, сложные нарушения ритма и проводимости, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса (по NYHA), тяжелые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз, врожденные и приобретенные пороки сердца, непереносимость в анамнезе блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), тиазидных диуретиков, дигидропиридиновых антагонистов кальция, тяжелая депрессия.

На первом этапе было обследовано 198 пациентов с АГ, которым выполнялось тестирование по шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), шкале-опроснику Центра эпидемиологических исследований депрессии CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale). По результатам тестирования в последующее наблюдение было включено 120 больных с АГ и ТДР (по 60 мужчин и женщин, медиана возраста – 61 год). Контрольные группы для сравнения исходных клинических характеристик и результатов обследования составили мужчины (n=32) и женщины (n=30) с АГ без ТДР.

120 пациентов с ТДР были разделены по гендерному признаку на 2 группы по 60 человек, в каждой из которых после рандомизации методом "конвертов" сформированы 2 подгруппы: подгруппы 1А и 2А (30 мужчин и 30 женщин), пациенты которой получали фиксированную комбинацию «валсартан + гидрохлортиазид» в средней дозе 80/12,5-160/12,5 мг/сутки (вальсакор Н, KRKA, Словения), бисопролол 2,5-5 мг/сутки (конкор, MERCK, Германия) и антидепрессант сертралин 50 мг/сутки (золофт, PFIZER, США); подгруппы 1Б и 2Б (30 мужчин и 30 женщин) – больные, которым проводилась традиционная антигипертензивная терапия, включавшая фиксированную комбинацию «валсартан + гидрохлортиазид» 80/12,5-160/12,5 мг/сутки (вальсакор Н, KRKA, Словения) и бисопролол 2,5-5 мг/сутки (конкор, MERCK, Германия). Первоначальная доза валсартана определялась исходным уровнем офисного АД. Использование бисопролола было продиктовано исходно высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС).

Эффективность антигипертензивной терапии оценивалась через 4 недели. В случае недостижения целевых уровней (ЦУ) АД доза валсартана увеличивалась. По прошествии 8 недель, при отсутствии ЦУ АД на фоне приема максимальной дозы валсартана, присоединялся амлодипин (нормодипин, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС, Россия) 5 мг/сутки.

При включении в исследование и через 24 недели терапии пациентам с АГ и ТДР проводилось общеклиническое обследование, суточное мониторирование АД (аппаратный комплекс VpLab Vasotens, ООО «Петр Телегин», Россия) в условиях свободного двигательного режима пациента с интервалами измерения 15 мин днем и 30 мин ночью; эхокардиографическое (ЭХО-КГ) исследование (аппарат «Siemens Acuson» (США)). При проведении ЭХО-КГ оценивали конечно-диастолический и конечно-систолический размеры (КДР и КСР) ЛЖ, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ и толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс

ММЛЖ (ИММЛЖ). За гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) у женщин принимали значения ИММЛЖ > 95 г/м<sup>2</sup>, у мужчин – >115 г/м<sup>2</sup> [9]. Для оценки ремоделирования миокарда ЛЖ вычислялась относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ. При нормальных значениях ОТС (< 0,42) и повышенном ИММЛЖ диагностировали эксцентрическую (ЭГ) ЛЖ, при ОТС > 0,42 и нормальных значениях ИММЛЖ – концентрическое ремоделирование (КР) ЛЖ, при повышенных ОТС и ИММЛЖ – концентрическую (КГ) ЛЖ.

Кроме того, через 24 недели, как и при включении в исследование, проводилось тестирование по шкалам тревоги и депрессии и осуществлялась консультация психиатра. Клинически значимой депрессия считалась при сумме баллов по шкале CES-D – 18, а тревоги/депрессии по HADS – 8 баллов.

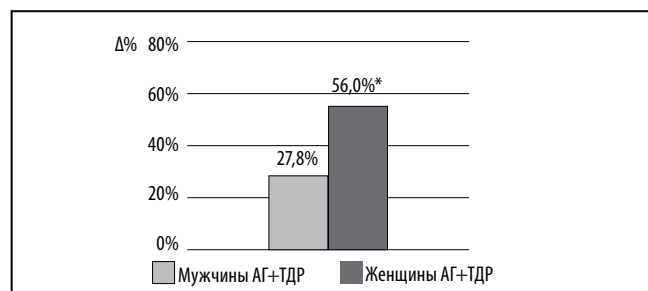
Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica (версия 10, StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Сравнение выборок по количественным показателям произведено с помощью U-критерия Манна-Уитни (для двух независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп), по качественным – построение таблиц сопряженности и их последующий анализ с применением критерия  $\chi^2$  в модификации Пирсона. Статистически значимыми различия считались при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

При включении в исследование группы больных были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, клинико-антропометрическим показателям, наличию сопутствующих заболеваний (табл. 1 и 2).

Средний балл тревоги/депрессии по шкале HADS у мужчин с АГ составил 5,5/5, у женщин 6/5, а у мужчин с АГ и ТДР 11/11, у женщин 13/11, соответственно. Средний балл депрессии по шкале CES-D у мужчин и женщин с АГ по 13; у мужчин с АГ и ТДР – 27, у женщин – 24,5.

Оценка структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ показала, что как у мужчин, так и женщин с АГ и ТДР в большей степени, чем у пациентов без ТДР, увеличены такие показатели как: ММЛЖ, ИММЛЖ, ТЗСЛЖ, ТМЖП ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). При этом у мужчин с АГ и ТДР статистически значимо бо́льшими, чем у женщин, были ММЛЖ, КДР и ФВ ЛЖ, тогда как статистически значимых различий ИММЛЖ не выявлено.



**Рисунок 1. Превышение (Δ%) нормативных значений ИММЛЖ в группах мужчин и женщин с АГ и ТДР**  
**Figure 1. Exceeding (Δ%) of the normative values of LVMI in groups of men and women with AH and anxiety-depressive disorders**  
 Примечание/Note: \* –  $p < 0,05$  при сравнении групп мужчин и женщин с АГ и ТДР (P-values for differences groups of men and women with AH and anxiety-depressive disorders)

Известно, что нормативные значения ИММЛЖ различаются в зависимости от пола пациентов. При расчете различий ( $\Delta\%$ ) между полученными нами значениями ИММЛЖ и указанными в клинических рекомендациях [8] выявлено,

что у женщин с ТДР выраженность гипертрофии ЛЖ превышала таковую у мужчин (рис. 1), несмотря на то, что по данным СМАД у мужчин регистрировались более высокие значения как центрального, так и периферического АД.

**Таблица 1. Клинические характеристики групп мужчин и женщин с АГ в сочетании с ТДР и без на момент включения в исследование**

**Table 1. Baseline clinical characteristics of groups of men and women with AH and without anxiety-depressive disorders**

Характеристики	Мужчины		Женщины	
	с АГ (n=32)	с АГ и ТДР (n=60)	с АГ (n=30)	с АГ и ТДР (n=60)
Возраст, лет	59,5 (51,5-64,5)	60,5 (50,5-67,0)	62,0 (56,0-67,0)	62,0 (53,5-65,0)
Стаж АГ, лет	7,0 (5,0-11,5)	9,0 (6,0-13,0)	8,0 (4,0-12,0)	9,5 (5,0-15,0)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,8 (28,0-31,7)	29,4 (27,7-32,0)	31,2 (26,2-34,1)	32,2 (26,9-35,4)
ИБС, n (%)	10 (34,4)	23 (38,3)	8 (26,6)	18 (30,0)
СД2 типа, n (%)	7 (21,9)	13 (21,7)	7 (23,3)	11 (18,3)
САД оф, мм рт. ст.	172 (166-181)	175 (171-182)	171 (164-176)	173 (165-181)
ДАД оф, мм рт. ст.	89 (84-96)	91 (86-97)	88 (81-96)	89 (85-95)
ЧСС, уд/мин	72,0 (69,0-77,0)	79,0 (75,0-85,5)*	67,0 (65,0-70,0)	80,0 (77,0-86,0)**
САД24, мм рт. ст.	141,5 (132,0-156,5)	150,0 (139,5-157,5)*	135,5 (130,0-144,5)	139,0 (131,0-151,0)#
ДАД24, мм рт. ст.	87,0 (80,0-92,5)	90,0 (79,0-96,5)	80,0 (74,0-84,5)	81,5 (75,5-90,0)#

Примечание/Note: \* –  $p < 0,05$  при сравнении групп мужчин с АГ в сочетании с ТДР и без (P-values for differences in groups of men with AH and with or without anxiety-depressive disorders); \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении групп женщин с АГ в сочетании с ТДР и без (P-values for differences in groups of women with AH and with or without anxiety-depressive disorders); # –  $p < 0,05$  при сравнении групп мужчин и женщин с АГ и ТДР (P-values for differences groups of men and women with AH and anxiety-depressive disorders). ИМТ – индекс массы тела (BMI – body mass index)

**Таблица 2. Клинические характеристики групп мужчин и женщин с АГ и ТДР на момент включения в исследование**

**Table 2. Baseline clinical characteristics of groups of men and women with AH and anxiety-depressive disorders**

Характеристики	1А группа, (n=30, мужчины)	1Б группа, (n=30, мужчины)	2А группа, (n=30, женщины)	2Б группа, (n=30, женщины)
Возраст, лет	59,0 (51,0-67,0)	62,5 (50,0-67,0)	61,5 (54,0-65,0)	60,5 (51,0-66,0)
Стаж АГ, лет	9,0 (5,0-15,0)	9,0 (6,0-12,0)	9,0 (5,0-15,0)	9,5 (5,0-15,0)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,2 (27,7-32,8)	29,4 (27,8-31,9)	32,65 (26,3-35,5)	31,8 (28,9-34,8)
ИБС, n (%)	11 (36,6)	12 (40,0)	10 (33,3)	8 (26,6)
СД, n (%)	6 (20,0)	7 (23,3)	5 (16,6)	6 (20,0)
САД, мм рт. ст.	175 (172-180)	177 (169-182)	173 (164-180)	172 (166-182)
ДАД, мм рт. ст.	92 (87-96)	90 (85-98)	90 (84-95)	89 (85-96)
ЧСС, уд/мин	78 (75-79)	79 (75-83)	80 (77-87)	79,5 (75-86)

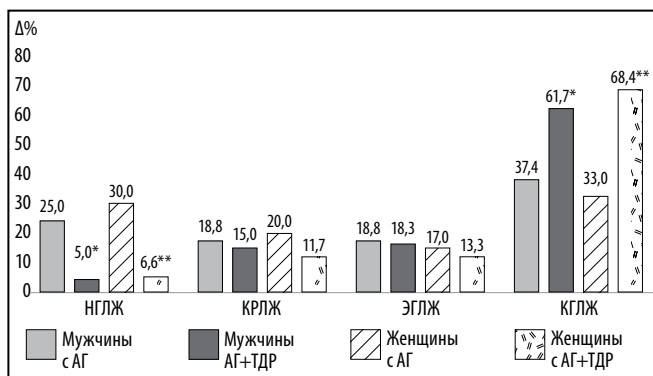
**Таблица 3. Показатели структурно-функционального состояния миокарда у мужчин и женщин с АГ в сочетании с ТДР и без**

**Table 3. Parameters of the structural and functional state of the myocardium in men and women with AH or without anxiety-depressive**

Показатель	Мужчины		Женщины	
	с АГ (n=32)	с АГ и ТДР (n=60)	с АГ (n=30)	с АГ и ТДР (n=60)
КДР, мм	5,17 (4,91-5,31)	5,22 (5,07-5,50)	4,89 (4,62-5,01)	4,98 (4,78-5,12)#
КСР, мм	3,47 (3,11-3,51)	3,52 (3,42-3,66)	3,36 (3,27-3,46)	3,47 (3,30-3,61)
ТЗСЛЖ, мм	1,12 (0,94-1,13)	1,22 (1,19-1,24)*	1,11 (1,05-1,18)	1,2 (1,15-1,25)**
ТМЖП, мм	1,09 (1,04-1,17)	1,22 (1,18-1,25)*	1,12 (1,09-1,15)	1,23 (1,19-1,28)**
ММЛЖ, г	269,4 (257,2-289,4)	310,95 (289,10-342,74)*	255,3 (244,2-290,5)	281,22 (256,98-304,77)**#
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	143,4 (140,5-152,3)	147,04 (132,25-161,82)*	139,2 (129,5-146,1)	148,23 (132,76-169,84)**
ФВ ЛЖ, %	60,01 (57,8-62,9)	59,34 (55,87-62,44)	57,67 (54,4-61,7)	56,61 (53,52-59,40)#

Примечание/Note: КДР – конечный диастолический размер (EDS – end diastolic size), КСР – конечный систолический размер (ESS – end systolic size), ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка (LVPWd – of the thickness of the left ventricular posterior wall), ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки (IVSd – Interventricular septum thickness), ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка (LVMM – left ventricular myocardial mass), ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка (LVMI – left ventricular myocardial mass index), ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка (LVEF – left ventricular ejection fraction)

Такой патологический тип ремоделирования миокарда ЛЖ как КГЛЖ у пациентов с АГ и ТДР определялся чаще, чем у больных с нормальным психоэмоциональным статусом (рис. 2). Кроме того, нормальная геометрия ЛЖ регистрировалась статистически значимо реже у пациентов с ТДР. У мужчин и женщин с АГ и ТДР существенные различия по частоте встречаемости различных вариантов геометрии ЛЖ не выявлены.



**Рисунок 2. Варианты геометрии левого желудочка у больных АГ при наличии ТДР и без**

**Figure 2. Geometry variants of the left ventricle in patients with AH with and without anxiety-depressive disorders.**

Примечание/Note: \* –  $p < 0,05$  при сравнении групп мужчин с АГ в сочетании с ТДР и без (P-values for differences in groups of men with AH and with or without anxiety-depressive disorders); \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении групп женщин с АГ в сочетании с ТДР и без (P-values for differences in groups of men with AH and with or without anxiety-depressive disorders)

Таким образом, можно полагать, что наличие ТДР ассоциировано с более частой регистрацией ГЛЖ у больных АГ независимо от пола. Вместе с тем у женщин с ТДР формируется более выраженная ГЛЖ, чем у мужчин.

Достижение ЦУ АД оценивалось через 4 недели комбинированной фармакотерапии. Так, в группе 1А оптимальные значения АД регистрировались у 16 (53,3%) мужчин, в группе 1Б – лишь у 10 (33,3%) человек ( $p < 0,05$ ). В женских группах также имело место статистически значимые различия: ЦУ АД зафиксирован у 19 (63,3%) человек в группе 2А и 11 (36,7%) пациенток в группе 2Б ( $p < 0,05$ ). Согласно ди-

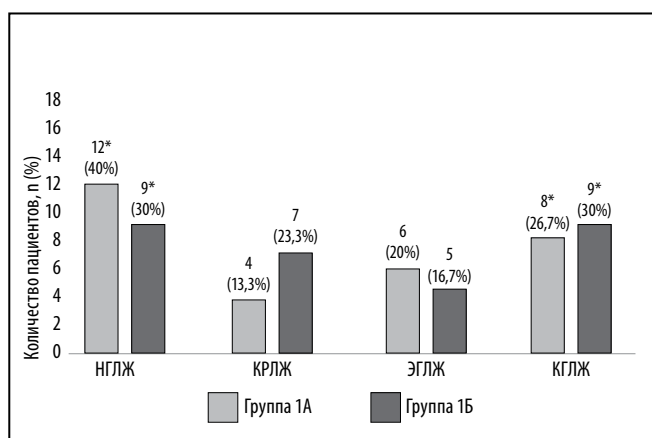
зайну исследования, лицам, не достигшим ЦУ АД, увеличивалась доза валсартана до максимальной. Следующий контроль офисного АД осуществлялся через 8 недель, и в случае его недостаточного снижения к лечению присоединялся амлодипин 5 мг/сут. В результате назначение блокатора кальциевых каналов потребовалось в 1А группе 5 (16,7%), в 1Б – 11 (36,7%) мужчинам ( $p > 0,05$ ), в группах 2А и 2Б – 3 (10%) и 10 (33,3%) женщинам, соответственно ( $p < 0,05$ ). Таким образом, пациенты, получавшие наряду с антигипертензивными препаратами антидепрессант, быстрее достигали целевых значений АД и им реже требовалось присоединение амлодипина.

Динамика показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ оценивалась через 24 недели использования двух вариантов комбинированной терапии. Во всех группах больных независимо от пола регистрировался статистически значимый регресс ремоделирования ЛЖ (табл. 4). Вместе с тем у пациентов, которые получали антигипертензивные препараты с антидепрессантом улучшения эхокардиографических параметров оказались более весомыми: в подгруппах А по сравнению с подгруппами Б такие показатели, как КДР, КСР, масса и индекс ММЛЖ уменьшились в большей степени (табл. 4).

При сравнении мужчин и женщин, получавших антигипертензивную терапию и антидепрессант, оказалось, что у последних позитивные изменения ТМЖП, ТЗСЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ были более значимыми (табл. 4).

Кроме того, лечение способствовало увеличению количества пациентов с нормализовавшейся геометрией ЛЖ, что прежде всего происходило за счет уменьшения во всех группах числа лиц с КГЛЖ. В то же время включение сертралина в состав терапии обеспечивало более частую регистрацию нормальной геометрии ЛЖ в сравнении с группами без антидепрессанта, при этом только у женщин межгрупповая разница достигла статистической значимости (рис. 3, 4).

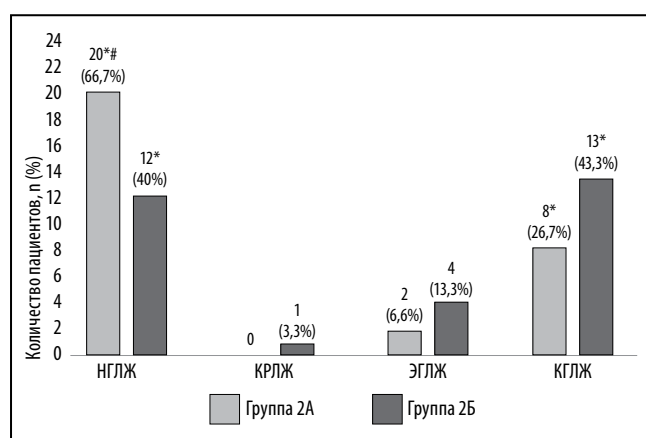
Нормализация геометрии ЛЖ чаще наблюдалась в группе женщин в сравнении с мужчинами (в 66,7% и 40% случаев, соответственно) ( $p < 0,05$ ). Через 24 недели концентрическая гипертрофия ЛЖ диагностировалась у сопоставимого числа мужчин и женщин, концентрическое ремоделирование ЛЖ у женщин не выявлялось, а у мужчин имело место в 13,3% случаев ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 3. Варианты геометрии ЛЖ в группах мужчин после завершения лечения**

**Figure 3. Variants of LV geometry in groups of men after completion of treatment**

Примечание/Note: здесь и далее \* –  $p < 0,05$  при сравнении в группе до и после лечения (here and below \* –  $p < 0,05$ : P-values for differences the group before and after treatment)



**Рисунок 4. Варианты геометрии ЛЖ в группах женщин после завершения лечения**

**Figure 4. Variants of LV geometry in groups of women after completion of treatment**

Примечание/Note: # –  $p < 0,05$  при сравнении двух групп после лечения (P-values for differences the two group after treatment)

Таким образом, у больных АГ в сочетании с ТДР регистрировалась более выраженная, чем у лиц без психоэмоциональных нарушений, структурно-функциональная перестройка миокарда ЛЖ. При этом у женщин изменения показателей Эхо-КГ оказались более значимыми, чем у мужчин.

По сравнению с традиционной комбинированной антигипертензивной терапией дополнительное использование антидепрессанта способствовало существенному регрессу параметров ремоделирования миокарда ЛЖ, особенно у женщин.

Важно и то, что применение сертралина обеспечивало нормализацию психоэмоционального статуса, тогда как в группах больных, получавших только комбинацию антигипертензивных средств, этого не наблюдалось, что было описано нами ранее [10, 11].

## Обсуждение

Установленные в нашем исследовании особенности изменений эхокардиографических показателей у мужчин и женщин с АГ и ТДР можно попытаться объяснить с позиции общности некоторых патофизиологических механизмов этих двух заболеваний. Так, при депрессивных расстройствах имеет место гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), которые, как известно, играют значимую роль в формировании гипертрофии миокарда ЛЖ.

В то же время именно у женщин по сравнению с мужчинами депрессия и тревога в большей степени ассоциированы с повышением уровня альдостерона и ренина в плазме крови [10]. Важно и то, что при депрессии нарушается баланс вегетативной нервной системы с превалирующим влиянием ее симпатического отдела, что особенно выражено у женщин [11]. Развитию гиперсимпатикотонии при депрессии способствует дефицит нейротрансмиттера серотонина в синаптической щели и повышение уровня кортизола крови [12]. Гиперкортизолемиа сопровождается повышением концентрации норадреналина и адреналина, ингибируя их постнейрональный захват, помимо этого

увеличивается «чувствительность» миокарда к катехоламинам воздействием [13]. Избыток катехоламинов не просто стимулирует  $\beta$ -адренорецепторы кардиомиоцитов, но и вызывает их перегрузку Са<sup>+</sup>, приводя к нарушению диастолической функции ЛЖ [13]. К негативным эффектам активации САС можно отнести дислипидемию и повышение уровней воспалительных цитокинов, что также играет важную роль в развитии ремоделирования миокарда. Так, Xiao H. и соавторы показали, что стресс-индуцированная гиперактивация  $\beta$ -адренорецепторов миокарда вызывает инфламмосом-зависимую активацию интерлейкина-18 (IL), запускает цитокиновый каскад и в результате приводит к патологическим изменениям миокарда ЛЖ [14]. Кроме того, у больных ТДР повышен уровень таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли, IL-1, IL-6, IL-8 [15]. Независимое влияние депрессии на миокард показано в исследовании Бастрикова О.Ю. и соавт., в котором продемонстрирована прямая корреляционная связь величины ИММЛЖ с наличием психоэмоциональных нарушений у лиц без АГ [6]. Вероятно, нейрогуморальные нарушения, развивающиеся как при АГ, так и депрессии, способствуют формированию более выраженной структурно-функциональной перестройки миокарда по сравнению с лицами без ТДР. Учитывая факт гендерных различий активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, САС и РААС систем, можно отчасти объяснить и более значимые изменения эхокардиографических показателей у женщин, чем у мужчин, продемонстрированные в нашем исследовании.

Коррекция ремоделирования миокарда во многом определяется фактом наличия оптимальных значений АД, а также скоростью достижения его целевого уровня. В нашей работе показано, что включение сертралина в состав комбинированной антигипертензивной терапии способствовало более быстрому достижению ЦУ АД с использованием меньшего количества антигипертензивных препаратов. Следует отметить, что только у женщин межгрупповые различия достигли уровня статистической значимости. Как упоминалось ранее, депрессия у женщин сопровождается более выраженным дисбалансом вегетативной нервной системы с превалированием симпатического тонуса

**Таблица 4. Сравнительная эффективность влияния двух вариантов терапии на структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у мужчин и женщин**

**Table 4. Comparative effectiveness of the effect of two therapy variants on the structural and functional state of the left ventricular myocardium in men and women**

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями ( $\Delta\%$ )			
	Мужчины группа 1 А (n=30)	Мужчины группа 1 Б (n=30)	Женщины группа 2А (n=30)	Женщины группа 2Б (n=30)
КДР, мм	-3,73 <sup>§</sup>	-1,74 <sup>§*</sup>	-4,42 <sup>§</sup>	-1,81 <sup>§***</sup>
КСР, мм	-5,49 <sup>§</sup>	-3,77 <sup>§*</sup>	-5,98 <sup>§</sup>	-3,63 <sup>§***</sup>
ТЗСЛЖ, мм	-5,95 <sup>§</sup>	-5,72 <sup>§</sup>	-8,20 <sup>§</sup>	-5,48 <sup>§***</sup>
ТМЖП, мм	-5,78 <sup>§</sup>	-5,60 <sup>§</sup>	-8,73 <sup>§</sup>	-5,51 <sup>§***</sup>
ММЛЖ, г	-15,29 <sup>§</sup>	-10,69 <sup>§*</sup>	-19,08 <sup>§</sup>	-10,36 <sup>§***</sup>
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	-13,46 <sup>§</sup>	-9,98 <sup>§*</sup>	-18,57 <sup>§</sup>	-10,13 <sup>§***</sup>
ФВ, %	2,60 <sup>§</sup>	3,17 <sup>§</sup>	4,50 <sup>§</sup>	4,01 <sup>§</sup>

Примечание/Note: <sup>§</sup> – p < 0,05 при сравнении группы до и после лечения (P-values for differences the group before and after treatment); \* – p < 0,05 при сравнении групп мужчин после лечения на фоне АГТ с применением антидепрессанта и без (P-values for differences groups of men after treatment AHT with and without the use of an antidepressant); \*\* – p < 0,05 при сравнении групп женщин после лечения на фоне АГТ с применением антидепрессанта и без (P-values for differences groups of women after treatment AHT with and without the use of an antidepressant); # – p < 0,05 при сравнении групп мужчин и женщин после завершения лечения (P-values for differences groups men and women at the end of the treatment)

[12]. В то же время, прием сертралина приводит к снижению уровней кортизола и подавлению активности САС [16, 17]. Отчасти именно этим обстоятельством можно объяснить более выраженные антигипертензивные эффекты комбинированной с антидепрессантом фармакотерапии. Возможно, определенную роль играет и наличие у сертралина вазопротективного действия, что было показано в ранее опубликованных наших работах [18, 19].

Важно и то, что лечение, включавшее антигипертензивные препараты и антидепрессант, сопровождалось более выраженным, чем при использовании «стандартной» терапии, кардиопротективным эффектом как у мужчин, так и женщин. Тем не менее в группе женщин (2А) наблюдался не только регресс гипертрофии ЛЖ, но и более частая нормализация геометрии ЛЖ.

Данный факт отчасти объясняется выраженным антигипертензивным эффектом комбинации антигипертензивных средств и антидепрессанта. Однако нельзя не учитывать и способность сертралина снижать уровни провоспалительных цитокинов [20], что также может вносить определенный вклад в улучшение эхокардиографических параметров. Вместе с тем полученные нами результаты свидетельствуют о более выраженном кардиопротективном действии антигипертензивной терапии в сочетании с антидепрессантом у женщин. Возможно, наблюдаемая неоднородность результатов в группах объясняется исходно большей вовлеченностью психогенных

факторов в формировании структурно-функциональной перестройки миокарда ЛЖ у женщин.

Неоспоримым преимуществом комбинированной с антидепрессантом антигипертензивной терапии стала редукция тревожно-депрессивной симптоматики у подавляющего большинства больных.

## Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что ТДР способствуют развитию более выраженных структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ у больных с АГ, особенно женщин. Включение сертралина в состав комбинированной антигипертензивной терапии по сравнению с «традиционным» лечением сопровождалось более быстрым достижением целевых уровней АД и значимым кардиопротективным эффектом. Данная позитивная динамика оказалась более значимой у женщин по сравнению с мужчинами. Полученные результаты подчеркивают важность оценки психоэмоционального статуса у пациентов с АГ и последующей коррекции психоэмоциональных нарушений с использованием современных антидепрессантов. Кроме того, немаловажным представляется и учет гендерных особенностей как формирования ремоделирования миокарда при АГ и ТДР, так и эффективности проводимой терапии.

## Список литературы

1. Оганов РГ, Ольбинская ЛИ, Смулевич АБ, и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология. 2004; 44(1):48–54. [Oganov RG, Ol'binskaia LI, Smulevich AB, et al. Depressions and disorders of depressive spectrum in general medical practice. results of the COMPAS program. *Kardiologiya*. 2004; 44(1): 48–54 (in Russ.).]
2. Meng L, Chen D, Yang Y et al. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Hypertens*. 2012;30(5):842–851.
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315.
4. Евстифеева СЕ, Шальнова СА, Макарова ЮК и др. Ассоциируется ли уровень тревоги и депрессии в популяции со смертностью населения? По данным исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3009. [Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Makarova Yu.K., Yarovaia E.B., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Maksimov S.A., Karamnova N.S., Artamonova G.V., Belova O.A., Grinshtein Yu.L., Petrova M.M., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Kulakova N.V., Libis R.A., Chernykh T.M., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Shabunova A.A., Konradi A.O., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Is the population level of anxiety and depression associated with mortality? Data from the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3009. (in Russ.).] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3009>
5. Korkeila J, Vahtera J, Korkeila K. Childhood adversities as predictors of incident coronary heart disease and cerebrovascular disease. *Heart*. 2010;96(4):298–303.
6. Бастриков ОЮ, Белов ВВ. Психосоматические соотношения у лиц с гипертрофией левого желудочка без артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):162–173. [Bastrikov O.Yu., Belov V.V. Psychosomatic correlations in non-hypertensive individuals with left ventricular hypertrophy. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2018;24(2):162–173. (in Russ.).] <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-2-162-173>
7. Seldenrijk A, van Hout HP, van Marwijk H. W et al. Depression, anxiety, and arterial stiffness. *Biological psychiatry*. 2011;69(8):795–803.
8. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (in Russ.).] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
9. Марвик ТХ, Гиллеберт ТС, Ауригемма Г и др. Рекомендации по применению эхокардиографии при артериальной гипертензии у взрослых: отчет Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) и Американского эхокардиографического общества (ASE). Системные гипертензии. 2017;14 (2):6–28. [Translation from English: Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Systemic Hypertension*. 2017;14(2):6–28.]
10. Nowacki J, Wingenfeld K, Kaczmarsczyk M et al. Steroid hormone secretion after stimulation of mineralocorticoid and NMDA receptors and cardiovascular risk in patients with depression. *Translational psychiatry*. 2020;10(1):109.
11. Murck H, Schlageter L, Schneider A et al. The potential pathophysiological role of aldosterone and the mineralocorticoid receptor in anxiety and depression—lessons from primary aldosteronism. *Journal of Psychiatric Research*. 2020;130:82–88.
12. Voss A, Boettger MK, Schulz S et al. Gender-dependent impact of major depression on autonomic cardiovascular modulation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011;35(4):1131–1138. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.03.015>
13. Adameova A, Abdellatif Y, Dhalla NS. Role of the excessive amounts of circulating catecholamines and glucocorticoids in stress-induced heart disease. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2009;87(7):493–514. <https://doi.org/10.1139/y09-042> PMID: 19767873.
14. Xiao H, Li H, Wanr J et al. IL-18 cleavage triggers cardiac inflammation and fibrosis upon  $\beta$ -adrenergic insult. *European heart journal*. 2018;39(1):60–69. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx261>
15. Zou W, Feng R, Yang Y, et al. Changes in the serum levels of inflammatory cytokines in antidepressant drug-naïve patients with major depression. *PLoS One*. 2018;13(6):e0197267. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197267>
16. Dziurkowski E, Wesolowski M, Dziurkowski M. Salivary cortisol in women with major depressive disorder under selective serotonin reuptake inhibitors therapy. *Archives of women's mental health*. 2013;16:139–147. <https://doi.org/10.1007/s00737-013-0329-z>
17. Shores MM, Pascualy M, Lewis NL et al. Short-term sertraline treatment suppresses sympathetic nervous system activity in healthy human subjects. *Psychoneuroendocrinology*. 2001; 26(4):433–439. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(01\)00002-6](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(01)00002-6)
18. Скибитский ВВ, Гинтер ЮЕ, Фендрикова АВ и др. Комбинированная антигипертензивная и психокорригирующая терапия у больных артериальной гипертензией с тревожно-депрессивными расстройствами: есть ли преимущества? Системные гипертензии. 2021;18(1):37–42. [Skibitskiy V.V., Ginter J.E., Fendrikova A.V., Sirotenko D.V. Combined antihypertensive and psychocorrective therapy in patients with arterial hypertension and anxiety-depressive disorders: are there any advantages? *Systemic Hypertension*. 2021;18(1):37–42. (in Russ.).] <https://doi.org/10.26442/2075082X.2021.1.200723>
19. Скибитский ВВ, Гинтер ЮЕ, Фендрикова АВ и др. Возможность комбинированной антигипертензивной и психокорригирующей терапии у женщин с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивными расстройствами: клиническое рандомизированное плацебо неконтролируемое исследование. Кубанский научный медицинский вестник. 2021;28(3):61–77. [Skibitskiy V.V., Ginter Yu.E., Fendrikova A.V., Sirotenko D.V. Prospects of combined antihypertensive-psychocorrective therapy in women with arterial hypertension and anxiety-depressive disorders: clinical randomized placebo uncontrolled trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021;28(3):61–77. (in Russ.).] <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-3-61-77>
20. Pizzi C, Mancini S, Angeloni L et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitor therapy on endothelial function and inflammatory markers in patients with coronary heart disease. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86(5):527–32. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.121>