

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

д-р Неделя Атанасова Щонова-Маринова

**Ролята на
психо-социалните рискови фактори за
акцелерация на централна и периферна
атеросклероза**

Дисертационен труд за придобиване на образователната и
научна степен “Доктор”

Научна специалност „Неврология“

Научни ръководители

Акад. Проф. д-р Лъчезар Трайков, дмн

Проф. д-р Лъчезар Гроздински, дмн

София

2020

Съдържание

Списък на използваните съкращения	5
Въведение	8
Литературен обзор	11
Цел и задачи на проучването	75
Клиничен контингент	76
Методи на изследване	78
Собствени резултати	81
Обобщение и обсъждане на резултатите	117
Изводи	130
Приноси	132
Приложения	134
Библиография	143

Списък на използваните съкращения

Съкращение	Определение:
• АНІ	Authentic Happiness Inventory
• BDNF	Мозъчен невротрофичен фактор
• CI	Интервал на достоверност
• CRF	Кортикотропин-освобождаващ фактор
• ERK	Екстрацелуларна сигнално регулирана протеин киназа
• GM-CSF	Гранулоцито-макрофагеален колония-стимулиращ фактор
• GR	Глюкокортикоиден рецептор
• GRE	Глюкокортикоид-чувствителни елементи
• HAT	хистон-ацетилтрансфераза
• HDAC2	Хистондеацетилаза
• HDL	Липопротеини с висока плътност
• ICAM-1	Междуклетъчна адхезионна молекула-1; CD54
• IL	Интерлевкин
• INF- γ	Интерферон- γ
• iNOS	Индуцируема NO-синтетаза
• JNK	c-Jun-N-терминални кинази
• LDL	Липопротеини с ниска плътност
• MAPK	Митоген-активирани протеин кинази
• NF κ B	Ядрен фактор- κ B
• NSTEMI	Миокарден инфаркт без ST-елевация
• PAF	Тромбоцит-активиращ фактор
• PDGF	Тромбоцитен растежен фактор
• POMC	Проопиомеланокортин
• PSGL	P-селектинов гликопротеинов лиганд
• ScR	„Скевинджърен“ рецептор
• SLPI	Секреторен левкопротеазен инхибитор

• STEMI	Миокарден инфаркт със ST-елевация
• TLR	„Toll“-подобен рецептор
• TNF- α	Тумор-некротизиращ фактор- α
• VCAM-1	Съдово-клетъчна адхезионна молекула-1; CD106
• α -MSH	α -меланоцит-стимулиращ хормон
• АКТХ	Адренкортикотропен хормон
• ВНС	Вегетативна нервна система
• КСБ	Коронарна сърдечна болест
• MR	Минералкортикоиден рецептор
• МСБ	Мозъчно-съдова болест
• ОКС	Остър коронарен синдром
• ПАБ	Периферна артериална болест
• ПС	Психосоциални
• ЦНС	Централна нервна система

Въведение:

При изследване на честотата и значението на рисковите фактори за развитието на различните клинични форми на атеросклероза не се обръща достатъчно внимание на психосоциалните фактори. Акцентът обикновено пада върху физикални и биохимични рискови фактори като дислипидемия, артериална хипертония и захарен диабет и тютюнопушене. Не се диагностицира, нито лекува психосоциалната и духовна дисфункция. Редица проучвания установяват ролята на психосоциалните фактори за развитието на атеросклерозата. Социалните катаклизми като смяна на икономико - политическа система, имиграция, промяна в социалния и икономически статут на индивида, ограничаване на неговата свобода, насилие, стрес, депресия, нещастие, липса на любов, всички тези събития повишават честотата на сърдечно-съдовите заболявания и по-специално на атеросклерозата. Участието на психосоциалните фактори във възникването и развитието на атеросклеротичния процес, в съчетание с други рискови фактори е силно подценено, което се отразява на изграждането на правилна концепция за профилактика и лечение на атеросклерозата. Необходимо е по-задълбочено клинично-епидемиологично изследване на ролята на психосоциалните фактори при атеросклерозата като цяло и при нейните различни клинични форми – мозъчно-съдова, периферна и коронарна. Това е и целта на настоящето проучване.

В повече от 2/3 от случаите, атеросклерозата протича асимптомно и първата и изява е инфаркт, инсулт, или периферна тромбоза. В тази финална фаза на заболяването, лечението е трудно, скъпо и закъсняло, като често се нанасят необратими поражения на органите или се стига до фатален изход. В този смисъл усилията на съдовата медицина трябва да са в посока за първична профилактика, ранна диагностика и лечение на асимптомните и клинично неизявени форми на атеросклероза. Използвайки големите възможности на ултразвуковата диагностика, може да се извършва скрининг на асимптомна каротидна, периферна и висцерална атеросклероза при хора с негативни психосоциални рискови фактори за това заболяване.

В случай, че клинично-епидемиологичното проучване докаже взаимовръзката между психосоциалната и духовна дисфункция на личността и развитието на атеросклеротичен процес, профилактиката и лечението на атеросклерозата няма да се ограничава в

лечението на известните физикални и биохимични фактори, а ще обхване и терапията на личностната психосоциална и духовна дисфункция.

„той (Самуил) не бил в състояние да понесе юнашки и спокойно
страданието: завил му се свят, причерняло му и паднал на земята.
Присъстващите с вода и благоуханни масла му възвърнали дишането и
направили малко да се съвземе. Като дошъл на себе си, Самуил поиска да
пие студена вода, но щом взел и сръбнал, той бил обхванат от болест в
сърцето и след два дена се поминал”

Йоан Скилица, “Исторически обзор”, XI в.



1. Литературен обзор

1.1. Сърдечносъдови заболявания и сърдечносъдова смъртност

1.1.1. Епидемиология

Сърдечносъдовите заболявания и в частност коронарната сърдечна болест (КСБ) и мозъчно-съдовата болест (МСБ) остават водеща причина за смъртността в Европа и Северна Америка, като при това е налице значителна разлика в асоциираната честота и смъртност, между отделните държави (**Таблица 1**) [1-3]. Усилията на системите за здравеопазване и на клиничната медицина допринесоха за редукция на сърдечносъдовата смъртност, като се счита, че около една трета от това намаление е свързано с оптимизираното лечение и еволюцията на методите на инвазивната кардиология [1]. Така през 2000 г. сърдечносъдовите заболявания (ССЗ) са били причина за повече от 4,35 милиона смъртни случаи в Европа (1,9 милиона случаи в ЕС), които възлизат на 43% от общата смъртност при мъже и 55% при жени. Въпреки че през последващите десетина години е налице тенденция на намаляване на кардиоваскуларната смъртност, в някои региони тя остава висока [3]. ССЗ значително натоварват бюджетите за здравеопазване, като са финансово бреме и за самите пациенти и за обществото като цяло, особено ако се вземат предвид индиректните асоциирани разходи [1].

Данните за смъртността от ССЗ и в частност коронарна сърдечна болест (КСБ) в Европа показват изразени градиенти, като в Сев. Европа смъртността е по-изразена в сравнение с южните региони на континента (без Балканския полуостров), а разликата в посока Запад-Изток е значителна (Таблица I.1). Така към 2003 г. смъртността от остър инфаркт на миокарда в Латвия е осем пъти по-висока, в сравнение с тази във Франция [1].

Независимо от общата тенденция за намаляване на кардиоваскуларния леталитет, България, наред с прибалтийските страни, Украйна и Русия е сред европейските държави с най-висока сърдечно-съдова смъртност (Таблицы I.1-2) [3]. За разлика от тях страните с бърз икономически растеж през 90-те години на миналия век отчитат изразен спад в коронарната смъртност. Така в Словения, Полша, Чешката република и Словакия честотата на коронарната болест бележи трайна тенденция за намаляване, считано от 1990-те [1]. Смъртността в Източна Европа, подобна на тази в Централна Азия, остава много по-висока в сравнение с тази в Западна Европа. Леталитетът от ССЗ в тези страни не е ограничен само до пациентите в старческа възраст - близо 40% от коронарната

смъртност засяга хора в трудоспособна възраст. Високата честота е особено тревожна за Украйна и други страни от бившия Съветски съюз, намиращи се в преход и в състояние на недостатъчно финансиране и неадекватни реформи на системите на здравеопазване, за да посрещнат високите нужди от лечението на ССЗ [2].

Следва да се отбележи, че независимо от намалената смъртност, асоциирана със ССЗ, е налице тенденция за значително нарастване на заболяемостта, както се вижда от данните за хоспитализациите в периода 2001-2012, представени на таблица I.3.

Таблица I.1. Разпределение по пол на възрастово-стандартизираната смъртност от сърдечно-съдови заболявания и коронарна сърдечна болест в Европейските страни (на 100 000 души)

Държава	Посл. година	Мъже				Жени			
		ССЗ		КСБ		ССЗ		КСБ	
		Смъртност	Промяна за последните 10 години	Смъртност	Промяна за последните 10 години	Смъртност	Промяна за последните 10 години	Смъртност	Промяна за последните 10 години
Австрия	2011	241,4	-36%	125,5	-29%	161,0	-36%	65,3	-30%
Азербайджан	2007	616,8	-18%	149,3	-72%	488,9	0%	93,2	-70%
Албания	2004	490,7	10%	156,5	56%	354,8	42%	89,6	123%
Беларус	2009	892,7	-5%	642,2	-1%	427,6	-21%	283,6	-16%
Белгия	2010	197,5	-32% ^a	72,9	-39% ^a	129,6	-31%	31,1	-41%
Босна и Херцеговина	2011	474,7	н/п	93,5	н/п	385,4	н/п	54,8	н/п
България	2011	732,4	-14%	145,6	-40%	478,3	-19%	73,5	-49%
Великобритания	2010	205,2	-42% ^a	111,1	-48% ^a	129,0	-40%	49,4	-51%
Германия	2012	229,6	-34%	101,7	-39%	162,4	-31%	51,3	-43%
Гърция	2011	246,7	-32%	89,1	-28%	195,4	-34%	36,9	-34%
Дания	2011	173,5	-46%	67,1	-57%	110,8	-43%	32,6	-59%
Естония	2012	501,0	-33%	255,9	-44%	269,3	-38%	117,9	-51%
Ирландия	2009	237,9	-45%	143,7	-43%	151,4	-4%	69,2	-44%
Исландия	2009	218,6	-31%	117,5	-41%	131,9	-34%	54,6	-44%

Държава	Посл. година	Мъже				Жени			
		2011	2010	2011	2010	2011	2010	2011	2010
Испания	2011	162,0	-30%	62,0	-32%	106,5	-32%	25,7	-35%
Италия	2010	196,4	-33%	76,9	-27%	131,0	-33%	37,6	-28%
Кипър	2011	219,2	н/п	99,3	н/п	161,2	н/п	42,7	н/п
Латвия	2012	654,9	-19%	354,7	-19%	353,4	-24%	174,3	-16%
Литва	2010	667,0	1%	436,2	5%	383,0	-8%	238,8	-1%
Люксембург	2011	204,1	-30%	65,7	-37%	134,4	-35%	32,7	-37%
Македония	2010	626,9	-5%	112,9	-26%	490,6	-5%	56,9	-23%
Малта	2011	288,6	-14%	177,4	-13%	185,6	-25%	91,5	-27%
Молдова	2012	790,3	-22%	527,5	-26%	564,2	-25%	365,4	-29%
Норвегия	2012	179,4	-40%	77,3	-50%	117,2	-34%	39,8	-44%
Полша	2011	415,3	-26%	128,2	-34%	244,8	-29%	59,5	-35%
Португалия	2011	174,7	-44%	49,1	-42%	126,8	-44%	24,2	-44%
Румъния	2010	647,3	-16%	238,3	-16%	453,9	-22%	146,3	-22%
Русия	2010	915,1	-13%	500,9	-7%	516,8	-18%	254,5	-5%
Сан Марино	2005	242,2	-30%	30,9	-46%	155,5	-6%	8,3	-73%
Словакия	2010	551,8	-17%	333,8	-9%	360,2	-18%	209,5	-11%
Словения	2010	269,2	-34%	94,9	-36%	178,0	-29%	40,5	-46%
Сърбия	2012	540,9	-21%	121,7	-24%	423,1	-25%	70,1	-30%
Украйна	2012	873,3	-16%	599,7	-14%	532,6	-18%	356,0	-13%
Унгария	2012	509,4	-20%	270,0	-8%	323,4	-21%	160,6	-6%
Финландия	2011	275,8	-25%	165,5	-30%	146,1	-30%	71,4	-37%
Франция	2010	149,6	-33%	47,3	-37%	86,7	-32%	17,5	-41%
Холандия	2011	170,9	-40%	54,6	-53%	113,4	-35%	24,5	-53%
Хърватия	2012	415,5	-30%	202,8	-4%	283,0	-30%	123,8	2%
Чешка република	2012	403,1	-28%	214,9	-11%	264,0	-30%	126,2	-6%
Швейцария	2010	181,2	-31%	80,4	-38%	115,9	-31%	38,4	-41%
Швеция	2010	227,5	-31%	111,4	-37%	144,9	-27%	54,4	-35%

Таблица I.2. Стандартизирана смъртност в България през 2013 г. по причини (на 100 000 души) (по данни на Националния статистически институт, **2015**).

Причини за смъртта, МКБ - X ревизия, "Европейски съкратен списък" ¹	България		
	общо	мъже	жени
Общо	1 436,2	1 551,0	1 327,5
Клас IX Болести на органите на кръвообращението (I00-I99)	934,8	936,2	933,4

Исхемична болест на сърцето (I20-I25)	174,5	196,4	153,7
Остър инфаркт на миокарда (I21-I22)	68,4	89,0	48,8
Други форми на исхемична болест на сърцето (I20, I23-I25)	106,1	107,4	104,9
Други болести на сърцето (I30-I51)	308,8	312,4	305,4
Мозъчносъдови болести (I60-I69)	281,7	263,5	298,8
Други болести на органите на кръвообращението (I00-I15, I26-I28, I70-I99)	169,8	163,8	175,4

Таблица I.3. Сърдечносъдова заболяемост в Европа – данни за хоспитализации по повод сърдечно съдови заболявания, коронарна сърдечна болест, мозъчно-съдова болест, в периода 2001-2012, стандартизирани на базата на 100 000 души население.

Държава (анализиран период)	ССЗ		КСБ		МСБ	
	2001 ^a	2012 ^a	2001 ^a	2012 ^a	2001 ^a	2012 ^a
Австрия (2001-2009)	3615	3697	923	881	577	565
Албания (2001 - 2011)	520	776	146	247	82	199
Беларус (2001-2012)	4749	6401	2296	3206	912	1258
Белгия (2001-2008)	2347	2173	719	616	393	353
България (2001-2010)	2013	3617	542	1196	468	589
Германия (2001-2009)	3305	3500	1011	890	464	530
Гърция (2001-2007)	2432	2786	829	951	424	449
Дания (2001-2010)	2546	2634	803	720	435	363
Естония (2001-2009)	3245	3327	1094	900	499	714
Израел (2001-2008)	1925	1482	815	501	258	235
Ирландия (2001-2010)	1492	1154	485	352	258	163
Исландия (2001-2009)	1919	1440	763	525	228	179
Испания (2001-2009)	1342	1295	361	289	221	221
Италия (2001-2009)	2572	2120	593	503	494	432
Кипър (2001-2008)	927	672	360	198	149	120
Латвия (2001-2010)	3137	2884	1278	999	669	601
Литва (2001-2010)	3890	4490	1374	1385	698	912
Люксембург (2001-2007)	2364	2172	868	606	184	168
Северна Македония (2001-2007)	1398	1443	573	551	240	261
Молдова (2001-2012)	1311	2532	373	686	247	623
Норвегия (2001-2010)	2366	2368	944	880	321	306
Полша (2003-2009)	2880	2885	2880	811	370	336

Държава (анализиран период)	ССЗ		КСБ		МСБ	
Португалия (2001-2010)	1156	1307	272	299	342	290
Румъния (2001-2010)	2741	2982	809	330	404	575
Руска федерация (2001-2012)	3020	3693	1168	1373	653	858
Словакия (2001-2010)	2569	2689	954	749	473	461
Словения (2001-2009)	1738	1976	381	411	230	232
Сърбия (2001-2012)	1587	2199	423	670	360	439
Унгария (2001-2010)	4039	3678	943	716	845	995
Финландия (2001-2007)	3654	2913	1140	791	661	550
Франция (2001-2009)	2303	2282	512	498	220	228
Холандия (2001-2009)	1369	1694	510	528	185	239
Хърватия (2001-2010)	1692	1847	457	488	394	393
Черна гора (2001-2012)	1539	1732	487	610	185	249
Чешка република (2001-2010)	3430	3086	1107	715	625	547
Швейцария (2001-2009)	1699	1729	518	469	212	222
Швеция (2001-2009)	2556	2334	895	621	474	429

^a за някои страни са представени данни от други периоди, вж. първата колона на таблицата.

Данните за заболяемостта и смъртността от сърдечно-съдовите заболявания в Европа доказват зависимостта между ССЗ и икономическото и социалното развитие на държавите. В развитите държави заболяемостта и смъртността е значително по-ниска, в сравнение с икономически изостаналите държави. Ниското качеството на живот очевидно води до по-висока заболяемост и смъртност. Това насочва към хипотезата, че психосоциалните фактори са сред определящите за развитието на тези заболявания.

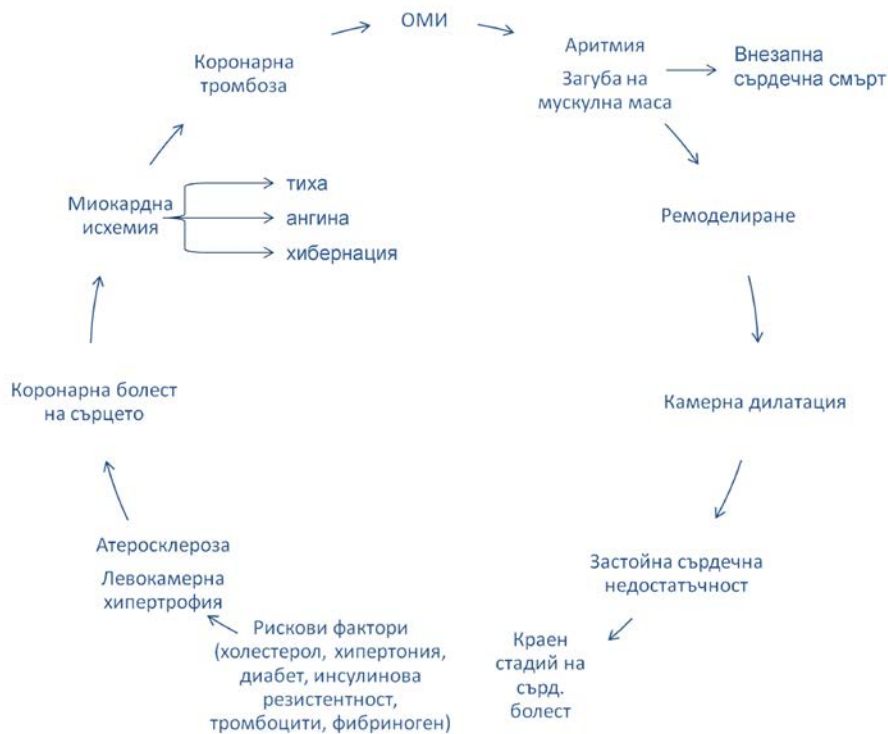
1.1.2. Патофизиология

Проявите на КСБ са до голяма степен обусловени от атеросклероза на коронарните съдове. Понастоящем е добре установено, че това е динамичен процес със рекрутиране на сложни възпалителни механизми, на фона на персистираща дислипидемия, ендотелна дисфункция и др. рискови фактори (РФ). Първичната ендотелна лезия, развиваща се на фона на ендотелна дисфункция създава условия за развитие на хроничен възпалително-дегенеративен процес в съдовата стена. Повишената експресия на адхезионни молекули способства за прикрепване на моноцити към активираните ендотелни клетки, с

последваща миграция в интимата и трансформиране в тъканни макрофаги. Посредством специфични рецептори тези макрофаги поемат оксидативно модифицирани липидни частици (основно LDL) и се превръщат в пенести клетки. Макрофагите и пенестите клетки поддържат възпалителния процес като освобождават хемокини, цитокини, растежни фактори и ангиогенни медиатори [4]. В допълнение Т-лимфоцитите се активират от антигените в атеросклеротичната плака и мигрират в атерома, където продуцират възпалителни цитокини [5]. Руптурите и ерозиите на плаките с последваща тромбоцитна агрегация и формиране на тромби стои в основата на сърдечно съдовите инциденти като остър инфаркт на миокарда (ОМИ) със ST-елевация (STEMI), ОМИ без ST-елевация (NSTEMI), нестабилна стенокардия и внезапна смърт. STEMI е резултат на внезапно пълно запушване на кръвоносен съд от богати на фибрин съсиреци. NSTEMI и нестабилната стенокардия са обусловени от тромбоцитни тромби, които само частично запушват лумена на засегнатите съдове [1, 6].

Тъй като независимо от вариациите в тежестта на симптоматиката, при тези състояния е налице обща патогенеза, което дава основание понастоящем да бъдат обединени в термина остър коронарен синдром (ОКС). Диагностицирането на STEMI/NSTEMI/нестабилна стенокардия става въз основа на клиничните белези, ЕКГ и биохимичните функционални тестове за установяване на миокардна тъканна увреда [1].

В края на 1990-те, във връзка с наблюденията, че КСБ възниква в контекста на добре дефинирани РФ и дискретни патогенетични механизми, се лансира концепцията за ССЗ от рисковия фактор до терминалната сърдечна болест, известна като „сърдечно-съдов континуум“ на Braunwald & Dzau (Фигура 1). Натрупаните в този смисъл данни понастоящем са залегнали в основните препоръки за профилактика, диагностика и лечение на ССЗ.



Фигура. 1. Схематично представяне на концепцията на Braunwald & Dzau за сърдечно съдовия континуум.

1.1.3. Рискови фактори

Установени са над 200 РФ/индикатори за развитие на исхемична болест на сърцето (ИБС). Като фактори се дефинират само тези, при които има доказана етиологична връзка със заболяването. В случаите, при които е налице статистическа асоциация, но без доказана причинно-следствена връзка е по-коректно да се говори за рискови индикатори [1].

Експерименталните и епидемиологичните студии отдавна са позволили клиничното валидиране на много РФ при ИБС. Още в 50-те години на миналия век първите данни от Фрамингамската студия утвърждават хипертонията, хиперхолестеролемията и наднорменото тегло като рискове за атеросклеротични ССЗ [7]. В последствие към списъка на РФ са добавени метаболитния синдром, диабетът, някои фактори свързани с начина на живот и редица психологически и социално-икономически параметри [8]. Така например проучването INTERHEART показва, че наред с дислипидемиите,

тютюнопушенето, хипертонията, диабетът, абдоминалното затлъстяване, психосоциалните фактори и стресът са асоциирани с повишен риск от инфаркт на миокарда, докато консумацията на плодове и зеленчуци, умерената консумация на алкохол и редовната физическа активност редуцират този риск [9-11].

Ролята на психосоциалните фактори и стреса за развитието на атеросклерозата и обусловените от нея ССЗ, по хода на кардио-васкуларния континуум е установена и в много други проучвания [8, 12, 13]. От друга страна субективно оцененото лично щастие и благополучието са с установен протективен ефект, както по отношение развитието на атеросклеротичния процес, така и във връзка с реактивността към остър стрес и възникването на остри кардио-васкуларни инциденти [14-19].

В едно ново проучване, са изследвани връзките между щастието и индивидуалните асоциирани със здравето поведенчески модели, които дефинират риска от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Пилотната студия е проведена с извадка от лица, работещи ниско-квалифицирана физическа работа ($n = 195$). Участниците са подложени на оценка на риска от ССЗ, като използваният методичен инструментариум включва три стандартизирани въпросника (*Authentic Happiness Inventory (AHI)*, въпросник за физическа активност и за хранителни навици), както и демографско проучване. Анализът на получените данни показва асоциация между оценките на скалите за щастие и етническата принадлежност (индийците са най-щастливата етническа група), общия холестерол и LDL холестерола. При това става ясно, че по-ниските нива на общия холестерол и LDL холестерола са асоциирани с по-високи стойности на оценъчните скали за щастие. В продължението на тази студия е проследена конвергентната валидност и повторемостта на крайните точки за оценка на щастието и търсене на корелации с алтернативни методи за количествена оценка на този параметър. Представителна извадка от работещи възрастни ($n = 30$) попълват АНІ въпросника в два последователни дни. На втория ден участниците са оценени и посредством стандартизирана скала за удовлетвореност от живота (SWLS) и скала за положителни и отрицателни въздействия (PANAS). Анализът на изследвания фактор бе извършен върху резултатите от АНІ с допълнителна извадка от работещи възрастни ($n = 222$). Проучването показва силна положителна корелация между АНІ и SWLS ($r = 0,76$, $p < 0.005$) и между АНІ и PANAS положителни ($r = 0,82$, $p < 0.005$),

което показва, че тези оценъчни скали могат да се използват като мярка за определяне на щастието като протективен фактор [20].

Психосоциалните РФ за ИБС включват стреса на работното място и в семейството [21], социално-икономическия статус, отсъствието на емоционална подкрепа и социален патронаж [22-24], ежедневиия стрес [25], поведенческите модели и личностния тип [26], депресията, тревожността и пост-травматичните стресови разстройства [1, 27-30]. Острият емоционален стрес е добре установен като отключващ фактор за исхемични събития, остър коронарен синдром (ОКС) и мозъчни инсулти [2, 31, 32].

Ролята на острите и хронични състояния, асоциирани с емоционален стрес, като фактори при атеросклерозата и ССЗ е обобщена на Таблица I.4 и е детайлно обсъдена в следващите раздели на обзора.

Таблица I.4. Психосоциалните рискови фактори, асоциирани с емоционален стрес като патогенетичен фактор в патогенезата на сърдечно-съдовите заболявания [1].

Стресори	Кардиологични състояния/събития	Рискови фактори
<i>• Психологически разстройства</i>		
Депресия, асоциирани с безнадеждност	Исхемична болест на сърцето Обща смъртност Внезапна смърт	Затлъстяване и наднормено тегло Метаболитен синдром Хипертония Активиране на тромбоцитите Повишени нива на цитокините и CRP
Хронична тревожност	Исхемична болест на сърцето Предсърдно мъждене Обща смъртност	Хипертония Нарушена сърдечно-съдова вариабилност

Стресори	Кардиологични състояния/събития	Рискови фактори
Внезапна смърт		
Резидуални ефекти от психологическа травма (например пост-травматично стресово разстройство, малтретиране, смърт на брачен партньор и др.)	Исхемична болест на сърцето Сърдечна смърт Обща смъртност	Хипертония Сърдечна честота в покой и денонощните и вариации
<i>• Личностни типове</i>		
Личностен тип А и D Гневен или враждебен темперамент	Исхемична болест на сърцето Сърдечно-съдова смърт	Повишена сърдечно-съдова реактивност към емоционален стрес Дислипидемия Метаболитен синдром Диабет Хипертония Ендотелна дисфункция Абнормна тромбоцитна агрегация Нарушена фибринолиза
<i>• Други стресори и нарушения</i>		
Емоционални пристъпи (остри пароксизми на страх, стряскане, мъка, или гняв)	„Зашеметяване“ на миокарда Остри камерни аритмии и внезапна смърт Исхемична болест на сърцето	Миокардна исхемия Повишено кръвно налягане Хемостатични аномалии Нарушена сърдечно-съдова вариабилност
Нисък икономически статус, стрес	Обща и сърдечно-съдова смъртност	Нарушено възстановяване на сърдечната честота след

Стресори	Кардиологични състояния/събития	Рискови фактори
на работното място, психично напрежение, връзка с грижа за болен близък	Ишемична болест на сърцето	на физическо натоварване Нарушен физически капацитет Хипертония Развитие на диабет Хиперкоагулопатии и нарушена фибринолиза
Нарушения на съня	Обща смъртност	Повишена сърдечна честота в покой Повишено кръвно налягане Затлъстяване Инсулинова резистентност Нарушена сърдечно-съдова вариабилност Повишени маркери за възпаление и хемостаза

1.2. Емоционален стрес и сърдечно-съдова патология

1.2.1. Невробиология на стреса

Връзката между сърдечната функция, ССЗ и емоционалния стрес е известна от древността. Независимо от това, че емоционалните и другите източници на стрес (напр. сепсис, травма) активират едни и същи невроендокринни системи и респективно клетъчни и молекулни сигнални пътища, при физическите стресори са налице и редица други патофизиологични изменения (възпаление, кръвозагуба, хемостатични аномалии), които допълнително повлияват сърдечно съдовата система [1, 8]. В този смисъл представлява интерес проследяването на кардиоваскуларните ефекти присъщи на емоционалния стрес, при отсъствие на подлежащи съпътстващи заболявания.

Алостазата се дефинира като механизъм по който организмите поддържат своята хомеостаза в условията на екзогенни или ендогенни стресори. Последните представляват физични, химични или психосоциални стимули, които се възприемат, идентифицират и интерпретират от ЦНС като заплашващи хомеостазата [8]. Алостатичните механизми са стереотипни и включват активиране на ендокринната система, вегетативната нервна система (ВНС), ренин-ангиотензин алдостероновата каскада, сърдечно-съдовата система и повлияване на имунния отговор и като цяло имат адаптационна и защитна роля спрямо ендогенни или екзогенни източници на стрес [33]. Някои индивиди, обаче, във връзка с генетична предиспозиция и коморбидности, се характеризират с абнормна реактивност в условия на стрес [34-36]. Нещо повече, ако нормалните стресови отговори се наблюдават често, имат нарушена регулация по принципа на отрицателната обратна връзка, или ако индивидът не се адаптира към персистиращи стереотипни стресори, настъпват абнормни адаптационни изменения с повлияване на метаболизма и на ефекторните системи, активирани от стрес [1, 33]. Подобна експозиция на стресори с хронично активиране на съответните ефекторни системи се означава като алостатично натоварване [8].

Физиологичните отговори, асоциирани със стрес при бозайниците и човека, се отключват от импулси, генерирани в префронталната кора и други висши корови центрове, които посредством лимбичната система активират хипокампуса, амигдалоидното ядро и др. ефекторни системи, локализирани в хипоталамуса и мозъчния ствол [1, 8, 37-40]. Това, на свой ред, отключва няколко прецизно-регулирани и сложни биологични отговори, които зависят от типа на стресора, както и от това дали увреждащият стимул е краткотраен или хронично персистиращ [12, 34, 41].

На практика мозъчните центрове, ангажирани в стрес-реакциите, активират различни, взаимодействащи си ефекторни системи. Така екзогенните стресови стимули могат да инициират различен по тип и интензитет отговор [8]. Нещо повече, при физически стресови сигнали има изразена емоционална компонента, при което както амигдалоидното ядро, така и хипокампуса са ангажирани в първичния стресов отговор [1]. По отношение на хроничния стрес е важно да се отбележи, че ефектите му зависят от периода на индивидуалното развитие, в който възникват [12, 42, 43]. Така през детството, все още не напълно зрелият хипокампус е свръхчувствителен към стресови стимули, докато при подрастващите такава таргетна зона е фронталната кора и т.н [8].

В стресовите реакции са въввлечени множество медиатори като например невротрансмитери, пептиди, хормони, автакоиди и цитокини [4, 44-46]. Стресът е асоцииран с невроендокринна дисрегулация като основната ефекторна система на стресовата реакция е хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната (ХХН) ос с повишена продукция на кортизол. Симпатиковият дял на ВНС е другата важна ефекторна система, която медира физиологичните и в частност сърдечно-съдовите ефекти, в отговор на стрес [8]. Адреналната медула реагира със секреция на катехоламини (основно адреналин) в системното кръвообращение, докато пост-ганглийните симпатикови нервни окончания в съдовете отделят предимно норадреналин [8]. Симпатиковата стимулация е асоциирана не само с повлияване на хемодинамиката, в резултат на кардиотоничните и пресорните ефекти на катехоламините, но и с изразена модулация на метаболизма, имунния отговор и възпалението [4, 47, 48].

1.2.2. Ефекторни системи и медиатори на стреса

Невро-ендокринната активация медира редица от увреждащите ефекти на стреса, които се проявяват на нивото на хемодинамичната регулация, метаболизма, коагулацията, имунната система, както и по отношение на самата ЦНС (като депресия и тревожност). Защитните реакции, активирани от стреса са агресивни по интензитет и ограничени по продължителност, в зависимост от начина по който ЦНС интерпретира стресовия стимул. Спомените за преживян в миналото стрес придават нюанси към оценката на настоящите стресови ситуации и имат важно значение за генерирането на съответния физиологичен отговор [42, 43]. Стресовите реакции (емоционални, поведенчески или когнитивни) като цяло са адаптивни, защитни по характер и целят постигане на баланс и поддържане на алостазата [8]. При продължителен или краткотраен, но интензивен стрес, обаче, системата излиза от равновесие и генерира патологични отговори, в т.ч. соматични или ментални заболявания (тревожност и депресия, артериална хипертония, метаболитни нарушения, имунологични разстройства) [49-52].

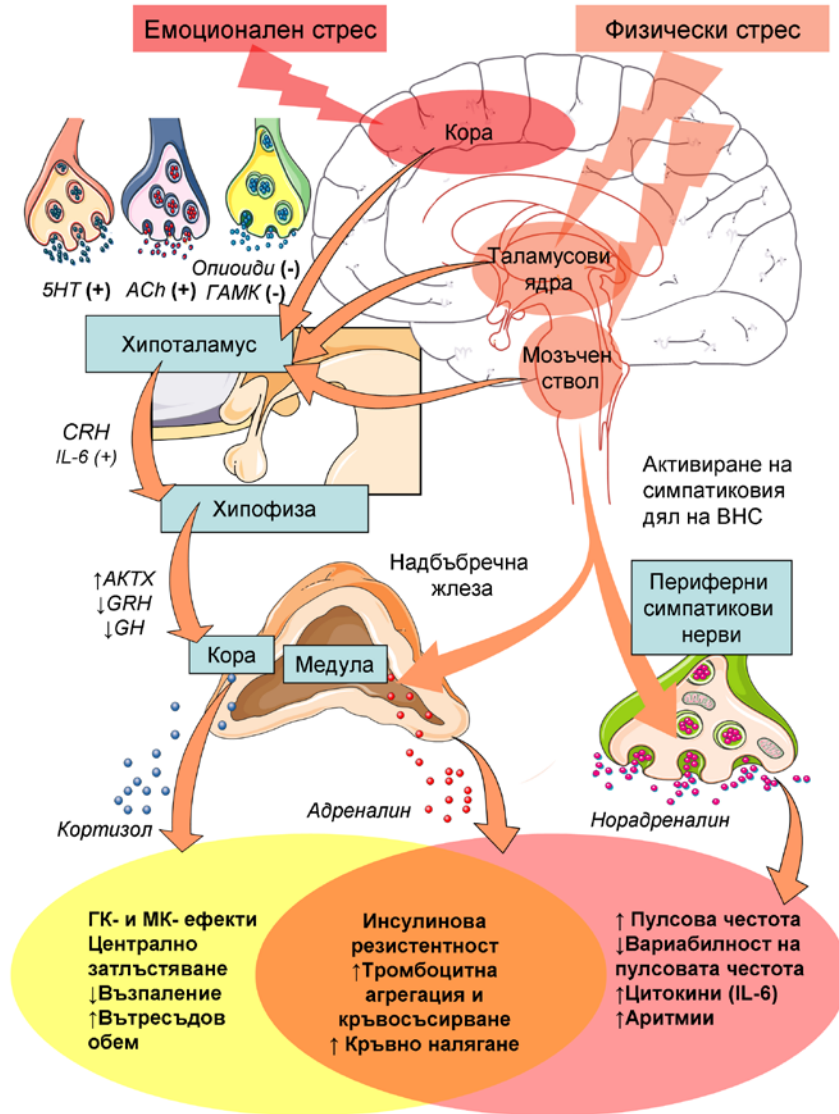
1.2.2.1. Активиране на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната (ХХН) ос и продукция на кортизол

Инициращите процеси на стресовия отговор са асоциирани с отделяне на невромедиатори като норадреналин, серотонин и ацетилхолин, които активират продукцията на кортикотропин-освобождаващ фактор (CRF) от клетки, локализирани в перивентрикулното ядро на хипоталамуса [4]. Техните ефекти се антагонизират от опиоидите и гама-аминомаслената киселина (ГАМК). Отделеният CRF постъпва в порталната венозна система на хипоталамуса и стимулира продукцията на проопиомеланокортин (POMC) в аденохипофизата. POMC е прекурсорен протеин, от който в последствие се отделят адренотрикопелен хормон (АКТХ) и α -меланоцит-стимулиращ хормон (α -MSH) [53]. CRF, наред с това, стимулира адренергичните неврони в *locus coeruleus* на мозъчния ствол да отделят норадреналин в нервните окончания на техни проекции, разпределени в различни структури на ЦНС. Стресовите стимули са свързани, също така, с активиране на парвоцелуларните неврони и отделяне на аргинин-вазопресин, който действа синергистично с CRF по отношение секрецията на АКТХ и може да се разглежда като един от хормоните на стрес [4, 37].

АКТХ действа на нивото на *zona reticularis* и *z. fasciculare* в кората на надбъбречните жлези и стимулира синтеза и секрецията на глюкокортикоиди (ГК), които наред с катехоламините, отделени в отговор на симпатиковата стимулация, се явяват основните стрес-хормони [8, 54]. ГК потискат ХХН ос, по механизма на отрицателната обратна връзка, посредством активиране на глюкокортикоидни рецептори, локализирани в хипоталамуса, хипофизата и медиалния префронтален кортекс, което води до потискане секрецията на CRF и на отделянето на АКТХ [54]. Хроничният стрес, обаче, е асоцииран с увреждане и дисфункция на хипокампуса, под действие на персистиращо високите нива на глюкокортикоидите и повишеното отделяне на възбудния невротоксичен медиатор глутамат. Тъй като хипокампусът има важно значение за регулацията на отделянето на глюкокортикоиди под действие на механизмите на отрицателна обратна връзка, при излагане на хронични стресори е налице значимо и трайно повишаване на нивата на кортизол, особено при пациенти в напреднала възраст [4].

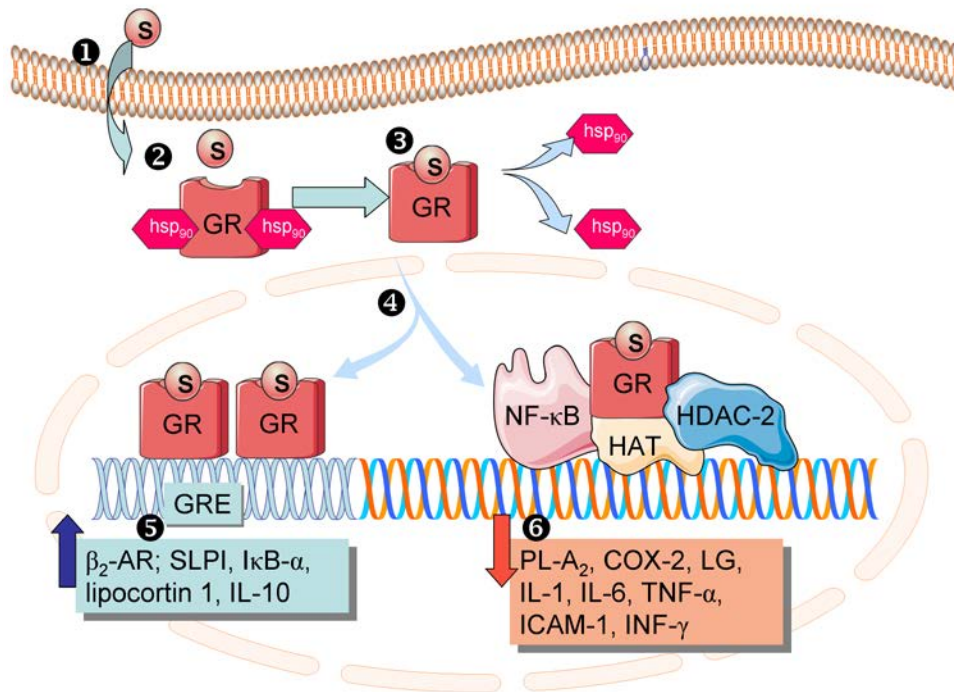
Отделеният в резултат на стресова стимулация кортизол е един от основните стрес-хормони, като промените в нивата му в отговор на стресори се разглеждат като основен биохимичен параметър за количествена оценка на индивидуалната реактивност [25, 50-52, 55-58]. Кортизолът има изразени метаболитни, имуномодулиращи и противовъзпалителни

ефекти [54]. Той, също така, инхибира ефектите на инсулина, като индуцира инсулинова резистентност и способства за хипергликемия [53, 54].



Фигура 1. Схематично представяне на стереотипните отговори към стрес с активиране на хипоталамо-хипофазарно-надбъбречната ос и симпатиковия дял на ВНС[8].

Кортизолът индуцира катаболизъм на протеините и остра липолиза в мастната тъкан. Така плазмените нива на липидите (в т.ч. холестерол, LDL, HDL, триглицеридите и свободните мастни киселини) се повишават бързо, в отговор на стресови стимули [1].



Фигура 2. Схематично представяне на клетъчните ефекти на глюкокортикоидите [55-57]. Кортикостероидите (S) навлизат вътреклетъчно (1), свързват се с глюкокортикоидния рецептор (GR) в цитозола (2), което води до дисоцииране на протеините на термичния шок (hsp) (3) и позволява транслокацията на комплекса в ядрото (4). Стероид-рецепторният комплекс активира или потиска експресията на редица прицелни гени, които съдържат глюкокортикоид-чувствителни елементи (GREs) в промоторите си. Посредством трансактивиране (5), свързването на хомодимер от активирани стероидни рецептори с GRE в промоторния регион на стероид-чувствителните гени води до транскрипция на гените кодиращи β_2 -адренергичните рецептори и противовъзпалителни медиатори като анексин-1 (липокортин-1), секреторния левкопротеазен инхибитор (SLPI), интерлевкин-10 (IL-10), инхибитора на ядрения фактор- κ B (I κ B α) и др. Посредством транс-инхибиране (6), комплексът стероид-рецептор взаимодейства с големи ко-активаторни молекули с хистон-ацетилтрансферазна (HAT) активност, които се активират от провъзпалителни транскрипционни фактори (напр. NF- κ B), като по този начин се потиска експресията на гени асоциирани с възпалението. GR също активират хистондеацетилазата (HDAC2), което води до супресия на активираните про-възпалителни гени.

Хипергликемията и мобилизирането на мастните депа и аминокиселините ги прави налични като източници на енергия за тъканите. Ако обаче не е налице нужда от допълнителна енергия, настъпва акумулиране на мастните киселини под формата на триглицериди, което се манифестира като висцерално затлъстяване [54]. Редица данни сочат, че висцералната адипоза е обусловена от централна дисрегулация на активността на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос, съчетана с изменения в периферния метаболизъм на глюкокортикоидите [1].

Ефектите на кортизола са медиирани от взаимодействия с цитозолни рецептори, в т.ч. минералкортикоидните рецептори (MR) и глюкокортикоидните рецептори (GR), които са експресирани на практика във всички тъкани, с отношение към стресовите физиологични отговори [54]. MR се окупира от кортизола при отсъствие на алостатично натоварване, докато в условията на остър или персистиращ стрес се повишава свързването с GR и тяхното активиране. MR имат отношение към задръжката на вода и натрий, регулацията на кръвното налягане, регулацията на циркадните ритми и невроналната пластичност [1]. GR са транскрипционни фактори, които регулират генната експресия на редица таргетни гени, посредством процеси на транс-активация или транс-инхибиране [54] (Фигура 2). Нещо повече, GR имат отношение към регулацията на ХХН ос и респективно инхибирането на острите ефекти на стрес върху надбъбречната жлеза. Така, на практика увреждащите ефекти на кортизола настъпват по-скоро в условия на хроничен стрес, при което персистиращите високи нива на глюкокортикоидите са асоциирани с намалена чувствителност на GR и потискане на горепосочената регулация по принципа на отрицателната обратна връзка [8, 38, 53].

1.2.2.2. Активиране на симпатиковия дял на ВНС и ефекти на катехоламините

Амигдалоидното ядро е основният мозъчен център свързан с емоциите и страха и респективно с активирането на стереотипните реакции към емоционален стрес [40]. Така периферните сензорни стимули се предават или директно към амигдалата или посредством таламуса като релейна система към релевантните зони на кората, където се интерпретират [1]. От амигдалоидното ядро стрес-отговорите се предават през хипоталамуса и мозъчния ствол и бързо активират симпатиковия дял на ВНС. Това води

до освобождаване на адреналин и норадреналин от медулата на надбъбречните жлези, като последният достига циркулацията и след отделяне на нивото на симпатиковите нервни окончания в кръвоносните съдове [1, 8, 58]. Секретираните като хормони катехоламини имат 5-10 пъти по-продължително действие в сравнение с норадреналина, освободен от адренергичните нервни окончания [8]. Катехоламините имат частично припокриващи се функции, но следва да се отбележи, че норадреналинът медира основно пресорните ефекти на симпатикуса (α_1 -рецепторен ефект), докато адреналинът има както мощен вазоконстрикторен, така и инотропен ефект, тъй като има изразен афинитет и към β_1 рецепторите [47].

Адреналинът е до 10 пъти по-мощен по отношение както на хемодинамичните ефекти, които отключва, така и на метаболитните отговори, свързани със стрес [47, 48, 53]. Той значително повишава интензитета на метаболизма като отключва липолиза с повишени нива на свободните мастни киселини, на глюкозата (за сметка на чернодробна глюконеогенеза и гликогенолиза), както и на серумния холестерол, поради потискане на катаболизма му [8, 47, 48]. Друг важен метаболитен ефект, способстващ за хипергликемичния отговор, е потискането на секрецията на инсулин, което се медира от активиране на α -рецепторите [1]. Хемодинамичните ефекти включват съдов спазъм в спланхиковите кръвоносни съдове и повишен сърдечен дебит, поради повишаване на ударния обем и сърдечната честота. Активирането на β_2 рецепторите в гладкомускулните клетки води до дилатация на бронхите, вазодилатация на коронарните артерии и на съдовете в скелетната мускулатура [1, 47]. Норадреналинът повишава периферното съдово съпротивление поради спазъм на нивото на артериолите, с преразпределение на кръвния ток от кожата и висцералните съдови басейни към напречно-набраздените мускули [47, 48]. Катехоламините имат и изразени модулиращи ефекти по отношение на възпалението, специфичния и неспецифичния имунитет [4, 45, 59], които са дискутирани детайлно в раздел 1.4.2.

1.2.1.3. Други ефекторни системи и медиатори, активирани от стрес

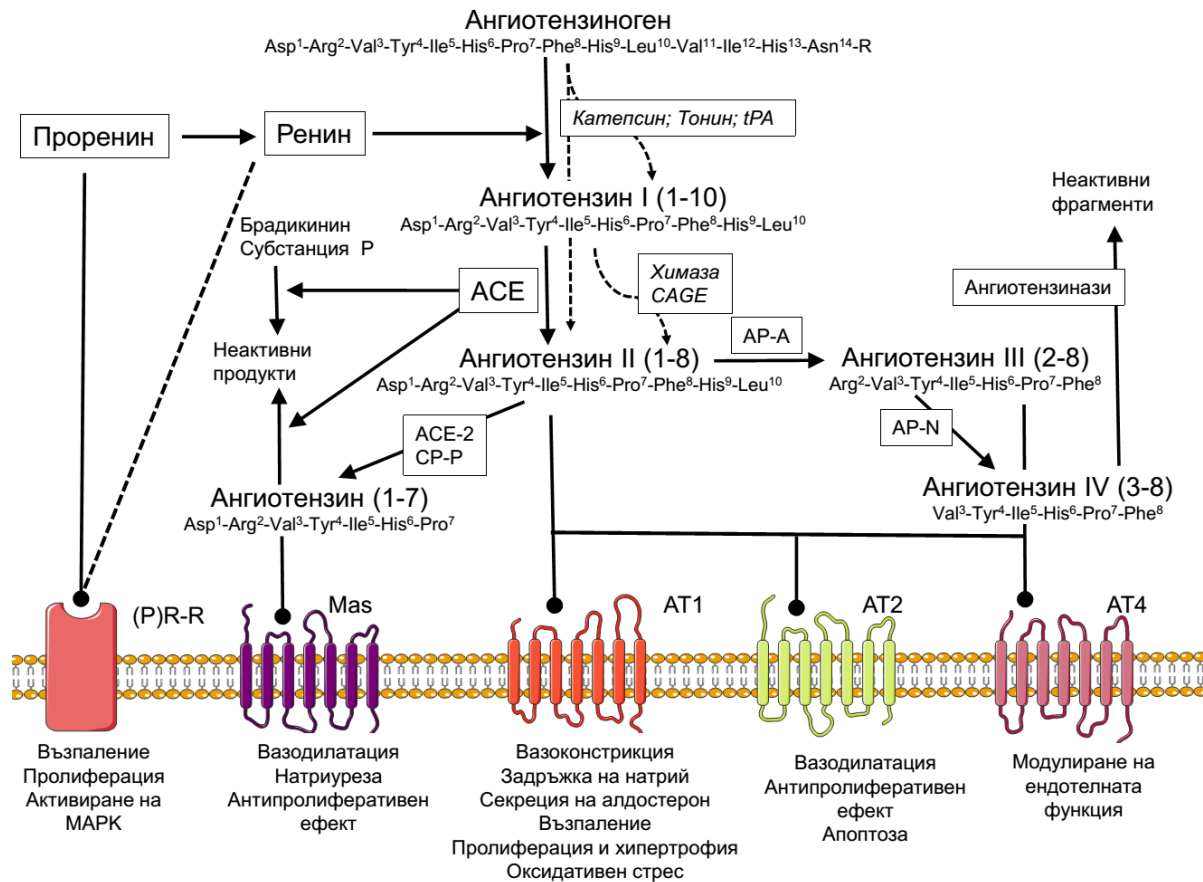
Редица експериментални и клинични студии недвусмислено показват, че емоционалният стрес е асоцииран с абнормно активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

(РААС) и така тя може да се разглежда като важна ефекторна ос на стреса, която има фундаментално значение за кардиоваскуларните му ефекти [60-62].

РААС играе ключова роля в хомеостатичния контрол на артериалното налягане, тъканната перфузия и екстрацелуларния обем [63-65]. Тя е комплексна, каскадно активирана система от пептидази, протеини и пептиди, които участват в регулацията на артериалното налягане, водния и електролитния баланс. Има ключова роля в сърдечно-съдовата патология, като при редица сърдечно съдови и бъбречни заболявания е налице абнормна активност и дерегулация на РААС [66, 67]. Тази система функционира като необичайна ендокринна ос (Фигура 3), при която ангиотензин II (Ang II) е главният ефекторен хормон, водещ до вазоконстрикция и стимулиране на алдостеронова продукция чрез Ang II-рецепторния субтип AT₁ [65, 68]. Регулацията на РААС се осъществява, на първо място, в бъбрека и осигурява бърз и ефективен механизъм за остри промени в АН и водния и електролитния баланс [69]. Намалението на реналното перфузионно налягане, повишаването на бъбречната бета-адренергична стимулация и натриевата деплеция са главните стимули за освобождаване на ренин от бъбрека [64, 70]. Ренинът инициира формирането на ефекторните хормони на РААС; той катализира конверсията на ангиотензиноген до Ang I [69]. Наред с това Ang I може също да бъде генериран от неренинови ензими, като тонин и катепсин [71]. Ang I се конвертира до Ang II, главно чрез ангиотензин-конвертирация ензим (АСЕ), което води до повишаване на нивата на Ang II [64]. В бъбрека Ang II играе важна роля в бъбречната авторегулация, главно в условията на намалена бъбречна перфузия. Той предизвиква констрикция на еферентните артериоли, която възстановява интрагломерулното налягане и скоростта на гломерулната филтрация. АСЕ не е единственият ензим, способен на конверсия на Ang I в Ang II; трипсинът, катепсинът и сърдечните химази също могат да осъществят тази функция. При това е важно да се отбележи, че Ang II може да се образува паракринно и автокринно като тъканен хормон, при което има важно значение за атеросклеротичния процес, ендотелната дисфункция и тъканното ремоделиране при артериална хипертония, ЗСН и др. [64, 72].

Стрес-хормонът алдостерон също така е интегрален ефекторен компонент на РААС. Наред с добре известните му ефекти по отношение на водно-солевата хомеостаза понастоящем е добре известно, че той също може да се отделя като автакоид, при което

тъканните му ефекти са асоциирани с ендотелна дисфункция и морфологични изменения на таргетни органи [64, 67, 71].



Фигура 3. Схематично представяне на ренин-ангиотензин-алдостероновата ензимно-ендокринна каскада [70]. Представени са класическия път за образуване на Ang-II, алтернативните биохимични пътища за генерирането му, както и другите продукти на катаболизма на ангиотензиногена. Съкр.: ACE-ангиотензин конвертиращ ензим; AT1-4 – ангиотензинови рецептори; AP-A - аминокептидаза A; AP-N – аминокептидаза N; CAGE- химостатин-чувствителен Ang II-генериращ ензим; CP-P – карбоксипептидаза P; MAPK-митоген-активирани протеинкинази; (P)R-R – (про)ренинов рецептор.

Компоненти и ефекти на РААС

РААС хормоналната каскада се иницира с биосинтеза на ренин в юкстагломерулните клетки. Ренинът е аспартил-протеаза, която специфично катализира

хидролитичното отцепване на декапептида Ang I от неговия прекурсор ангиотензиноген. Той се формира като неактивен предхормон наречен проренин в юктагломерулния апарат (ЮГА). Активира се чрез протеолитично отцепване на пептиден фрагмент от N-терминала на проренина в бъбрека. В последните години бе установено, че проренинът се свързва със специфични рецептори ((P)RR), при което конформацията му се променя и придобива каталитичната активност на ренина по отношение на ангиотензиногена [64, 71].

Активният ренин представлява гликопротеин съдържащ 340 аминокиселинни остатъка. Бъбречните депа на ренин са локализирани в ЮГА, от където той се освобождава под действие на различни тригери: 1) понижаване на АН, след активиране на барорецептори в ЮГА поради понижено интерстициално налягане в бъбрека при повишена активност на СНС; 2) след стимулиране на клетките на macula densa вследствие на понижена доставка на NaCl в дисталния тубул; 3) симпатикова стимулация, посредством активиране на бета-1 адренергичните рецептори в ЮГА [64, 71]. При свързването на ангиотензиноген с ренин се образува ангиотензин I (Ang I). Нивото на циркулиращия ренин се мониторира чрез определяне на ПРА (плазмена ренинова активност). Тя се смята за независим РФ фактор за развитието на миокарден инфаркт По механизма на отрицателната обратна връзка Ang II потиска отделянето на ренин [70].

Подобно на своя прекурсор и ренинът се свързва с (P)RR рецепторите. Така проренинът и ренинът могат да действат като медиатори, активиращи провъзпалителни и пролиферативни сигнални каскади, с отношение към патогенезата на артериалната хипертония и тъканното ремоделиране на таргетните органи [73, 74] (Фигура 3).

Под действие на протеолитичната активност на ренина от ангиотензиногена се отделя един междинен декапептид с последващо формиране на неактивния ангиотензин I. Това е скорост-лимитиращият етап на РААС каскадата [70]. Циркулиращият ангиотензиноген се продуцира основно в черния дроб, въпреки че иРНК за този прекурсор са експресирани в редица тъкани като бъбреците, мозъка, сърцето, съдовете, надбъбречните жлези, плацентата и мастната тъкан [70, 71]. Човешкият ангиотензиноген е гликопротеин с молекулна маса 57000. Нивата на ангиотензиноген са важен фактор детерминиращ скоростта на образуване на ангиотензин [64]. Продукцията на ангиотензиноген се повишава под действие на кортикостероиди, естрогени, тироидни хормони и Ang II. Нивата му са повишени по време на бременност и при жени, приемащи

естроген-съдържащи орални контрацептиви. Счита се, че повишените нива на ангиотензиноген имат значение за патогенезата на артериалната хипертония, която се наблюдава при някои от тези пациентки [70].

Въпреки, че Ang I съдържа пептидната секвенция, която обуславя активността на основните ефектори на РААС, самият той няма биологични ефекти. Трансформирането му в Ang II се катализира от ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), но също така и от сериновите протеази химаза и катепсин G [70]. Освен това Ang I е субстрат на различни плазмени и тъканни аминопептидази, които го трансформират в [дез-Asp1]ангиотензин I. Последният е субстрат на АСЕ, която го конвертира в [дез-Asp1]ангиотензин II (обикновено означаван като ангиотензин III) [64, 70] (Фигура 3).

Ангиотензин-конвертиращият ензим (АСЕ, пептидилдипептидаза, кининаза II) представлява цинкова дипептидилкарбоксиредуктаза, която съдържа два каталитично-активни центъра и отцепва дипептидни фрагменти от карбоксилния терминал на различни пептидни субстрати [64-66, 69, 70]. Най-важните ѝ функции са конвертирането на неактивния Ang I в Ang II, от една страна, както и инактивирането на брадикинина, от друга. Освен това субстрати на АСЕ са енкефалините и субстанция P, но физиологичната значимост на тези функции е ненапълно изяснена [64]. АСЕ е експресиран широко в тъканите, като в повечето органи ензимът е локализиран по луминалната повърхност на съдовите ендотелни клетки и така е в контакт с циркулацията [70].

Ангиотензин-конвертиращият ензим-2 (АСЕ2) е хомолог на АСЕ, който е експресиран в ендотела на сърцето, бъбреците и тестисите. Тя съдържа единствен активен център и конвертира Ang II в Ang (1-7) и Ang (2-9) [64, 70]. Ангиотензин 1-7 е биологично активен и активира специфични рецептори (Mas AT1-7), което води до вазодилатация, повишаване на гломерулната филтрация (GFR), инхибиране на Na⁺/K⁺-АТФаза и понижаване на плътността на AT₁-рецепторите в таргетните тъкани [75]. Интересно е да се отбележи, че ангиотензин 1-7-Mas-рецепторната сигнална каскада, във връзка с физиологичните ефекти, които медира, има протективен ефект по отношение на някои абнормни кардиоваскуларни отговори, отключени от стрес [40]. Ангиотензин-конвертиращият ензим-2 не се инхибира от АСЕ-инхибиторите. Нещо повече, на фона на лечение с АСЕ-инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ) неговите нива и тези на Ang (1-7) се повишават [71]. Ангиотензин I и Ang II, от своя страна се

катаболизират от различни аминопептидази, карбоксипептидази и ендопроотеази. Пептидните фрагменти, получени в резултат на техния катаболизъм имат различна и понякога противоположна активност спрямо тази на Ang II [64].

Ангиотензин II като пресорен, митогенен и проинфламаторен медиатор

Ang II е хормон, притежаващ изразени ефекти върху съдовата гладка мускулатура, адреналната кора, бъбреците, сърцето, които са медиранни от взаимодействия със специфични ангиотензинови рецептори (виж по-долу). Той е основният ефектор на РААС и медира до голяма степен ефектите и в регулацията на водно-електролитния баланс и артериалното налягане, както и патогенетичните механизми, асоциирани с абнормната и активност [63, 64, 67, 76]. Ефектите на Ang II са обобщени на таблица 5.

Таблица 5. Ефекти на Ang II по органи и системи [71, 77].

Съдове	Вазоконстрикция Стимулиране на освобождаването на норадреналин, алдостерон, вазопресин и ендотелин-1
Сърце	Инотропен и хронотропен ефект Коронарна вазоконстрикция
Надбъбречна жлеза	Освобождаване на алдостерон и адреналин
Мозък	Освобождаване на вазопресин Освобождаване на субстанция P, LHRH, АСТН
Бъбрек	Вазоконстрикция (еферентна > аферентна артериола) Контрахиране на мезангиалните клетки Повишена реабсорбция на натрий в проксималния тубул Повишена екскреция на калий в дисталния нефрон Намалено освобождаване на ренин
Тромбоцити	Стимулиране на тромбоцитната адхезия и агрегация
Ендотелни клетки	Инактивиране на азотния оксид Експресия на ендотелния рецептор за ox LDL (LOX-1)
Симпатиков тонус	Потенциране на периферната норадренергична невромедиация Освобождаване на катехоламини от надбъбречната медула

Фибринолиза	Повишена експресия на PAI-1 и 2
Възпаление	Активиране, хемотаксис и миграция на макрофагите Повишена експресия на адхезионни молекули (VCAM-I, ICAM-I, Р-селектин) Хемотаксисни протеини (MCP-1) и цитокини (IL-6)
Трофични ефекти	Хипертрофия на кардиомиоцитите Стимулиране на гладкомускулната миграция, пролиферация и хипертрофия Активиране на клетъчни сигнални каскади - протоонкогените (fos, myc, jun) и MAPKs (ERKs и JNK) Стимулиране на растежните фактори (PDGF, Bfgf, IGF-1, TGF β 1 и TGF β 2) Повишен синтез на екстрацелуларни матриксни протеини (фибронектин, колаген тип I и III, ламинин β 1 и β 2) и на матриксни металопроотеинази (MMP)
Атеросклероза	Стимулиране на NADH/NADPH-оксидазната активност, производството на супероксиден анион и повишение на липидната пероксидация

Артериално налягане

Ангиотензин-II има изразена пресорна активност – на моларна основа вазоконстриктивният му ефект е приблизително 40 пъти по-мошен от този на норадреналина [64, 70, 71]. До голяма степен пресорният ефект, индуциран от Ang-II е медиран от вазоконстрикция на резистивните съдове [64]. Наред с това обаче, той взаимодейства с ВНС като стимулира автономните ганглии, повишава освобождаването на катехоламини от медулата на надбъбречните жлези и стимулира симпатиковата активност на нивото на адренергичните нервни окончания. Последният ефект е медиран както от стимулиране на освобождаването на норадреналин, така и от потискане на обратното му поемане от пресинаптичната мембрана [64]. Ang-II има и директен

кардиоинотропен ефект, но той е с по-малко значение за биологичната му активност [64, 70].

На нивото на *zona glomerulosa* Ang-II директно стимулира синтеза и освобождаването на алдостерон. При по-високи концентрации стимулира също така и синтеза на глюкокортикоиди. Ang-II повишава реабсорбцията на Na⁺ в проксималните тубули, индуцира бъбречна вазоконстрикция и потиска отделянето на ренин [64].

Ангиотензин II повлиява централната регулация на кръвното налягане, освен това оказва директен дипсогенен ефект и повишава освобождаването на вазопресин и адренокортикотропен хормон, които сами по себе си са ключови компоненти на стресовата неврохуморална ефекторна ос [77].

Ang II има митогенен ефект по отношение на кардиомиоцитите и съдовите миоцити и допринася за процесите на хипертрофия и ремоделиране в съдовете и сърцето, които са асоциирани с абнормната активност на РААС [71]. Така при пациентите с АХ локалната продукция на Ang II в съдовете, сърцето, надбъбрека и мозъка, под действието на АСЕ и тъканите серинови протеази химаза и катепсин G, допринася за ремоделирането на резистивните съдове и развитието на морфологични изменения в прицелните органи, като левокамерна хипертрофия, сърдечна недостатъчност, прогресия на съдовото възпаление и атеросклерозата, миокарден инфаркт, исхемичен мозъчен инсулт и хронична бъбречна недостатъчност [65, 69, 76]. Тъканното ремоделиране е свързано с комплексното интервениране на Ang-II на нивото на сигналната трансдукция в прицелните клетки. Митогенните ефекти са медиирани от рекрутиране на различни сигнални каскади като рецепторни и нерелепторни тирозинкинази (Janus-тирозин киназа, MAPK) и повишената транскрипция на специфични таргетни гени[78].

Алдостеронът е основният минералкортикоиден хормон, който се продуцира в *zona glomerulosa* на надбъбрека. Основните стимули на алдостероновия синтез и секреция са K⁺ йони, Ang II и адренокортикотропният хормон (АСТН) и наред с глюкокортикоидите и катехоламините е основен медиатор на физиологичните ефекти на менталния стрес [62, 79]. Алдостеронът е основен физиологичен регулатор на водно-солевата обмяна. Реализира биологичната си активност посредством геномни и негеномни ефекти. Геномният му ефект е медиран от взаимодействие с втреклетъчните минералкортикоидни рецептори, които след свързването на алдостерона действат като

транскрипционни фактори, повлияващи отделянето на K^+ и реабсорбцията на Na^+ в бъбрека [70].

Геномните ефекти на нивото на главните клетки в дисталните тубули включват: активиране на мембранните Na^+ каналчета; транслокация на Na^+ каналчета от цитозола към мембраната; *de novo* синтез на Na^+ каналчета; активиране на мембранната Na^+/K^+ помпа; транслокация на Na^+/K^+ помпи от цитозола към мембраната; *de novo* синтез на Na^+/K^+ помпи; промени в пермеабилитета на плътните междуклетъчни контакти; повишена митохондриална продукция на АТФ [64].

Негеномните ефекти се реализират бързо и са опосредствени от взаимодействие с мембранни рецептори, експресирани в сърцето, съдовете, бъбрека, черния дроб и β -клетките на панкреаса. Свързването с мембранните рецептори мобилизира вътреклетъчни вторични медиатори като Ca^{2+} йони, цАМФ, протеинкиназа С; активира се рецептора за епидермалния растежен фактор (EGFR) с последващо рекрутиране на MAPK (JNK, ERK). Чрез геномните и негеномните ефекти алдостерон комплексно интервенира в регулацията на окислително-редукционните процеси в клетката, вътреклетъчният катионен състав, клетъчният обем, клетъчната сигнализация и ендотел-зависимата вазодилатация [71].

Вътреклетъчният минералкортикоиден рецептор свързва както алдостерона, така и 11β – хидроксиглюкокортикоиди, чиито нива обикновено са значително по-високи от тези на минералкортикоидите [64, 70, 71]. С оглед осигуряване на селективно свързване на рецепторите с алдостерона в съответните минералкортикоид-чувствителни тъкани е експесиран ензимът 11β -ОН-стероид-дехидрогеназа II, който инактивира глюкокортикоидите и възпрепятства конкурентните взаимодействия между двата типа хормони на нивото на минералкортикоидния рецептор (MR). Така в дисталния нефрон на бъбрека, където експресията на този ензим е висока, се предотвратява стимулирането на минералкортикоидния рецептор от глюкокортикоидите. Нивото на 11β -ОН-стероид-дехидрогеназата II в сърцето, скелетната мускулатура, черния дроб и мастната тъкан е пониско и поради това в тези органи се осъществява стимулиране на MR не само от алдостерона, но и от циркулиращите глюкокортикоиди, което води до интраваскуларна, периваскуларна и интерстициална фиброза. На свой ред тези ефекти са свързани с развитие на ендотелна дисфункция, съдово и периваскуларно възпаление, индуциране на оксидативния стрес и в крайна сметка до ремоделиране на прицелните органи [64, 67, 68].

В допълнение към АКТХ и катехоламините, компонентите на РААС други важни стрес-хормони са соматотропин и глюкагон [4]. Физиологичните ефекти на стреса са медиирани и от активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, както и от комплексно интервениране в регулацията на специфичния и неспецифичен имунен отговор, продукцията на цитокини и възпалението, които са детайлно обсъдени в раздели 1.4.1-2 [4, 32, 46, 59].

1.3. Сърдечно-съдови ефекти на стреса

Съдовите и метаболитни ефекти на хипоталамо-хипофизарно-адреналната ос, симпатикуса и РААС са разнообразни [53]. И трите системи потенциално увреждат съдовата система като повишават артериалното налягане, индуцират инсулинова резистентност с или без хипергликемия и активират хемостазата (Фигура 2) [15, 32]. Нещо повече, данни от експериментални и клинични студии показват, че стресът интервенира във възпалителните и имунологични механизми на ендотелната дисфункция и атеросклеротичния процес (**раздел 1.4.**) [5, 44, 80, 81].

Основните ефекторни системи, обаче, се различават в ефектите си спрямо някои от факторите, с отношение към съдовата патология, като например възпалението (инхибирано остро от кортизола, но засилвано от катехоламините и при хронична хиперсекреция на глюкокортикоиди), сърдечната честота в покой (повишена от адреналина, но намалена от глюкокортикоидите) и основната обмяна (акцелерирана от катехоламин-медираните липолиза и засилен метаболизъм и потисната от кортизоловите ефекти върху мускулния катаболизъм и централното затлъстяване) [1]. Аналогично, ангиотензин II, явяващ се основният РААС хормон, реализира както негативни хемодинамични, митогенни и протромботични ефекти, така и благоприятни кардио- и вазопротективни ефекти, които обаче са незначими, тогава когато тази ендокринна ос е абнормно активирана [72].

Стандартизирани ментални стресори като симулация на интервю за работа, смятане на ум, публични изяви, позволяват оценка на ефектите на емоционалния стрес върху различни физиологични параметри, в условията на контролиран експеримент [82-84]. В рамките на минути тези контролирани стресори предизвикват повишаване на нивата на катехоламините, АКТХ, кортизола и същевременно отключват тахикардия,

хипертензивна реакция, активиране на хемостазата и тромбоцитната агрегация, повишаване на хематокрита, на биомаркерите за ендотелна дисфункция и кардиоваскуларна тъканна увреда [1, 15, 85]. Имайки предвид тези бързо-настъпващи и изразени ефекти върху кръвта, сърцето и съдовете, положителната асоциация между ежедневния емоционален стрес и субклиничната миокардна исхемия, при пациенти със стабилни коронарни лезии, не е изненадваща. Атеросклеротичният процес е несъмнено повлиян от комплексното взаимодействие между активирането на хипоталамо-хипофизарно-адреналната ос, симпатиковия дял на ЦНС и възпалителните медиатори. Така например катехоламините значително стимулират продукцията на интерлевкин-6, който е мощен индуктор на С-реактивния протеин. От друга страна IL-6 действа синергистично с CRH и така стимулира хипоталамо-хипофизарно-адреналната ос [8].

1.3.1. Остри сърдечно съдови ефекти на емоционалния стрес като отключващ фактор за кардиоваскуларни събития

Проучването на ефектите на острия емоционален стрес като отключващ фактор при проява на сърдечносъдови или мозъчносъдови инциденти в рамките на проспективни проучвания е затруднено, тъй като рискът от възникването им не може да се прогнозира предварително [15]. По тази причина повечето от изследванията в тази област са по същество ретроспективни и са базирани на две алтернативни стратегии. Популационно-базираните проучвания изследват влиянието на стрес-индуциращи явления и ситуации (природни бедствия, спортни състезания, терористични актове и др.) върху честотата на визитите и хоспитализациите по повод на съдови инциденти или на внезапната сърдечносъдова или мозъчно-съдова смъртност [15, 32, 86]. Предимството на този методичен подход е, че времето на възникване на стрес-индуциращия стимул може да се определи точно и честотата на наблюдаваните инциденти може да бъде сравнена с тази в подбран контролен период. Алтернативната стратегия за оценка на влиянието на остро настъпващия стрес като отключващ фактор е основана на ретроспективна оценка при отделни хоспитализирани пациенти след възникване на съдовия инцидент или сърдечно-съдовата симптоматика, при което се снемат анамнестични данни относно ситуацията, при която е възникнало състоянието. Този подход позволява прецизна оценка на

индивидуалните РФ, асоциирани с възникването на съдовия инцидент, сърдечно-съдовите или неврологичните симптоми при конкретния пациент [32].

Наред с тези два подхода в последните години се обръща особено внимание и на методите за лабораторно симулиране на остър стрес, с оглед проучването на ефектите му в рамките на контролирани експерименти [15, 17, 50, 51, 84, 87-90].

1.3.1.1. Остри стресори, проучени в популационно-базиран проучвания

- ***Земетресения и други природни бедствия***

Земетресенията представляват уникални природни бедствия защото настъпват внезапно, без възможност за надеждно прогнозиране на възникването им, както и не на последно място, поради риска от последващи трусове, чийто магнитуд не може да се предвиди и създава допълнителни неудобства, паника и тревожност. Наред със самите трусове, допълнителен източник на емоционален стрес в контекста на земетресенията е нарушаването на интегритета на инфраструктурата, водоснабдяването, електропреносната мрежа и телекомуникациите [15]. Ефектите на земетресенията върху настъпването на остри сърдечно-съдови явления е била обект на множество студии, резултатите от които не са напълно еднозначни [15, 32, 86, 91-96].

Независимо от това, като цяло, публикуваните данни показват, че земетресенията са асоциирани с повишен сърдечно-съдов риск [15, 32, 86, 92, 93]. Подлежащите механизми, разбира се, не са изяснени и са противоречиви. Имайки предвид паниката и внезапното настъпване на бедствията е невъзможно да се прецизира дали наблюдаваните кардиологични ефекти са следствие само на емоционалната травма и интензивния психологичен стрес, или са резултат от други фактори, като пропускане на дозите на предписаните лекарства, нарушенията на съня, неудобствата, свързани с евентуална евакуация и пр. [15, 32].

Интересни илюстративни данни за кардиоваскуларните последствия на трусовете са документирани при 12 пациента с холтерни устройства за 24 часово мониториране, по време на земетресението в Тайван през 1999 г. При отчитане на записите на холтерните устройства е установено, че в момента на земетресението сърдечната честота нараства драстично, в сравнение с минутите преди това, като при някои от пациентите е документирана тахикардия със сърдечна честота 160 удара в минута. Установена е и

промяна във вариабилността на сърдечната честота, показателна за повишен симпатиков тонус и намален екраниращ ефект на парасимпатикуса. Тези ефекти са атенюирани при пациентите, приемали бета-блокери [92].

При земетресението на остров Hanshin-Avaji в региона на г. Kobe (Япония) през 1995 г., е установено, че емоционалният стрес е свързан не само със хемодинамични ефекти, но и със значително повлияване на хемостазата. Така, наред с наблюдаваните хемодинамични ефекти (повишено артериално налягане през нощта), след земетресението, изследователите установяват при редица пациенти повишаване на вискозитета на кръвта и промяна на реологичните и характеристики, с повишаване на хематокрита и на биомаркерите на прокоагулантна активност (фибриноген, D-димери, фактор на фон Вилебранд) [95].

Земетресенията са свързани, също така, с повишен риск от белодробен тромбоемболизъм. През 1994 г. град Nigata в Япония е опустошен от 3 силни земетресения с над 90 вторични труса в следващата седмица. Това налага спешна евакуация на над 100 000 жители, много от които нощуват в колите си в рамките на няколко вечери. Комбинацията от интензивния психологичен стрес и относителното обездвижване в автомобилите е свързана с драстично нарастване на случаите на белодробен тромбоемболизъм [96].

Най-задълбочените и надлежно анализирани данни са събрани след земетресението в Norridge, САЩ, през 1994 г [91, 93, 94]. Проучването на данните за хоспитализации, по повод инфаркт на миокарда в над 100 болници от региона, показва нарастване от 149 случая в седмицата преди земетресението до 201 в рамките на същия период след инцидента. Тези наблюдения са подкрепени и от анализа на регистрите на клиничните патолози в региона на окръг Los Angeles. Установено е, че случаите на внезапна сърдечна смърт нарастват от 4,6 дневно в седмицата преди земетресението до 24 в деня на бедствието [94]. Последващ задълбочен анализ на общата смъртност в окръг Los Angeles потвърждава, че леталитетът във връзка с КСБ е нараснал, докато не е установена повишена честота на смъртните случаи от други сърдечно-съдови заболявания, или от некардиологични състояния. Това дава основание земетресението в Norridge да се разглежда като специфично отключващо събитие [15].

Данните, относно кардиологичните ефекти, индуцирани от земетресенията не са еднозначни. Така например след земетресението в Loma Prieta в Калифорния, през 1989 г., не е установена повишена честота на миокардните инфаркти [91]. При това, обаче, следва да се има предвид, че въздействията на различните земетресения не са идентични и не корелират само с магнитуда и продължителността им, но и с времето на възникване. Земетресенията, възникващи в средата на нощта са асоциирани с особено изразен дистрес [15]. В този контекст следва да се отчита и нормално повишената честота на сърдечно-съдови инциденти рано сутрин и в зимните месеци. Важно е да се отбележи, че земетресенията в Norridge и Hanshin-Avaji настъпват рано сутринта през зимата, докато трусът в Loma Prieta, при който не е установена повишена хоспитализация във връзка с остър коронарен синдром, е през октомври и е регистриран следобед [15, 91].

Едно ново проучване изследва влиянието на емоционалния стрес и принудителната евакуация по отношение вариабилността на сърдечната честота при 34 души, преживели урагана “Katrina”, спрямо 34 демографски подбрани контроли. Проучването показва, че при лицата от проучената кохорта с установена депресивна симптоматика (или комбинация от депресия и пост-травматично стресово разстройство) е налице повишена сърдечна честота и намален капацитет на парасимпатиковата нервна система да екранира миокарда от симпатиковите стимули, в условия на стрес [97].

- **Военни конфликти и тероризъм**

Има отделни студии, показващи влиянието на войната и терористичните актове като отключващи фактори за остри сърдечно-съдови инциденти. Установено е, че ранните фази на военната интервенция в Ирак през 1991 г. са асоциирани с повишена честота на миокардните инфаркти и внезапната сърдечна смърт в региона на Тел Авив. Тези данни са потвърдени и от последващо мащабно национално проучване в Израел, което показва, че в деня на първите въздушни атаки на войната в Залива, е налице близо 60% повишаване на внезапната сърдечна смърт и на фаталните инфаркти [32].

Терористичната атака над Световния търговски център в Ню Йорк на 11^{-ти} септември 2001 г. също е обект на проучвания като потенциален тригер на кардиологични инциденти. Непосредствено след терористичния акт не се установява повишена хоспитализация или сърдечно-съдова смъртност в Ню Йорк. В друго проучване е установено, че макар и

общата честота на сърдечно-съдовите хоспитализации да не е нараснала е налице повишен дял на провокирани от инцидента тежки форми на остри кардиологични състояния. Последващо национално проучване в САЩ показва, че в тригодишния период след 11^{-ти} септември 2001 г. честотата на кардиологичните състояния е нараснала с над 50%. Интерпретацията на тези данни е проблематична, защото е трудно да се дефинира доколко тези ефекти са следствие на остър стресов тригер или на персистиращи тревоги и психологичен стрес, асоциирани с тероризма изобщо [32].

- **Спортни състезания**

Големите спортни турнири, шампионати и отделни важни състезания са изключително стресиращи за поддръжниците на отделните отбори и могат да се разглеждат като потенциален тригер на нежелани кардиологични ефекти, което е потвърдено от множество проучвания [31, 32, 81, 98, 99]. Така например загубата на Холандия от Франция след наказателен удар, по време на Европейското първенство по футбол през 1996 г. е изследвана като кардиологичен отключващ фактор. Проучена е сърдечно-съдовата смъртност в Холандската популация на възраст над 45 г. и е установено, че относителният риск от леталитет при мъжете поради остър миокарден инфаркт или инсулт в деня на срещата е 1,5 в сравнение с периода от 5 дни преди или след това. При жените не е установен подобен ефект [31]. Аналогично, в деня на срещата между Англия и Аржентина на Световното първенство по футбол през 1998 година, е регистрирана повишена честота на хоспитализациите по повод ОМИ [99].

В едно по-ново проучване е проведен задълбочен анализ на кардиологичните инциденти и събития в региона на Мюнхен, по време на Световното първенство по футбол през 2006 г [98]. Налице е повишена честота на неотложните кардиологични състояния сред немските мъже в дните, в които има срещи на националния отбор на Германия, докато при жените се установява по-слабо изразено повишение. Същата група установява се, че при пациентите, хоспитализирани с ОКС, провокиран от емоционалния стрес от футболните срещи, са налице повишени нива на редица възпалителни маркери (sCD40L, sVCAM-1, MCP-1, TNF- α)^{*}, както и на пресорния медиатор ендотелин-1 [81].

^{*}разтворим CD40 лиганд (sCD40L), разтворима съдово-клетъчна адхезионна молекула (sVCAM)-1, моноцитен хемиатрактантен протеин (MCP)-1, тумор-некротизиращ фактор- α (TNF- α).

1.3.1.2. Индивидуални емоционални тригери на остри кардиологични събития

- **Гняв**

Острите изблици на гняв са един от най-добре проучените емоционални фактори, асоциирани с отключване на неотложни кардиологични симптоми [24, 32, 82, 83, 100]. В рамките на проучването ONSET (Determinants of Myocardial Infarction Onset Study) 2,4% от пациентите са съобщили, че са били много ядосани или разгневени в двучасовия период непосредствено преди настъпването на миокардния инфаркт. Относителният риск от възникване на остър коронарен синдром след епизоди на остър гневен изблик, спрямо подобрите контроли, при които отсъства този емоционален тригер е 4,0 (CI 1,9-9,4). Този ефект не зависи от възрастта, пола, сърдечносъдовите РФ и употребата на бета-блокери. Установено е обаче, че изблиците на гняв провокират кардиологични епизоди по-често при пациентите с нисък социо-икономически статус. Сходни данни са получени в рамките на други проучвания [15].

Strike et al. провеждат кохортно проучване, в което са включени 295 пациенти с ОКС, подобрани въз основа на способността да си спомнят обстоятелствата, при които е възникнал кардиологичния инцидент. Пациентите с коморбидни състояния с потенциално влияние върху настроението и емоциите са изключени от проучването. В тази студия 17,4 % от респондентите съобщават за епизоди на остър гняв, в рамките на двучасовия период преди настъпването на ОКС. Относителният риск за възникване на ОКС в контекста на гневен изблик, спрямо подобрите контроли е 2,06 (CI 1,12-3,92) [15]. Подобно на данните от проучването ONSET редица студии показват, че индуцираните от гняв остри коронарни синдроми са по-чести при пациентите с нисък социално-икономически статус, и не винаги са асоциирани с конвенционалните кардиологични рискови фактори или анамнестични данни за предишни миокардни инфаркти [15].

- **Остри афективни пароксизми**

Депресията има отношение както към еволюцията на КСБ, обсъдена в следващия раздел, така и към прогнозата на пациентите претърпели кардиологични инциденти [101]. Острите прояви на депресия са описани като отключващ фактор за възникване на остри сърдечно-съдови инциденти [83]. В рамките на едно ново проучване Steptoe *et al.* са снели анамнестични данни относно възникване на остри депресивни състояния или дистимия в

2-часовия период преди възникване на кардиологичната симптоматика. Подобни емоционални тригери са идентифицирани при 18,2 % от респондентите, като установеният относителен риск от възникване на ОКС на фона на депресивно състояние е 2,5 (CI 1,05-6,56). Когато анализът е съсредоточен върху тежките депресивни и дистимични епизоди установеният риск е по-висок (5,08; CI 1,05-6,56). Отключването на кардиологични симптоми от депресивни епизоди и настроения не е свързано с тежестта на ОКС, но е често при пациентите с по-нисък социално икономически статус, както и при тези, които са били подложени на интензивен стрес през предходните 4 седмици [32].

- ***Други остри стресови състояния***

Остро настъпващите стресови фактори, възникващи в контекста на работната среда са обект на проучването SHEEP. Установено е, че професионални стресори като напрегнати срокове, в рамките на 24 часа преди настъпващ ОМИ, са асоциирани със значително повишаване на относителния риск (OR 6; CI 1,8-20,4), в сравнение с предходния период от 1-2 денонощия. В друго проучване е установено, че при 4,4% от респондентите са били налице емоционални разстройства в периода от 2 часа преди настъпването на кардиологичната симптоматика. Проведеният анализ “случай-контрола” показва относителен риск от 2,7 (CI 1,1-6,6). В рамките на друго проучване е установено, че попадането в натоварен трафик в рамките на 1 час преди възникване на кардиологичната симптоматика е свързано с относителен риск от 2,92 (CI 2,22-3,83) [32].

1.3.2. Хроничен емоционален стрес и сърдечно-съдови заболявания

Ефектът от хроничният стрес върху ССЗ е относително по-малко изследван. Повечето проучвания на хроничния емоционален стрес по отношение на ССЗ са по-скоро епидемиологични, отколкото патофизиологични по характер [8, 15]. Обичайно студиите са фокусирани върху източници на стрес от професионалната среда, семейството, социални фактори като икономически статус, социална подкрепа и дискриминация, както и върху подлежащи заболявания като депресия, тревожност, пост-травматичен стрес и др. [9, 15, 18, 22, 25, 102-105].

1.3.2.1. Война и пост-травматичен стрес

Едни от класическите проучвания фокусирани върху кардиологичните ефекти на персистиращия емоционален стрес проследяват промените на артериалното налягане по време на война [15]. Така например, по време на блокадата на Ленинград е установено драстично повишаване на артериалното налягане при жителите на града [106, 107]. Нещо повече, дори 50 години след това, при оцелелите от блокадата на Ленинград се установява повишено кръвно налягане и сърдечносъдова смъртност, в сравнение с подобрена контролна популация [106].

Интересни данни за влиянието на персистиращия стрес върху атеросклеротичния процес са получени при *post-mortem* проучване няколко хиляди жертви в концентрационния лагер в Дахау. Авторите установяват разгърната атеросклероза при лица на възраст под 35 години. Много от тях са с тежки инфекции и степента на атеросклероза е свързана с продължителността на интернирането в лагера. При тези хора се изключат РФ като богата на наситени мазнини и холестерол диета, пушене, залежаване и затлъстяване, като по този начин установените атеросклеротични изменения могат да се отдадат на тежкия стрес и инфекциите [108].

В друга студия е оценен относителният риск от смърт от всякакви причини, сред ветераните, освободени от държавните затвори във Вашингтон от 1999 г. до 2003 г.. Данните от ретроспективното кохортно проучване са обединени с данни от администрацията на ветераните. Данните за смъртността са съпоставени между кохорта от ветерани и не-ветерани бивши затворници. Проучването показва, че смъртността при кохортата от ветерани е 1195/100 000 човекогодина като е значително по-висока от тази при неветераните (714/100 000 човекогодина) ($p < .001$). При това данните за сърдечно съдовата смъртност също драстично се различават между двете групи, като честотата при ветераните (215/100 000 човекогодина) е 2,7 пъти по-голяма [109].

1.3.2.2. Стрес, свързан с работното място или семейството

Масщабното проучване INTERHEART проучва влиянието на хронични стресори от битов или професионален характер върху честотата на миокарден инфаркт в извадка от 25 000 души от 52 страни. След коригиране по отношение на възраст, пол, географски регион и

тютюнопушене, при респондентите съобщаващи за “постоянен стрес” на работното място или в дома е налице 2,1 пъти по-висок риск от развитие на инфаркт на миокарда [9].

Ограниченията и значителната субективност на докладваните стресови ситуации и фактори, които са потенциален източник на системни грешки, могат да бъдат преодолени чрез провеждане на проспективни проучвания за оценка на стреса и регистриране на честотата на възникващите кардиологични инциденти. Подобни студии изискват големи извадки при проследяване на общата популация и по-малки извадки при фокусиране върху високо-рисковите пациенти. Проучвания с подобен дизайн са провеждани за оценка ефектите на хроничния стрес, асоцииран с работното място, професионалните активности и семейната среда [15, 21, 110, 111].

В едно интересно проучване на тези рискови фактори, на механистично ниво, са оценени корелациите между нивата на възпалителните протеини, професията и семейния статус, от една страна, и техните независими асоциации с честотата на ССЗ, от друга. Като биомаркери са мониториран пет чувствителни към възпаление протеини (фибриноген, церулоплазмин, хаптоглобин, алфа1-антитрипсин, орозомукоид) при 6075 клинично здрави мъже. Честотата на коронарните събития и инсулт е проследена проспективно в продължение на 18 години и е корелирана с професията и семейното положение. Всички проследени биомаркери показват по-високи нива при разведените мъже, както и при физическите работници. След корекции, вземащи предвид различни потенциално обръкващи фактори, тези асоциации остават статистически значими при всички проследени протеини, с изключение на фибриногена. Честотата на коронарните събития, коригирана за традиционните сърдечносъдови РФ, е значително повишена при нискоквалифицираните работници, извършващи физически труд и при разведените мъже. Съответните рискове бяха леко намалени след по-нататъшното коригиране по отношение на възпалителните биомаркери (от 1.79 до 1.70 при нискоквалифицирани работници, от 1.58 на 1.51 при разведени мъже). Всички проследени възпалителни биомаркери са в значима корелация с честотата на коронарните събития, след корекции на традиционните рискови фактори [112].

Един от класическите модели за стрес на работното място разглежда длъжности и професии, които са свързани с множество изисквания към работещите и минимална възможност за контрол от тяхна страна, като “високо-стресови”. Алтернативен модел за

професионалният стрес е фокусиран върху професии, които изискват значителни усилия, но не са добре заплатени, което поражда дисбаланс между вложения труд и възнаграждението. Редица епидемиологични проучвания показват, че при лицата с подобни високо-стресови професионални активности е налице повишен сърдечно-съдов риск. Студии, проведени в Стокхолм показват, че при лицата с първичен инфаркт на миокарда е налице значително по-голяма честота на стрес на работното място, във връзка с високи изисквания към работещия и минимални възможности за контрол от негова страна. Проучването Whitehall II показва, че при лицата изпитващи дисбаланс между усилия и възнаграждение на работното място, е налице 2,15 пъти по-висок риск от възникване на коронарна сърдечна болест. Като високо рискови са преценени субектите, които са свръхотдадени, враждебни и съревноваващи се с колегите си на работното място, в условията на минимални или отсъстващи перспективи за кариерно развитие [15].

Публикувани са и някои студии, които проучват патофизиологичните механизми, специфични за стреса, свързан с професионалната среда. Установено е, че при пациентите с “високо-стресови” професии и заетости е налице нарушен барорецепторен рефлексен контрол, който би обусловил неадекватно справяне с инцидентно повишаване на артериалното налягане. Други проучвания показват, че служители със заетост с ниска степен на контрол е налице повишаване на нивата на фибриноген, в условията на експериментален стрес. Тези студии показват, че лицата с високо-стресова професионална среда имат нарушена адаптация и може да се очаква да се характеризират със свръхчувствителност към стресори дори извън местоработата [15].

Един важен и с лекота пренебрегван фактор, асоцииран с повишена предиспозиция към стрес-индуцирана абнормна реактивност, е дискриминацията на расова, религиозна или друга основа. Независимо от това, че агресивните прояви на дискриминация са все по-редки в Европа и Северна Америка, все още работната среда и кариерното развитие са арена на различни форми на неравнопоставеност, които пораждат емоционален стрес, чиито интензитет флукутира, но може да доведе до отложени негативни кардиоваскуларни ефекти и инциденти [15, 113, 114]. В едно специализирано проучване е проследено доколко преживените прояви на дискриминация корелират с чувствителността към екзогенни пресорни стимули. На пациентите е приложен интравенозно алфа1-рецепторният агонист phenylephrine и са проследени промените в систолното артериално

налягане. Независимо от расовата и етническа принадлежност на пациентите, при тези, които съобщават, че са били жертва на дискриминационни практики и прояви, е налице повишена чувствителност към еквивалентни дози на приложения симпатикомиметик [115].

Стресът, свързан със семейната среда, загубата на партньор, развод, грижа за болен съпруг или близък също са установени като важни фактори, асоциирани с повишена сърдечно-съдова болестност и смъртност [15, 21, 110, 116, 117].

Един от най-проучваните рискови фактори от този тип е при лица, които се грижат за страдащ от деменция близък или брачен партньор. В тези случаи персистиращото и прогресивно влошаване на пациентите води до негативно повлияване на емоционалния статус и качеството на живот на близките им [118-122]. В проучването “Caregiver Health Effects Study” са проследени около 400 лица, грижещи се за пациент с деменция, спрямо сходна по численост кохорта от подбрани контролни субекти. В рамките на четири годишния период на проследяване при болногледачите е установена с 63% по-висока смъртност, в сравнение с контролната популация. Повишената смъртност е особено изразена при тези лица, при които има анамнеза за известно сърдечно-съдово заболяване [123].

Чрез специализираното проучване “San Diego Caregiver Study”, в което са проследени корелациите между грижа за болен близък и сърдечно съдова патология, е установено, че при дистресирани болногледачи е налице повишен риск от хипертония, в рамките на 6-годишния период на мониториране. Оказва се, че при лицата, грижещи се за болни близки, са повишени нивата на циркулиращия прокоагулантен фактор D-димер, който е надлежно валидиран биомаркер за сърдечно съдови инциденти, и на циркулиращите възпалителни цитокини. С по-голяма честота са и нарушенията на съня [124-126].

1.3.2.3. Ефекти на хронични състояния асоциирани с психологичен стрес

- ***Депресия и тревожност***

Различни състояния като ендогенната депресия, тревожността, пост-травматичните разстройства, личностните и поведенчески типове, характеризирани се с враждебност, песимизъм и социална изолация са асоциирани със сърдечно-съдова болестност и

смъртност [4, 8, 13, 23, 83, 101, 107]. От тези състояния най-задълбочени проучвания са проведени при пациенти с ендогенна депресия, поради високата честота и социалната и значимост и поради добре установената и връзка с редица сърдечно-съдови заболявания [9, 44, 101, 105]. Напречно-срезови проучвания показват наличието на депресия при 20% от пациентите с установени кардиологични състояния. Нещо повече, депресията е асоциирана с повишена смъртност след остър инфаркт на миокарда. Популационно-базиран проучвания на пациенти без ИБС показват, че депресията е прогностичен маркер за последващо развитие на коронарна болест, независимо от наличието на други значими коморбидности [30, 44, 101]. Така, в рамките на проведен мета-анализ на 11 проспективни проучвания, е установено, че при депресираните пациенти относителният риск от развитие на коронарна сърдечна болест е 1,6 [8].

Връзката между депресивните състояния и ИБС се обяснява с няколко потенциални механизма, включващи физиологични и поведенчески фактори. Те включват влиянието на личностния тип, поведенческите и психосоциалните фактори [8]. Депресията е свързана със съдова патология и персистиращ психологичен стрес, които значимо корелират с наличието на ИБС. Освен това, проявите на автономна дисфункция, характерни за депресията, като повишената вариабилност на QT-интервала и промените на пулсовата честота са механизми, които допринасят за повишена сърдечно-съдова смъртност. Същевременно е установено, че депресията директно интервенира в регулацията на биологичните системи с отношение към ефектите на стреса, в т.ч. хипоталамо-хипофизарната ос и други неврохормонални механизми, имунната функция, възпалителните цитокини, тромбоцитната агрегация и коагулационната каскада [27, 32, 83, 127, 128]. Тези промени корелират с повишения сърдечно-съдов риск [101].

Поведенческите фактори също могат да повишат риска от сърдечно съдово заболяване при пациентите с депресия, тъй като при тях може да се очаква намален комплайнс и придържане към хигиенно-диетичния режим, лечението с антиагреганти и антихипертензивни средства, препоръките за намаляване на теглото и преустановяване на тютюнопушенето и кардиологичната рехабилитация. Тези фактори поотделно или в съвкупност могат да допринесат за повишен риск от КСБ или прогресията и в хода на кардио-васкуларния континуум [101].

Индиректно потвърждение на връзката между депресия и сърдечно съдова патология дават проучванията на антидепресантите при сърдечно-болни пациенти с афективни разстройства. Ефективността и безопасността на селективните инхибитори на обратното поемане на серотонин (SSRI) при сърдечно болни, в т.ч. спрямо кардиологични крайни точки, е оценена в няколко клинични изпитвания. В проучването ENRICHD (*Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients*) са проследени ефектите на SSRI при пациенти преживяли инфаркт на миокарда по отношение на честотата на рецидивите и смъртността. В проучването са включени 2481 пациенти, при които освен преживяния МИ е налице депресия или субективно неадекватен социален патронаж. Те са рандомизирани в две групи, подложени съответно на когнитивно-поведенческа терапия или обичайните здравни грижи, като и в двете кохорти са използвани антидепресанти, при необходимост. Независимо от това, че в интервенционалното рамо е налице умерено подобряване на показателите за оценка тежестта на депресията и социалната подкрепа, при съпоставяне на смъртността и честотата на рецидивите не се наблюдава разлика между двете групи. Post hoc анализът оказва, че лечението със SSRI е свързано с намален риск от смърт или нефатален ОМИ. Тези данни, обаче, следва да се интерпретират внимателно защото пациентите не са рандомизирани относно включването на лечение с антидепресанти [101].

Налице са ограничени данни, свидетелстващи за кардиопротективни ефекти на SSRI, но те следва да бъдат потвърдени от по-мощни, проспективни проучвания (Таблица I.6). При пациенти, хоспитализирани за остър МИ или нестабилна стенокардия, е установено, че лечението със SSRI е асоциирано с тенденция за намален композитен относителен риск от сериозни сърдечно-съдови инциденти, в сравнение с плацебо. Предвид значението на серотонина за тромбоцитната агрегация е наложително да се проследят ефектите на SSRI като самостоятелен рисков фактор при рискови групи пациенти, особено в контекста на хирургични интервенции [101].

Редица данни показват и асоциация между МСБ и депресия. Подлежащото афективно разстройство може да усложни възстановяването от преживян инсулт и значително да затрудни както нормализирането на ежедневните активности на пациентите, така и когнитивната функция. Механизмите, по които коморбидната депресия или мания влошават проявите на МСБ зависят както от наличието на хипоксия, така и от

типа на афективното разстройство и тежестта/локализацията на лезиите. Така например десностранните, субкортикални лезии по-често са свързани с мания, докато при левостранните по-често се развива депресия [101].

От своя страна самата депресия е рисков фактор за възникване на инсулти, по всяка вероятност поради абнормна хиперреактивност на тромбоцитите и на хиперфункция на надбъбречните жлези [27, 29, 105, 128]. Две големи проспективни студии показват 2,6кратно повишение на абсолютния коригиран риск от инсулт при пациенти с депресия или с тежък психологичен дистрес. Установено е, освен това, че фармакологичното лечение на депресията, след преживян инсулт подобрява функционалния статус и преживяемостта на пациентите [101].

Хроничната тревожност също е асоциирана с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти, в остри прояви на ИБС и внезапна сърдечна смърт [28, 105, 111]. Тежки прояви на тревожни разстройства с фобии са свързани с особено висок кардиологичен риск. При тези пациенти е отчетена 1,3-3 пъти по-висока честота на кардиологични инциденти, вероятно възникващи в контекста на остри пристъпи на страх [1]. Някои изследователи изтъкват, че тревожността е свързана с особено повишен риск от внезапна сърдечна смърт, като инцидентите са провокирани от повишен симпатиков тонус и риск от възникване на аритмии. При тревожните състояния, за разлика от депресията, хроничното повлияване на хипоталамо-хипофизарната ос, секрецията на кортикостероиди и възникването на метаболитни и съдови РФ и респективно на коронарна болест е по-слабо изразено [8].

При 650 пациенти (в рамките на проучването Netherlands Study of Depression and Anxiety) е изследвана връзката между преживян емоционален стрес, депресивните състояния и тревожността и субклиничните сърдечносъдови състояния [105]. Маркерите на кардиологичното състояние са коронарна атеросклероза и централна артериална ригидност. Доказва се статистически значима положителна корелация между артериалната ригидност и преживян емоционален стрес (в т.ч. травмиращи събития в детството или наскоро претърпени неблагоприятия, стрес на работното място, ежедневни затруднения). Връзката между емоционалния стрес и кардиоваскуларните сурогатни маркери е частично медирана от тежестта на депресивната симптоматика или на тревожността.

Таблица I.6. Доказателства за благоприятно повлияване на сърдечно съдовата и мозъчно-съдовата коморбидност при пациенти с депресия, под влияние на фармакологичното лечение на психиатричното състояние [101].

Коморбидност (%)	Терапия	Тип доказателства	Ефект на антидепресантите		Коментари
			Върху депресията	Върху ССЗ/МСЗ	
Сърдечно-съдова (17-27%)	SSRI Vupropion	1DB, RCT, PBO 1DB, RCT, AC 1OL, RCT, AC 1OL, NCT	Подобряване на HAM-D, CGI-I	Благоприятно клинично повлияване на ССЗ, АН, сърдечната честота	SSRI са потенциално кардиопротективни, поради собствения им антиагрегантен ефект и потенцирането на ефектите на предписаните антитромбозни средства
Мозъчно-съдова (14-19%)	TCA SSRI Trazodone	5DB, RCT, PBO + AC 1DB, RCT, PBO 1 Ретроспективен анализ	Подобряване на HAM-D, ZUNG, MADRS, DST	Подобряване на ADL, MMSE	Успешното лечение с антидепресанти е свързано с дългосрочно подобряване на когнитивните функции и намалена смъртност

Съкращения: AC – активно сравнително рамо - контрола; АН – артериално налягане; ADL-ежедневни активности; CGI-I – скала за глобално клинично подобрение; DB – двойно-сляпо проучване; DST- дексаметазонов супресивен тест; HAM-D – оценъчна скала за депресия по Hamilton, MADRS- оценъчна скала за депресия по Montgomery-Asberg; MMSE – mini mental state examination; OL – открито проучване (open label); PBO – плацебо рамо; RCT – рандомизирано клинично проучване; ССЗ – сърдечно-съдово заболяване; ZUNG – самооценъчна скала за депресия по Zung.

- **Поведенчески модели**

Честите изблици на гняв и враждебност имат отношение към еволюцията на атеросклеротичния процес и повишената честота на коронарни инциденти [8, 13, 129]. В рамките на проучването “Atherosclerosis Risk of Communities Study” е установено, че при нормотензивни пациенти с високи оценъчни индекси за гневен темперамент е налице 2-3 пъти по-висок риск от фатални и нефатални кардиологични състояния, след коригиране по отношение на конвенционалните сърдечно-съдови рискови фактори [8].

С В-режим ултрасонография е проследена асоциацията между характеристиките на гнева или агресията и тежестта на каротидната атеросклероза. В проучването са включени 34 пациенти с признаци на атеросклероза или с поне един от четирите признати РФ за атеросклероза (хипертония, хиперхолестеролемия, кръвна захарен диабет и пушене на цигари). Нивото на гнева е оценено посредством Cornell Medical Index, а за оценка на агресията са използвани два стандартизирани теста (*Rosenzweig Picture Frustration Study* и *Yatabe-Guilford Personality Test*). Чрез ехография с висока разделителна способност в В-режим е определена тежестта на каротидната атеросклероза, посредством оценъчна скала на атеросклеротичните плаки. По този начин възникването на РФ за каротидна атеросклероза е сравнено между пациентите и е корелирано с нивата на гняв/агресия. Установена е положителна корелация между показателите за тежестта на атеросклеротичните плаки и нивото на гнева ($r = 0,65$; $P < 0,01$), както и с персистиращата агресия ($r = 0,50$; $P < 0,01$). Многовариантният анализ установява значителни корелации между тежестта на атеросклерозата и възрастта, хиперхолестеролемията и гнева. Тези данни показват, че гневът и агресията могат да се разглеждат като РФ за атеросклероза и МСБ [130].

- **Личностен тип**

Личностните типове А и D са асоциирани с потенциално абнормна реактивност към ежедневен психологичен стрес [8, 49, 131]. Личностният тип D (или дистресиран тип) се характеризира с песимистична емоционалност и интровертност, които нарушават способността за емоционално споделяне и способстват за социално отдръпване и изолация. Тези индивиди са тревожни, мрачни и обществено инертни [132, 133]. За

разлика от тях при личностният тип А е налице екстровеертна изява на тревожността и абнормната бдителност, под формата на раздразнителност, агресивно и понякога враждебно поведение [8].

Личностните типове А и D са били обект на задълбочени проучвания като емоционален тригер на кардиологични инциденти, при което получените данни са донякъде противоречиви [8]. Установено е, че някои специфични за личностния тип А поведенчески модели и особено гневът са свързани с развитието на метаболитен синдром, ендотелна дисфункция, сърдечно-съдова болестност и смъртност [8, 18, 129]. При пациенти с имплантирани коронарни стентове, личностен тип D е свързан с относителен риск от 5,3 за леталитет или миокарден инфаркт ($p=0,02$). Този ефект е наличен и след коригиране по отношение на множествени рискови фактори [8].

Мета-анализ за корелацията между тип-D личностния тип и различни сурогати с отношение към кардиоваскуларната патология (голяма честота на сърдечно-съдовите инциденти, свързаното със здравето качество на живота-HRQL) и биохимични маркери на сърдечните заболявания в популация от кардиологични пациенти показва положителна връзка между този личностен тип и честотата на кардиологичните инциденти. Същевременно налице е негативно повлияване на HRQOL. Корелацията с биохимичните маркери е без статистическа значимост [132].

1.4. Механизми на стрес-индуцираните сърдечно-съдови ефекти

1.4.1. Механизми на стрес-индуцираните остри сърдечно съдови инциденти

Психологичният стрес отключва редица физиологични механизми, които са потенциално релевантни към провокирането на остри кардиологични състояния. Някои от тези ефекти възникват при здрави индивиди и при пациенти с напреднала коронарна атеросклероза, докато други се наблюдават предимно при наличие на съдови увреждания и ендотелна дисфункция [32, 83, 128, 134-136]. Стрес-индуцираните физиологични ефекти, които имат отношение към възникването на остри кардиологични синдроми са обобщени на фигура 5.



Фигура 5. Схематично представяне на кардио-васкуларните ефекти на острия стрес като отключващ фактор за развитие на остри сърдечно-съдови инциденти [32].

1.4.1.1. Хемодинамични ефекти

Стресът е свързан с изразени хемодинамични ефекти, които включват повишаване на артериалното налягане, сърдечната честота, в комбинация с регионални промени на кръвния ток, които способстват за преференциално кръвоснабдяване и респективно доставяне на кислород и нутриенти до скелетната мускулатура и миокарда [32, 83]. Установено е, че тези хемодинамични отговори, възникващи под действието на емоционален стрес са модифицирани при сърдечно-болните субекти, като се наблюдават по-интензивни или по-продължителни пресорни ефекти [8, 32, 35, 83, 84, 137, 138]. При някои пациенти с напреднала коронарна атеросклероза стресът предизвиква спазъм вместо обичайната вазодилатация на коронарните съдове. Така например, в рамките на проучване с експериментално индуциран стрес (смятане на ум), по време на коронарна катетеризация при 26 пациенти, е установено, че кръвният ток през значително стенозирани съдови участъци е намален средно с 27%, така че стресорът всъщност нарушава допълнително кръвоснабдяването на сърдечния мускул [32].

1.4.1.2. Автономна дисфункция

Хемодинамичните ефекти се допълват и от негативното въздействие на стрес-индуцираната автономна дисфункция [8, 32, 58, 97]. Активирането на симпатикуса и

намаленият екраниращ ефект на парасимпатикуса не само потенцират пресорните отговори, но могат да индуцират възникването на тежки аритмии [8, 32]. В популационни проучвания намалената активност на парасимпатикуса и свързаната с нея намалена вариабилност на сърдечната честота са идентифицирани като предиктори на ИБС, на леталитет след МИ и на внезапна сърдечна смърт. Вариабилността на сърдечната честота се редуцира и от остър ментален стрес, като ефектите са по-трайни при пациенти с нисък социално-икономически статус. Депресивните състояния също са асоциирани с намалена парасимпатикова активност при ОКС [32].

1.4.1.3. Невроендокринна активация

Автономната дисфункция пряко кореспондира със стрес-индуцираната невроендокринна активация. Острият стрес отключва повишена активност по линия на хипоталамо-хипофизарно-адреналната ос на регулация, както и повишаване на нивата на циркулиращи катехоламини, които имат отношение към хемодинамичните ефекти, описани по-горе [8, 32].

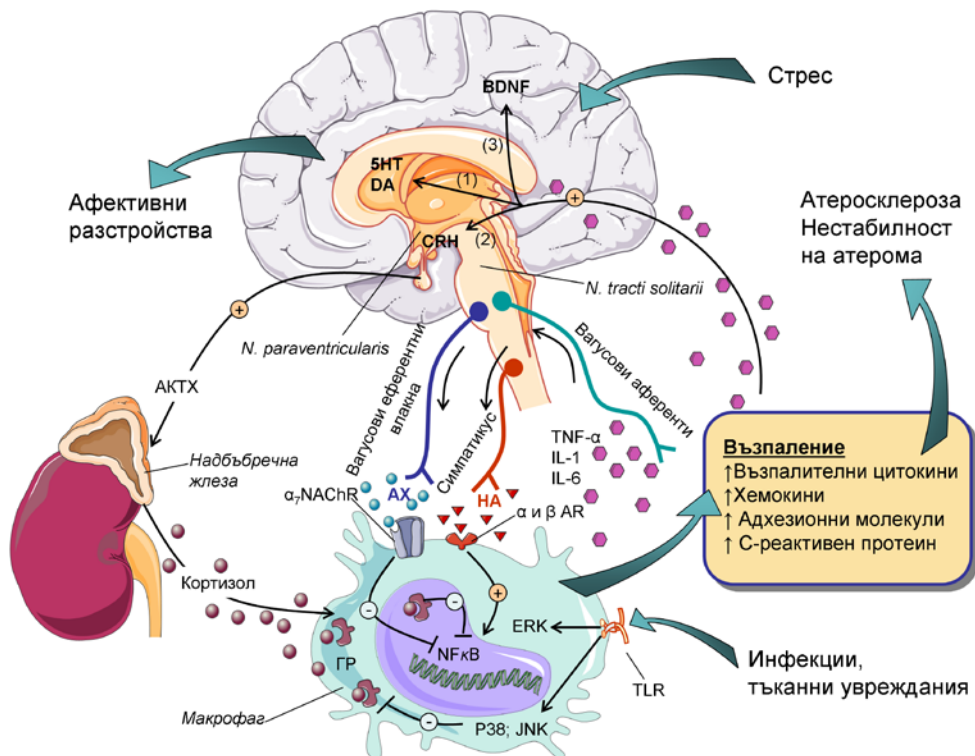
1.4.1.4. Възпалителен отговор

Друг интегрален компонент на острите физиологични отговори към стрес, който има отношение към отключването на ОКС, е активирането на възпалителните процеси, с рекрутиране на различни клетъчни популации и повишена експресия на про-инфламаторни цитокини, хемокини и други сигнални молекули [4, 44, 81, 82]. Емоционалният стрес е асоцииран с повишаване на нивата на възпалителни маркери като цитокини (IL-6, TNF- α), адхезионни молекули (VCAM-1, β 2-интегрини), и хемокини (MCP-1) [4, 32, 81-83]. В периферията тези цитокини генерират провъзпалителен отговор и имат отношение към вулнерабилността на атеросклеротичната плака. В ЦНС цитокините имат допълнителни ефекти, в т.ч. потенциране на афективните разстройства, депресивната симптоматика и акцелериране на имунологичните отговори, отключени от стрес (Фигура 6).

1.4.1.5. Протромботичен ефект

Възпалителните цитокини, хемокините и другите сигнални молекули са въввлечени както в атеросклеротичния процес, така и в тромбоцитната агрегация, коагулационната каскада и тромбообразуването [4, 15, 32]. Цитокините отделяни от активираните Т-лимфоцити дестабилизируют атеросклеротичните плаки посредством потискане на синтеза на колаген от гладкомускулните клетки, както и поради стимулиране на продукцията на матрикс-металопротеази от моноцитите. Тези ефекти водят до дестабилизиране и лизиране на фиброзната протективна обвивка на плаката, и в последствие - до нейното руптуриране [32, 128].

Острият стрес е свързан с потенциране на тромбогенезата и тромбоцитната агрегация. Механизмите на повлияване на тромбоцитната активация и агрегация са обсъдени в следващия раздел.



Фигура 6. Схематично представяне на възпалителните механизми, активирани в отговор на стрес [4, 59]. Невроендокринната активация и симпатиковите стимули предизвикват повишена експресия на възпалителни цитокини. Активирането на NFκB под действие на катехоламините или лиганди на “Toll”-подобните рецептори в

условията на имунологичен афект способства за генериране на про-възпалителен отговор с повишен синтези и секреция на цитокини. Последните, на свой ред, достигат ЦНС на нивото на структури с намален интегритет на кръвно-мозъчната бариера. В ЦНС цитокините имат значение за патогенезата на депресията и др. афективни разстройства, на свой ред асоциирани с персистиращ емоционален стрес посредством: променен синтез на невромедиатори като серотонин (5HT) и допамин (D) и на мозъчния невротрофичен фактор (BDNF); активиране на кортикотропин-освобождаващия хормон в перивентрикулните ядра (PVN) с последваща продукция на АКТХ и кортизол. Същевременно стресорите потискат намаляване на вагусовия тонус и активиране на митоген-активираните протеин кинази (MAPK - p38, JNK, ERK), които антагонизират нормално противовъзпалителните ефекти на глюкокортикоидите.

1.4.2. Механизми на хроничните сърдечно-съдови ефекти на емоционалния стрес

Хроничните стресори комплексно интервенират в процесите на ендотелна дисфункция и акцелерирането на атеросклеротичния процес. Механизмите на тези взаимодействия са представени в контекста на съвременните разбирания за клетъчните и молекулни аспекти на атерогенезата и ендотелната дисфункция, като интегрални компоненти на патофизиологичния сърдечно-съдов континуум.

1.4.2.1. Клетъчни и молекулни механизми на атеросклерозата

Атеросклерозата на коронарните съдове започва преди настъпването на зрялата възраст. Почти всички възрастни и 50% от децата на възраст 11-14 години имат мастни наслоявания в коронарните артерии [6].

Данни от аутопсии на жертви от концлагера в Дахау, както и от войната в Корея, показват, че тежки атеросклеротични изменения се наблюдават при млади индивиди на възраст под 35 години [108].

Причината за атеросклерозата е неясна. Тя е хронично възпалително-дегенеративно заболяване, което засяга едновременно, или последователно цялата артериална система. Смята се, за развитието на атеросклеротичен процес е необходимо да има първична ендотелна лезия на съдовата стена с включване на каскада от клетъчно-възпалителни и

тромботични механизми. Увреждането се последва от субендотелна миграция на моноцити и натрупване на тънки наслоявания, съдържащи богати на липиди макрофаги и Т-клетки [139, 140]. След това се осъществява миграция и пролиферация на гладко-мускулни клетки в интимата и по-нататъшно отлагане на липиди. Гладко-мускулните клетки заедно с фибробластите синтезират колаген, протеогликани, еластин и гликопротеини, които образуват фиброзна “шапка” над заобикалящите клетки и некротичната тъкан, което като цяло се означава като плака [5, 45, 139, 141, 142]. Наличието на атеросклеротични плаки води до стеснение на съдовете и ограничаване на кръвотока, което може да се прояви като ангинозен пристъп. С плаката се свързва и загубата на ендотел, която служи като стимул за формирането на тромб и оттам прояви на ИБС, МСБ и/или периферна артериална болест (ПАБ), с развитие на нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт, исхемичен мозъчен инсулт или периферна гангрена. Руптурата на плаката при физикален “shear” стрес или нейното ерозиране може да стане причина за остър инцидент [83, 139, 141]. Предполага се участието и на други процеси като ендотелна дисфункция, която променя равновесието между тромбоза и тромболиза, както и вазоконстрикция и вазодилатация [6]. Отделя се сериозно внимание и на възпалителния процес, който изглежда има интегрална роля за патогенезата на атеросклерозата. *Post mortem* много плаки съдържат възпалителни клетки. Белези на възпалително увреждане се откриват в местата на руптура на плаките. Измерването на повишението на биомаркерите на острата фаза на възпалението като фибриноген и С-реактивен протеин предсказват настъпването на коронарен инцидент и може да са полезни при разделянето на пациентите на високо- и нискорискови групи [5, 139].

Възникването на атеросклеротичната плака може да се обобщи по следния начин:

- Натрупване на LDL-частици в интимата, която е съпътствана или дори предшествана от ранна ендотелна дисфункция и ендотелна лезия;
- Свързване с екстрацелуларния матрикс (ЕЦМ) (по-точно с протеогликаните);
- Окислителни промени поради отсъствието на антиоксидантите от плазмата (продукция на хидропероксиди, лизофосфолипиди, оксистероли, алдехидни отпадни продукти и фосфолипиди);
- Локално възпаление с експресия на адхезионни молекули за левкоцитите и рекрутиране на моноцити с последваща миграция в интимата;

- Моноцитите поемат липиди и се превръщат в пенести клетки, които загиват чрез апоптоза и така се формира некротичното ядро на атеросклеротичната плака;
- Миграция на гладко-мускулни клетки от медията през вътрешната еластична мембрана и натрупване в интимата;
- Отлагане на нов ЕЦМ и образуване на плака.
- Руптура на плаката с развитие на тромбоза /емболия

В състава на LDL влиза лизофосфатидилхолинът, който действа като провъзпалителен медиатор чрез освобождаване на арахидонова киселина след свързване с рецептора за тромбоцитен активиращ фактор (platelet activating factor, PAF), а вероятно и с други рецептори. Възпалителната реакция способства за разграждането на апопротеина с освобождаване на аминокиселинни остатъци. Локално се образува хипохлориста киселина и се натрупват хлоротирозилни производни. В плаката се откриват и действат цитокини като IL-1, TNF- α , PDGF (platelet-derived growth factor), FGF (fibroblast growth factor) и много други [4, 45, 141, 143]. От активираните Т-клетки се отделя IFN- γ , който ограничава синтеза на интерстициален колаген от мигриралите гладко-мускулни клетки, но наред с това има и изразени проатероматозни ефекти [59, 144-146]. TGF- γ стимулира продукцията на колаген от гладко-мускулните клетки. HDL способстват за извличането на холестерола от атеромата и го доставят до хепатоцитите, където се метаболизира и отстранява с жлъчката [5, 45]. Ролята на лимфоцитите, моноцитите и макрофагите и на възпалителните цитокини, растежните фактори и адхезионните молекули в патогенезата на атеросклерозата и ендотелната дисфункция е представена схематично на фигура 8.

Тромбоцитите иницират тромбозата в мястото на руптуриралата плака поради контакт с разкъсания ендотел. Осъществява се тромбоцитна адхезия с участието на рецептора GP 1b и фактора на von Willebrand. Следва тромбоцитна активация и дегранулация с експресия на рецептори GP IIb/IIIa, които се свързват с фибриногена. Накрая се осъществява тромбоцитна агрегация, при която фибриногенът или факторът на von Willebrand се свързват с активираните GP IIb/IIIa рецептори [128]. Пристенна съдова тромбоза може да се развие и върху мястото на лезията, с оформяне на т.н. “мека, хипоехогенна плака“ и последваща емболия, или тотална тромбоза. Емоционалният стрес повлиява тромбоцитната агрегация и формирането на агрегати от тромбоцити и

левкоцити, които имат значение както за остро възникналите тромботични епизоди, така и в еволюцията на атеросклеротичния процес.

В предходните раздели на обзора са обобщени множество данни, които недвусмислено показват, че емоционалният стрес и други психологически фактори интервенират комплексно в атеросклеротичния процес и имат етиологична роля по отношение прогресията на ССЗ, свързани с формирането на атероми [4, 44, 80, 81].

Клетъчните и молекулни патофизиологични механизми, свързващи емоционалния стрес с атеросклерозата включват повлияване на имунологичните и възпалителни съдове изменения [128], окислението на LDL [4], хемодинамичните ефекти с повишаване на физикалния стрес, автономната и хормонална дерегулация, които способстват за ендотелна дисфункция и интервениране в процесите на тромбоцитна активация и агрегация, кръвосъсирване и респективно тромбообразуване [8, 32, 128].

1.4.2.2. Влияние на емоционалния стрес върху ендотелната дисфункция

Ендотелната дисфункция, характеризираща се с дисрегулация на локалните съдови медиатори и намалена чувствителност към вазодилатиращи стимули, е един от ранните признаци на атеросклеротичния процес. Ендотелната дисфункция нарушава функционирането на съдовата стена и защитата на съдовете, като притича с редукция на азотния диоксид, активизиране на тромбогенезата, редукция на фибринолизата и клетъчната защита. Психологичният стрес индуцира продукцията на цитокини, които наред с основните стрес-хормони (кортизол и катехоламини) предизвикват ендотелна увреда [4]. Предклинични студии и ангиографски проучвания при пациенти недвусмислено показват, че психологичният стрес е асоцииран с коронарна ендотелна дисфункция. Тези съдови изменения са последвани от увреда на интимата, имунологични и възпалителни отговори и повишена ендотелна реактивност, отключена от активирането на неспецифичните и специфични имунни механизми [128].

Стрес-индуцираният имунен отговор също така повлиява хемотаксиса, миграцията и респективно локалната инфилтрация на моноцити и лимфоцити [4, 82, 83, 141]. Съдовите моноцити експресират рецептори за глюкокортикоиди и на тази основа е вероятно повишените от стреса нива на кортизол да способстват за миграция на тези

клетки към съдовата стена [128]. Същевременно глюкокортикоидите директно индуцират повишаване експресията на адхезионни молекули, които повишават прикрепването на циркулиращите моноцити към съдовия ендотел [4, 82]. Кортикостероидите, също така, повишават експресията на IL-1 и IL-6 рецептори по повърхността на съдовите ендотелни клетки, което допълнително улеснява локалната инфилтрация на моноцитите [128]. Впоследствие тези клетки, както и лимфоцитите екстравазират и инфилтрират в съдовата стена, което е един от ранните процеси в прогресията на атеросклеротичния процес [4, 141].

1.4.2.3. Влияние на емоционалния стрес върху прогресията на атеросклеротичния процес

Психологичният стрес и индуцираните от него невро-ендокринни и имунологични отговори предизвикват ендотелна дисфункция и способстват за хемотаксис на проинфламаторни и имунокомпетентни клетки към артериалната съдова стена [45, 128]. Отделените цитокини и други фактори стимулират експресията на интегрини, ICAM-1 и други адхезионни молекули в областите с увреден ендотел, което на свой ред способства за повишено активиране, адхезия и транслокация в съдовата стена на моноцити, мастоцити и лимфоцити [81, 82]. Тези данни демонстрират, че по всяка вероятност емоционалният стрес отключва порочен кръг на възпаление, окислителни изменения на липопротеините и съдово ремоделиране, като на практика акцелерират атеросклеротичния процес [8]. Първоначалният възпалителен отговор има благоприятни ефекти, но персистиращото възпаление превключва от адаптационен отговор към ендотелна увреда и съдово ремоделиране [1]. Така емоционалният стрес, остро-фазовите възпалителни реактанти и цитокините предизвикват активиране на макрофагите, оксидативен стрес със формиране на свободни кислородни радикали, окислителни изменения на LDL-липопротеините, формиране на пенести клетки, образуване на атероми с последваща ерозия или руптура на плаките и активиране на тромботични събития [4, 32, 128].

Клинични и епидемиологични студии показват значителна корелация между повишената сърдечно-съдова реактивност в отговор на стресори и ускорената прогресия на атеросклеротичния процес и ИБС [52, 85, 147, 148]. Проучвания с ултрасонография показват, че повишената чувствителност на сърдечно-съдовата система към стрес и е

асоциирана с нарастване дебелината на коронарната интима-медия [18, 24, 104, 149, 150]. При 3-годишно проучване на пациентки, изложени на значителен стрес на работното място или в семейството е, установена значителна прогресия на КСБ, докато при жени, неизложени на риск е налице известна регресия на състоянието. Средният коронарен луминален диаметър нараства с 0,22 mm в групата неизложена на стрес, докато при пациентките се наблюдава намаляване на просвета на съда с 0,2 mm. При това наблюдаваните ефекти не зависят от изходния съдов диаметър и конвенционалните сърдечносъдови РФ като възраст, хипертония, тютюнопушене, изходни нива на HDL [21]. Тези наблюдения недвусмислено показват, че психологичните стресори акцелерират прогресията на атеросклеротичния процес [4].

1.4.2.4. Ефекти на стрес-хормоните върху оксидативния стрес, възпалението и имунния отговор

Глюкокортикоидите (ГК) се разглеждат като имуносупресивни и противовъзпалителни хормони и наистина, в условията на остър стрес преобладават тези ефекти. Те са обусловени от комплексно въздействие върху регулацията на възпалението и имунните механизми [4, 57]. ГК медираат инхибиране на лимфоцитната пролиферация и диференциацията на дендритните клетки, а от друга страна индуцират апоптоза при базофилите, еозинофилите и Т-лимфоцитите. В последните години, обаче, се натрупаха редица данни, че ГК не са неизменно противовъзпалителни и са въввлечени в комплексно повлияване на инфламаторните сигнални каскади, особено в ЦНС и сърдечно-съдовата система. На практика се оказва, че при патологични условия кортикостероидите могат да имат противоположни ефекти, в зависимост от нивата им, продължителността на експозицията и статуса на имунната система. Редица данни показват, че при хронично повишени нива на ГК, например в условия на персистиращ стрес, тези хормони практически стимулират възпалението и абнормната имунна функция. При предклинични модели на неочакван и персистиращ стрес ГК парадоксално повишават експресията на възпалителните цитокини IL-1 β и TNF- α както и на нивата на индуцируема NO-синтетаза (iNOS) в хипокампуса и кортекса. Така стрес-индуцираните ГК действат като възпалителни медиатори на нивото на ЦНС [4, 32, 46, 128, 151].

Редица данни сочат, че катехоламините, които наред с ГК са най-важните стрес хормони, медираат стрес-индуцираното повишаване на възпалителни цитокини в ЦНС и периферията. Катехоламините значително стимулират продукцията на IL-1 β , TNF- α и най-вече на IL-8 [4]. Освен това секретираният от надбъбречната медула адреналин засилва и секрецията на IL-1 β и TNF- α . Тези ефекти са опосредствени от стимулиране на NF- κ B-зависимите сигнални пътища, с последваща повишена транскрипция на над 200 прицелни гена, асоциирани с абнормния имунен отговор и възпалителните каскади. В потвърждение на тези данни е установено, че фармакологичната блокада на α -рецепторите, преди излагане на стрес потиска на стрес-индуцираното повишение на нивата на циркулиращи цитокини, докато блокирането на β -адренорецепторите с propranolol предотвратява очакваното освобождаване на IL-1 β на нивото на хипоталамуса, хипокампуса и хипофизата, както и експресията на възпалителни маркери в периферните тъкани. Нещо повече персистиращият абнормен симпатиков тонус е асоцииран с ендотелна увреда и дисфункция, която може да бъде предотвратена с β -блокери. Така, наред с ГК, катехоламините медираат възпалителните отговори, отключени от стрес, които на свой ред имат значение за прогресията на атеросклеротичния процес [59].

Стрес-индуцираното активиране на РААС също има значение за повлияване на оксидативния стрес и възпалението. Ангиотензин II повишава сърдечно-съдовия риск чрез генериране на свободни радикали и оксидативен стрес, който стои в основата на атеросклеротичния процес, ендотелната дисфункция, съдовата ригидност и др. [63, 76]. При свързването на Ang II с AT1 рецептора се засилва формирането на супероксидни аниони ($O_2^{\cdot-}$). Те от своя страна взаимодействат с NO, в резултат на което се образуват ONOO- (пероксинитрити) и се намаляват нивата на активен NO. Наред с това се стимулират окислителните модификации на LDL частиците. Тези окислени частици водят до повишаване на експресията на хемоатрактанти (MCP-1-моноцитен хемоатрактантен протеин 1) и адхезионни молекули (VCAM-1). Тези процеси стоят в основата на атеросклеротичния процес. На тази база приложението на РААС блокери като ACE-инхибитори и ангиотензинови рецепторни антагонисти е асоциирано с реализиране на директен съдовопротективен ефект, който не е медиран от хемодинамичната им активност [64].

1.5. Вариабилност на реактивността към стресови стимули

Множество проучвания са насочени към идентифициране на пациентските характеристики, обуславящи диференцираната реактивоспособност към емоционални тригери [8, 25, 152-155]. При кохорта от 34 мъже с преживян ОМИ около 15 месеца преди началото на студията са проследени биологичните отговори, провокирани от стандартизиран лабораторен стресор. Пациентите са разделени в две групи – такива, които съобщават за емоционален стимул, провокирал техния инфаркт (14 души) и останалите, при които няма подобни анамнестични данни. При изследване на лицата от първата група се установява, че експерименталният стресор провокира продължително повишаване на артериалното налягане, както и засилване на тромбоцитната активация и на формирането на тромбоцит-левкоцитни агрегати. При другите пациенти еквивалентен по интензитет стресов стимул не провокира такива хемодинамични и про-тромботични отговори [83].

Геномиката и протеомиката допринасят за идентифициране на индивиди, отличаващи се с повишена реактивност към емоционален стрес. Това би позволило стратифициране на популациите по отношение на риска от сърдечно съдови събития. Генотипните вариации засягащи аферентните пътища на хипоталамо-хипофизарно-адреналната ос (опиоидни рецептори, ГАМК-ергична и адренергична медиация) не само са асоциирани с различни личностни и поведенчески типове, но също така изглежда, че дефинират и реактивността на стрес-хормоналните каскади към психологически или физиологичен стрес [8].

По-добре обаче е определена ролята на генетичния полиморфизъм по отношение на елементите, медиращи тъканните отговори към стрес-хормоналните оси, като фактор определящ вариации в сърдечно съдовите ефекти на стреса. Така например, полиморфни варианти на глюкокортикоидния рецептор, които обуславят стероидна резистентност, са асоциирани с чувствителност към инсулин, нормален, неатерогенен липиден профил, ниски нива на С-реактивен протеин, както и с подобрена преживяемост. Обратно, генетичните варианти, обуславящи чувствителност към стероидните хормони са асоциирани с хипертония, абдоминално затлъстяване, ИБС [8].

Аналогично, някои полиморфизми на адренергичните рецептори могат да доведат до намалено авторегулаторно потискане на освобождаването на норадреналин или

повишена реактивност към инотропни и дромotropни симпатикови стимули като така обуславят предиспозиция към застойна сърдечна недостатъчност и други ССЗ [156, 157].

В лабораторни условия хемодинамичните отговори към стандартизирани ментални стресори варират в зависимост от алелната вариация на гените, кодиращи адренергичните рецептори, серотониновите транспортери и ендотелин-1. Генетичният полиморфизъм на серотониновия транспортер е асоцииран и с различни поведенчески модели, агресивно поведение и депресия. Това показва, че начина на трансфер, модулиране и отразяване на екзогенните стресови стимули в ЦНС може да обуславя както повлияване на емоционалното състояние, така и отключване на кардиологични ефекти [8].

Рискът от възникване на ритъмни и проводни нарушения, в отговор на ментален стрес, също зависи от генетичен полиморфизъм. Рианодиновите рецептори могат да сенсibiliзират или да намалят чувствителността на миокарда към циркулиращите катехоламини, тъй като те модулират калциевата хомеостаза в кардиомиоцитите. Установено е, че полиморфни варианти на тези рецептори могат да обуславят повишена реактивоспособност на пациентите към камерна тахикардия, в отговор на симпатикова стимулация, породена от физическо натоварване или от стрес [158]. Аналогично, при лицата със синдром на конститутивно удължен QT-интервал, поради мутации на гените за натриеви или калиеви канали, е налице повишен риск от внезапна сърдечна смърт в отговор на симпатикова свръхстимулация [159].

Денонощни циркадни вариации

Активностите на хипоталамо-хипофизарно-адреналната ос, както и на симпатиковата нервна система, се характеризират с драстични вариации в рамките на денонощието [8]. Пиковите нива на АКТХ и на кортизола се установяват рано сутрин, като при това максималните нива на глюкокортикоидите могат да бъдат десетократно по-високи от тези през нощта [54]. Аналогично, нивата на циркулиращите катехоламини се характеризират със значителна вариабилност, като стойностите нарастват през деня и са много по-ниски през нощта [47, 48].

Потенциалните механизми, които могат да обяснят много по-високата честота на сърдечно-съдови и мозъчно-съдови инциденти рано сутрин, са били обект на множество проучвания. Те включват съвпадането на този период с нарастването на нивата на

катехоламините, пиковите нива на кортизола, хиперкоагулация и ендотелна дисфункция. Независимо от подлежащите механизми централният контрол на вазомоторната функция вероятно също има значение както посредством неврохуморалните отговори към процеса на събуждане, така и като резултат на ендогенните хипоталамични циркадни ритми [8].

Особено негативно въздействие има отсъствието на нормалния циркаден феномен на намаляване на симпатиковата активност и артериалното налягане през нощта (*dipping*). При пациентите с отсъствие на този *dipping* феномен е налице повишен риск от сърдечносъдови усложнения и съдови инциденти, дори тогава, когато средното артериално налягане не е значително повишено [8].

Предвид добре установените зависимости между стрес-хормоналните оси и денонощния циркаден ритъм на бодърстване и сън не е учудващо, че при нарушаване на структурата на съня и при безсъние е налице комплексно интервениране в регулацията на хипоталамо-хипофизарно-адреналната ос [88]. Нарушенията на съня са съпроводени с аномалии в циркадните вариации на нивата на кортизола, както и с повишаване на симпатиковия тонус, при намалено вагусово екраниране на сърдечносъдовата система. Активирането на стрес-хормоналните оси при нарушена структура и продължителност на съня отключва различни ендокринни и имунологични механизми, които са свързани със затлъстяване, инсулинова резистентност и повишен кардиоваскуларен риск [8, 88].

1.6. Подходи за количествена оценка на стресовите отговори

Въпреки, че стресът е добре дефиниран механистично като патофизиологичен феномен, понастоящем нито един от наличните тестове за оценката му не може да се разглежда като златен стандарт за рутинно мониториране на хроничната активност на невроендокринните стресови оси и ефекторни системи. Независимо от това, че можем да приемем, че нивата на циркулиращите хормони (напр. кортизол, катехоламини, РААС-компоненти) са удачни сурогати за количествена оценка на активността на стресовите сигнални каскади, сложните взаимоотношения на тези системи затруднява валидирането на биомаркери. Това важи особено по отношение определянето на хронични персистиращи алтерации в невроендокринните оси, които често са минимални.

Тъканните ефекти на симпатиковата нервна система, хипоталамо-хипофизарно-адреналната ос и РААС зависят не само от нивата на циркулиращите хормони и медиатори, чиито денонощни нива флукуират над десетократно, но и от локалните концентрации в прицелните органи, които не могат да бъдат проследявани рутинно. По отношение на глюкокортикоидите, локалните нива зависят не само от капацитета на плазмените протеини да ги свързват, което намалява бионаличността им в таргетните тъкани, но и от активността на 11- β -хидроксистероид-дехидрогеназите (11- β -HSD), които катализират както конверсията на кортизола до неактивния му аналог кортизон (основно под действието на 11- β -HSD тип 1), така и обратната реакция на биоактивиране на кортикостероидите (11- β -HSD тип 2). За ефектите на всичките активни компоненти на стрес-осите са важни не само циркулиращите и тъканните нива на отделните хормони и автакоиди, но и съответната рецепторната плътност и чувствителност в прицелните тъкани и органи. Сложността на тези феномени значително ограничава възможностите за рутинно проследяване на активността на стрес-хормоналните оси. Независимо от това, при провеждане на специализирани проучвания се използват различни биомаркери и сурогатни маркери за количествено определяне на стрес-индуцираните сигнални каскади и хормонални системи (Таблицы I.7-8).

Таблица 7. Тестове и биомаркери за мониториране на активността на хипоталамо-хипофизарно-адреналната ос като основен ефектор на стреса [8].

Тест/биомаркер	Описание
Потискане на ендогенния кортизол под действие на ниска доза dexamethasone	Обичайно прилагането на ниска доза dexamethasone през нощта води до намаляване на сутрешните нива на кортизола, по механизма на отрицателната обратна връзка и потискане секрецията на АКГХ, освен при пациенти с болест на Cushing. Ендогенната депресия е асоциирана с подобни биохимични промени, които обикновено отшумяват с прилагането на антидепресанти.
Промени в кортизоловите нива под действие	Обикновено се прилагат за оценка на

Тест/биомаркер	Описание
на кортикотропинови аналози или на кортикотропин-освобождаващ хормон.	адренкортикалната ос при рискови групи пациенти. Психологичният стрес както и депресията и тревожността са асоциирани с потискане или засилване на кортизоловия отговор към АКТХ-миметици.
Нива на кортизол в урината	Събирането на 24-часовата уринна екскреция позволява интегрална оценка на средната свободна (несвързана с плазмените протеини) концентрация на кортизол, циркулиращ в рамките на деня, но не позволява оценка на циркадните вариации; средните денонощни нива на кортизола, обаче, не винаги отразяват сумарната активност на хормоналната ос.
Нива на кортизол в слюнката	Корелират с нивата на свободния кортизол, циркулиращ в плазмата. Тестът е удобен, тъй като не е инвазивен и освен това пробите могат да се получават през целия ден, без да се налага хоспитализиране на пациентите. Могат да се използват за оценка на острите ефекти на стресори от околната среда, дома и офиса.
Тъканни проби и тестове	Вариациите в рецепторната плътност на GR и в активността на 11-β-HSD ензимите показват корелация с няколко кардиоваскуларни рискови фактори, в т.ч. централно затлъстяване и хипертония, но не са недвусмислено асоциирани с психологичен стрес и състояния.

Таблица 8. Параметри за оценка на активността на симпатиковия тонус и автономния баланс [8].

Параметри, биомаркери и сурогати	Описание
Сърдечна честота в покой	Лесно се определя, но не позволява прецизна оценка на симпатиковия тонус
Вариабилност на сърдечната честота	Получава се чрез продължително сърдечно мониториране или посредством измерване на промените в сърдечната дейност, индуцирани от респираторно модулиране. Асоциирана е с тежки остри или хронични стресори.
Промени в сърдечната честота при натоварване	Измерват се с помощта на treadmill-пътека, в периода на ескалиране на физическото натоварване или във фазата на възстановяване на пулса (cool-off период). Динамиката на промените в пулсовата честота при натоварване добре корелира със състоянието на пациента и позволява прогноза на сърдечносъдовия риск.
Електрофизиологична оценка на активността на симпатиковите нерви	Активирането на симпатиковите нерви може да се оцени посредством подкожно поставени електроди. Честотата на възбудните разряди корелира положително със симпатиковия тонус и се повишава от остър емоционален стрес.
Образна диагностика на миокарда	Белязаният с ¹³¹ I метайодобензилгуанидин (MIBG) може да се използва за изобразяване и оценка на метаболитната активност на симпатиковата инервация на миокарда.
Циркулиращи нива на норадреналина	Симпатиковите нервни окончания в съдовете отделят норадреналин, който е основен източник на циркулиращите нива на този катехоламин. Значителните денонощни вариации на тези нива, обаче ограничават прогностичната роля на еднократните проби и налагат продължително мониториране.
Циркулиращи нива на адреналина	Адреналинът е основният катехоламиново хормон, отделян от медулата на надбъбречните жлези. Тъй като периферните симпатикови нерви инервират надбъбречната жлеза, циркулиращите нива на адреналина добре корелират с тези на норадреналина и подобно на него се

	характеризират със значителни вариации през деня.
Метаболити на катехоламините	Метаболитите, получени в резултат от катаболизма на катехоламините, също могат да бъдат повишени в резултат от повишен симпатиков тонус.
Тъканни проби и тестове	Рецепторната плътност на адренергичните рецептори и вариращата им чувствителност могат да повлияят индивидуалната реактивност към стрес-индуцирано повишаване на симпатиковата активност.

1.7. Потенциални ползи от редукция на стреса

Редица проучвания са проследили ефективността на фармакологични и поведенчески интервенции, насочени към редукция на стреса или на физиологичните отговори, отключени от него, като подходи за лечение и превенция на асоциираната сърдечно съдова болестност. Независимо от това, че теоретичната рационалност на тези подходи е несъмнена, предвид биологичните характеристики на стреса, от една страна и възможностите за временно модифициране и атенюиране на автономната активация посредством техники за релаксация (напр. йога, медитации и др.), от друга, понастоящем няма достатъчно доказателства, които да подкрепят ефективността им за редукция на този РФ като подход за превенция и лечение на сърдечно-съдови заболявания [8]. Редица рандомизирани проучвания показват положителна тенденция към намаляване на кардиоваскуларните инциденти при кохортите от пациенти, подложени на интервенции за редукция на стреса. Наличните студии обаче се характеризират със значителна хетерогенност по отношение на терапевтичните подходи и демографските характеристики на тестваната популация, както и с проблеми при интерпретиране на ефикасността на интервенциите, поради липсата на утвърдени валидирани биомаркери и сурогати за количествено измерване на стреса [8, 15].

Проучванията на ефективността на фармакотерапевтичните подходи за модулиране на стреса също са ограничени. Данните за ефективността на антидепресантите по отношение кардиоваскуларните рискове при пациенти с коморбидна депресия демонстрират благоприятни ефекти от SSRI. При анализиране на тези данни, обаче, следва да се има предвид, че в повечето от тези проучвания пациентите не са били рандомизирани по отношение на лечението с антидепресанти и ефектите са установени в резултат на подгрупови анализи [8].

Независимо то това, че описаните стратегии за модифициране на стреса не винаги са ефективни по отношение превенция на кардиоваскуларни събития или други кардиологични крайни точки, те недвусмислено подобряват субективното състояние на пациентите и качеството им на живот. Разработени са и са тествани разнообразни интервенционални програми за модифициране на стреса като РФ при пациенти със сърдечно заболяване, като например психотерапия, психотропни лекарства, автотренинг, медитация или редовни физически упражнения [101]. Наред с детерминанти на качеството на живот и мотивацията на пациентите все повече от тези студии оценяват важни маркери на кардиологичния риск като ендотелна дисфункция, липиден профил и др., като се наблюдават положителни тенденции по отношение модуляцията на тези сурогати.

Изводи от обзора на литературата

Значението на психосоциалните фактори за възникване и развитие на атеросклероза е относително подценено. В етиопатогенезата на атеросклерозата се обсъждат предимно клетъчни, биофизични и биохимични механизми и твърде малко се изследва влиянието на социалната среда, на личностната и духовна функция и дисфункция.

Стресът несъмнено е важен и потенциално модифицируем рисков фактор, асоцииран с възникване на остри и хронични кардиоваскуларни събития. Наред с неконвенционалните интервенции редица фармакологични средства могат потенциално да намалят негативните му ефекти. Така например бета-блокери атенюират както абнормната реактивност на симпатикуса и вегетативния дисбаланс, така и потискат рекрутирането на РААС, тъй като инхибират секрецията на ренин на нивото на юкстагломерулния апарат.

Множество експериментални и клинични студии недвусмислено очертават асоциацията между острия и хроничен емоционален стрес и кардиоваскуларните РФ за МИ и исхемични инсулти като хипертония, ендотелна дисфункция, инсулинова резистентност, както и сърдечносъдовите събития като исхемия, аритмии и нарушена помпена функция. Следователно, необходимо е по-прецизно познаване на взаимовръзката между кардиоваскуларните ефекти и психосоциалната дисфункция, както и щателно проследяване на симптоми, които пациентите асоциират с негативни емоции и преживявания.

Всъщност реакциите, свързани със стреса, са адаптация на организма към стресорите. Но при екстреман стрес и при хронично-рецидивиращ стрес възможностите за адаптация се изчерпват и стреса се превръща в дистрес – увреждащ организма стрес. Дистресът може да притича с високо ниво на кортизол и катехоламини, но може да се изявява и с остра или хронична депресия, причиняваща личностна и духовна дисфункция. От друга страна личностната и духовна дисфункция вероятно водят до хроничен дистрес и депресия. Дистресът протичащ като хронично патологично въздействие върху организма причинява както обща ментална дисфункция с редуция на защитните механизми, така и локални и общи биофизични и биохимични патологични промени. Хроничният дистрес, причинен от психосоциална дисфункция очевидно е рисков фактор и участва в етиопатогенетичния механизъм на атеросклерозата. Следователно е необходимо по прецизно познаване на взаимовръзката между атеросклеротичния процес и психосоциалната дисфункция.

Изследванията на психосоциалната дисфункция и нейната роля като рисков фактор са провеждани предимно за ИБС и сърдечно-съдови заболявания като цяло. Изследвания за ролята на психосоциалната дисфункция и нейното значение за възникването и развитието на атеросклерозата в нейните три форми – коронарна, мозъчна и периферна на практика не са провеждани. Не открихме в литературата и провеждане на сравнително изследване за ролята на психосоциалните фактори и конвенционалните рискови фактори като артериална хипертония, дислипидемия и хипергликемия. По тази причина е необходимо извършване на клинично-статистическо проучване, което да изследва ролята на психосоциалната дисфункция за развитие на атеросклероза в нейните три основни форми. В бъдещото проучване атеросклеротичният процес следва да бъде доказан с

обективни диагностични методи – ангиография, което би повишило неговата достоверност.

Лечението на различните форми на атеросклероза е фокусирано предимно върху конвенционалните рискови фактори и по-малко върху психосоциалните. Разработването на ефективни стратегии за редукция на стреса изисква установяване на генетичната база на абнормните физиологични отговори към стрес. Необходимо е валидиране на прецизни критерии за количествена оценка на стресовите отговори на основата на клинични и параклинични маркери, позволяващи рутинно проследяване и оценка.

II. Цел и задачи на проучването

ЦЕЛ НА ПРОУЧАНЕТО:

В рандомизирано проучване да се изследва значението на психосоциалните фактори при клинично изявена атеросклероза – мозъчно-съдова, коронарна и периферна.

Задачи:

1. Да се създадат тестове за психосоциална оценка на болни с различни форми на атеросклероза:
 - тест за психосоциална оценка на личността
 - тест за духовна дисфункция
 - тест за стрес и адаптация.
2. Да се валидизират използваните психосоциални тестове при съдово здрави и при болни от атеросклероза.
3. Чрез анкетната карта да се установят стойностите на психосоциалните тестове при съдово здрави лица и да се изработят норми чрез метода на сигмална оценка.
4. Чрез анкетната карта и психосоциалните тестове да се изследва значението на психосоциалните фактори при болни с различни форми на атеросклероза: мозъчно-съдова болест, исхемична болест на сърцето и периферна артериална болест.
5. Да се изследва релативният риск за развитие на атеросклероза при хора с психосоциална и духовна дисфункция и стрес.
6. Да се изследва честотата на конвенционалните рискови фактори – артериална хипертония, дислипидемия, тютюнопушене, захарен диабет, фамилна обремененост, при съдово здрави и пациенти с трите форми на атеросклероза.
7. Да се сравни релативният риск за развитие на атеросклероза при хора с конвенционални рискови фактори и такива с психосоциална и духовна дисфункция.
8. Да се установят ключовите анкетни въпроси, характеризиращи психосоциалната дисфункция.
9. Да се изследват взаимовръзката и корелацията между психосоциалните фактори и атеросклерозата в нейните различни форми.

III. Клиничен контингент

Изследвани са 303 случайно подбрани пациента, разпределени в три основни групи и 100 съдово здрави лица.

Гр. О (контролна група) –общо **100 съдово здрави лица над 55 годишна възраст** без анамнестични и клинични данни за клинично проявена атеросклероза (инфаркт, инсулт, периферна тромбоза) и без ехографски данни за атеросклероза.

Групи А, Б и В – общо **303 пациенти над 55 годишна възраст, с различни клинични форми на атеросклероза**, разпределени в три групи:

Гр. А – 101 пациента с МСБ (каротидна атеросклероза).

Гр. Б – 100 пациента с ИБС (коронарна атеросклероза).

Гр. В –102 пациента с ПАБ (периферна атеросклероза).

Критерии за включване в проучването: Възраст над 55 години

Гр. О – 100 съдово здрави лица - без анамнеза за атеросклероза (прекарани инфаркт, инсулт, периферна артериална тромбоза). С Ехо-Доплер са изследвани каротидни, абдоминални и периферни артерии и не е установена атеросклероза, включително плаки над 1,5 мм.

Гр. А -101 пациента с МСБ - анамнеза за клинично изявена атеросклероза - каротидна атеросклероза, състояние след стентирание на каротидни артерии, след каротидна ендартеректомия, прекаран исхемичен мозъчен инсулт, ТИА. МСБ е доказана с Ехо-Доплер и с каротидна и мозъчна ангиография.

Исхемичният мозъчен инсулт е установен със съответните диагностични методи : клиничен и СТ.

Гр. Б -100 пациента с ИБС - анамнеза за клинично изявена атеросклероза; прекаран миокарден инфаркт или стенокардия, стент на коронарна артерия, или аорто-коронарен бай-пас.

ИБС е доказана с коронарография, прекаран миокарден инфаркт в миналото, ЕКГ и лабораторни изследвания.

гр. В -102 пациента с ПАБ - анамнеза за клинично изявена периферна атеросклероза, стентирание, или извършен периферен бай-пас.

Периферната артериална тромбоза е доказана със съответните диагностични методи: клиничен, Ехо-Доплер, АВІ (под 0,9, но не повече от 1,3) и конвенционална или СТ ангиография

При валидизиране на тестовете за атеросклероза, са изследвани от **гр. О** – 100 здрави лица и от **гр. АБВ** – 99 пациента с доказани клинично, ехографски и ангиографски три форми на атеросклероза.

IV.Методи на изследване

1.Анамнеза, соматичен и ангиологичен статус, попълване на анкетна карта

Проучването е анонимно. В анкетната карта се отбелязват инициалите на изследваните, полът, възрастта и диагнозата. Изследването се извършва едновременно, чрез попълване на подробна клинично-епидемиологична карта от пациента, под ръководството и контрола на лекар, извършващ проучването.

2. Клинично-епидемиологичната карта

Клинично-епидемиологичната карта съдържа следната информация: общо четири теста за рискови фактори на атеросклерозата и един тест за ментална функция. Четирите теста са създадени и въведени от докторанта, със съдействието на научните ръководители, като съдържащите се в тях въпроси са детайлно представени в приложенията на дисертационния труд.

2.1. Тест I – за главните физикални и биохимични и наследствени рискови фактори на атеросклерозата – хипертония, дислипидемия, кръвна захарен диабет, тютюнопушене и фамилна обремененост (виж Приложение I).

Оценка – по точкова система – макс. общо 100 негативни точки.

2.2. Психосоциален Тест II за психосоциална оценка на личността (Приложение II)

Оценка на социалната и личностна реализация с общо 10 въпроса.

Минимален брой негативни точки – 100 ; максимален брой позитивни точки +100.

2.3. Психосоциален Тест III за духовна функция или дисфункция (Приложение III)

Общо 20 въпроса, оценяващ духовният комфорт, или дисфункция на изследвания.

Максимален брой положителни точки + 100

Максимален брой отрицателни точки – 100

2.4. Психосоциален тест IV за стрес и адаптация (Приложение IV)

Общо 5 въпроса, оценяващи преживения стрес и адаптацията към него.

Максимален брой отрицателни точки – 100.

2.5. Когнитивен скринингов тест V (Приложение V)

Общо 5 въпроса, характеризиращи менталната функция.

Краен резултат - сбор от четирите теста максимални 40 точки.

Извършва се обща точкова оценка на тестовете – поотделно и обща оценка на психосоциалните тестове II III и IV.

3. Диагностични методи за скрининг и диагностика на атеросклеротичния процес с различна локализация

Диагностични методи за скрининг и изключване на атеросклероза – гр. О

Клиничен преглед, Ехо-Доплер, Доплер – АВІ, ЕКГ.

Диагностични методи за скрининг и диагностика на каротидна атеросклероза и МСБ, ИБС и ПАБ – гр. А, гр.Б и гр.В:

Клиничен преглед; Ехо-Доплер, Доплер – АВІ, ангиография (коронарография, каротидография, периферна ангиография), ЕКГ.

Ехо-Доплер изследването бе проведено с цветнокодирана доплерова сонография и спектрален анализ на сигнала. Проучването включва:

Ехо-Доплер на каротидни артерии: Оценка на кръвотока. Измерване на дебелината и лицето на скринирани атеросклеротични плаки, процент на стеноза и максимално ускорение на кръвотока в областта на стенозата, оценка на характера на плаката. Установяване на асимптомна тромбоза.

Ехо-Доплер на a. femoralis communis. Оценка на кръвотока. Измерване на дебелината и лицето на скринирани атеросклеротични плаки, процент на стеноза и максимално ускорение на кръвотока в областта на стенозата, оценка на характера на плаката. Установяване на асимптомна тромбоза.

Ехо-Доплер на абдоминална аорта и нейните клонове – a. mesenterica superior, truncus coeliacus и a. renalis. Оценка на кръвотока. Измерване на максималния диаметър на аортата. Измерване на дебелината и лицето на скринирани атеросклеротични плаки, процент на стеноза и максимално ускорение на кръвотока в областта на стенозата, оценка на характера на плаката. Установяване на асимптомна тромбоза.

Ехо-Доплер за оценка на илиачния и феморо-поплитеалния сегмент за наличие на стенози или тромбози.

Изследване с **Доплер на АВІ** двустранно (норма – над 0,9, но не повече от 1,3)

Патологията следва да бъде документирана.

ЕКГ – скрининг на ИБС.

Клиничен преглед : кардиологичен и ангиологичен.

Ангиография: Всички болни с атеросклероза от гр. А, Б и В са диагностицирани ангиографски.

За диагностика на МСБ (гр. А) се извършва каротидна и мозъчна ангиография

За диагностика на ИБС (гр. Б) се извършва коронарография

За диагностика на ПАБ (гр. В) се извършва периферна ангиография.

В някои случаи се извършва едновременно коронарография и каротидография или коронарография и периферна ангиография, или каротидна и периферна ангиография.

Диагностичните методи са приложени и извършени от кардиолози и ангиолози на City Clinic – кардиологичен център.

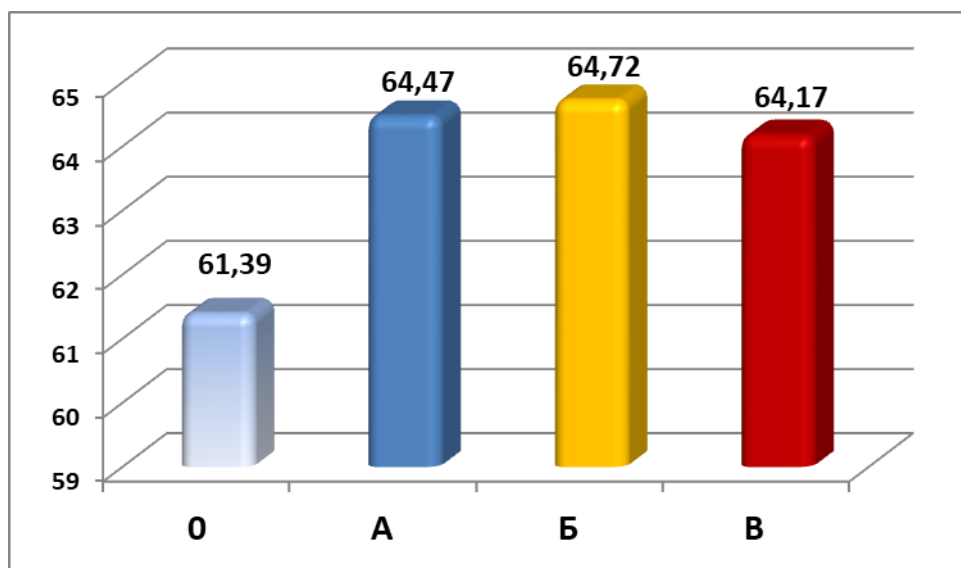
4. Статистически методи и обработка на данните

За статистическа обработка на получените данни с определяне на средни стойности, стандартни отклонения (SD), стандартна грешка (SEM), както и за провеждане на вариационен анализ, корелационен анализ, алтернативен анализ, изследване на релативния риск – RR бе използван специализираният софтуерен продукт SPSS.

V. Собствени резултати

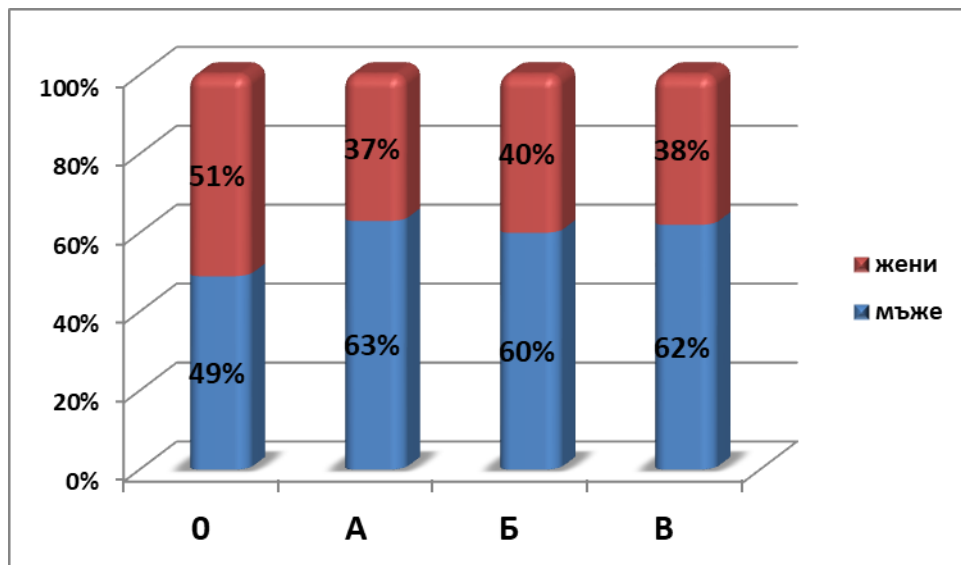
V.1. Демографски показатели на болните от атеросклероза и здравите лица

На случаен принцип бяха изследвани и подбрани общо 303 болни и 100 здрави лица възраст над 55 години, които бяха разпределени в четири групи. Разпределението по възраст и пол в изследваните групи е представено на фигури V-1 и V-2.



Фиг. V-1. Разпределение по възраст на здравите и болните с атеросклероза.

С помощта на вариационен и алтернативен анализ не се установи статистически достоверна разлика във възрастта и пола между различните изследвани групи.



Фиг. V-2. Разпределение по пол на здравите и болните с атеросклероза.

V.2. Валидизация на приложените психосоциални тестове

За валидизация на психосоциалните тестове II, III, IV и тест I, бе извършено изследване с анкетна карта, включваща тестовете при общо 199 пациента, разпределени в две групи – гр. 0 контролна (без атеросклероза) и гр. АБВ – с различни форми на атеросклероза (табл. V.1).

Таблица V.1. Валидизация на психосоциалните тестове II, III, IV и тест I -рискови фактори за здрави лица и комплексна група с атеросклероза.

0 спрямо 3x33 (А+Б+В)							
Тест (точки)	Група	N	Средна ст. точки	SD	SEM	t	p
Тест I РФ	0	100	-36,00	23,6	2,56	3,63	,0001*10
	АБВ	99	-49,09	25,1	2,52		
ПС II тест	0	100	72,88	18,4	1,99	4,66	,0001*10
	АБВ	99	56,27	29,3	2,94		
ПС III обща оценка	0	100	65,58	19,3	2,09	2,98	,003* 3
	АБВ	99	56,92	19,9	2,00		
ПС IV - обща оценка	0	100	-60,47	24,8	2,69	2,31	,022* 2
	АБВ	99	-69,49	27,8	2,80		
Комплексна оценка II III IV	0	100	77,86	35,7	3,99	5,81	,0001*10
	АБВ	99	43,97	42,1	4,24		

По използваната точкова оценка се установиха средните стойности на приложените тестове за гр.О и гр. АБВ,. Доказа се, че има статистически достоверна разлика между средните стойности на резултатите от тестовете при съдово здравите (гр. О) и при комплексната АБВ група с атеросклероза. Такава разлика се установява за всеки един от използваните тестове, както и при комплексната оценка от тестове II,III и IV. При ПС тест II и III има редукция на стойностите при болните, в сравнение със съдово здравите, а при

тест I и IV – повишаване на негативният резултат (табл. V.1). Това доказва, че прилаганите тестове са чувствителни да установят промяната в параметрите на конвенционалните и психосоциалните РФ при болните, в сравнение със съдово здравите. При провеждане на изследването с анкетната карта, на зададения въпрос дали са съгласни да проведат теста и дали той е разбираем и лесно изпълним, всички пациенти отговориха утвърдително и се подписаха.

При изследване на релативния риск (RR) за развитие на атеросклероза се установи, че той е относително висок при теста за конвенционалните РФ и много висок RR – 1,8 при комплексната оценка с ПС тестове II, III, IV (табл. V.2).

аблица V.2. Релативен риск (RR) за атеросклероза при здрави и болни от общата група, при конвенционалните и психосоциалните тестове

Сравнение - 0 спрямо 3x33 (А+Б+В)	
Тест	RR
Тест РФ точки / 0	1,36 p=0.06 95% CI 0.97-1.89
Комплексна оценка II, III, IV / 0	1,79 p<0.001 95% CI 1.39-2.29

V.3. Изследване с анкетна карта – ПС тестове II,III и IV,тест I за РФ и тест V за ментална функция.

V.3.1. Сравнителни изследвания с валидизирани тестове при болните с МСБ и здравите лица.

Така валидизираните тестове бяха приложени за изследването на съдово здрави и болни с МСБ (гр.А).

Чрез анкетна карта и четири теста, бяха изследвани 100 лица без клинични и ехографски данни за атеросклероза (гр. 0) и 101 пациенти с доказана клинично, ехографски и ангиографски каротидна атеросклероза (гр.А). Резултатите от средните стойности по точки от приложените тестове са представени на таблица V.3.

Таблица V.3. Сравнение на ср.стойности на контролна 0 гр. спрямо А група- резултати от приложените тестове; *-статистически достоверна промяна.

Сравнение 0 спрямо А							
	Група	N	Ср. ст.	SD	SEM	t p	p
тест I РФ точки	0	100	-36,00	23,66	2,56	5,09	0,001
	A	101	-54,38	23,92	2,53	0.001*	
тест ПС II точки	0	100	72,88	18,42	1,99	3,60	0,001
	A	101	61,12	24,22	2,58	0.01*	
тест ПСIII точки	0	100	65,58	19,30	2,09	2,08	0,05
	A	101	60,00	18,08	1,91	0,05*	
тест ПСИV точки	0	100	-60,47	24,87	2,69	1,98	0,05
	A	101	-67,41	25,11	2,66	0,05*	
Комплексна оценка II, III, IV Психосоциални тестове	0	100	77,86	35,75	3,99	4,47	0,001
	A	101	51,74	40,08	4,24	0.001*	

V.3.1.1. Психосоциални и конвенционални рискови фактори при болните с МСБ и здравите лица

При сравнение на средните стойности на приложените психосоциални тестове и теста за РФ I, се установи статистически достоверна разлика на параметрите на тестовете между болни с МСБ и здрави. Съществена е и разликата между контролната група и групата с комплексната оценка на гр. А с трите психосоциални тестове. Това доказва, че психосоциалните фактори на личността и духовният дискомфорт влияят негативно на болните с МСБ, в сравнение със съдово здравите. Така личностната и духовна дисфункция имат значение и играят роля във възникването и развитието на атеросклеротичния процес. Аналогични резултати се установиха и при известните РФ (тест I) .

V.3.1.2. Релативен риск за възникване и развитие на атеросклероза при болните с МСБ и здравите лица

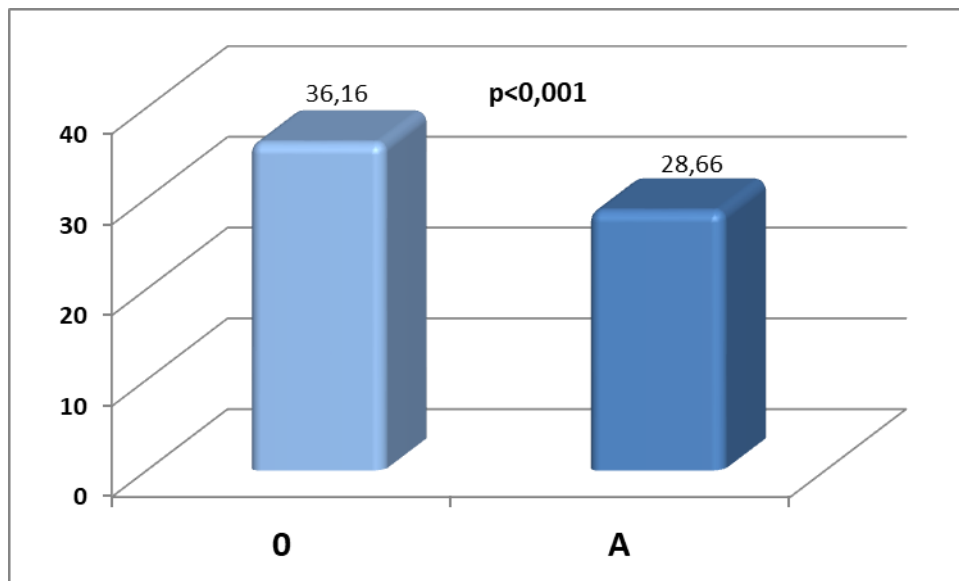
Нашето изследване на RR за развитие на атеросклероза при болни с МСБ за двете групи фактори – конвенционалните РФ (тест РФ-I) и психосоциалните РФ (тестове II, III, IV - комплексна оценка) показва повишен RR за развитие на МСБ (табл.V.4). Това доказва тезата, че психосоциалните РФ (личностна и духовна дисфункция) са не по-малко важни за възникването на атеросклерозата от известните физикални и биохимични (артериална хипертония, захарен диабет, хиперхолестеролемия, тютюнопушене) и наследствени фактори.

Таблица V.4. Релативен риск за атеросклероза при болни с МСБ и здрави лица – резултати от приложените психосоциални тестове и теста за РФ.

RR - 0 спрямо А	
тест	RR
тест РФ точки/ 0	1,51 p<0.01 95% CI 1.1-2.0
Комплексна оценка II, III, IV / 0	1,50 p<0.02 95% CI 1.21-1.87

V.3.1.3. Когнитивен тест за ментална функция при болните с МСБ и здравите лица

Изследването на менталната функция с когнитивния тест установи, че в групата с МСБ има съществено по-лоши стойности, в сравнение с тези на съдово здравите, като разликата е статистически достоверна (фиг. V.3). Въпрос на интерпретация е доколко това е РФ, последствие на атеросклеротичния процес или и двете.

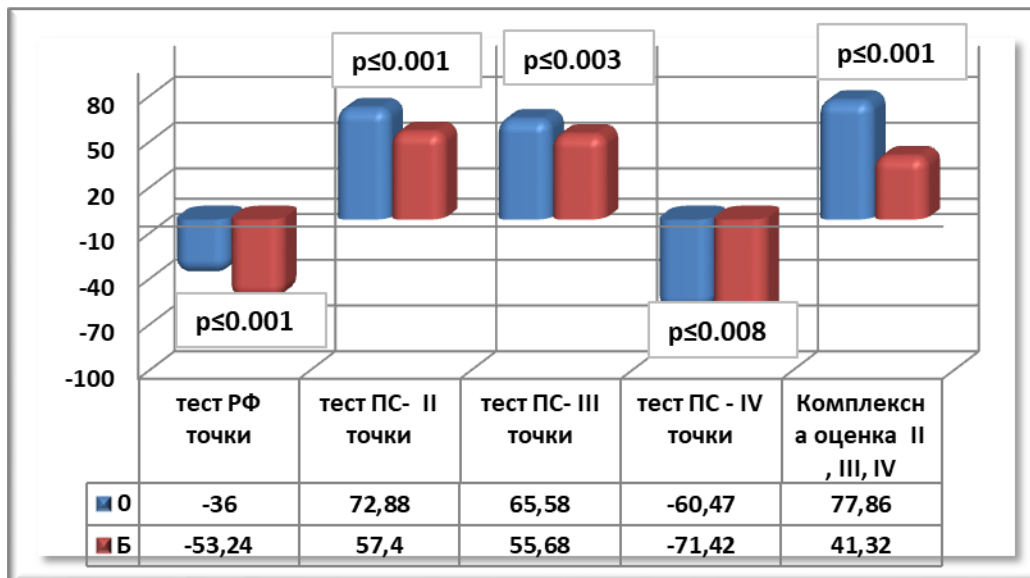


Фиг. V.3. Средни стойности на резултатите от когнитивния тест при здрави и болни с МСБ

V.3.2. Сравнителни изследвания с валидизирани тестове при болните с ИБС и здравите лица

Валидизираните тестове бяха приложени и за изследването на болни с ИБС (гр. Б) и на съдово здрави лица. Анкетната карта и четирите теста бяха приложени при 100 лица без клинични и ехографски данни за атеросклероза и 100 пациента с доказана клинично, ехографски и ангиографски коронарна атеросклероза (гр.Б). Резултатите от средните стойности от приложените тестове са представени на фиг. V.4.

V.3.2.1. Психосоциални и конвенционални рискови фактори при болните с ИБС и здравите лица



Фигура V.4. Средни стойности на резултати от приложените тестове при здрави и болни с ИБС.

При изследването на средните стойности на приложените психосоциални тестове II, III, IV и теста за рискови фактори I, се установи статистически значимо снижение на показателите от тестовете II и III и повишение на негативният резултат на тестовете I и IV при гр. Б, в сравнение с тези при гр. О. Достоверна е разликата и между контролната група и комплексната оценка на гр.Б с трите психосоциални теста. Тези данни доказват, че влошената психосоциална оценка на личността и духовният дискомфорт, които оказват отрицателно влияние при болни с ИБС играят важна роля във възникването и развитието на атеросклеротичния процес. Подобни резултати се установиха и при конвенционалните РФ - тест I.

V.3.2.2. Релативен риск за възникване и развитие на атеросклероза при болните с ИБС и здравите лица

Повишеният RR за развитие на коронарна атеросклероза както при наличие на конвенционалните (RR = 1,48), така и при комплексната оценка с трите психосоциални

теста (RR = 1,87) доказва тезата, че психосоциалните рискови фактори (личностна и духовна дисфункция) са не по-малко важни (за да не кажем и по-съществени) за възникване на атеросклерозата от известните физикални и биохимични (артериална хипертония, захарен диабет, хиперхолестеролемия, тютюнопушене) и наследствени фактори (табл. V.5)

Таблица V.5. Релативен риск за атеросклероза при болни с ИБС и здрави лица - резултати от приложените тестове.

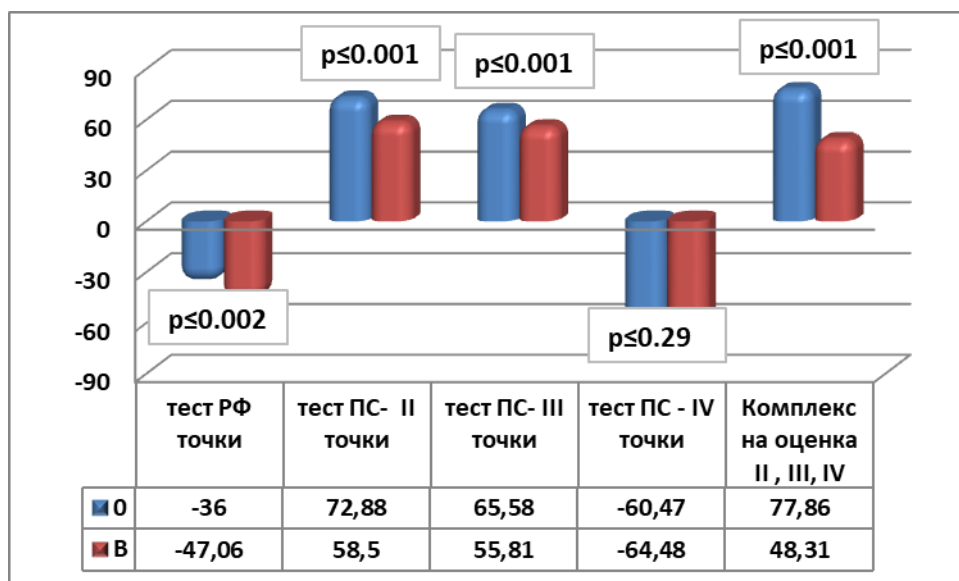
RR 0 спрямо Б	
тест	RR
тест РФ точки /0	1,48 p<0.01 95% CI 1.0-2.0
Комплексна оценка II, III, IV / 0	1,87 p<0.0001 95% CI 1.45-2.42

V.3.3. Сравнителни изследвания с валидизирани тестове при болните с ПАБ и здравите лица

Валидизираните психосоциални тестове бяха приложени и за изследването на съдово здрави и болни с ПАБ (гр. В).

V.3.3.1. Психосоциални и конвенционални рискови фактори при болни с ПАБ и здрави лица

Чрез анкетна карта и четири теста, бяха изследвани общо 202 пациента, разделени в две групи – контролна гр. 0 - 100 пациенти без клинични и ехографски данни за атеросклероза и 102 пациента с доказана клинично, ехографски и ангиографски ПАБ– гр. В. Резултатите от изследването на средните стойности от приложените тестове са представени на фигура V.5.



Фигура V.5. Средни стойности на резултатите от проведените тестове при здрави и болни с ПАБ.

Статистически достоверно е снижението на параметрите на тестовете II и III и повишението на негативният резултат на тест I при ПАБ, в сравнение с тези здравите. Тази разлика се запазва между контролната група и болните при комплексната оценка със психосоциалните тестове (II, III, IV). Личностната и духовна дисфункция, които установяваме при нашите пациенти с ПАБ, имат съществено значение за възникването и развитието на атеросклеротичния процес. Достоверно по-лоши са резултатите и при теста за рискови фактори – тест I.

Сравнителното изследване на RR при болни с ПАБ и здрави лица показва повишението му както при тест I (1,3), така и при комплексната оценка на психосоциалните РФ (тестове II, III, IV) (1,6). Тези данни потвърждават тезата, че психосоциалните РФ (личностна и духовна дисфункция) са не по-малко важни, да не кажем по-важни за ПАБ от известните физикални и биохимични (артериална хипертония, захарен диабет, хиперхолестеролемия, тютюнопушене) и наследствените фактори (табл. V.6).

Таблица V.6. Релативен риск за атеросклероза при болни с ПАБ и здрави лица - резултати от приложените тестове.

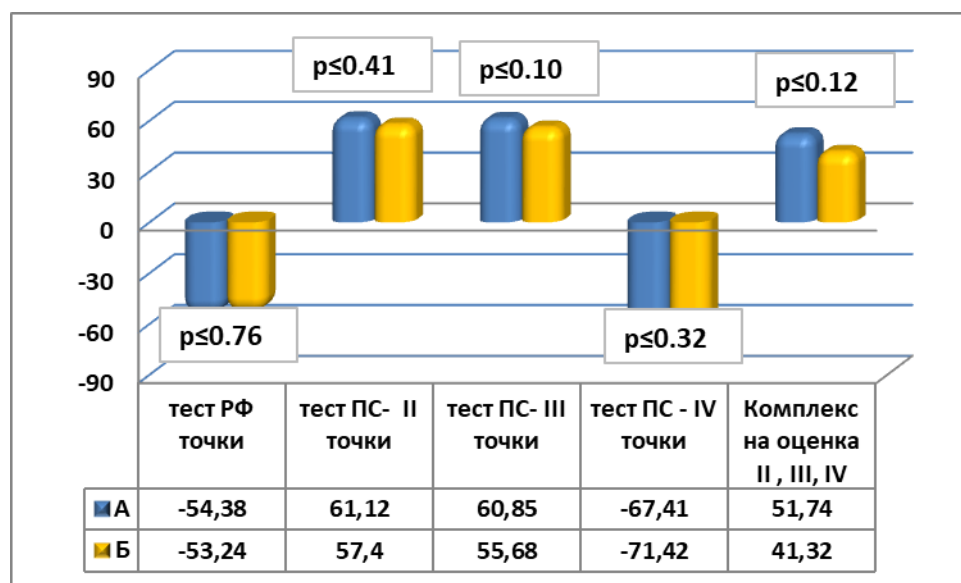
RR 0 спрямо B	
тест	RR
тест РФ точки/ 0	1,30 p<0,11
Комплексна оценка II, III, IV ПС тестове	1,60 p=0.0001; 95% CI 1,2-2,0

V.3.4. Сравнителни изследвания с валидизирани тестове между болните с трите форми на атеросклероза и здравите лица

С оглед на изпълнението на целта на дисертацията приложихме вариационен анализ за изследване на разликите между резултатите от приложените тестове при различните форми на атеросклерозата (фиг. V.6).

V.3.4.1. Психосоциални и конвенционални рискови фактори при болните с МСБ и ИБС

Липсата на статистически достоверна разлика в показателите от ПС тестове и теста за конвенционални РФ между болните с МСБ и ИБС най-вероятно се дължи на сходството в РФ за възникване на МСБ и ИБС и на други случайни причини (фиг. V.6).



Фиг. V.6. Средни стойности на резултатите от проведените тестове при болни с ИБС и МСБ.

V.3.4.2. Психосоциални и конвенционални рискови фактори при болните с МСБ и ПАБ

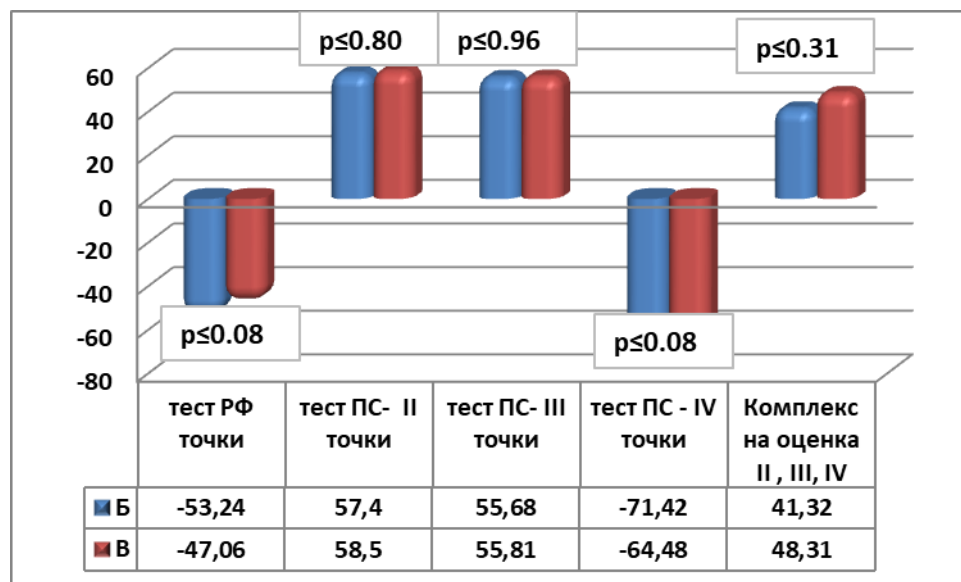
Таблица V.7. Средни стойности и стандартни отклонения на резултатите от приложените тестове при болни с МСБ и ПАБ.

Сравнение гр. А спрямо В							
тест	Група	N	Ср. ст.	SD	SEM	t	p
тест РФ точки	А	101	-54,38	23,92	2,53	-2,11	0,03*
	В	102	-47,06	25,33	2,35		
тест ПС II точки	А	101	61,12	24,22	2,58	0,73	0,46
	В	102	58,50	26,71	2,48		
тест ПСIII точки	А	101	60,85	18,08	1,91	1,90	0,05*
	В	102	55,81	19,61	1,82		
тест ПС IV точки	А	101	-67,41	25,11	2,66	-0,77	0,43
	В	102	-64,48	28,66	2,66		
Комплексна оценка II, III, IV ПС тестове	А	101	51,74	40,08	4,24	0,55	0,58
	В	102	48,31	49,23	4,57		

Проведеният анализ показва съществена разлика между стойностите на някои показатели. Конвенционалните РФ показват по-силно влияние при пациентите с каротидна атеросклероза, докато нарушенията в духовната функция са по-изразени в групата с ПАБ (табл. V.7). Не се установи достоверна разлика между двете групи болни при комплексната оценка с ПС тестове (II, III, IV).

V.3.4.3. Психосоциални рискови и конвенционални рискови фактори при болните с ИБС и ПАБ

Липсва съществена разлика между показателите от приложените тестове между групите с ИБС и ПАБ (фиг. V.7).



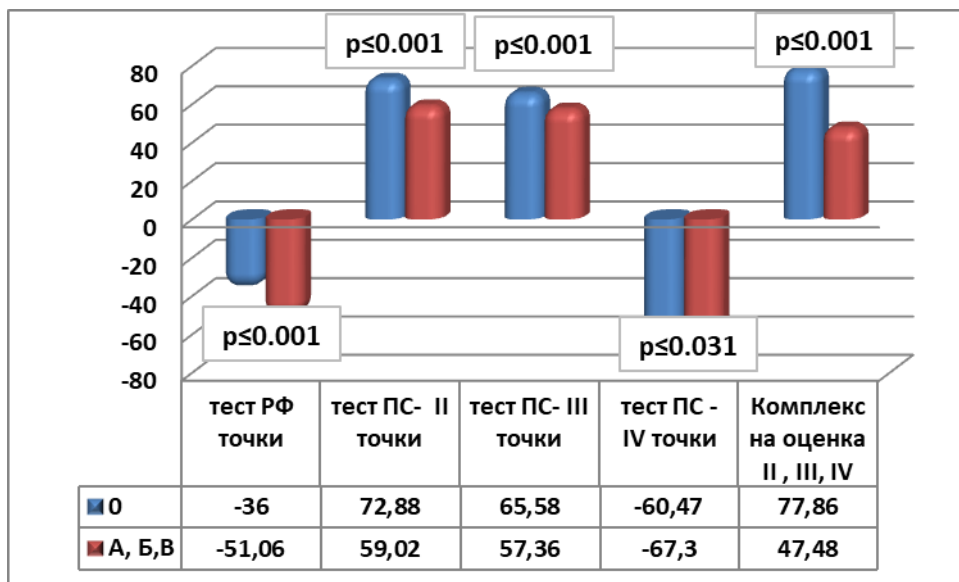
Фиг. V.7. Средни стойности и стандартни отклонения на резултатите от приложените тестове при болни с ИБС и ПАБ.

Като цяло, оказва се, че няма съществена разлика във влиянието на РФ и психосоциалната дисфункция за възникването и развитието на различните клинични форми на атеросклероза. И това е съвсем логично, изхождайки от факта, че заболяването е едно, само локализацията му и клиничната му изява е различна.

V.3.5. Сравнителни изследвания с валидизирани тестове между болните от комплексната група с атеросклероза /МСБ, ИБС и ПАБ/ и здравите лица

V.3.5.1. Психосоциални и конвенционални рискови фактори при болните от комплексната група с атеросклероза и здравите лица

Проведохме сравнителен анализ на резултатите от проведените тестове при здравите лица и болните с атеросклероза. Логично е, че редуцията в параметрите на психосоциалните фактори на личността и духовният дискомфорт между здравите и болните с атеросклероза е статистически значима и повишението на оценката на РФ не е случайно. Тези промени потвърждават и нарушената социална адаптация и стреса при сборната група и влиянието на психосоциалните фактори върху възникването и развитието на атеросклеротичния процес (фиг. V.8).



Фиг. V.8. Средни стойности и стандартни отклонения на резултатите от приложените тестове при здрави и болни с атеросклероза (групи A+B+V).

V.3.5.2. Релативен риск за възникване и развитие на атеросклероза при болните от комплексната група с атеросклероза (МСБ, ИБС, ПАБ) и здравите лица

Нашето изследване установи относително висок RR за развитие на различните форми на атеросклероза както за конвенционалните, така и за изследваните психосоциални РФ. Резултатите бяха статистически достоверни във всички изследвани групи. Рискът за развитие на атеросклероза е еднакъв при болните с МСБ, докато при болните с ИБС, ПАБ и при комплексната група RR е значително по-висок при психосоциалните фактори (табл. V.8)

Таблица V.8. Релативен риск за възникване и развитие на атеросклероза при болните от комплексната група, спрямо здрави лица

RR		
група	Рискови ф-ри	Обща оценка II+III+IV
0-А	1,5 P<0.01	1,5 P<0.0002
0-Б	1,48 P<0.01	1,87 P<0.0001
0-В	1,3 P<0.1	1,6 P=0.0001
0 спрямо А+Б+В	1,41 95%CI 1.0-1.9 P=0.03	1,63 95%CI 1.2-2.0 P<0.0001

V.4.Определяне на релативния риск за атеросклероза чрез сигмална оценка на показателите от психосоциалните тестове при болните с атеросклероза и здравите лица

V.4.1.Оценка на показателите при здравите лица

Използвайки метода за сигмална оценка, установихме следното разпределение за параметрите на ПС тестове в контролната група – норма, под средно ниво и изоставащи (табл. V.9).

Табл.V. 9 Сигмална оценка на показателите от ПС тестове II III IV.

Гр.О	тест II III IV - комплексна оценка
77.86 +- 35.75 Норма - X ср. ± ½ стандартно отклонение	77.86 - 59.9 т.
под средно ниво - 0.5 до -1 стандартно отклонение рискова зона	59.9 - 42.11 т.
Изоставащи от - 1 до - 2SD умерено патологичен тест	42.11 – 6.7 т.
силно изоставащи над - 2 станд. откл. силно патологичен тест	под 6.7 т.

V.4.2.Сравнителна оценка на показателите между болните с МСБ, ИБС, ПАБ и комплексната група с атеросклероза и здравите лица

Използвайки тези резултати като следваща стъпка извършихме разпределение на стойностите на параметрите за комплексна оценка на ПС тестове при различните групи с атеросклероза и здравите (табл. V.10).

Таблица V.10. Средни стойности на параметрите на комплексната оценка на ПС тестове (II, III, IV), според тяхната сигмална оценка, при болните с атеросклероза и здравите лица.

Група	брой	Ср. ст.	SD	норма $\pm 1/2 SD$ 77.8-59.9	под средно $1/2$ до $-1 SD$ 59.9 до 42.1	изоставащи -1 до -2 SD 42.1 до 6.7	силно изоставащи -2 SD под 6.7
А	101	51,75	40,08	47 46.5%	16 15.8%	21 20.7%	17 16.8%
Б	100	41,32	45,97	38 38%	16 16%	23 23%	23 23%
В	102	48,31	49,23	40 39.2%	23 22.5%	25 24.5%	14 13.7%
0	100	77,86	35,75	76 76%	10 10%	13 13%	1 1%

В групата с МСБ 54% от параметрите на тестовете са под нормата или изоставащи, докато при здравите този процент е над два пъти по-нисък – 24%. При болните с ИБС и ПАБ процентът на изоставащите и тези под нормата е още по-висок (съответно 62% и 60.7%). Тези стойности са практически три пъти по-високи в сравнение с нормата. В сборната група (АБВ) патологичните отклонения в резултатите от ПС тестове се срещат в 40 % от случаите, докато в контролната група те са само 14%, като разликата е

статистически достоверна ($p < 0,001$). Рисквата група при пациентите с атеросклероза също е висока – 18 % (табл. V.11).

Табл. V.11. Процентна оценка на резултатите от психосоциалните тестове (II, III, IV) при здрави и болни от комплексната група с атеросклероза.

Група	Норма ПС тест	Рискова група	Патологичен ПС тест
0 т.	77.8	60-42	Под 42
%	76 %	10 %	14%
АБВ %	41%	18%	40.6%

Тези данни потвърждават тезата, че показателите от психосоциалните тестове са по-често с негативно променени параметри при болни от мозъчна, коронарна и периферна атеросклероза.

V.5. Сравнително изследване с психосоциални тестове при болните с атеросклероза и здравите лица

V.5.1. Психосоциален тест за оценка на реализацията на личността при болните с атеросклероза и здравите лица

За целта на изследването на здравите (гр. 0) и на пациентите от сборната група (А, Б и В) бяха зададени 10 въпроса от тест II (за психосоциалната оценка на личността) и изследване значението на конкретни въпроси от ПС тестове. Установихме, че някои от тях са по-чувствителни и техните негативни параметри отразяват по-често личностната и духовна дисфункция, представляваща РФ за атеросклерозата.

Статистически достоверната разлика за средните стойности на отговорите на всеки един от десетте въпроса доказва значението на ПС фактори за възникването на атеросклерозата (табл. V.12).

Табл. V.12. Средни стойности на параметрите на ПС тест II при здрави и при болни от атеросклероза (комплексна гр.АБВ)

ПС тест II - 0 спрямо А, Б,В група							
	Група	N	Ср. ст.	SD	SEM	t	p
ПСII_въпрос1	0	100	3,7100	,99793	,09979	2,785	
	АБВ	303	3,1782	1,82003	,10456	3,679	0,001*
ПСII_въпрос2	0	100	3,6900	1,80736	0,18074	1,942	
	АБВ	303	3,1683	2,47666	0,14228	2,268	0,024*
ПСII_въпрос3	0	100	2,9000	1,81186	0,18119	3,805	
	АБВ	303	1,8878	2,44691	0,14057	4,414	0,000*
ПСII_въпрос4	0	100	3,8600	1,41436	0,14144	2,665	
	АБВ	303	3,3234	1,84167	0,10580	3,038	0,003*
ПСII_въпрос5	0	100	3,6500	1,24215	0,12421	3,766	
	АБВ	303	2,8812	1,91173	0,10983	4,637	0,001*
ПСII_въпрос6	0	100	3,5500	1,65983	0,16598	2,599	
	АБВ	302	2,9470	2,11399	0,12165	2,930	0,004*
ПСII_въпрос7	0	99	3,8384	1,58891	0,15969	3,434	
	АБВ	301	2,9834	2,30284	0,13273	4,117	0,001*
ПСII_въпрос8	0	100	3,6700	1,11966	0,11197	3,830	
	АБВ	302	2,8709	1,98329	0,11413	4,998	0,001*
ПСII_въпрос9	0	100	3,5100	1,81183	0,18118	3,401	
	АБВ	301	2,6047	2,44810	0,14111	3,942	0,001*
ПСII_въпрос10	0	100	4,1900	0,91778	0,09178	3,193	
	АБВ	302	3,6060	1,75028	0,10072	4,286	0,001*
ПСII_тест_общо точки	0	100	72,8700	18,31082	1,83108	4,838	
	АБВ	302	58,5795	27,58289	1,58722	5,897	0,001*

Изследването доказва, че въпросите от теста са достатъчно чувствителни за да отчетат психосоциалната дисфункция, която е РФ за развитието на атеросклеротичния процес.

.5.2. Психосоциален тест за духовна функция или дисфункция при болните с атеросклероза и здравите лица

Резултатите от средните стойности на точките от ПС тест III за духовната функция и дисфункция при контролната (О) и общата (А+Б+В) група с атеросклероза, са отразени в следните таблици.

Въпрос №1.

Табл. V.13 Средни стойности на параметрите на въпрос №1 от ПС тест III при здрави и болни с атеросклероза.

Група * ПСИИ_въпрос1					
Брой		ПСИИ_въпрос1			Точки
		,00	1,00	2,00	
Група	0 100	14	83	3	400
	АБВ 303	59/19,4%	223/73,5%	21/6,9%	333
О/АБВ		T=1,96	P<0,05*		

Статистически достоверната редукция в точките на комплексната група (АБВ), в сравнение с контролната (О) е породена от негативната самооценка на личността при болните с различна форма на атеросклероза.

Въпрос №2.

Табл. V.14 Средни стойности на параметрите на въпрос №2 от ПС тест III при здрави и болни с атеросклероза.

Група * ПСИИ_въпрос2					
Брой		ПСИИ_въпрос2			Точки
		,00	1,00	2,00	
Група	0 100	10	55	35	100
	АБВ 303	53/17,5%	131/43,3%	118/39%	21
		t=1,99	P<0,05*		

Статистически значимото снижение в броя на точките на комплексната група (АБВ), в сравнение с контролната група (О) е породена от егоцентризма и егоизма при пациенти с различни форми на атеросклероза.

Въпрос №3. (Точки, определящи резултата: да 1, не 2, не мога да преценя 0)

Табл. V.15 Средни стойности на параметрите на въпрос №3 от ПС тест III при здрави и болни с атеросклероза.

Група * ПСИИ_въпрос3					
Брой					
		ПСИИ_въпрос3			Точки
		,00	1,00	2,00	
Група	0 100	4	92	4	440
	АБВ 333	27/8,91%	255/84,1%	21/6,3%	391
		T=2,64	P<0,01*		

Статистически достоверната редукцията в точките на комплексната група (АБВ), в сравнение с контролната (О) се дължи на по-резервираното отношение към любовта и състраданието при болните от различни форми на атеросклероза.

Въпрос № 4. (Брой точки, определящи резултата: обичам да помагам1,всеки сам да се оправя 2, не мога да преценя).

Табл. V.16 Средни стойности на параметрите на въпрос №4 от ПС тест III при здрави и болни с атеросклероза.

Група * ПСИИ_въпрос4					
Брой					
		ПСИИ_въпрос4			Тотал
		,00	1,00	2,00	
Група	0	2	94	4	450
	АБВ	9/2,9%	284/93%	10/3,3%	448,5
		t=1,1	p>0,05		

Не се установява статистически достоверна разлика в изследваните параметри, което показва, че липсва разлика в поведението на двете групи при оказване на помощ.

Въпрос №5. (Брой точки, определящи резултата: да 1, не 2 ; и да и не ; не мога да преценя - 0)

Табл.V.17 Средни стойности на параметрите на въпрос №5 от ПС тест III при здрави и болни с атеросклероза.

Група * ПСИ_въпрос5					
Брой					
		ПСИ_въпрос5			
		,00	1,00	2,00	Точки
Група	0	6	93	1	460
	АБВ	15/4,9%	283/93%	5/1,6%	458
		T=1	p>0,05		

Липсата на статистически достоверна разлика в стойността на изследвания показател показва, че здравите и болните изпитват голямо състрадание към нещастните и болни хора, без разлика в поведението на двете групи.

Въпрос №6. (Брой точки, определящи резултата: да 1, не 2 ; не знам, не мога да преценя 0).

Табл. V.18 Средни стойности на параметрите на въпрос №6 от ПС тест III при здрави и болни с атеросклероза.

Група * ПСИ_въпрос 6					
Брой					
		ПСИ_въпрос 6			Тотал
		,00	1,00	2,00	
Група	0	25	74	1	365
	АБВ	52/17,1%	242/79%	9/2,7%	381
		t=1,3	P>0,05		

Не се установява статистически достоверна разлика в параметрите между двете групи. Както здравите така и болните от атеросклероза биха помогнали на нуждаещ се от помощ човек, без да има разлика в поведението на двете групи.

Въпрос №7. (Брой точки, определящи резултата: да 1, не 2 ; и да и не, не мога да преценя - 0).

Табл. V.19 Средни стойности на параметрите на въпрос №7 от ПС тест III при здрави и болни с атеросклероза.

Група * ПСШ_въпрос7						
Брой						
		ПСШ_въпрос7				Точки
		,00	1,00	2,00		
Група	0	22	71	7	320	
	АБВ	69/22,7%	207/68,3%	27/8,9%	297	
		t=1,2	p>0,05			

Получените резултати показват, че повечето от здравите и болните от атеросклероза вярват в справедливостта и доброто, без да има разлика в поведението на двете групи.

Въпрос №8. (Брой точки, определящи резултата: добронамерена толерантност 1, нетърпимост или негативни чувства 2, търпимост 0)

Табл. V.20 Средни стойности на параметрите на въпрос №8 от ПС тест III при здрави и болни с атеросклероза.

Група * ПСШ_въпрос8					
Брой					
		ПСШ_въпрос8			Точки
		,00	1,00	2,00	
Група	0	32	67	1	330
	АБВ	115/38%	172/56.9%	15/4.9%	260
		t=2.2	P<0.001*		

Статистически значимата редуция в броя на точките на комплексната група, в сравнение с контролната, е резултат от по-малката толерантност и търпимост към различните раси, етноси и религии на пациентите с различни форми на атеросклероза.

Въпрос №9. (Брой точки, определящи резултата: да 1, не 2 ; понякога, не си спомням 0).

Табл. V.21 Средни стойности на параметрите на въпрос №9 от ПС тест III при здрави и болни с атеросклероза.

Група * ПСIII_въпрос 9						
Брой						
		ПСIII_въпрос 9				Точки
		,00	1,00	2,00	3,00	
Група	0	40	52	8	0	220
	АБВ	88/29%	172/56,7%	43/14,1%	0	213
		t=1,2	P>0,05			

Не се установява статистически достоверна разлика в параметрите между двете групи, което показва, че повечето от здравите и болните са склонни да дадат милостиня.

Въпрос №10. (Брой точки, определящи резултата: да 2, не 1, и да и не или не мога да преценя - 0).

Табл. V.22 Средни стойности на параметрите на въпрос №10 от ПС тест III при здрави и болни с атеросклероза.

Група * ПСIII_въпрос 10						
Брой						
		ПСIII_въпрос10			Точки	
		,00	1,00	2,00		
Група	0	13	67	20	235	
	АБВ	61/20,1%	185/61%	57/18,8%	211	
		T=1,2	p>0,05			

Липсва статистически достоверна разлика в параметрите на въпрос №10 от ПС тест III между контролната група и комплексната гр. АБВ. Изследваните и от двете групи смятат, че насилието е неизбежно и естествено състояние на обществото, без разлика между тях.

Въпрос № 11. (Брой точки, определящи резултата: Прощавам 1 ; отгъщавам 2 ; и едното и другото, нямам врагове 0).

Табл. V.23 Средни стойности на параметрите на въпрос №11 от ПС тест III при здрави и болни с атеросклероза.

Група * ПСIII_въпрос 11						
Брой						
		ПСIII_въпрос 11				Точки
		,00	1,00	2,00		
Група	0	29	68	3		325
	АБВ	102/33,6%	185/61%	16/5,2%		279
		T=1,4	p>0,05			

Липсва статистически достоверна разлика в параметрите от въпрос 11 на ПС тест III, между контролната група (0) и комплексната (АБВ). И здравите и болните са по-склонни да прощават.

Табл. V.24 Средни стойности на параметрите на въпрос №12 от ПС тест III при здрави и болни с атеросклероза.

Въпрос № 12. (Брой точки, определящи резултата: Радвам се 1 , завиждам 2, и едното и другото 0).

Група * ПСIII_въпрос12						
Брой						
		ПСIII_въпрос12			Точки	
		,00	1,00	2,00		
Група	0	12	87	1	430	
	АБВ	45/14,8%	256/84,4%	2/0,6%	419	
		T=1,1	p>0,05			

Липсата на съществена разлика и този показател показва, че здравите и болните от атеросклероза са по-склонни да се радват на успехите на другите, като няма разлика между поведението на двете групи.

Въпрос №13. (Брой точки, определящи резултата: да 1, не 2, и да и не - 0).

Табл. V.25 Средни стойности на параметрите на въпрос №13 от ПС тест III при здрави и болни с атеросклероза.

Група * ПСIII_въпрос13					
Брой					
		ПСIII_въпрос13			Точки
		,00	1,00	2,00	
Група	0	28	51	21	150
	АБВ	90/29,7%	135/44,5%	78/25,7%	94
		T=2,4	p<0,05		

Статистически достоверната разлика (редукция в точките на комплексната група, в сравнение с контролната група) е резултат на по-безразличното отношение към случайното убийство на животни и насекоми, причинено от пациентите.

Въпрос №14. (Брой точки, определящи резултата).

Табл. V.26 Средни стойности на параметрите на въпрос №14 от ПС тест III при здрави и болни с атеросклероза.

Група * ПСIII_въпрос14					
Брой					
		ПСIII_въпрос14			Точки
		,00	1,00	2,00	
Група	0	47	50	3	235
	АБВ	139/45,8%	141/46,5%	23/7,5%	195
		t=1,3	p>0,05		

Не се установява статистически достоверна разлика в параметрите на изследвания показател. И здравите и болните са по-склонни да отговорят на агресията с добро, като няма разлика в поведението на двете групи.

Въпрос №15. (Брой точки, определящи резултата: котето 1, няма да рискувам 2, картината на Ван Гог 0).

Табл.V. 27 Средни стойности на параметрите на въпрос №15 от ПС тест III при здрави и болни с атеросклероза.

Група * ПСIII_въпрос 15					
Брой					
		ПСIII_въпрос 15			Точки
		,00	1,00	2,00	
Група	0	18	59	23	180
	АБВ	52/17,1%	166/54,7%	85/28%	133
		T=2,2	p<0,05		

Статистически значимата разлика (редукция в точките на комплексната група, в сравнение с контролната група О) се дължи на избора в екстремна ситуация да се съхрани културна ценност, пред живота на живо същество при болните от различни форми на атеросклероза.

Въпрос №16. (Брой точки, определящи резултата: Хубавата книга 1, пържоли 2, не мога да преценя 0).

Табл. V.28 Средни стойности на параметрите на въпрос №16 от ПС тест III при здрави и болни с атеросклероза.

Група * ПСIII_въпрос16					
Брой					
		ПСIII_въпрос16			Точки
		,00	1,00	2,00	
Група	0	27	61	12	245
	АБВ	78/25,7%	150/49,5%	75/24,7%	124
		T=2,5	P<0,001*		

Статистически достоверната разлика (значама редуция в броя на точките на комплексната група, в сравнение с контролната група) - съдово здрави, дължаща се на предпочитан избор на материална ценност, пред културна ценност, при болните от различни форми на атеросклероза.

Въпрос 17. (Брой точки, определящи резултата: да 1, не 2 ; не мога да преценя 0)

Табл. V.29 Средни стойности на параметрите на въпрос №17 от ПС тест III при здрави и болни с атеросклероза.

Група * ПСIII_въпрос17			
Брой			
		ПСIII_въпрос17	Точки
		1,00	
Група	0	100	500
	АБВ	303/100%	500
		T=1	p>0=05

Няма разлика в отговорите на въпроса между двете групи. И болните и здравите смятат, че начинът на живот влияе върху здравето.

Въпрос №18. (Брой точки, определящи резултата: Радвам се 1, смятам че е недостатъчно 2, не мога да преценя 0).

Табл. V.30 Средни стойности на параметрите на въпрос №18 от ПС тест III при здрави и болни с атеросклероза.

Група * ПСIII_въпрос18					
Брой					
		ПСIII_въпрос18			Точки
		,00	1,00	2,00	
Група	0	2	85	13	360
	АБВ	35/11,5%	209/68,9%	59/19,4%	247
		T=3,62	P<0,001*		

Статистически достоверната разлика (значима редукция в точките на комплексната група, в сравнение с контролната група О) е резултат от липсата на радост и трайното недоволство от живота на болните от различни форми на атеросклероза.

Въпрос №19. (Брой точки, определящи резултата: нещо хубаво 1 , нещо неприятно 2, поредният тежък или скучен ден 0)

Табл. V.31 Средни стойности на параметрите на въпрос №19 от ПС тест III при здрави и болни с атеросклероза.

Група * ПСШ_въпрос19					
Брой					
		ПСШ_въпрос19			Точки
		,00	1,00	2,00	
Група	0	5	93	2	455
	АБВ	40/13,2%	242/79,8%	21/6,9%	364
		T=3,84	P<0,001*		

Установената статистически значима разлика (редукция в точките на комплексната група, в сравнение с контролната група О) се дължи на депресивните очаквания и песимизма на болните от различни форми на атеросклероза.

Въпрос №20. (Брой точки, определящи резултата: да 1; не 2; и да и не; нито да, нито не – 0)

Табл. V.32 Средни стойности на параметрите на въпрос №20 от ПС тест III при здрави и болни с атеросклероза.

Група * ПСШ_въпрос20					
Брой					
		ПСШ_въпрос20			Точки
		0,00	1,00	2,00	
Група	0	19	70	11	295
	АБВ	63/20,7	195/64,3%	43/14,1%	251
		t=1,2	P>0,05		

Като цяло и в двете групи процентът на вярващите в Бог или в друга висша сила е над 64%, без да има достоверна разлика между тях. Очертаната слаба тенденция към безверие при болните, която не е статистически значима най-вероятно се дължи на случайни фактори.

Резултатите от приложения от нас тест показват някои съществени различия между отговорите на двете групи. При болните са налице тежки нарушения в духовната функция. Болшинството от тях проявяват снижена самооценка, в поведението им преобладават егоцентризъм, безразличие, по-ниска търпимост към различните и депресия. Те не изпитват радост и удоволствие от живота (анхедония). В резултат от всичко това качеството на живот е силно нарушено. От друга страна включените и в двете групи, без разлика между тях, са склонни да проявяват състрадание, не биха отговорили с агресия на злото и вярват в справедливостта.

V.5.3. Психосоциален тест за социална адаптация и стрес при болните с атеросклероза и здравите лица

Въпрос №1. (Брой точки, определящи резултата: да –1 не – 2).

Табл. V.33 Средни стойности на параметрите на въпрос №1 от ПС тест IV при здрави и болни с атеросклероза.

		ПСIV въпрос1		Точки
		1,00	2,00	
Група	0	53 53%	47 47%	-1060
	АБВ	201/67%	99/33%	-1340
Общо		254	146	400
0/АБВ				t=4,45 p<0,001*

Значително по-големият брой негативни точки при болните ($p < 0,001$) е свързан с по-често преживян тежък стрес от загуба на близък.

Въпрос №2. (Брой точки, определящи резултата: да – 1 не – 2)

Табл. V.34 Средни стойности на параметрите на въпрос №2 от ПС тест IV при здрави и болни с атеросклероза.

		ПСIV въпрос2		Точки	
			1,00		2,00
Група	0		68/68%	32/32%	-1373
	АБВ		196/65,3%	104/34,6%	-1306
Общо			265	135	400
0/АБВ					t=1,2 p>0,05

Няма достоверна разлика в отговорите между болните и контролната група.

Въпрос № 3. (Брой точки, определящи резултата: да – 1 не – 2).

Табл. V.35 Средни стойности на параметрите на въпрос №3 от ПС тест IV при здрави и болни с атеросклероза.

		ПСIV_въпрос3		Точки	
			1,00		2,00
Group	0		73%	27%	-1460
	A		254/84.6%	45/15%	-1692
Общо			327	73	400
0/АБВ					t=4,62 p<0,001*

Значително по-големият брой негативни точки в отговорите на болните е свързан с оценката им за отрицателното влияние на хроничния стрес върху качеството на живот.

Въпрос № 4. (Брой точки, определящи резултата: да – 1 не – 2).

Табл. V.36 Средни стойности на параметрите на въпрос №4 от ПС тест IV при здрави и болни с атеросклероза.

		ПСIV_въпрос4		Точки
		1,00	2,00	
Група	0	17	83	-340
	АБВ	101/33,6%	199/66,3%	-672
Общо		118	282	400
О/АБВ				t=3.82 p<0,001*

Пациентите с различни форми на атеросклероза се адаптират по-трудно към стреса в ежедневието. Доказателство за това е значително по-големият брой негативни точки при болните, в сравнение със здравите.

Въпрос №5. (Брой точки, определящи резултата: да – 1 не – 2).

Табл. V.37 Средни стойности на параметрите на въпрос №5 от ПС тест IV при здрави и болни с атеросклероза.

		ПСIV_въпрос5		Точки	
		1,00	2,00		
Група	0	88	12	-1760	
	АБВ	0	279/93%	21/7%	-1860
Общо		1	367	32	400
О/АБВ					t=1,4 p>0,05

Тенденцията за негативно влияние на стреса в групата на болните най-вероятно се дължи на случайни фактори.

Обобщението на отговорите на въпросите от ПС тест доказва, че стресът допринася за развитието на атеросклерозата. Болните се справят по-трудно в стресови ситуации и по-трудно се адаптират с предизвикателствата, породени от него, в сравнение със здравите лица. При това разликата е статистически достоверна.

V.5.4. Сравнително изследване с когнитивен скринингов тест за ментална функция и дисфункция при болните с атеросклероза и здравите лица

В изпълнение на целта на дисертацията проведохме изследване на менталната функция при болните с МСБ и здрави лица (табл. V.38)

Таблица V. 38. Средни стойности на резултатите от когнитивния тест при здрави и болни с МСБ.

Когнитивен тест 0 спрямо А							
	Група	N	Ср. ст.	SD	SEM	t	p
Когнитивен тест	0	30	36,16	1,44	0,26	14,08	0,001 01
	А	30	28,66	2,53	0,46		

Анализът на данните показва, че болните дават по-лоши отговори, което е израз на нарушена ментална функция, въпреки, че не се достигат показателите за деменция. Въпрос на интерпретация е доколко това е рисков фактор, следствие на атеросклеротичния процес или и двете.

V.6.Взаимовръзка между промените в параметрите от комплексната оценка с психосоциалните тестове и развитието на различните форми на атеросклероза

V.6.1.Корелационна зависимост между параметрите от комплексната оценка на психосоциалните фактори при болните от МСБ, ИБС, ПАБ и сборната група и здравите лица

Прилагайки корелационен анализ, изследвахме взаимовръзката между промените на изследваните параметри при болните с атеросклероза и здравите лица (табл. V.39).

Табл. V.39. Корелационен коефициент при изследваните групи и асоциации.

Група	Коефициент на корелация (r)	оценка
0/А	0.739	висока степен на корелация
0/Б	0.742	висока степен на корелация
0/В	0.629	висока степен на корелация
0/АБВ	0.719	висока степен на корелация

Статистически значимата корелация на промените в изследваните параметри за различните групи и общо за всички болни от атеросклероза. Това доказва първо, че редуцията в параметрите на психосоциалните тестове не е случайна и второ, че влиянието на психосоциалните фактори за възникване и развитието на атеросклерозата е обективен процес.

V.6.2.Корелационна зависимост между параметрите от комплексната оценка на психосоциалните фактори при болните от сборната група (АБВ) и изолирана форма на атеросклероза

Чрез корелационен анализ изследвахме дали има взаимовръзка между параметрите на ПС тестове при пациентите с изолирана (МСБ, ИБС и ПАБ) и тези с мултифокална атеросклероза (АБВ) (Табл. V.40).

Таблица V.40. Корелационни коефициенти при здрави и болни с изолирана МСБ или мултифокална (МФА) атеросклероза.

Гр.А	брой	Ср. ст.	SD	Корелация r
А- изолирана	59	57.01	19.6	0.42
А- МФА	41	48.87	18.8	Значителна корелация
	t=2.09	p< 0,05		

Установената достоверна и значителна корелация между параметрите на МСБ и и мултифокалната атеросклероза (МФА) доказва взаимовръзката между изолираната форма и генерализирания мултифокален процес.

Приложихме корелационен анализ за проследяване на връзката между ИБС и генерализирания атеросклеротичен процес (табл. V.41).

Таблица V.41. Корелационни коефициенти при здрави и болни с изолирана ИБС или мултифокална (МФА) атеросклероза.

Гр.Б	брой	Ср. ст.	SD	Корелация r
Б- изолирана	68	35.18	17.4	0.334
Б- МФА	32	22.5	16.1	умерена корелация
	t=3.27	p< 0.001		

Умерената корелация между показателите на гр.Б – изолирана коронарна атеросклероза и мултифокалната атеросклероза (МФА) доказва взаимовръзката между изолираната коронарна форма на атеросклероза и генерализирания мултифокален процес (табл. V.41).

Методът бе използван и за оценка на асоциациите между изолирана ПАБ и МФА (табл. 42).

Таблица V.42. Корелационни коефициенти при здрави и болни с изолирана ПАБ или мултифокална (МФА) атеросклероза.

Гр.В	брой	Ср. ст.	SD	Корелация - r
В- изолирана	63	53.46	19.6	0.494
В- МФА	37	36.4	17.0	значителна корелация
	t=4.63	p< 0.001		

Установи се достоверна и значителна корелация между параметрите на групите с ПАБ и МФА. Това отново доказва взаимовръзката между изолираната форма на атеросклероза и генерализирания мултифокален процес.

Като цяло доказаните от нас корелационни зависимости потвърждават единството на атеросклеротичният процес, който протича в различни изолирани клинични форми, но по същество е един и същ мултифокален процес.

V.6.3.Корелационна зависимост между параметрите от комплексната оценка на психосоциалните фактори при болните с едностранна и двустранна каротидна атеросклероза

Изследвахме достоверността на разликата между комплексната оценка на параметрите параметрите на ПС тестове (II, III, IV), при пациенти с едностранна и двустранна каротидна атеросклероза и тяхната взаимовръзка (табл. V.43).

Табл. V.43. Корелационни коефициенти между параметрите на ПС тестове, при пациенти се едностранна и двустранна каротидна атеросклероза.

Гр.А	брой	Ср. ст.	SD	Корелация r

А- едностранна	69	44,5	17,4	0,353
А- двустранна	31	54,3	18,7	умерена корелация
	t=2,49	p< 0,01		

Установи се значително влошаване на показателите от ПС тестове при пациентите с двустранна, в сравнение с едностранната каротидна патология, като корелацията между тях е умерена. Това доказва, че колкото по-влошени са психосоциалните параметри на личността, толкова по-тежко протича атеросклеротичният процес.

VII. Обобщение и обсъждане на резултатите

За оценка на глобалния риск при пациенти с атеросклеротична болест от особено значение е обективната диагностика на изследваните пациенти. Атеросклерозата е процес, който е мултифакторен. Има редица термини, използвани за описание на този процес, термини, които са подобни и в същото време различни не само в ортографски аспект, но и смислово. Коренът, *athera*, е от гръцки произход и означава каша. Атеросклерозата е втвърдяване на артериите специално причинено от атероматозна плака. Терминът атерогенни се използва за вещества или процеси, които причиняват атеросклероза. Артериосклерозата е общ термин, който описва всяко втвърдяване (и загуба на еластичност) на средни или големи артерии. Артериосклероза е и всяко втвърдяване (и загуба на еластичност) на артериолите (малките артерии) [139].

Редица различни фактори се определят като причина за атеросклерозата, като основно до този момент се акцентира върху класическите: хиперлипидемия, атерогенна хиперхолестеролемия в частност, хипертония, захарен диабет, излагане на инфекциозни агенти и токсини. Пример -тютюнопушенето е важен и независим рисков фактор. Като общ механизъм за увреда се смята ендотелното клетъчно увреждане, пролиферация на гладкомускулни клетки, възпалителна реактивност и отлагането на плаки [141]. Съществува важна връзка между морфологията на плаката и клиничните последиствия. Могат да се различат два вида атероматозни плаки:

- Фибро-липидна плака, която се характеризира с натрупване на клетки, натоварени с липиди, под интимата на артериите. Под ендотела, често има “фиброзна капачка”, покриваща атероматозната “сърцевина” на плаката. Ядрото се състои от клетки, натоварени с липиди, макрофаги и гладкомускулни клетки с повишено съдържание на холестерол в тъканите и холестеролови естери, фибрин, протеогликани, колаген, клетъчни отпадъци и еластин. В периферията на плаката има по-млади “пенести” клетки и капиляри [141].

- Фиброзна плака, която се локализира под интимата, в стената на артерията, което води до удебеляване и разширение на стената и понякога до локално стеснение на лумена с известна атрофия на мускулния слой [140].

В самата атеросклеротична плака се съдържат и проинфламаторни клетки, които отделят протромбогенни фактори и цитокини, а те от своя страна увреждат фиброзната шапка на плаката [4, 45, 141]. Малките ерозии или язви, които нарушават целостта на фиброзната шапка, водят до излив в циркулиращата кръв на липидно съдържание от плаката, активиране на тромботичните процеси и така от хемодинамично незначителни, плаките стават проблемни - могат да активират процесите на кръвосъсирване, което да доведе до образуване на тромбози и да причини значими исхемични събития. Такъв е примерът с МИ [5, 141].

Всичко това определя необходимостта от целенасочено изследване на пациентите и диагностициране на атеросклерозата в нейните различни форми не само с анамнестични и клинични данни, а и с обективни методи. Така коронарната атеросклероза (ИБС), бе обективизирана с коронарография, каротидната атеросклероза (МСБ) - с Ехо-Доплер и каротидография, а ПАБ – с Ехо-Доплер и периферна ангиография. Високата диагностична стойност на методиките е от изключителна важност за качеството и обективността на проучването. Редица проучвания, които бяха фокусирани върху мултифокалната атеросклероза, но използвайки неинвазивни методи на изследване показаха само върха на „айсберга“. Точната честота на значимата атеросклеротична болест в различни съдови басейни и територии, оценена с неинвазивни методи се подценява, поради следните фактори: период на асимптомно или субклинично протичане, липса на 100 процентна чувствителност и специфичност на неинвазивните методи за оценка. Именно и точно тези грешки в диагностиката бяха избегнати в проучването, защото при всички наши болни, реално се обективизира всяка една от локализациите на атеросклерозата.

Изследването на психосоциалните фактори, влияещи върху степента и прогресията на атеросклеротичния процес е въпрос и процес, който все още е неясен. За да се обективизират тези фактори и да се приложат достоверно в клиничната практика е необходимо тези фактори да бъдат валидизирани. Този важен проблем бе решен при прилаганите психосоциални тестове (II, III, IV) и теста за конвенционални рискови фактори (I). Валидизацията се проведе при общо 199 души (100 съдово здрави и 99 болни с различни форми на атеросклероза). Установи се, че използваните от нас тестове са достатъчно чувствителни за да установят промените в психосоциалните параметри на болните от атеросклероза. Освен това тестовете са разбираеми и лесно изпълними.

Другият важен проблем, който бе решен е този за валидизацията на прилаганите психосоциални тестове (II, III, IV) и теста за конвенционални рискови фактори (I). Валидизацията бе проведена при общо 199 души (100 съдово здрави и 99 болни с различни форми на атеросклероза). Доказа се, че използваните от нас разбираеми и изпълними тестове са достатъчно чувствителни за да установят промените в психосоциалните параметри на болните от атеросклероза.

В литературата редица автори разглеждат ролята на различните психосоциални фактори, като някои от тях дори разделят психосоциалните фактори на остри и хронични. Dimsdale и сътрудници дефинират острите - като пример земетресение, докато хроничните са социално-битови, семеен статус, работна среда [15]. В нашето изследване освен психосоциални тестове се използваха и тестове за духовна дисфункция, което разширява полето на оценка.

Приложените валидизирани тестове показаха, че психосоциалните фактори за реализацията на личността и духовната функция са влошени при болните с каротидна атеросклероза, в сравнение със съдово здравите лица. Това доказва, че личностната и духовна дисфункция играят съществена роля във възникването и развитието на атеросклеротичен процес на каротидните артерии. Съществено е и снижението на показателите за менталната функция при болни с МСБ.

Установи се, че RR за развитие на каротидна атеросклероза е еднакъв при конвенционалните и при психосоциалните РФ. Липсата на съществена разлика във влиянието на рисковите фактори и психосоциалната дисфункция при развитието на различните форми на атеросклероза подкрепя концепцията, че заболяването е едно, а локализацията и клиничните му изяви са различни.

При сравнителното изследване на параметрите на психосоциалните тестове при здрави и болни с коронарна атеросклероза (гр. Б) се установи тяхното достоверно влошаване при пациентите. Очевидно е, че личностната и духовна дисфункция при болните от ИБС играе важна роля при възникването и развитието на атеросклеротичния процес. Резултатът ни е с потвърдителен характер на редица автори. Rosenstorm и сътрудници, дори изследват част от тези психосоциалните фактори преди да има клинична изява на атеросклерозата [18]. Vostock и сътрудници търсят обяснение на тези факти в биохимичната „буря”, която предизвикват психоемоционалния стрес, вследствие на недостатъчно създаден и развит протективен личностен ресурс, недостатъчно голяма пластичност на личностната организация и възможността за промяна на когнитивните и афективни репрезентации [19].

Нашето изследване показва, че RR за развитие на коронарна атеросклероза е значително по-висок при психосоциална дисфункция, отколкото при конвенционалните РФ.

При болни с ПАБ също е налице достоверно влошаване на параметрите от ПС тестове в сравнение със съдово здравите. Личностната и духовна дисфункция, която се установява и при тези болни играят роля във възникването и развитието на атеросклеротичния процес.

Релативния риск (RR) за развитие на периферна атеросклероза е значително по-висок при психосоциална дисфункция, отколкото при конвенционалните РФ. Това подкрепя тезата, че психосоциалните РФ имат по-съществена роля за развитие на атеросклерозата, отколкото конвенционални.

При сравняване на показателите от сборната група пациенти с атеросклероза и контролите, се установи достоверна редукция на параметрите на ПС тестове у болните. Личностната и духовна дисфункция при болните играят важна роля във възникването и развитието на атеросклеротичния процес. Психосоциалните фактори представляват по-висок RR от конвенционалните РФ за възникването на атеросклероза при болните с ИБС, ПАБ и в комплексната група.

Използвайки метода за сигмална оценка изработихме норми за параметрите на ПС-тестове, които могат да се използват за определяне на рискови групи за развитие на атеросклероза. При комплексна оценка на под 60 т. изследваният попада в рискова група, а под 42 т. в патологична група с ПС дисфункция, водеща до висок риск от развитие на атеросклероза. Пациентите с изразена личностна и духовна дисфункция трябва да бъдат скринирани за атеросклероза и да им бъде проведено лечение от психотерапевт.

При диференциран анализ на въпросите от ПС тест II за психосоциална оценка и реализация на личността се установи съществена разлика между отговорите на контролната група и комплексната група с атеросклероза за всеки един от десетте използвани въпроса. Това е доказателство, че влошените ПС параметри на личността са РФ за възникване и развитие на атеросклероза. Тестът като цяло и всеки един от въпросите поотделно са достатъчно чувствителни за откриване на личностната дисфункция и връзката и с атеросклерозата.

При изследването на духовната функция/дисфункция (тест III) се откри, че е налице статистически достоверна редукция на параметрите в групата с атеросклероза. Тъй като тези въпроси са с висока чувствителност те могат да се използват и в други проучвания за определяне на духовна дисфункция.

Изследването на менталната функция с когнитивния тест V установи, че резултатите са значимо по-ниски в групата с каротидна атеросклероза, в сравнение със здравите.

Налице е висока корелационна зависимост между промените в изследваните психосоциални параметри за отделните групи болни и общо за всички болни от

атеросклероза. По-изразеното влошаване на психосоциалните показатели при болните с двустранна каротидна атеросклероза, обаче, е израз на по-тежкото протичане на атеросклеротичния процес. Това доказва, че редуцията в параметрите на тези тестове не е случайна и влиянието на психосоциалните фактори за възникване и развитието на атеросклерозата е обективен процес.

Установените от нас корелационни зависимости потвърждават единството на атеросклеротичния процес, който протича в различни изолирани клинични форми, но по същество представляващ един и същ мултифокален процес.

Психосоциалните РФ имат важно значение за възникването и прогресията на атеросклеротичните процеси и респективно - сърдечно-съдовия риск. За съжаление, на този етап ролята на тези фактори, значението на личността и духовната дисфункция, остават подценени, докато акцентът пада върху конвенционалните физикални и биохимични РФ. Така се оформят рискови групи на пациенти страдащи от дислипидемия, захарен диабет и артериална хипертония, които подлежат на профилактика на атеросклерозата. Тъй като тежестта на дистресът и депресията трудно може да се измери и диагностицира, на практика пациентите с психосоциални проблеми не подлежат нито на профилактика, нито на лечение. Кардиолозите, ангиолозите и невролозите не са достатъчно подготвени, а и не разполагат с методика за диагностика и лечение на личностната и духовна дисфункция. Пациентът страдащ от атеросклероза получава лечение за повишения холестерол, артериалната хипертония и захарния диабет, но остава само с устна препоръка да избягва стреса. Така на практика не се диагностицира, нито се лекува психосоциалната и духовна дисфункция. Липсват системни проучвания обхващащи комплекса от психосоциални фактори и тяхната роля като РФ за атеросклерозата. Има необходимост от изследване на психосоциалните феномени, на дистреса и депресията, както и от разработване на рационални стратегии за стратифициране на асоциирания риск и алгоритми за превенция.

Редица проучвания установяват ролята на психосоциалните фактори за развитието на атеросклерозата [1, 15, 21]. Социалните катаклизми като смяна на

политическата система, имиграция, промяна в социалния и икономически статут на индивида са фактори, които очевидно влияят върху честотата и тежестта на сърдечно-съдовите заболявания и по-специално върху атеросклерозата [1-3]. Тези глобални социални фактори влияят на всички хора, върху личността и духовната функция. Така социалните сътресения причиняват хроничен дистрес върху големи социални групи хора, което води до психосоциална дисфункция и висок риск за атеросклероза с последващи миокарден инфаркт, мозъчен инсулт и гангрена на крайниците. Дистресът освен до нарушаване на регулаторните и защитни механизми на организма, води и до артериална хипертония, дислипидемия и тромбофилия. Повишените нива на кортизол и катехоламини причиняват увреждания на съдовия ендотел и способстват за развитие на атеросклероза [4, 50, 148].

Още през 50-те години на 20 век Фрамингамската студия определи някои от водещите РФ за развитие на ИБС – артериална хипертония, хиперхолестеролемията, наднорменото тегло, кръвна захарния диабет и тютюнопушенето [7, 13]. Стресът също е включен към РФ за развитие на сърдечно-съдови инциденти [14-16, 18, 19]. Независимо от това, на практика повече от половин век акцентът на профилактиката и терапията на атеросклерозата пада върху конвенционалните, а не върху психосоциалните РФ. Не са правени сериозни сравнителни проучвания между тези две групи рискови фактори. Настоящото проучване установи, че личностната и духовна дисфункция играе по-значима роля възникване на атеросклероза като цяло и за различните и клинични форми – коронарна, каротидна и периферна. Тази констатация е от изключителна важност не само от гледна точка на дешифриране на етио-патогенетичния механизъм на атеросклерозата, но и от практическа, клинична гледна точка. Диагностиката и лечението на психосоциална дисфункция е ключов момент в лечението на атеросклерозата.

Концепцията, че щастливите хора живеят по-дълго [17] определено е вярна и отразява идеята, че психосоциалният комфорт осигурява както правилното

лично и духовно функциониране, така и биологичното здраве. Проучването INTERHEART установява, че наред с конвенционалните рискови фактори, психосоциалните фактори и стресът са сериозна причина за инфаркта на миокарда [9]. Нещо повече, при патологични проучвания в концлагера Дахау се установява тежка атеросклероза и при лица под 35 годишна възраст, които са непушачи, нямат от хиперхолестеролемия и наднормено тегло. В този случай очевидно екстремният дистрес е водещ етиопатогенетичен фактор за атеросклерозата [8, 108]. В съгласие с литературните данни нашето проучване потвърждава тезата, че психосоциалните РФ фактори имат по-голяма роля за развитие на атеросклерозата от конвенционалните.

По отношение на ролята на ПС фактори за възникване на развитие на атеросклерозата са провеждани множество проучвания [1, 8], които потвърждават тяхното значение. Изследвана е ролята на: семейството, психоклиматът в местоработата [21], разводът [32, 112], социалният и финансов статус [24], качеството на живот [8, 29], щастието [17, 20], социални и природни катаклизми или ситуации [14, 15, 26, 31, 32, 93-95, 98, 99], като фактори, провокиращи риск. Всички тези социални и психични феномени със сигурност са РФ, или имат пряко въздействие и участие в етиопатогенезата на атеросклерозата. Но тези проучвания страдат от някои недостатъци. Един от тях е, че няма изследвания за комплексното влияние на психосоциалните фактори върху личността, а се изследва само някой от тях, например стресът на работното място. Освен това има множество данни за влиянието на психосоциалните фактори върху миокардния инфаркт и внезапната смърт, които включват не само атеросклероза, но и ритъмни разстройства. Същото се отнася до изследванията при мозъчен инсулт. Той може да се дължи не само на атеросклероза, но и на емболия или хеморагия. В настоящето проучване тези проблеми са решени, тъй като е извършена комплексна оценка на личността и влиянието на психосоциалните фактори. Изследваните групи са с ангиографски доказана коронарна, каротидна и периферна атеросклероза. Такова проучване не е правено у нас.

И не само това. Изследвано бе влиянието на духовната дисфункция като РФ за развитие на атеросклерозата. Не срещнахме в литературата цялостна оценка на духовната функция и дисфункция. Чрез ПС тест III бяха изследвани такива понятия като: любов към хора и живи същества, предпочитание на материалното пред духовното, състрадание, убийство, егоизъм, насилие, отмъщение/прошка, завист, взаимопомощ, справедливост, толерантност, расизъм, оптимизъм/песимизъм, вяра в Бог, или висша сила. Отговорите на тези въпроси дават обща оценка на духовната функция или дисфункция на личността. Презумпцията бе, че хуманното и морално поведение въздейства позитивно на личността и обратно – неморалното и антихуманно поведение създава психосоциален дискомфорт и негативни последици за здравето.

В литературата няма наблюдение и за ролята на психосоциалните фактори при възникването и развитието на периферната атеросклероза. В нашето проучване бе доказана взаимовръзката на тези фактори и с периферния атеросклеротичен процес.

При изследване на влиянието и взаимовръзката между ПС фактори и възникването и развитието на атеросклеротичния процес основният акцент пада върху стреса и дистреса [1, 8, 15, 38]. Множество проучвания доказват че острият и хроничният стрес действат по пътя на активиране на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната система с остро или хронично повишаване на количеството на кортизола в организма [1, 38, 51]. Активирането при стрес на вегетативната нервна система с отделяне на наднормени количества адреналин и норадреналин, превръща адаптационните реакции на организма в патологични [8, 33, 36, 48]. Редица експериментални и клинични студии недвусмислено показват, че емоционалният стрес е асоцииран с абнормно активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС). Така тя може да се разглежда като важна ефекторна ос на стреса с фундаментално значение за кардиоваскуларните му ефекти [60-62]. Няма съмнение, че дистреса действа негативно върху сърдечно-съдовата система и води до ендотелна дисфункция, ендотелно увреждане,

активиране на тромбообразуването, дислипидемия, хипергликемия, артериална хипертония, редукция на клетъчната защита и активиране на възпалителните процеси [1, 8, 15, 51]. Всички тези биохимични феномени способстват за възникване и развитие на атеросклеротичен процес. Но дали стресът и дистресът са единствените пътища за въздействие на психосоциалните фактори? Недостатъчно изследвана е депресията [27, 101, 128], съпроводена от биохимичния дисбаланс на биогенните моноаминни невротрансмитери (серотонин, допамин, норадреналин). Взаимовръзката между психосоциален дискомфорт и депресията е очевидна и нейно следствие вероятно е развитието на атеросклеротичен процес.

При подгруповия анализ на отделните въпроси, формиращи панела от ПС тестове ние установихме, че някои от тях са по-чувствителни и съответно негативните параметри много по-често отразяват съответната личностна или духовна дисфункция, формиращи композитен рисков фактор за атеросклероза и ИБС. Анализът на групите от въпроси, формулирани за оценка на щастието и качеството на живот показва наличието на статистически значими разлики между получените цифрови оценъчни параметри между група А и контролната кохорта от здрави хора. Това недвусмислено доказва, че нарушеното качество на живот и перцепцията за нещастие и неблагоприятие са рискови фактори, отключващи съдова патология, което е в унисон с литературните данни [15, 20, 160]. В едно от публикуваните проучвания Vaune & Aljeesh си поставят за цел да определят корелацията между психологичен тест (оценен посредством SCL-90 тест¹) и качеството на живот (QOL; оценено с помощта на въпросника WHOQOL-BREF²), при кохорта от сърдечно-болни пациенти със хипертония и преживян инсулт или

¹ *Symptom Checklist-90-R* (SCL-90-R) е сравнително кратък психометричен инструмент за самооценка, разработен от клиничният отдел на Pearson Assessment & Information Gr. Той е предназначен за оценка на широк спектър от психологически проблеми и симптоми на психопатологията. Използва се и за измерване на напредъка и резултатите от психиатричните и психологическите терапевтични интервенции или за изследователски цели.

² WHOQOL-BREF е съкратена скала глобална оценка на качеството на живот, разработена от Световната здравна организация (https://www.who.int/mental_health/media/en/76.pdf).

само с хипертония. Данните от това проучване показват, че пациентите с инсулт имат статистически значимо по-изразена степен на стрес и по-ниски оценъчни параметри на QOL, в сравнение с тези без преживян съдов инцидент [160].

Проучванията, проведени с ПС тест II показаха статистически значима разлика в оценъчните параметри между контролното рамо на проучването ни и сборната група от съдово болни А+Б+В, което е допълнителна индикация за ролята на психосоциалните фактори в развитието на атеросклеротичния процес като показва и отчетлива демаркационна линия очертаваща личностните особености на съдово здравите и пациентите с атеросклероза, въз основа на психосоциалните оценки. Несъмнено е, че абнормните психосоциални параметри водят до личностна дисфункция, която на свой ред е рисков фактор обуславящ възникването и развитието на различните форми на атеросклероза, в потвърждение на литературните данни [13, 26, 129, 161]. Така например в студията “Gutenberg health study” авторите провеждат напречно-срезово проучване на асоциираната с личностния тип D персонална дисфункция и съответните здравни последици в популационно-базирана извадка от 5000 жители на централно европейски страни, на възраст 35-74 години. Субектите с личностен тип D, които съставят 22% от включената в анализа кохорта, е характеризират с по-нисък социално-икономически статус, отсъствие на партньори, по-голяма честота на депресии, тревожност, деперсонализации, както и по-голямо потребление на ресурсите на здравеопазването. По-важно е обаче, че установените прояви на личностна дисфункция са независимо асоциирани с коронарна сърдечна болест (относителен риск = 1.54, $p = 0.044$) и несъмнен кардиотоксичен потенциал [26].

Интегрален елемент на проведеното от нас проучване бе вариационен анализ на тестовите параметри между отделните подгрупи на кохортата от пациенти с атеросклеротична болест. Не бе установена значима разлика по отношение влиянието на рисковите фактори и психосоциалната дисфункция върху възникването и развитието на отделните клинични форми на атеросклерозата. Това разбира се не е неочаквано, предвид структурно функционалния континуум на

съдовите басейни и в крайна сметка генерализирания характер на атерогенезата като патологичен процес [139].

Корелационният анализ допълнително демонстрира единството на атеросклеротичния процес като показва асоциация между параметрите от психосоциалните тестове при пациентите с генерализирана или изолирана форма на атеросклероза. Съпоставянето на тестовите параметри от психосоциалните тестове при пациенти с едностранна или двустранна ИБС показва по-изразено влошаване на резултатите при последните. Това е поредно доказателство за това, че абнормните ПС параметри корелират с по-тежък и напреднал атеросклеротичен процес и обратно. Тези данни са в потвърждение на проучването на Bunde & Suls, което цели да определи количествено корелацията от резултатите от Cook-Medley скалата за враждебност и ранно-настъпваща ИБС болестност и смъртност. Резултатите показват, че абнормните параметри от теста за враждебност са значимо корелирани както с тежестта на ИБС, така и с абнормните стойности на конвенционалните рискови фактори, а именно индекс на телесна маса, съотношението между обиколката на талията и ханша, инсулиновата резистентност, съотношението HDL/LDL, триглицеридите, кръвната захар, социално-икономическия статус, консумацията на алкохол и тютюнопушенето [162]. Тези количествени връзки са потвърдени и от резултатите от лонгитудиналното проследяване на 80 жени, измежду кохортата включена в проучването Stockholm Female Coronary Angiography Study. Пациентките са оценени по отношение преживяната експозиция на стрес и прогресията на коронарната атеросклероза, с помощта на серийна количествена коронарна ангиография. Данните от това проучване показват недвусмислено, че при жените със значителен преживян стрес на работното място или в семейната среда е налице значима прогресия на заболяването в рамките на тригодишния период на проследяване, докато при тези с по-ниска експозиция на стрес развитието на атеросклеротичния процес е минимално [21].

Нашите данни показват, също така, че някои пациенти с клинично изявена атеросклероза липсват както конвенционални РФ, така и значим стрес и дистрес. При тях се установява единствено психосоциална дисфункция, протичаща с личностен и духовен дискомфорт. Как действа личностната и професионална нереализация, ниското качество на живот, липсата на щастие, любов, свобода, духовни интереси? Пациентът няма изявен дистрес, няма и тежка депресия. Но има сериозно разстройство във функционирането на личността и духовния живот. Личностната и духовна дисфункция се отразява върху функционирането на всички регулиращи системи в организма – нервна, хуморална, клетъчна. Тяхното лошо функциониране води до нарушаване на хомеостазата и слабост на защитните механизми. Организмът става уязвим за развитие на различни заболявания – инфекции, атеросклероза, онкологични болести. Така психосоциалната дисфункция може да доведе до развитие на тежки соматични заболявания. Следователно, психосоциалната дисфункция трябва не само активно да се търси и открива, но и да се лекува адекватно, тъй като нейното игнориране неизбежно ще доведе до тежко соматично заболяване, каквото е атеросклерозата. Наличието на някои празноти в предшестващите изследвания и голямото медико-социално значение на психосоциалните рискови фактори за възникване на атеросклерозата е и причината за провеждането на нашето проучване.

VIII.Изводи

1. Изследването на психосоциалните феномени като рискови фактори за развитие на атеросклероза установи, че личностната оценка за реализация, духовната дисфункция, стресът и трудностите в социалната адаптация играят съществена роля за възникване на различни форми /МСБ, ИБС, ПАБ и мултифокална локализация/ на атеросклероза.
2. Значението на психосоциалните рискови фактори за развитие на МСБ, ИБС, ПАБ и мултифокална атеросклероза е по-голямо в сравнение с изследваните конвенционални физикални и биохимични рискови фактори и наследствеността.
3. На базата на създадените от нас специализирани психосоциални тестове и изработените стандарти се установи, че 76% от здравите имат нормални резултати, докато при близо 60% от болните те са рискови или патологични.
4. Приложените тестове за оценка на психосоциалната дисфункция и изработените от нас норми са подходящи за скриниране на пациенти с личностна и духовна дисфункция, при които съществува риск от развитие на атеросклероза. При комплексна оценка от тестовете под 42 точки е необходимо изследваните да бъдат скринирани за атеросклероза и да им бъде препоръчано лечение от психотерапевт. Превенцията на атеросклерозата и нейното лечение трябва да включват терапевтично повлияване на психосоциалната дисфункция на индивида.
5. Когнитивният скрининг обективизира значително по-ниски стойности при болните с МСБ в сравнение със здравите.
6. Разликата между редуцираните показатели от комплексната оценка с психосоциалните тестове при болните с двустранна, в сравнение с едностранна каротидна атеросклероза, е статистически значима.
7. Релативният риск за развитие на атеросклероза при сравнение на психосоциалните рискови фактори с конвенционалните рискови фактори

(артериална хипертония, дислипидемия, захарен диабет, тютюнопушене и фамилна обремененост) е равностоеен при МСБ - 1,5/1,5, по-висок при ИБС – 1,8 и ПАБ – 1,6, както и в общата група (МСБ, ИБС и ПАБ) - 1,6 /1,4. Значението на психосоциалните фактори се потвърждава и от високата корелационна зависимост между изследваните показатели при болните с атеросклероза.

8. След овладяване на конвенционалните рискови фактори за развитие на атеросклероза и след като подлежащите им параметри бъдат върнати в референтните граници / артериално налягане, мастен профил - нива на холестерол или триглицериди в кръвта, кръвна захар, гликиран хемоглобин, индекс на телесна маса / и при наличие на резултати от приложените тестове за оценка на психосоциалната дисфункция, които обективизират психосоциален риск, е желателно да се обърне внимание на психосоциалните фактори, които в общата палитра допринасят за тежестта на атеросклеротичната изява.

IX. Приноси

I. Оригинални приноси.

1. Изработени са стандарти за психосоциални тестове, които са подходящи за скриниране на пациенти с психосоциален риск за възникване и развитие на атеросклероза.
2. За първи път със специализирани психосоциални тестове се доказва влиянието на личностната и духовна дисфункция върху възникването и развитието на различни клинични форми на атеросклероза – МСБ, ИБС и ПАБ.
3. За първи път се установява, че релативният риск за възникване и развитие на атеросклероза е по-висок при психосоциалната дисфункция, отколкото при конвенционалните физикални и биохимични рискови фактори.

II. Приноси с потвърдителен характер.

1. Стресът и нарушената адаптация оказват по-негативно влияние при болните с МСБ, ИБС и мултифокална атеросклероза, в сравнение със здравите лица.
2. Когнитивният скринингов тест обективизира значително по-ниски резултати при болни с МСБ в сравнение със здравите лица.
3. Установената корелация между показателите на МСБ, ИБС и ПАБ, от една страна, и мултифокалната атеросклероза от друга, доказва взаимовръзката между изолираните форми и генерализирания атеросклеротичен процес.
4. Редукцията на параметрите на психосоциалните тестове при пациентите с двустранна каротидна атеросклероза е значително по-изразена в сравнение с пациентите с едностранна патология.

III. Приноси с научно-приложен характер.

1. Изработени са и са валидизирани тестове за оценка на личностната реализация, духовната функция и дисфункция и на адаптацията към стрес, които са подходящи за оценка на психосоциалния риск от възникване и развитие на атеросклероза.
2. Доказано е, че при $\frac{3}{4}$ от здравите лица резултатите от психосоциалните тестове са нормални, докато в 60% от болните с атеросклероза те са рискови или патологични.
3. Направен е обоснован извод, че при комплексна оценка от психосоциалните тестове под 42 точки изследваните да се скринират за атеросклероза и да им се препоръча психотерапевтично лечение.
4. Доказано е, че релативният риск за поява и развитие на атеросклероза при конвенционалните рискови фактори е по-нисък в сравнение с психосоциалните.

Х. Приложения

Приложение 1. Тест - I за главните рискови фактори на атеросклерозата

1. Страдате ли от високо кръвно налягане (над 140/90)

да - 1 не - 0

2. Имате ли дислипидемия (повишени стойности на общия холестерол и LDL (нископлътностни липопротеини) или понижени HDL (високоплътностни липопротеини)

да - 1 не - 0

3. Страдате ли от захарен диабет

да - 1 не - 0

4. Пушач ли сте? (последните три години)

да - 1 не - 0

5. Имате ли роднини (баща, майка, брат, сестра), страдащи, или починали от инфаркт, инсулт, или периферна тромбоза/гангрена.

да - 1 не - 0

Отговорите се отбелязват с подчертаване или знака X на цифрата.

Оценка: брой отговори с 1, брой отговори – 0

Оценка: 1 (-20 точка) ; 0 (0 точки)

Максимален брой негативни точки : -100

Обща оценка:

10. Как оценявате любовта в живота си – вие сте недостатъчно обичан (необичан) или обичан?

необичан

обичан

-5 -4 -3 -2 -1 -0 +1 +2 +3 +4 +5

Отговорите се отбелязват с подчертаване или знака X върху цифрата. Точките от -5 до +5 се умножават по 2.

Общ брой точки:

Минимален брой негативни точки – 100 ; максимален брой позитивни точки +100.

Неутрален резултат – 0.

Оценка:

Общ брой точки: Точките от -5 до + 5 се умножават по 2. Минимален общ брой негативни точки – 100 ; максимален общ брой позитивни точки +100.

Презумпцията на теста е, че негативните отговори на въпросите отразяват личностната дисфункция на индивида.

Приложение 3. Психосоциален тест –III

Духовна функция или дисфункция

Отговори: 1, 2, 0

1.Ако можехте да избирате, бихте ли заменили живота си с този на друг човек например: Бил Гейтс, Том Крус, Джулия Робъртс или някой друг по ваш избор ?

да 2, не 1, не мога да преценя 0

2.Какво предпочитате – да обичате или да бъдете обичан?

да обичам 1, да бъда обичан 2, не мога да преценя 0

3.Смятате ли, че любовта и състраданието към другите хора могат да направят света по-добър?

да 1, не 2, не мога да преценя 0

4.Обичате ли да помагате на хората или смятате, че всеки сам трябва да се оправя?

Обичам да помагам 1, всеки сам да се оправя 2,

не мога да преценя 0

5.Изпитвате ли състрадание към нещастните и болните хора?

да 1, не 2 ; и да и не ; не мога да преценя - 0

6.Бихте ли се притекли на помощ, ако видите, че бият човек или не бихте се намесвали?

да 1, не 2 ; не знам, не мога да преценя 0

7.Вярвате ли в справедливостта и доброто (които рано или късно побеждават злото) ?

да 1, не 2 ; и да и не, не мога да преценя - 0

8.Какви чувства изпитвате към различни от вас групи хора (от различни раси, етноси, религии): добронамерена толерантност, негативни чувства, търпимост

добронамерена толерантност 1, нетърпимост или негативни чувства 2, търпимост 0

9.Давате ли милостиня на сакат просяк?

да 1, не 2 ; понякога, не си спомням 0

10.Смятате ли, че насилието е неизбежно и естествено състояние на обществото?

да 2, не 1, и да и не или не мога да преценя - 0

11.Как се отнасяте към враговете си – отмъщавате или прощавате?

Прощавам 1 ; отмъщавам 2 ; и едното и другото,нямам врагове 0

12. Радвате се или завиждате на успехите на другите?

Радвам се 1, завиждам 2, и едното и другото 0

13. Ако убиете съзнателно или случайно животно или насекомо, притеснявате ли се от това?

да 1, не 2, и да и не - 0

14. На агресията отговаряте със :

Добро 1, с контра-агресия 2, и с едното и с другото 0

15. Ако при пожар, при минимален риск можете да спасите скъпа картина на Ван Гог или коте, ще рискувате ли и ако да, кое бихте спасили?

котето 1, няма да рискувам 2, картината на Ван Гог 0

16. Ако трябва да избирате какво да купите с малкото пари, които са ви останали – хубава книга или килограм вкусни пържоли, какво бихте избрали?

Хубавата книга 1, пържоли 2, на мога да преценя 0

17. Смятате ли че начинът ви на живот влияе върху вашето здраве?

да 2, не 1 ; не мога да преценя 0

18. Радвате ли се на това, което получавате от живота или винаги смятате, че е недостатъчно?

Радвам се 1, смятам че е недостатъчно 2, не мога да преценя 0

19. Когато станете сутрин, какво очаквате да ви се случи :

нещо хубаво 1, нещо неприятно 2, поредният тежък или скучен ден 0

20. Вярвате ли в Бог или друга висша сила ?

да 1 ; не 2 ; и да и не; нито да, нито не - 0

Отговорите се отбелязват с подчертаване или знака X на цифрата.

Оценка: брой отговори с 1, брой отговори с 2, брой отговори – 0

Оценка: 1 (+5 точки) ; 2 (-5 точки), 0 (0 точки)

Максимален брой положителни точки + 100

Максимален брой отрицателни точки – 100

Неутрален резултат - 0

Обща оценка:

Приложение 4. Психосоциален тест IV

Стрес и адаптация

1. Преживявали ли сте тежък стрес, свързан със загуба на близък човек през последните години?

да – 1

не – 2

2. Били ли сте подложен на продължителен стрес през последните години?

да – 1

не – 2

3. Как преценявате влиянието на продължителния (хроничния)

с който живеете – като отрицателно ?

да – 1

не – 2

4. Смятате ли, че се справяте добре със стреса и се адаптирате успешно към проблемите в живота?

да – 1

не – 2

5. Смятате ли, че преживявания от нас стрес влияе негативно на вашето здраве?

да – 1

не – 2

Оценка: да -20 точки, не – 0 т.

Максимален брой отрицателни точки – 100

Неутрален резултат – 0 .

Приложение 5. Когнитивен скринингов тест V

1. Ще ви помоля да ми кажете 10 цвята за 15 секунди.

Кажете ми цветовете сега:

Резултат : от 10 т.

Отчита се по една точка за всяка правилна дума.

2. Сега ще ви помоля да назовете имената на 10 животни за 15 секунди.

Кажете ми имената сега:

Резултат: от 10 т.

3. Сега ще ви помоля да назовете имената на 10 плода за 15 секунди.

Кажете ми имената сега:

Резултат: от 10 т.

4. Сега ще ви помоля да назовете имената на 10 града за 15 секунди.

Кажете ми имената сега:

Резултат: от 10 т.

Краен резултат - сбор от четирите теста : от 40

По-висок риск за деменция:

Под, или равно на 20 точки за образование до 5 години

Под или равно на 24 точки при образование от 6 до 9 години

Под или равно на 24 точки при образование над 10 години

Приложение 6. Легенда за оценка на тестовете:

Тест I

Общ брой точки :.....

Психосоциални тестове

Тест II

Общ брой точки :.....

Тест III

Общ брой точки :.....

Тест IV

Общ брой точки :.....

Психосоциални тестове II III IV

Комплексна обща оценка – сбор от точките на трите психосоциални теста

Общ брой точки:.....

Тест V Когнитивен скринингов тест

Общ брой точки :.....

Забележка: Информацията от анкетните карти е събирана след подписване на информирано съгласие от пациента, а проучването е одобрено от етичната комисия на City Clinic.

Библиография

1. Bengtsson I. Psychological and stress-related aspects on Ischemic Heart Disease. Doctoral thesis for the degree of Doctor of Philosophy, Faculty of Medicine. University of Gothenburg: Department of Molecular and Clinical Medicine, Institute of Medicine, The Sahlgrenska Academy; 2011.
2. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014;35(42):2950-9.
3. Mendis S, Puska P, Norrving, editors. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Published by the World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization. Geneva: WHO Press; 2011.
4. Gu HF, Tang CK, Yang YZ. Psychological stress, immune response, and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;223(1):69-77.
5. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317-25.
6. Anon. Cardiovascular drugs. In: Sweetman SC, editor. Martindale: The Complete Drug Reference, 36th Ed. London: Pharmaceutical Press; 2009. p. 1152-434.
7. Kannel WB, Widmer LK, Dawber TR. Gefaehrdung durch coronare herzkrankheit. Folgerungen fuer die praxis aus 10 jahren Framingham-studie. *Schweiz Med Wochenschr*. 1965;95:18-24.
8. Brotman DJ, Golden SH, Wittstein IS. The cardiovascular toll of stress. *Lancet*. 2007;370(9592):1089-100.
9. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthi-amorn C, Sato H, Yusuf S, investigators I. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953-62.
10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
11. McGorrian C, Yusuf S, Islam S, Jung H, Rangarajan S, Avezum A, Prabhakaran D, Almahmeed W, Rumboldt Z, Budaj A, Dans AL, Gerstein HC, Teo K, Anand SS. Estimating

modifiable coronary heart disease risk in multiple regions of the world: the INTERHEART Modifiable Risk Score. *Eur Heart J*. 2011;32(5):581-9.

12. Senan M, Petrosyan A. Relationship between emotional stress and cardiovascular events. *Georgian Med News*. 2014(226):19-25.

13. Compare A, Mommersteeg PM, Faletra F, Grossi E, Pasotti E, Moccetti T, Auricchio A. Personality traits, cardiac risk factors, and their association with presence and severity of coronary artery plaque in people with no history of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15(5):423-30.

14. Davidson KW, Mostofsky E, Whang W. Don't worry, be happy: positive affect and reduced 10-year incident coronary heart disease: the Canadian Nova Scotia Health Survey. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1065-70.

15. Dimsdale JE. Psychological stress and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(13):1237-46.

16. Frey BS. Psychology. Happy people live longer. *Science*. 2011;331(6017):542-3.

17. Endrighi R, Hamer M, Steptoe A. Associations of trait optimism with diurnal neuroendocrine activity, cortisol responses to mental stress, and subjective stress measures in healthy men and women. *Psychosom Med*. 2011;73(8):672-8.

18. Rosenstrom T, Jokela M, Cloninger CR, Hintsanen M, Juonala M, Raitakari O, Viikari J, Keltikangas-Jarvinen L. Associations between dimensional personality measures and preclinical atherosclerosis: the cardiovascular risk in Young Finns study. *J Psychosom Res*. 2012;72(5):336-43.

19. Bostock S, Hamer M, Wawrzyniak AJ, Mitchell ES, Steptoe A. Positive emotional style and subjective, cardiovascular and cortisol responses to acute laboratory stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(8):1175-83.

20. Shepherd J. Happiness and Health: Associations with Cardiovascular Disease Risk Factors. A thesis submitted to Auckland University of Technology in partial fulfilment of the requirements for the degree of Master of Public Health (MPH): Centre for Physical Activity and Nutrition. Auckland University of Technology; 2011.

21. Wang HX, Leineweber C, Kirkeeide R, Svane B, Schenck-Gustafsson K, Theorell T, Orth-Gomer K. Psychosocial stress and atherosclerosis: family and work stress accelerate

progression of coronary disease in women. The Stockholm Female Coronary Angiography Study. *J Intern Med.* 2007;261(3):245-54.

22. Barrington WE, Stafford M, Hamer M, Beresford SA, Koepsell T, Steptoe A. Neighborhood socioeconomic deprivation, perceived neighborhood factors, and cortisol responses to induced stress among healthy adults. *Health Place.* 2014;27:120-6.

23. Denollet J, Pedersen SS, Vrints CJ, Conraads VM. Predictive value of social inhibition and negative affectivity for cardiovascular events and mortality in patients with coronary artery disease: the type D personality construct. *Psychosom Med.* 2013;75(9):873-81.

24. Phillips AC, Gallagher S, Carroll D. Social support, social intimacy, and cardiovascular reactions to acute psychological stress. *Ann Behav Med.* 2009;37(1):38-45.

25. Kidd T, Carvalho LA, Steptoe A. The relationship between cortisol responses to laboratory stress and cortisol profiles in daily life. *Biol Psychol.* 2014;99:34-40.

26. Beutel ME, Wiltink J, Till Y, Wild PS, Munzel T, Ojeda FM, Zeller T, Schnabel RB, Lackner K, Blettner M, Zwiener I, Michal M. Type D personality as a cardiovascular risk marker in the general population: results from the Gutenberg health study. *Psychother Psychosom.* 2012;81(2):108-17.

27. Carroll D, Phillips AC, Hunt K, Der G. Symptoms of depression and cardiovascular reactions to acute psychological stress: evidence from a population study. *Biol Psychol.* 2007;75(1):68-74.

28. Davies SJ, Hood SD, Argyropoulos SV, Morris K, Bell C, Witchel HJ, Jackson PR, Nutt DJ, Potokar JP. Depleting serotonin enhances both cardiovascular and psychological stress reactivity in recovered patients with anxiety disorders. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(4):414-8.

29. Goldston K, Baillie AJ. Depression and coronary heart disease: a review of the epidemiological evidence, explanatory mechanisms and management approaches. *Clin Psychol Rev.* 2008;28(2):288-306.

30. Lichtman JH, Bigger JT, Jr., Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lesperance F, Mark DB, Sheps DS, Taylor CB, Froelicher ES. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary

Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation*. 2008;118(17):1768-75.

31. Witte DR, Bots ML, Hoes AW, Grobbee DE. Cardiovascular mortality in Dutch men during 1996 European football championship: longitudinal population study. *BMJ*. 2000;321(7276):1552-4.
32. Steptoe A, Brydon L. Emotional triggering of cardiac events. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(2):63-70.
33. Kelsey RM, Soderlund K, Arthur CM. Cardiovascular reactivity and adaptation to recurrent psychological stress: replication and extension. *Psychophysiology*. 2004;41(6):924-34.
34. Liao LM, Carey MG. Laboratory-induced Mental Stress, Cardiovascular Response, and Psychological Characteristics. *Rev Cardiovasc Med*. 2015;16(1):28-35.
35. Torres SJ, Turner AI, Jayasinghe SU, Reynolds J, Nowson CA. The effect of overweight/obesity on cardiovascular responses to acute psychological stress in men aged 50-70 years. *Obes Facts*. 2014;7(6):339-50.
36. Kelly-Hughes DH, Wetherell MA, Smith MA. Type D personality and cardiovascular reactivity to an ecologically valid multitasking stressor. *Psychol Health*. 2014;29(10):1156-75.
37. Aguilera G, Subburaju S, Young S, Chen J. The parvocellular vasopressinergic system and responsiveness of the hypothalamic pituitary adrenal axis during chronic stress. *Prog Brain Res*. 2008;170:29-39.
38. McCann SM, Antunes-Rodrigues J, Franci CR, Anselmo-Franci JA, Karanth S, Rettori V. Role of the hypothalamic pituitary adrenal axis in the control of the response to stress and infection. *Braz J Med Biol Res*. 2000;33(10):1121-31.
39. Fontes MA, Xavier CH, de Menezes RC, Dimicco JA. The dorsomedial hypothalamus and the central pathways involved in the cardiovascular response to emotional stress. *Neuroscience*. 2011;184:64-74.
40. Oscar CG, Muller-Ribeiro FC, de Castro LG, Martins Lima A, Campagnole-Santos MJ, Santos RA, Xavier CH, Fontes MA. Angiotensin-(1-7) in the basolateral amygdala attenuates the cardiovascular response evoked by acute emotional stress. *Brain Res*. 2015;1594:183-9.
41. Duarte JO, Planeta CS, Crestani CC. Immediate and long-term effects of psychological stress during adolescence in cardiovascular function: comparison of homotypic vs heterotypic stress regimens. *Int J Dev Neurosci*. 2015;40:52-9.

42. Goldman-Mellor S, Hamer M, Steptoe A. Early-life stress and recurrent psychological distress over the lifecourse predict divergent cortisol reactivity patterns in adulthood. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(11):1755-68.
43. Luecken LJ, Kraft A, Appelhans BM, Enders C. Emotional and cardiovascular sensitization to daily stress following childhood parental loss. *Dev Psychol*. 2009;45(1):296-302.
44. Lombard JH. Depression, psychological stress, vascular dysfunction, and cardiovascular disease: thinking outside the barrel. *J Appl Physiol (1985)*. 2010;108(5):1025-6.
45. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-74.
46. Kunz-Ebrecht SR, Mohamed-Ali V, Feldman PJ, Kirschbaum C, Steptoe A. Cortisol responses to mild psychological stress are inversely associated with proinflammatory cytokines. *Brain Behav Immun*. 2003;17(5):373-83.
47. Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Ed. New York: McGraw Hill 2006. p. 237-96.
48. Westfall TC, Westfall DP. The autonomic and somatic motor nervous systems. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Ed. New York: McGraw Hill 2006. p. 137-82.
49. Howard S, Hughes BM. Type D personality is associated with a sensitized cardiovascular response to recurrent stress in men. *Biol Psychol*. 2013;94(2):450-5.
50. Hamer M, Endrighi R, Venuraju SM, Lahiri A, Steptoe A. Cortisol responses to mental stress and the progression of coronary artery calcification in healthy men and women. *PLoS One*. 2012;7(2):e31356.
51. Hamer M, Steptoe A. Cortisol responses to mental stress and incident hypertension in healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):E29-34.
52. Seldenrijk A, Hamer M, Lahiri A, Penninx BW, Steptoe A. Psychological distress, cortisol stress response and subclinical coronary calcification. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(1):48-55.
53. Delbende C, Delarue C, Lefebvre H, Bunel DT, Szafarczyk A, Mocaer E, Kamoun A, Jegou S, Vaudry H. Glucocorticoids, transmitters and stress. *Br J Psychiatry Suppl*. 1992(15):24-35.

54. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Ed. New York: McGraw Hill; 2006.
55. Holgate ST, Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(3):218-30.
56. Miller DD, Brueggemeier RW, Dalton JT. Adrenocorticoids. In: Lemke TL, Williams DA, Roche VF, Zito SW, editors. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 877-913.
57. Matsumura Y. Heterogeneity of glucocorticoid resistance in patients with bronchial asthma. *Int J Biomed Sci*. 2010;6(3):158-66.
58. Brindle RC, Ginty AT, Phillips AC, Carroll D. A tale of two mechanisms: a meta-analytic approach toward understanding the autonomic basis of cardiovascular reactivity to acute psychological stress. *Psychophysiology*. 2014;51(10):964-76.
59. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 2006;27(1):24-31.
60. Groeschel M, Braam B. Connecting chronic and recurrent stress to vascular dysfunction: no relaxed role for the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;300(1):F1-10.
61. Mougnot D, Drolet G. [Brain angiotensin receptors and adaptation to stress]. *Med Sci (Paris)*. 2003;19(10):972-5.
62. Murck H, Schussler P, Steiger A. Renin-angiotensin-aldosterone system: the forgotten stress hormone system: relationship to depression and sleep. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45(3):83-95.
63. Papademetriou V. Inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system to prevent ischemic and atherothrombotic events. *Am Heart J*. 2009;157(6 Suppl):S24-30.
64. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(8 Suppl B):9-20.
65. Laight DW. Therapeutic inhibition of the renin angiotensin aldosterone system. *Expert Opin Ther Pat*. 2009;19(6):753-9.

66. Estacio RO. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade in diabetes: role of direct renin inhibitors. *Postgrad Med.* 2009;121(3):33-44.
67. Covic A, Gusbeth-Tatomir P. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in renal artery stenosis, renovascular hypertension, and ischemic nephropathy: diagnostic implications. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;52(3):204-8.
68. Dalla Vestra M, Simioni N, Masiero A. Aliskiren: a new inhibitor of renin-angiotensin aldosterone system activity. *Minerva Endocrinol.* 2009;34(4):333-8.
69. Harrison-Bernard LM. The renal renin-angiotensin system. *Adv Physiol Educ.* 2009;33(4):270-4.
70. Katzung BG, Trevor AJ, editors. Basic & Clinical Pharmacology, 13th Ed. New York: McGraw Hill Education; 2015.
71. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Ed. New York: McGraw Hill; 2006.
72. Zain M, Awan FR. Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS): its biology and drug targets for treating diabetic nephropathy. *Pak J Pharm Sci.* 2014;27(5):1379-91.
73. Campbell DJ. Critical review of prorenin and (pro)renin receptor research. *Hypertension.* 2008;51(5):1259-64.
74. Nguyen G, Danser AH. Prorenin and (pro)renin receptor: a review of available data from in vitro studies and experimental models in rodents. *Exp Physiol.* 2008;93(5):557-63.
75. Iwai M, Horiuchi M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT1 receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis. *Hypertens Res.* 2009;32(7):533-6.
76. Braga MF, Leiter LA. Role of renin-angiotensin system blockade in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2009;104(6):835-9.
77. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25(16):1454-70.
78. Higuchi S, Ohtsu H, Suzuki H, Shirai H, Frank GD, Eguchi S. Angiotensin II signal transduction through the AT₁ receptor: novel insights into mechanisms of pathophysiology. *Clin Sci.* 2007;112(8):417-28.

79. Rabelo LA, Alenina N, Bader M. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas axis and oxidative stress in cardiovascular disease. *Hypertens Res.* 2011;34(2):154-60.
80. Smith AK, Conneely KN, Kilaru V, Mercer KB, Weiss TE, Bradley B, Tang Y, Gillespie CF, Cubells JF, Ressler KJ. Differential immune system DNA methylation and cytokine regulation in post-traumatic stress disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011;156B(6):700-8.
81. Wilbert-Lampen U, Nickel T, Leistner D, Guthlin D, Matis T, Volker C, Sper S, Kuchenhoff H, Kaab S, Steinbeck G. Modified serum profiles of inflammatory and vasoconstrictive factors in patients with emotional stress-induced acute coronary syndrome during World Cup Soccer 2006. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(7):637-42.
82. Greeson JM, Lewis JG, Achanzar K, Zimmerman E, Young KH, Suarez EC. Stress-induced changes in the expression of monocytic beta2-integrins: the impact of arousal of negative affect and adrenergic responses to the Anger Recall Interview. *Brain Behav Immun.* 2009;23(2):251-6.
83. Strike PC, Magid K, Whitehead DL, Brydon L, Bhattacharyya MR, Steptoe A. Pathophysiological processes underlying emotional triggering of acute cardiac events. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(11):4322-7.
84. Sime WE, Buell JC, Eliot RS. Cardiovascular responses to emotional stress (quiz interview) in post-myocardial infarction patients and matched control subjects. *J Human Stress.* 1980;6(3):39-46.
85. Lazzarino AI, Hamer M, Gaze D, Collinson P, Steptoe A. The association between cortisol response to mental stress and high-sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(18):1694-701.
86. Hata S. Cardiovascular disease caused by earthquake-induced stress: psychological stress and cardiovascular disease. *Circ J.* 2009;73(7):1195-6.
87. Alderman BL, Arent SM, Landers DM, Rogers TJ. Aerobic exercise intensity and time of stressor administration influence cardiovascular responses to psychological stress. *Psychophysiology.* 2007;44(5):759-66.
88. Franzen PL, Gianaros PJ, Marsland AL, Hall MH, Siegle GJ, Dahl RE, Buysse DJ. Cardiovascular reactivity to acute psychological stress following sleep deprivation. *Psychosom Med.* 2011;73(8):679-82.

89. Ginty AT, Phillips AC, Higgs S, Heaney JL, Carroll D. Disordered eating behaviour is associated with blunted cortisol and cardiovascular reactions to acute psychological stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(5):715-24.
90. Kidd T, Hamer M, Steptoe A. Examining the association between adult attachment style and cortisol responses to acute stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(6):771-9.
91. Brown DL. Disparate effects of the 1989 Loma Prieta and 1994 Northridge earthquakes on hospital admissions for acute myocardial infarction: importance of superimposition of triggers. *Am Heart J*. 1999;137(5):830-6.
92. Huang JL, Chiou CW, Ting CT, Chen YT, Chen SA. Sudden changes in heart rate variability during the 1999 Taiwan earthquake. *Am J Cardiol*. 2001;87(2):245-8, A9.
93. Leor J, Kloner RA. The Northridge earthquake as a trigger for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996;77(14):1230-2.
94. Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med*. 1996;334(7):413-9.
95. Matsuo T, Suzuki S, Kodama K, Kario K. Hemostatic activation and cardiac events after the 1995 Hanshin-Awaji earthquake. *Int J Hematol*. 1998;67(2):123-9.
96. Watanabe H, Kodama M, Tanabe N, Nakamura Y, Nagai T, Sato M, Okabe M, Aizawa Y. Impact of earthquakes on risk for pulmonary embolism. *Int J Cardiol*. 2008;129(1):152-4.
97. Tucker P, Pfefferbaum B, Jeon-Slaughter H, Khan Q, Garton T. Emotional stress and heart rate variability measures associated with cardiovascular risk in relocated Katrina survivors. *Psychosom Med*. 2012;74(2):160-8.
98. Wilbert-Lampen U, Leistner D, Greven S, Pohl T, Sper S, Volker C, Guthlin D, Plasse A, Knez A, Kuchenhoff H, Steinbeck G. Cardiovascular events during World Cup soccer. *N Engl J Med*. 2008;358(5):475-83.
99. Carroll D, Ebrahim S, Tilling K, Macleod J, Smith GD. Admissions for myocardial infarction and World Cup football: database survey. *BMJ*. 2002;325(7378):1439-42.
100. Vogele C, Steptoe A. Emotional coping and tonic blood pressure as determinants of cardiovascular responses to mental stress. *J Hypertens*. 1992;10(9):1079-87.
101. Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KR, Nemeroff CB, Bremner JD, Carney RM, Coyne JC, DeLong MR, Frasure-Smith N, Glassman AH, Gold PW, Grant I, Gwyther L, Ironson G, Johnson RL, Kanner AM, Katon WJ, Kaufmann PG, Keefe FJ,

Ketter T, Laughren TP, Leserman J, Lyketsos CG, McDonald WM, McEwen BS, Miller AH, Musselman D, O'Connor C, Petitto JM, Pollock BG, Robinson RG, Roose SP, Rowland J, Sheline Y, Sheps DS, Simon G, Spiegel D, Stunkard A, Sunderland T, Tibbits P, Jr., Valvo WJ. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry*. 2005;58(3):175-89.

102. Uchino BN, Garvey TS. The availability of social support reduces cardiovascular reactivity to acute psychological stress. *J Behav Med*. 1997;20(1):15-27.

103. Carroll D, Harrison LK, Johnston DW, Ford G, Hunt K, Der G, West P. Cardiovascular reactions to psychological stress: the influence of demographic variables. *J Epidemiol Community Health*. 2000;54(11):876-7.

104. Roemmich JN, Lobarinas CL, Joseph PN, Lambiase MJ, Archer Iii FD, Dorn J. Cardiovascular reactivity to psychological stress and carotid intima-media thickness in children. *Psychophysiology*. 2009;46(2):293-9.

105. Bomhof-Roordink H, Seldenrijk A, van Hout HP, van Marwijk HW, Diamant M, Penninx BW. Associations between life stress and subclinical cardiovascular disease are partly mediated by depressive and anxiety symptoms. *J Psychosom Res*. 2015;78(4):332-9.

106. Sparen P, Vagero D, Shestov DB, Plavinskaja S, Parfenova N, Hoptiar V, Paturot D, Galanti MR. Long term mortality after severe starvation during the siege of Leningrad: prospective cohort study. *BMJ*. 2004;328(7430):11.

107. Koupil I, Shestov DB, Sparen P, Plavinskaja S, Parfenova N, Vagero D. Blood pressure, hypertension and mortality from circulatory disease in men and women who survived the siege of Leningrad. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(4):223-34.

108. Ravnskov U, McCully KS. Infections may be causal in the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Med Sci*. 2012;344(5):391-4.

109. Wortzel HS, Blatchford P, Conner L, Adler LE, Binswanger IA. Risk of death for veterans on release from prison. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2012;40(3):348-54.

110. Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA*. 2000;284(23):3008-14.

111. Wheatley D. Psychological stress and cardiovascular diseases. *Scand J Work Environ Health*. 1984;10(6 Spec No):415-7.

112. Engstrom G, Hedblad B, Rosvall M, Janzon L, Lindgarde F. Occupation, marital status, and low-grade inflammation: mutual confounding or independent cardiovascular risk factors? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(3):643-8.
113. Mays VM. Black women, work, stress, and perceived discrimination: the focused support group model as an intervention for stress reduction. *Cult Divers Ment Health.* 1995;1(1):53-65.
114. Mays VM, Coleman LM, Jackson JS. Perceived race-based discrimination, employment status, and job stress in a national sample of black women: implications for health outcomes. *J Occup Health Psychol.* 1996;1(3):319-29.
115. Thomas KS, Nelesen RA, Malcarne VL, Ziegler MG, Dimsdale JE. Ethnicity, perceived discrimination, and vascular reactivity to phenylephrine. *Psychosom Med.* 2006;68(5):692-7.
116. Smith TW, Baron CE, Grove JL. Personality, emotional adjustment, and cardiovascular risk: marriage as a mechanism. *J Pers.* 2014;82(6):502-14.
117. Alviar CL, Rockman C, Guo Y, Adelman M, Berger J. Association of marital status with vascular disease in different arterial territories: a population based study of over 3.5 million subjects. *JACC.* 2014;63(12-S):1112-153.
118. Schulz R, Newsom J, Mittelmark M, Burton L, Hirsch C, Jackson S. Health effects of caregiving: the caregiver health effects study: an ancillary study of the Cardiovascular Health Study. *Ann Behav Med.* 1997;19(2):110-6.
119. Schulz R, O'Brien AT, Bookwala J, Fleissner K. Psychiatric and physical morbidity effects of dementia caregiving: prevalence, correlates, and causes. *Gerontologist.* 1995;35(6):771-91.
120. Schulz R, Visintainer P, Williamson GM. Psychiatric and physical morbidity effects of caregiving. *J Gerontol.* 1990;45(5):P181-91.
121. Vitaliano PP, Schulz R, Kiecolt-Glaser J, Grant I. Research on physiological and physical concomitants of caregiving: where do we go from here? *Ann Behav Med.* 1997;19(2):117-23.
122. Williamson GM, Schulz R. Coping with specific stressors in Alzheimer's disease caregiving. *Gerontologist.* 1993;33(6):747-55.
123. Schulz R, Beach SR. Caregiving as a risk factor for mortality: the Caregiver Health Effects Study. *JAMA.* 1999;282(23):2215-9.
124. Mausbach BT, Ancoli-Israel S, von Kanel R, Patterson TL, Aschbacher K, Mills PJ, Ziegler MG, Dimsdale JE, Calleran S, Grant I. Sleep disturbance, norepinephrine, and D-dimer

are all related in elderly caregivers of people with Alzheimer disease. *Sleep*. 2006;29(10):1347-52.

125. von Kanel R, Dimsdale JE, Adler KA, Patterson TL, Mills PJ, Grant I. Exaggerated plasma fibrin formation (D-dimer) in elderly Alzheimer caregivers as compared to noncaregiving controls. *Gerontology*. 2005;51(1):7-13.

126. von Kanel R, Dimsdale JE, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Patterson TL, Mausbach BT, Grant I. Effect of Alzheimer caregiving stress and age on frailty markers interleukin-6, C-reactive protein, and D-dimer. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(9):963-9.

127. Samad Z, Boyle S, Ersboll M, Vora AN, Zhang Y, Becker RC, Williams R, Kuhn C, Ortel TL, Rogers JG, O'Connor CM, Velazquez EJ, Jiang W, Investigators R. Sex differences in platelet reactivity and cardiovascular and psychological response to mental stress in patients with stable ischemic heart disease: insights from the REMIT study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(16):1669-78.

128. Brydon L, Magid K, Steptoe A. Platelets, coronary heart disease, and stress. *Brain Behav Immun*. 2006;20(2):113-9.

129. Burns JW, Katkin ES. Psychological, situational, and gender predictors of cardiovascular reactivity to stress: a multivariate approach. *J Behav Med*. 1993;16(5):445-65.

130. Matsumoto Y, Uyama O, Shimizu S, Michishita H, Mori R, Owada T, Sugita M. Do anger and aggression affect carotid atherosclerosis? *Stroke*. 1993;24(7):983-6.

131. Jonassaint CR, Why YP, Bishop GD, Tong EM, Diong SM, Enkelmann HC, Khader M, Ang J. The effects of neuroticism and extraversion on cardiovascular reactivity during a mental and an emotional stress task. *Int J Psychophysiol*. 2009;74(3):274-9.

132. O'Dell KR, Masters KS, Spielmans GI, Maisto SA. Does type-D personality predict outcomes among patients with cardiovascular disease? A meta-analytic review. *J Psychosom Res*. 2011;71(4):199-206.

133. Grande G, Romppel M, Barth J. Association between type D personality and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med*. 2012;43(3):299-310.

134. Kok FW, Westenberg HG, Thijssen JH, van Ree JM. Endocrine and cardiovascular responses to a series of graded physical and psychological stress stimuli in healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1995;5(4):515-22.

135. Breznitz S, Ben-Zur H, Berzon Y, Weiss DW, Levitan G, Tarcic N, Lischinsky S, Greenberg A, Levi N, Zinder O. Experimental induction and termination of acute psychological stress in human volunteers: effects on immunological, neuroendocrine, cardiovascular, and psychological parameters. *Brain Behav Immun.* 1998;12(1):34-52.
136. Roy MP, Kirschbaum C, Steptoe A. Psychological, cardiovascular, and metabolic correlates of individual differences in cortisol stress recovery in young men. *Psychoneuroendocrinology.* 2001;26(4):375-91.
137. Sothmann MS, Horn TS, Hart BA, Gustafson AB. Comparison of discrete cardiovascular fitness groups on plasma catecholamine and selected behavioral responses to psychological stress. *Psychophysiology.* 1987;24(1):47-54.
138. Carroll D, Phillips AC, Der G. Body mass index, abdominal adiposity, obesity, and cardiovascular reactions to psychological stress in a large community sample. *Psychosom Med.* 2008;70(6):653-60.
139. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000;407(6801):233-41.
140. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hulten LM, Wiklund O, Innerarity TL, Boren J. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature.* 2002;417(6890):750-4.
141. Kher N, Marsh JD. Pathobiology of atherosclerosis--a brief review. *Semin Thromb Hemost.* 2004;30(6):665-72.
142. Rader DJ, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. *Nature.* 2008;451(7181):904-13.
143. Wara AK, Mitsumata M, Yamane T, Kusumi Y, Yoshida Y. Gene expression in endothelial cells and intimal smooth muscle cells in atherosclerosis-prone or atherosclerosis-resistant regions of the human aorta. *J Vasc Res.* 2008;45(4):303-13.
144. Harvey EJ, Ramji DP. Interferon-gamma and atherosclerosis: pro- or anti-atherogenic? *Cardiovasc Res.* 2005;67(1):11-20.
145. Leon ML, Zuckerman SH. Gamma interferon: a central mediator in atherosclerosis. *Inflamm Res.* 2005;54(10):395-411.
146. Gotsman I, Lichtman AH. Targeting interferon-gamma to treat atherosclerosis. *Circ Res.* 2007;101(4):333-4.

147. Matthews KA, Zhu S, Tucker DC, Whooley MA. Blood pressure reactivity to psychological stress and coronary calcification in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Hypertension*. 2006;47(3):391-5.
148. Hamer M, O'Donnell K, Lahiri A, Steptoe A. Salivary cortisol responses to mental stress are associated with coronary artery calcification in healthy men and women. *Eur Heart J*. 2010;31(4):424-9.
149. Phillips AC, Der G, Carroll D. Self-reported health and cardiovascular reactions to psychological stress in a large community sample: cross-sectional and prospective associations. *Psychophysiology*. 2009;46(5):1020-7.
150. Lambiase MJ, Dorn J, Roemmich JN. Metabolic and cardiovascular adjustments during psychological stress and carotid artery intima-media thickness in youth. *Physiol Behav*. 2012;105(5):1140-7.
151. Zotti AM, Bettinardi O, Soffiantino F, Tavazzi L, Steptoe A. Psychophysiological stress testing in postinfarction patients. Psychological correlates of cardiovascular arousal and abnormal cardiac responses. *Circulation*. 1991;83(4 Suppl):II25-35.
152. Gillin JL, Mills PJ, Nelesen RA, Dillon E, Ziegler MG, Dimsdale JE. Race and sex differences in cardiovascular recovery from acute stress. *Int J Psychophysiol*. 1996;23(1-2):83-90.
153. Uchino BN, Uno D, Holt-Lunstad J, Flinders JB. Age-related differences in cardiovascular reactivity during acute psychological stress in men and women. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1999;54(6):P339-46.
154. Traustadottir T, Bosch PR, Matt KS. Gender differences in cardiovascular and hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to psychological stress in healthy older adult men and women. *Stress*. 2003;6(2):133-40.
155. Allen MT, Bocek CM, Burch AE. Gender differences and the relationships of perceived background stress and psychological distress with cardiovascular responses to laboratory stressors. *Int J Psychophysiol*. 2011;81(3):209-17.
156. Small KM, Wagoner LE, Levin AM, Kardia SL, Liggett SB. Synergistic polymorphisms of beta1- and alpha2C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(15):1135-42.

157. Zaroff JG, Pawlikowska L, Miss JC, Yarlagadda S, Ha C, Achrol A, Kwok PY, McCulloch CE, Lawton MT, Ko N, Smith W, Young WL. Adrenoceptor polymorphisms and the risk of cardiac injury and dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2006;37(7):1680-5.
158. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, Sorrentino V, Danieli GA. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001;103(2):196-200.
159. Shah M, Akar FG, Tomaselli GF. Molecular basis of arrhythmias. *Circulation*. 2005;112(16):2517-29.
160. Baune BT, Aljeesh Y. The association of psychological stress and health related quality of life among patients with stroke and hypertension in Gaza Strip. *Ann Gen Psychiatry*. 2006;5:6.
161. Czajkowski SM, Hindelang RD, Dembroski TM, Mayerson SE, Parks EB, Holland JC. Aerobic fitness, psychological characteristics, and cardiovascular reactivity to stress. *Health Psychol*. 1990;9(6):676-92.
162. Bunde J, Suls J. A quantitative analysis of the relationship between the Cook-Medley Hostility Scale and traditional coronary artery disease risk factors. *Health Psychology*. 2006;25(4):493-500.

Публикации и участия на конгреси

Пълнотекстови публикации:

1. Nedelia Shtonova, Lachezar Traykov, Lachezar Grozdinski. Evaluation of the significance of the psychosocial risk factors in patients with cerebrovascular disease. *Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences*, 2020 (In press). (IF: 0,321 Thomson Reuters/Clarivate analytics)
2. Неделя Щонова, Лъчезар Трайков, Лъчезар Гроздински. Ролята на психосоциалните рискови фактори за отключване на остри сърдечно-съдови инциденти. *Наука Кардиология* 2015, 6: 269-278
3. Неделя Щонова, Лъчезар Гроздински, Лъчезар Трайков. Невробиология и медиатори на стреса. *Българска Неврология*. 2015, 16(3):187-193.
4. Неделя Щонова, Лъчезар Гроздински, Светлин Цонев, Лъчезар Трайков. Значение на психосоциалните рискови фактори при атеросклерозата. *Списание MD*, 01.04.2016, брой 2.
5. Неделя Щонова. Остър и хроничен стрес и сърдечносъдови заболявания. В: Факти, противоречия, дебати в оиагностиката и лечението на сърдечните и съдовите заболявания под редакцията на Б. Георгиев, М. Власковска, Ж. Георгиева. София, 2016 (40 стр.)

Публикувани резюмета:

Svetlin Tsonev, L. Grozdinski, N. Shtonova [PP.03.28] Assessment of psychosocial factors among patients with or without proven atherosclerosis and arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 2016, 34: e133; doi: 10.1097/01.hjh.0000491695.35006.3a

Лектор - Втора научна конференция – факти, противоречия, дебати в диагностиката и лечението на сърдечните и съдовите заболявания. 7-10 юли 2016, Банско