

Провоспалительные факторы и депрессия при инфаркте миокарда

О.Л. Барбараш^{1*}, Н.Б.Лебедева¹, В.Н. Каретникова¹, С.А.Бернс¹, В.В. Кашталап²,
Л.С. Барбараш²

¹Кемеровская государственная медицинская академия. Кемерово, Россия; ²УРАМН НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН. Кемерово, Россия

Pro-inflammatory cytokines and depression in myocardial infarction

O.L. Barbarash^{1*}, N.B. Lebedeva¹, V.N. Karetnikova¹, S.A. Berns¹, V.V. Kashtalap²,
L.S. Barbarash²

¹Kemerovo State Medical Academy. Kemerovo, Russia; ²Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Kemerovo, Russia

Цель. Оценить взаимосвязь факторов воспаления с уровнем тревоги (Тр) и депрессии (Д) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ).

Материал и методы. 100 пациентов с ИМ, находившихся на стационарном лечении по поводу Q-ИМ; средний возраст пациентов — 62,0±1,3 года. Методы обследования психологического статуса: шкала депрессии Цунга, шкалы личностной и реактивной тревожности Спилбергера-Ханина. Для оценки взаимосвязи факторов воспаления с уровнями Тр и Д в качестве маркеров воспаления оценивались уровни интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и С-реактивного белка (СРБ).

Результаты. Наличие у пациентов в ранние сроки после перенесенного ИМ симптомов Д и повышенной Тр ассоциируется с высоким риском развития в течение года сердечно-сосудистых событий. Среди пациентов с ИМ одного класса тяжести наличие симптомов Д и Тр ассоциировалось с более высоким уровнем провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИНФ-γ.

Заключение. Одним из механизмов, определяющих неблагоприятный прогноз у данной категории пациентов, является активация субклинического воспаления.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, депрессия, тревожность, провоспалительные цитокины, прогноз.

Aim. To assess the associations between inflammatory factors and anxiety (A) and depression (D) levels in patients with myocardial infarction (MI).

Material and methods. The study included 100 MI patients, hospitalised with a diagnosis of Q-wave MI (mean age 62,0±1,3 years). The methods of psychosocial status assessment included Zung depression scale and Spielberger-Khanin personal and reactive anxiety scales. The inflammatory markers of interest included interleukins (IL) 1-beta, IL-6, IL-8, IL-10, and C-reactive protein (CRP).

Results. D and A symptoms in the early post-MI stage were associated with higher risk of cardiovascular events in the following year. Among MI patients with comparable MI severity, D and A symptoms were linked to higher levels of pro-inflammatory cytokines IL-1-beta, IL-8, IL-8, and INF-gamma.

Conclusion. In MI patients with D and A symptoms, one of the mechanisms of poor prognosis is an activation of subclinical inflammation.

Key words: Myocardial infarction, depression, anxiety, pro-inflammatory cytokines, prognosis.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: olb61@mail.ru
Тел.: (384-2) 64 32 79
Факс: (384-2) 64 33 08

[*Барбараш О.Л. (*контактное лицо) — зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ¹Лебедева Н.Б. — доцент кафедры последипломной подготовки врачей первичного звена здравоохранения и скорой медицинской помощи, ¹Каретникова В.Н. — доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ¹Бернс С.А. — профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ²Кашталап В.В. — зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, ²Барбараш Л.С. — директор].

В настоящее время все больше фактов свидетельствует о том, что психоэмоциональные дисфункции — такие, как большая депрессия (Д), тревожность (Т), враждебность, злость и низкий социально-экономический статус являются предвестниками неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) [6,29,30,36].

Связь Д и ее степени (ст.) выраженности с неблагоприятным прогнозом иллюстрируют многочисленные исследования [5,15,42].

Однако до сих пор дискутируется вопрос о том, является ли Д у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) фактором, повышающим риск развития СССР и смерти, либо она служит только маркером повышенного риска, обусловленного другими факторами [2,32]. Большинство клинических проспективных исследований, доказывая, что симптомы Д являются предикторами увеличения смертности после ИМ, не оценивают тяжесть самого ИМ [2,25,44]. Вместе с тем существуют данные о том, что выраженность депрессивных и тревожных расстройств растет по мере увеличения тяжести ИМ [10].

В настоящее время отсутствуют исчерпывающие объяснения, почему пациенты с Д и высокой Т имеют менее благоприятный прогноз. Однако известно, что психоэмоциональные нарушения изменяют функцию ряда регуляторных систем мозга, контролирующих систему кровообращения [26,36]. Следствием этого является нарушение нейрогуморального гомеостаза с развитием прокоагулянтных, вазоконстрикторных и других эффектов [26,37]. Немногочисленные исследования последних лет связывают развитие Д с изменениями уровня провоспалительных цитокинов [24,30,40]. Однако в большинстве своем эти исследования оценивают вклад провоспалительного потенциала крови в развитие Д у пациентов со стабильными формами сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [19,34,39]. Исследования маркеров воспаления у пациентов с Д не дали однозначных результатов. В одних работах продемонстрирована экспрессия таких цитокинов, как интерлейкины (ИЛ) ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли (ФНО) [31,36,40], в других показано, что уровень ИЛ-1 β был повышен, а ИЛ-6 — понижен [23]. Противоречивые данные получены и в отношении уровня С-реактивного белка (СРБ): выявлено либо повышение его уровня [13], либо отсутствие изменений у пациентов с Д [11]. Существует мнение об отсутствии связи между психоэмоциональными нарушениями и воспалением, не отрицая при этом, что маркеры субклинического воспаления являются предикторами ишемической болезни сердца (ИБС) [16]. Есть точка зрения о том, что провоспалительные маркеры изменчивы в зависимости от вида психоэмоциональных нарушений и их выраженности [18].

Целью настоящей работы явилась оценка взаимосвязи факторов воспаления с уровнем тревоги (Тр) и Д у больных ИМ.

Материал и методы

В исследование включены 100 больных ИМ, находившихся на стационарном лечении в инфарктном отделении Кемеровского кардиологического диспансера по поводу Q-образующего ИМ (Q-ИМ). Средний возраст пациентов — $62,0 \pm 1,3$ года. Передняя локализация ИМ диагностирована у 52 %, задняя (задне-нижняя) — у 48 % больных. У 34 пациентов диагностирован I класс тяжести сердечной недостаточности (СН) по Killip, у 34 — II, у 3 пациентов — III. Класс тяжести ИМ определяли по классификации Л.Ф.Николаевой и Д.М. Аронова (1988). При этом II класс тяжести ИМ выявлен у 34, III — у 50 и IV — у 16 пациентов. Неосложненное течение госпитального периода заболевания отмечено у 24 больных.

Больные обследовались на 5-7 сут. от развития ИМ — начало формирования подострого периода по электрокардиограмме (ЭКГ) и через год. Все пациенты получали стандартную терапию: дезагреганты, антикоагулянты, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Клинический статус оценивали традиционно. Методы оценки психологического статуса включали шкалу Д Цунга, адаптированную Т.И. Балашовой в НИИ им. Бехтерева, шкалы личностной и реактивной Т Спилбергера-Ханина. Для оценки взаимосвязи факторов воспаления с уровнями Тр и Д в качестве маркеров воспаления определяли содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и интерферона γ (ИНФ- γ) с использованием тест-наборов (Bio Source International Inc., USA). Содержание высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) оценивалось количественным методом (Тест UBI MAGIWEI™ CRP Quantitative) ИФА (спектрофотометр Stut Fax 3300 580/630 Нм).

В постинфарктном периоде в течение года анализировали “конечные точки”; на основании клинического обследования выделяли 3 группы (гр.) больных: I гр. — с благоприятным течением — приступы стенокардии 0-I функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, недостаточность кровообращения (НК) не > I ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), без нарушений желудочкового ритма (НЖР); II гр. — с относительно благоприятным течением — с приступами стенокардии II ФК, НК II ФК, без периодов прогрессирования болезни; III гр. — с неблагоприятным течением — с приступами стенокардии и НК > II ФК, НЖР; повторными госпитализациями по поводу прогрессирующей стенокардии или ИМ.

Результаты

В настоящем исследовании по шкале Цунга признаки легкой Д ситуативного генеза выявлены у 6 (%) больных (средний балл $52,1 \pm 1,3$). При анализе различий в среднем балле Д по шкале Цунга у пациентов с различным классом тяжести доказано, что с увеличением класса тяжести ИМ повышается средний балл Д, и он сохраняется высоким в течение года (рисунок 1). У пациентов со II классом тяжести ИМ средний балл Д в госпитальном

Таблица 1

Средние баллы Д и Тр у пациентов с различным течением постинфарктного периода на госпитальном этапе обследования и через год

группы/показатели	Благоприятное течение, (n=17) 1	Относительно благоприятное течение, (n=46) 2	Неблагоприятное течение, (n=37) 3
Ср. балл Д, 5–7 сут	31,±1,8 p ₁₋₃ <0,01	34,8±1,1	37,7±1,9
Ср. балл Д, год	31,7±1,1 p ₁₋₃ <0,001	37,3±1,1 p ₁₋₂ <0,001	38,5±1,3
Ср.балл ЛТ, 5–7 сут	44,2±1,6 p ₁₋₃ <0,001	48,6±1,7	52,3±1,7
Ср.балл ЛТ, год	41,7±1,5 p ₁₋₃ <0,001	46,5±1,9 p ₁₋₂ <0,05	53,5±1,9
Ср. балл РТ, 5–7 сут	29,5±1,5 p ₁₋₃ <0,01	31,8±1,4	34,6±1,8
Ср. балл РТ, год	29,2±1,4 p ₁₋₂ <0,01	32,5±1,4	34,4±1,4 p ₁₋₃ <0,001

Примечание: в пределах одной гр. через год не было достоверных отличий по сравнению с госпитальным этапом.

Таблица 2

Различия провоспалительных показателей в зависимости от уровней Д и Тр в общей гр. больных

Показатели	СРБ, мг/дл	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ФНОα, пг/мл	ИНФ-γ, пг/мл
Д>45, n=24	13,55±0,3	95,39±4,8	5,65±1,4	78,9±4,7	6,26±1,3	4,46±0,8	49,28±8,0
Д<45, n=62	8,37±0,2	78,31±5,8	3,52±0,4	48,48±5,5	1,44±1,4	3,38±0,4	31,02±2,111
p	<0,001	0,06	0,06	<0,001	<0,001		0,006
ЛТ>45, n=59	8,9±0,8	78,1±7,5	3,86±0,6	69,59±6,8	1,57±0,4	4,88±0,9	44,56±4,9
ЛТ <45, n=27	7,67±1,3	87,34±8,1	3,09±0,4	59,14±5,2	1,29±0,3	1,41±0,5	19,3±5,2
p						<0,001	0,004
РТ >45, n=50	10,62±0,9	99,7±9,4	4,21±0,4	80,83±7,8	1,23±0,3	5,51±0,6	43,96±4,9
РТ <45, n=36	6,76±1,1	76,34±5,2	3,17±0,7	50,65±12,6	1,47±0,6	1,85±0,3	24,14±6,6
p	0,01	0,02	0,1	0,04		<0,001	0,03
Выжившие, n=83	7,65±0,7	87,59±4,4	3,51±0,4	62,12±4,5	1,49±0,3	2,33±0,4	32,31±6,8
Смерть, n=3	21,98±8,7	100,8±12,5	3,87±0,8	106,63±22,2	0,72±0,6	5,8±0,5	34,02±8,2
p	<0,001						

Примечание: p указано только для достоверных различий.

периоде составил 32,7±1,4, в то время как у больных ИМ IV класса тяжести — 38,2±1,5 (p=0,01). Через год после перенесенного ИМ средний балл Д достоверно увеличился в гр. пациентов II класса тяжести до 34,5±1,2 балла и остался высоким в гр. IV класса тяжести — 38,6±1,4 балла.

При анализе постинфарктного периода выяснено, что у больных с его благоприятным течением на госпитальном этапе обследования, и через год после перенесенного ИМ средний балл Д был достоверно ниже, чем в гр. больных с относительно благоприятным и неблагоприятным течением, что подтверждает предположение о взаимосвязи тяжести ИМ и уровня Д (таблица 1).

При оценке шкал Т выяснено, что у 56 (56 %) больных диагностирована высокая личностная Т (ЛТ) — средний балл 49,4±1,5, у 37 (37 %) больных — умеренно повышенная ЛТ — средний балл 43,7±1,3) и у 7 (7 %) пациентов — низкая ЛТ. Уровни реактивной Т (РТ) распределились иначе: 27 (27 %) больных имели высокую РТ — средний балл 47,8±1,2, 37 (37 %) больных — умеренно повышенную и 36 (36 %) — низкую; средний балл составил 42,4±1,5 и 34,6±1,8, соответственно.

Далее была оценена взаимосвязь между уровнем Т и тяжестью ИМ. По мере увеличения класса тяжести ИМ наблюдалось достоверное увеличение уровней как ЛТ — средний балл от 46,4±1,35 при ИМ II класса тяжести до 50,64±1,40 при ИМ III-IV класса тяжести (p=0,008)), так и РТ — средний балл от 30,2±1,23 при ИМ II класса тяжести до 33,8±1,63 при ИМ III-IV класса тяжести (p=0,052). Сопоставление средних баллов ЛТ и РТ у больных с различными осложнениями позволило прийти к выводу о том, что уровень Т был достоверно выше у пациентов с осложненным ИМ — 51,42±1,31 балла, по сравнению с неосложненным — 45,01±1,32 балла (p=0,0087). Обнаружена взаимосвязь течения постинфарктного периода с показателями Т: чем выше во все сроки обследования были у этих больных

Провоспалительные корреляты психофизиологических характеристик в гр. больных ИМ III класса тяжести (по Л.Ф. Николаевой, Д.М. Аронову)

показатели	СРБ, мг/дл	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ФНО α , пг/мл	ИНФ- γ , пг/мл
Д>45, n=15	13,86 \pm 8,6	72,23 \pm 13	4,6 \pm 1,3	104,54 \pm 14,9	1,04 \pm 0,2	3,58 \pm 1,2	52,76 \pm 7,5
Д<45, n=35	6,4 \pm 4,4	49,46 \pm 7,7	3,68 \pm 0,7	43,83 \pm 12,2	2,14 \pm 0,4	2,56 \pm 0,8	23,75 \pm 7,2
p	0,001	0,09		0,009	0,01		0,02
ЛТ>45, n=35	11,17 \pm 1,5	66,87 \pm 6,1	5,19 \pm 0,6	72,71 \pm 8,0	1,53 \pm 0,4	3,82 \pm 0,6	52,12 \pm 7,0
ЛТ<, n=15	6,46 \pm 1,0	48,09 \pm 6,2	2,55 \pm 1,7	66,21 \pm 11,8	1,41 \pm 0,3	2,12 \pm 0,9	11,36 \pm 3,4
p	0,05		0,01				<0,001
РТ>45 n=29	11,82 \pm 1,7	66,31 \pm 5,4	4,93 \pm 0,8	46,25 \pm 7,2	1,44 \pm 0,3	4,11 \pm 0,9	34,93 \pm 7,8
РТ<45, n=21	6,44 \pm 1,3	70,06 \pm 6,2	3,53 \pm 0,6	44,47 \pm 6,8	1,35 \pm 0,5	2,03 \pm 0,4	7,02 \pm 2,6
p	0,02						0,003
ТКП А, n=22	13,08 \pm 2,0	81,42 \pm 14,5	6,36 \pm 1,2	94,34 \pm 9,5	1,09 \pm 0,3	3,48 \pm 0,7	28,97 \pm 5,5
ТКП АБ, n=28	8,44 \pm 1,4	50,97 \pm 9,8	3,63 \pm 0,5	42,00 \pm 8,6	1,65 \pm 0,3	3,23 \pm 0,8	24,55 \pm 5,4
p	0,06	0,07	0,03	<0,001			

Примечание: p указано только для достоверных различий; ТКП А – тип коронарного поведения А; ТКП АБ – тип коронарного поведения АБ.

уровни ЛТ и РТ, тем менее благоприятно протекал постинфарктный период (таблица 1).

Анализ неспецифического воспаления при ИМ показал, что у пациентов с наличием признаков Д и высокой ЛТ регистрируются более высокие концентрации таких провоспалительных факторов, как СРБ, ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-6, ИНФ- γ (таблица 2).

При анализе корреляционных взаимосвязей выявлены сильные положительные связи ЛТ и ИЛ-1 β ($r=0,58$, $p=0,07$), РТ и СРБ ($r=0,687$, $p=0,003$), а также слабые положительные корреляционные связи Д с ИЛ-6 ($r=0,37$, $p=0,02$).

Ранее доказано, что уровень Д и Тр определяет классом тяжести ИМ. С целью нивелирования данного фактора в дальнейшем была проанализирована гр. пациентов одной гр. тяжести III класса (таблица 3). Оказалось, что даже у однородной по тяжести гр. больных, т. е. независимо от тяжести ИМ, у пациентов с высокой ЛТ сохраняются и достоверно более высокие уровни СРБ, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИНФ- γ . Таким образом, тяжесть ИМ не повлияла на взаимосвязь провоспалительных маркеров и Д.

Обсуждение

Д и повышенная Т являются наиболее часто встречающимися психоэмоциональными нарушениями у больных ИМ. Долгое время тревожные и депрессивные нарушения считались коморбидными психическими изменениями, которые сопутствуют ИМ, исчезают относительно быстро и не влияют на прогноз заболевания [3]. Однако большая частота симптомов Д при ИМ, по последним исследованиям — до 65 % [2], а также убедительные данные, свидетельствующие о связи психоэмоциональной дисфункции с прогнозом заболевания, позво-

ляют предполагать более сложные причинно-следственные взаимоотношения ИМ и Д [41].

Два больших эпидемиологических исследования продемонстрировали выраженную связь между Д и смертностью при ИМ [29,30]. Еще в одном исследовании было показано, что Д оказывает важное влияние на течение и смертность от ИМ у ранее здоровых пациентов даже после контроля таких факторов риска (ФР), как пол, возраст, курение, физическая активность, уровни АД и холестерина [7]. Развитие Д в первые 6-12 мес. после ИМ существенно коррелирует с повышением уровня смертности от ИБС [5,24,42]. Оказалось, что влияние Д на смертность более долгосрочно. Еще в 1995г было показано, что Д повышает сердечно-сосудистую смертность в течение 3-х лет после перенесенного ОИМ. Даже минимальная депрессивная симптоматика оказалась связана с повышением риска смерти после ИМ [14]. Были продемонстрировано, что 4-месячная летальность у больных >65 лет с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 35 % при наличии даже минимальной депрессивной симптоматики повышалась с 12 % до 50 % [5].

Повышенная Т — состояние, которое обычно сопутствует симптомам Д. В ряде исследований было установлено, что при повышенной Т у больных ИМ чаще имеют место ишемические коронарные события, кроме того, у 58 % из них в последующем развивается Д [17,20,32]. Доказано, что повышенная Т ухудшает, а низкая Т, внутренний самоконтроль и уверенность в себе улучшают постинфарктную адаптацию [17]. По последним данным [4], повышенная Т может быть ФР не только развития ИБС, но и внезапной смерти (ВС), что ассоциирует с гиперкатехоламинемией.

Результаты настоящего исследования подтверждают данные о высокой частоте выявления

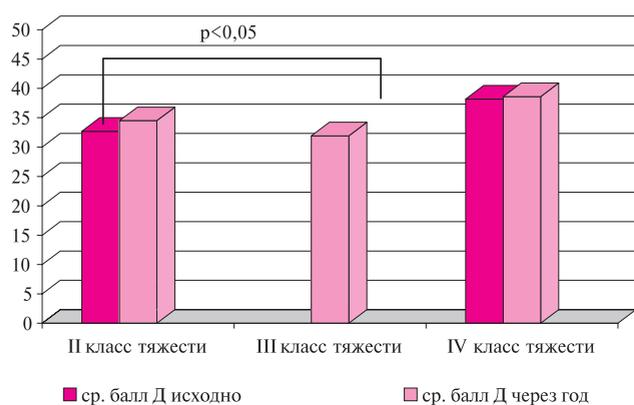


Рис. 1 Средние баллы D на 5–7 сут. и через год после перенесенного ИМ в зависимости от исходной тяжести ИМ.

у пациентов с ИМ тревожно-депрессивных расстройств (ТДР), выраженность которых растет по мере увеличения тяжести заболевания. Полученные результаты соответствуют данным [27], в которых отмечена достоверная взаимосвязь частоты развития событий в раннем госпитальном периоде, в частности повторных ИМ, рецидива стенокардии с проявлениями Д.

В настоящем исследовании показано, что наличие высокого уровня Тр и Д имеет неблагоприятное прогностическое значение в отношении течения позднего постгоспитального периода. Прогностическая значимость Д у больных ИМ была подтверждена в проведенных ранее и цитируемых выше популяционных исследованиях [5,29,30,42]. Вместе с тем такая точка зрения подтверждена не во всех исследованиях. В работе [32] не была выявлена связь сопутствующей Д с риском смертельного исхода в течение 18 мес. после перенесенного ИМ.

Поиск возможных механизмов негативного влияния психоэмоциональных расстройств на ближайший и отдаленный прогноз острых коронарных событий (ОКС) является предметом исследований последних лет. С одной стороны, получены убедительные данные о важной патогенетической роли субклинического воспаления при ОИМ. Существует убеждение, что риск развития как ОКС, так и его осложнений опосредован дисбалансом между про- и противовоспалительными факторами. Известно, что особая роль в индукции сосудистого повреждения отводится провоспалительным цитокинам ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИНФ- γ , которые усиливают экспрессию адгезивных молекул, направляя в очаг атеросклеротического воспаления клетки общевоспалительного назначения и повышая их функциональную активность [28], а также стимулируют прокоагулянтную активность эндотелия и нарушают метаболизм липидов, вызывая увеличение содержания липопротеидов очень низкой плотности [1,8].

С другой стороны, доказано, что иммунная активация, сопровождающаяся увеличением продукции провоспалительных цитокинов — таких как

ИЛ-1 и ФНО, приводит к изменению активности моноаминовых систем, что в свою очередь влияет на поведенческие процессы, чем и может объясняться взаимосвязь провоспалительных маркеров с повышенными уровнями Д, ЛТ и РТ [33]. В крупных исследованиях доказано, что пациенты с симптомами Д имели высокие значения циркулирующих провоспалительных маркеров — таких как СРБ, ИЛ-6, фибриноген, и дисфункцию эндотелия (ДЭ) [9,12]. В проспективных исследованиях у здоровых лиц высокие уровни СРБ и ИЛ-1 являлись предикторами развития Д в ближайшие 5 лет [18,46]. Повышение уровня цитокинов плазмы у пациентов с выраженной Д или шизофренией, супрессия некоторыми антидепрессантами воспалительного ответа, антивирусные свойства антидепрессанта — клозапина, по крайней мере, *in vitro*, являются еще одним подтверждением важной роли иммунной системы в психических расстройствах [14,35]. Однако необходимо отметить, что эта точка зрения разделяется не всеми исследователями. В одном из исследований [43] с участием 224 мужчин и женщин среднего возраста не было получено ассоциаций высоких значений между симптомами Д и уровнем СРБ, ИЛ-6 и фибриногена.

Существует третья точка зрения, основанная на том, что связующим звеном острых и хронических эмоциональных стрессов и клинических проявлений атеросклероза является субклиническое воспаление. У здоровых людей синдром выгорания — хроническое эмоциональное состояние — активирует белки острой фазы (СРБ и фибриноген). С позиции данного факты ясна психоэмоциональная природа развития самого ИМ. Представленные данные литературы подчеркивают патогенетическую общность острых и хронических стрессов, воспаления и атеросклероза [45].

Проведенные в настоящей работе данные о различиях в цитокиновом профиле у больных ИМ с наличием и отсутствием психоэмоциональных дисфункций позволяют прийти к выводу о том, что субклиническое воспаление является одним из механизмов негативного влияния Тр и Д на прогноз данной категории пациентов. Среди пациентов одного класса тяжести наличие симптомов Д и Тр ассоциировалось с более высоким уровнем провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ . Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с высоким уровнем Д и Т регистрируются достоверно более высокие значения провоспалительных цитокинов, а уровень ИЛ-10, наоборот, ниже по сравнению с пациентами со средним баллом Д < 45. Известно, что ИЛ-10, продуцируемый различными клетками воспаления, в основном макрофагами, является многоликим противовоспалительным ИЛ. Основные эффекты ИЛ-10 опосредованы ингибированием прототипа провоспалительного клеточного фактора транскрипции — карра В, что

в итоге ограничивает тканевый фактор экспрессии. Существуют данные о том, что снижение концентрации ИЛ-10 в плазме крови ассоциируется с развитием ОКС [24].

В противовес этому, повышение содержания провоспалительных ИЛ, в частности, ИЛ-8, опосредует повреждение сосудистого эндотелия. Повышение активности ИЛ-6, мультифункционального провоспалительного и вазопрессивного цитокина, ассоциируется с активацией симпатического звена вегетативной нервной системы [18,36]. Высокий уровень ИЛ-6 является предиктором смертности у пациентов с ХСН и сниженной ФВ [36]. В другом исследовании повышение уровня ИЛ-6 расценивается как неблагоприятный

предиктор в отношении комбинированной точки — смерть, новые эпизоды СН и необходимость трансплантации сердца [22]. Приводятся данные о том, что ИЛ-6 повышает секрецию кортикотропин-релизинг-гормона в гипоталамусе [38]. При этом увеличивается концентрация в крови кортизола — способного вызывать или усиливать Д [21].

Таким образом, наличие у пациентов в ранние сроки после перенесенного ИМ симптомов Д и повышенной Т ассоциируется с высоким риском развития в течение года ССС. Одним из механизмов, определяющих неблагоприятный прогноз у данной категории пациентов, является активация субклинического воспаления.

Литература

1. Буряковская Л.И., Полякова Е.О., Зорин А.В. и др. Активация тромбоцитов и маркеры воспаления у больных ишемической болезнью сердца с депрессией. Тер архив 2006; 10: 9-14.
2. Васюк Ю.А., Лебедев А.В., Иванова С.В. и др. Депрессия при инфаркте миокарда — фактор или маркер риска? РМЖ 2006; 3: 47-9.
3. Краснов В.Н. Депрессии как диагностическая и терапевтическая проблема в общей медицинской практике. Клин фарм и мед 1999; 1: 22-4.
4. Albert CM, Chae CU, Rerode KM. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. Circulation 2005; 111: 480-7.
5. Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after myocardial infarction. Am J Cardiol 2001; 89: 112-6.
6. Bjerkeset O, Nordahl HM, Mykletun A. Anxiety and depression following myocardial infarction: gender differences in a 5-year prospective study. J Psychosom Res 2005; 58: 153-61.
7. Bruce ML, Leaf PJ, Rozal GP. Psychiatric status and 9-year mortality data in the New Haven Epidemiologic Catchment Area Study. Am J Psychiatry 1994; 151: 716-21.
8. Brugada R, Wenger NK, Jacobson TA, et al. Changes in plasma cholesterol levels after hospitalization for acute coronary events. Cardiology 1996; 87: 194-9.
9. Broadley AJ, Korszan A, Jones CJ. Arterial endothelial function is impaired in treated depression. Heart 2002; 88: 521-3.
10. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE. Depression and late mortality after myocardial infarction in the enhancing recovery in coronary heart disease (ENRICH) study. Psychosom Med 2004; 66: 466-74.
11. Douglas KM, Taylor AJ, O'Malley PG. Relationship between depression and C-reactive protein in a screening population. Psychosom Med 2004; 66: 679-83.
12. Empana JP, Sykes DH, Luc MD. Contributions of depressive mood and circulation inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men. Circulation 2005; 111: 2299-305.
13. Ford DE, Erlinger TP. Depression and C-reactive protein in US adults^ data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med 2004; 164: 1010-4.
14. Frasure-Smith N, Lesperance MD, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. Circulation 1995; 91: 999-1004.
15. Guck TP, Kavan MG, Elsasser GN. Assessment and treatment of depression following myocardial infarction. Am Fam Phys 2001; 64: 157-67.
16. Hermann N, Sing-Manoux A, Shipley M. Do psychological factors affect inflammation and incident coronary heart disease? Arterioscl Thromb and Vasc Biol 2008; 28: 1398.
17. Hemingway H, Marmot M. Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. Br Med J 1999; 318: 1460-7.
18. Howren M, Lamkin DM, Suls J. Association of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. Psychosom Med 2009; 71: 171-86.
19. Kop WJ, Gottdiener JS. The role of immune system in the relationship between depression and coronary heart disease. Psychosom Med 2005; 67(Suppl. 1): 37-41.
20. Kawachi I, Sparrow D. Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease: the normative aging study. Circulation 1994; 90: 2225-9.
21. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. J Psychosom Res 2002; 53: 873-6.
22. Kubera M, Lin AH, Kenis G, et al. Anti-inflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon-gamma/interleukin-10 production ratio. J Clin Psychopharm 2001; 21: 199-206.
23. Levine J, Barak Y, Chengappa KN, et al. Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. Neuropsychobiology 1999; 40: 171-6.
24. Li JJ, Guo YL, Yang YJ. Enhancing anti-inflammatory cytokine IL-10 may be beneficial for acute coronary syndrome. Med Hypotheses 2005; 65: 103-6.
25. Lane D, Carroll D, Lip GY. Anxiety, depression, and prognosis after myocardial infarction. Is there a causal association? JACC 2003; 42: 1808-10.
26. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. Psychosom Med 2004; 66: 305-15.
27. Ladwig K, Hoberg E, Basch R. Psychological comorbidity in patients with alarming chest pain symptoms. Psychosom Med 1998; 48: 46-54.
28. Loppnow H, Libby P. Proliferating or interleukin 1-activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin 6. J Clin Invest 1990; 85: 731-8.
29. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. Arch Gen Psychiatry 1998; 55: 580-92.
30. Murphy JM, Monson RR, Olivier DC. Affective disorders and mortality. A general population study. Arch Gen Psychiatry 1987; 44: 473-80.

31. Miller GE, Stetler CA. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1279-83.
32. Mayou RA, Gill D, Thompson DR. Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction. *Psychosom Med* 2000; 62: 212-9.
33. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Bosmans E, et al. Relationship between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary axis in severe depression. *Psychiatry Res* 1993; 49: 11-27.
34. Orus J, Roig T, Perez VF, et al. Prognostic value of serum cytokines in patients with congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 419-25.
35. O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Antidepressant therapy and C-reactive protein levels. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 449-52.
36. Pasic J, Levy WC, Sullivan MD. Cytokines in depression and Heart Failure. *Psychosom Med* 2003; 65: 181-93.
37. Pitzalis MV, Iacoviello M, Todarello O, et al. Depression but not anxiety influences the autonomic control of heart rate after myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 141: 765-71.
38. Pennix BW, Kritchevsky SB, Yaffe K. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the health, aging, and body composition study. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 566-72.
39. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 3060-7.
40. Suarez EC, Lewis JG. Enhanced expression of cytokines and chemokines by blood monocytes to in vitro lipopolysaccharide stimulation are associated with hostility and severity of depressive symptoms in healthy women. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 119-28.
41. Sheps DS, Rozanski A. From feeling blue to clinical depression: exploring the pathogenicity of depressive symptoms and their management in cardiac practice. *Psychosom Med* 2005; 67: 2-5.
42. Sorensen C, Brandes A, Hendricks O. Depression assessed over 1-year survival in patients with myocardial infarction. *Act Psychiatr Scand* 2006; 113: 290-7.
43. Steptoe A, Kunz-Ebrecht SR, Owen N. Lack of association between depressive symptoms and markers of immune and vascular inflammation in middle-aged men and women. *Psychol Med* 2003; 33: 667-74.
44. Stewart AH, North FM, West TM. Depression and cardiovascular morbidity and mortality: cause or consequence? *Eur Heart J* 2003; 24: 2027-37.
45. Toker S, Shirom A. The association between burnout, depression, anxiety, and inflammation biomarkers: C-reactive protein and fibrinogen in men and women. *J Occup Health Psychol* 2005; 4: 344-62.
46. Van den Biggelaar AH, Gusselkloo J, de Craen AJ, et al. Inflammation and interleukin-1 signaling network contribute to depressive symptoms but not cognitive decline in old age. *Exp Gerontol* 2007; 42: 693-701.

Поступила 01/06-2009