

## Значение воспалительной и симпатической активации в реализации взаимосвязи тревожно-депрессивных расстройств с течением инфаркта миокарда

Н.Б. Лебедева<sup>1</sup>, О.Л. Барбараш<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН, Сосновый б-р, 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, ул. Ворошилова 22а, г. Кемерово, 650029, Российская Федерация

Лебедева Наталья Борисовна, д. м. н., с. н. с., профессор, e-mail: lebenb@mail.ru;

Барбараш Ольга Леонидовна, д. м. н., профессор, директор ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН, заведующий кафедрой, e-mail: olb61@mail.ru

**Введение.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и тревожно-депрессивные расстройства — патологии, тесно связанные общими факторами риска и патогенетическими механизмами, такими как гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, вегетативная дисфункция, тромбоцитарная патология и воспаление.

**Цель.** Изучение взаимосвязей биомаркеров субклинического воспаления, вегетативного дисбаланса и тревожно-депрессивного синдрома у больных с инфарктом миокарда (ИМ).

**Материал и методы.** На 5–7-е сутки ИМ с подъемом сегмента ST 106 больным, средний возраст которых составил  $61,4 \pm 1,6$  года, проводились: оценка вариабельности ритма сердца, плазменных концентраций воспалительных биомаркеров (интерлейкинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, интерферона гамма (ИНФ $\gamma$ ), фактора некроза опухоли (ФНО $\alpha$ )) твердофазным иммуноферментным методом и психометрическое тестирование с применением оценочных шкал депрессии Цунга, личностной и реактивной тревожности методом Спилберга—Ханина. Обработка полученных данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft).

**Результаты.** У пациентов с депрессией и повышенным уровнем личностной и реактивной тревожности плазменные концентрации СРБ и ИНФ $\gamma$  были значимо выше, чем у пациентов без признаков депрессии и тревоги. Наличие депрессии было связано со значимо более высокими концентрациями воспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , чем у пациентов без депрессии ( $72,2 \pm 1,3$  пг/мл против  $49,5 \pm 7,7$ ,  $p=0,08$ ), ИЛ-8 ( $104,5 \pm 4,4$  пг/мл против  $43,8 \pm 1,2$ ,  $p=0,009$ ) и снижением противовоспалительного ИЛ-10 ( $1,0 \pm 0,2$  пг/мл против  $2,1 \pm 0,4$ ;  $p=0,01$ ), а также с активацией симпатического звена вегетативной нервной системы (ВНС), оцененной с помощью SDNN. В группе больных с ИМ с выраженным повышением активности симпатического отдела ВНС (SDNN менее 70 ме) уровни ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО $\alpha$  и ИНФ $\gamma$  были значимо выше, чем у пациентов с нормальными значениями SDNN. Так, уровни ИЛ-1 $\beta$  составили  $164,5$  ( $152; 174$ ) и  $108$  ( $96; 110$ ); ИЛ-6 —  $4,48$  ( $2,2; 6,3$ ) и  $3,44$  ( $2,4; 4,9$ ); ИЛ-8 —  $81,3$  ( $76; 92$ ) и  $41$  ( $28; 51$ ); ФНО $\alpha$  —  $37,4$  ( $28,6; 44,4$ ) и  $2,63$  ( $1,9; 4,3$ ); ИНФ $\gamma$  —  $94,9$  ( $91; 101,2$ ) и  $21,6$  ( $18,3; 23$ ) соответственно, во всех случаях  $p < 0,001$ . Полученные различия не зависели от тяжести ИМ.

**Заключение.** Наличие у пациентов с ИМ в подостром периоде симптомов депрессии и повышенной тревожности ассоциируется с более выраженной симпатической и воспалительной активацией, которые могут объяснять известную неблагоприятную прогностическую роль тревожно-депрессивного синдрома при ИМ.

*Ключевые слова:* депрессия; инфаркт миокарда; вегетативный дисбаланс; воспаление.

## Role of inflammatory and sympathetic activation in anxiety and depression interaction with myocardial infarction

*N.B. Lebedeva<sup>1</sup>, O.L. Barbarash<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Sosnovyy bul'var, 6, Kemerovo, 65000 2, Russian Federation;

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical Academy of Ministry of Health of the Russian Federation, Voroshilova str., 22a, 650029, Kemerovo, Russian Federation

Lebedeva Nataliya Borisovna, doctor of medical sciences, chief scientific associate, professor, e-mail: lebenb@mail.ru;

Barbarash Olga Leonidovna, doctor of medical sciences, professor, director of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, head of the chair, e-mail: olb61@mail.ru

**Summary.** Ischemic heart disease as well as anxiety and depressive disorders are the diseases that are closely linked by common risk factors and pathogenic mechanisms, such as hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system, autonomic imbalance, platelet pathology and inflammation.

**Objective.** To examine the relationships of subclinical inflammation biomarkers, autonomic imbalance and anxiety and depressive syndromes in patients with myocardial infarction (MI).

**Material and Methods.** 106 patients with *ST*-segment elevation MI, mean age 61.4±1.6 years, were enrolled. At days 5–7 the heart rate variability was assessed, plasma inflammatory biomarker concentrations (interleukins IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, interferon γ (INFγ), tumor necrosis factor alpha (TNFα)) were measured by ELISA and psychometric testing using the Zung Self-Rating Depression scales, State-Trait Anxiety Inventory (Spielberger-Hanin) was done. The data were analyzed using the Statistica 6.0 software package (StatSoft).

**Results.** Patients with depression and increased levels of state and trait anxiety had significantly higher CRP and INFγ plasma concentrations as compared to those without depression or anxiety symptoms. Depression was associated with significantly higher concentrations of inflammatory cytokines IL-1β (72.2±1.3 pg/ml vs 49.5±7.7 in patients without depression, *p*=0.08), IL-8 (104.5±4.4 pg/ml vs 43.8±1.2, respectively, *p*=0.009) and reduced anti-inflammatory IL-10 (1.0±0.2 pg/ml vs 2.1±0.4; *p*=0.01), as well as with the sympathetic nervous system activation, as assessed with the SDNN. In the group of patients with myocardial infarction, who had a marked increase in the sympathetic nervous system activity (SDNN less 70 ms), the levels of IL-1β, IL-8, TNFα and INFγ were significantly higher as compared to those in patients with the normal SDNN values. Indeed, IL-1β levels were 164.5 (152, 174) and 108 (96, 110), respectively, IL-6 levels: 4.48 (2.2, 6.3) and 3.44 (2.4, 4.9) IL-8: 81.3 (76, 92) and 41 (28, 51); TNFα levels: 37.4 (28.6, 44.4) and 2.63 (1.9, 4.3); INFγ 94.9 (91, 101.2) and 21.6 (18.3, 23), *p*<0.001 in all cases. The resulting differences did not depend on the severity of myocardial infarction.

**Conclusion.** The presence of myocardial infarction in patients with sub-acute symptoms of depression and increased anxiety is associated with more severe inflammatory and sympathetic activation, which may explain a well-known adverse prognostic role of anxiety and depression syndrome in MI.

*Key words:* depression; myocardial infarction; autonomic imbalance; inflammation.

### Введение

Среди психических расстройств, наблюдаемых у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), тревожно-депрессивные состояния относятся к числу наиболее распространенных [1, 2]. По имеющимся данным, каждый второй из пяти пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) имеет признаки депрессии и сопутствующей ей тревоги [3]. Известно, что не только диагноз депрессии, но и выявление ее

симптомов при самооценке связаны с повышением риска рецидивирующего ОКС или смерти у пациентов с ИБС [2, 4]. Таким образом, коморбидность между двумя этими заболеваниями является высокой и необходимость изучения сложных взаимоотношений между депрессией и ОКС обоснована. Выявлено множество поведенческих и биологических механизмов, которые были предложены, чтобы объяснить связь между депрессией и ИБС [5–8].

Широко обсуждается роль повышения вегетативной симпатической активности и субклинического воспаления в качестве общих патогенетических факторов в развитии ИБС и депрессии [4, 9, 10]. Определены наиболее значимые в патогенезе атеросклероза воспалительные маркеры — ИНФ $\gamma$ , ИЛ-1, ФНО $\alpha$ , которые активируют ИЛ-6 и острофазовые печеночные протеины — фибриноген и С-реактивный белок (СРБ) [7, 11, 12]. Метаанализ групп пациентов с депрессией без ИБС показал, что наиболее значимыми маркерами воспаления у них являются ИЛ-6, ИЛ-2 и СРБ [13]. Возможно, и депрессия, и прогрессирование ИБС обусловлены активацией иммунной системы как реакцией на хронические стрессорные воздействия [11].

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязей показателей субклинического воспаления, вегетативного дисбаланса и тревожно-депрессивного синдрома у больных с инфарктом миокарда (ИМ).

### Материал и методы

Исследование проводилось на базе инфарктного отделения Кузбасского кардиологического центра по протоколу, одобренному Локальным этическим комитетом, после подписания пациентами информированного согласия. В исследование было включено 106 больных, средний возраст которых составил  $61,4 \pm 1,6$  года, поступивших в стационар по поводу ИМ с подъемом сегмента *ST* в срок до 24 ч от начала заболевания (табл. 1). Диагноз ИМ с подъемом сегмента *ST* устанавливался согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2011 г.

В исследование не включали пациентов с психическими и тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также ранее перенесших прямую реваскуляризацию миокарда.

Для купирования ангинозного статуса использовали наркотические и ненаркотические анальгетики. В остром периоде ИМ проводилась непрерывная 24-часовая ин-

фузия нефракционированного гепарина с последующим подкожным введением низкомолекулярного гепарина (эноксапарина), назначались дезагреганты (аспирин, клопидогрел), бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, по показаниям — нитраты, диуретики, пролонгированные антагонисты кальция.

Обследование пациентов проводилось на 5–7-е сутки от развития ИМ. Помимо традиционного клинико-инструментального исследования, проводились оценка вариабельности ритма сердца (ВРС), плазменных концентраций воспалительных биомаркеров и психометрическое тестирование с применением оценочных шкал депрессии (Д) Цунга, личностной (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ) по Спилбергеру–Ханину.

При анализе ВРС для построения ритмограмм использовали компьютерную программу, входящую в математическое обеспечение прибора «Oxford» для суточного мониторингирования электрокардиограммы, количественный анализ ритмограмм проводился временным методом. При оценке длительности интервалов RR использовали показатель SDNN — стандартное отклоне-

Таблица 1

### Распределение факторов сердечно-сосудистого риска и клиническая характеристика больных инфарктом миокарда ( $n=106$ )

Показатель	Число больных, $n$ (%)
Женщины	47 (44,3)
Мужчины	59 (55,7)
Стенокардия в анамнезе	63 (56,6)
Наличие артериальной гипертензии	88 (83,0)
ИМ в анамнезе	26 (24,5)
Курящие	47 (44,3)
Передний ИМ	63 (56,6)
Желудочковые нарушения ритма Low $\beta$ III и выше	58 (55,0)
Ранняя постинфарктная стенокардия	30 (28,3)
Класс тяжести ИМ	
II	51 (48,1)
III–IV	55 (51,9)

ние величин интервалов NN в течение суток как наиболее значимый параметр для оценки прогноза после ИМ.

Концентрация фактора некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ), интерферона гамма (ИНФ $\gamma$ ) и интерлейкинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 в сыворотке крови определялась методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) специальными тест-наборами (BioSource International Inc., USA) с использованием соответствующих моноклональных антител. Концентрация СРБ также оценивалась количественно (тест UBI MAGIWEL<sup>TM</sup> CRP Quantitative) методом ИФА, спектрофотометром «Stut Fax» 3300 580/630 Нм. В исследовании проводилось сравнение показателей с результатами, полученными при обследовании группы практически здоровых лиц, для которой значения СРБ составили  $2,1 \pm 0,9$  мг/л, уровень ИЛ-1 $\beta$  был не выше 12 пг/мл, ИЛ-6 – не выше 2 пг/мл, ИЛ-8 – не выше 30 пг/мл, ФНО $\alpha$  – 3 пг/мл.

Обработка полученных данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft). Использовались методы параметрической и непараметрической статистики. При отсутствии нормального распределения вычисляли медиану (Me) и межквартильный размах (Q25–Q75). Динамику числовых параметров во времени оценивали по критерию Вилкоксона и/или Манна–Уитни. Для сравнения частот использовался критерий соответствия Пирсона  $\chi^2$ . Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости  $p$  принимался равным или менее 0,05.

### Результаты

В настоящем исследовании на 5–7-е сутки ИМ по результатам шкалы Цунга признаки легкой депрессии были выявлены у 29 (27,3%) обследованных, в течение года количество пациентов с депрессией увеличилось до 42 (39,6%). В госпитальном периоде определялось нарастание среднего балла депрессии по мере увеличения класса тяжести ИМ: от  $39,9 \pm 2,1$  балла в группе больных

II класса тяжести до  $46,1 \pm 1,0$  балла в группе больных III–IV классов ( $p < 0,05$ ).

Тревога у пациентов с ИМ выявлялась чаще, чем депрессия. Так, большинство пациентов – 76 (71,7%) с ИМ на 5–7-е сутки имели повышенный уровень ЛТ, через год количество больных с высокой ЛТ незначительно снизилось до 65 (61,3%), что свидетельствует о стабильности данной психологической характеристики. Повышение РТ на госпитальном этапе ИМ регистрировалось у 82 (77,3%), в течение года РТ осталась высокой у 51 (48,1%) пациента. Как и депрессия, ЛТ и РТ были связаны с тяжестью течения ИМ. Так, средние баллы ЛТ составили  $49,2 \pm 2,7$  в группе больных II класса тяжести и  $58,2 \pm 1,4$  – III–IV ( $p < 0,01$ ), РТ –  $37,6 \pm 2,0$  и  $41,4 \pm 1,2$  балла соответственно ( $p < 0,01$ ).

Для исключения влияния тяжести текущего ИМ на активность субклинического воспаления и выраженность вегетативных и тревожно-депрессивных расстройств анализ зависимости уровней воспалительных маркеров, ВРС, тревоги и депрессии проводился в группе одного класса тяжести ИМ (табл. 2).

В целом у пациентов с ИМ отмечено повышение уровня воспалительных биомаркеров по сравнению с референсными значениями. Вместе с тем при наличии высоких баллов депрессии, ЛТ и РТ плазменные концентрации СРБ и ИНФ $\gamma$  были значимо выше, чем у пациентов без признаков депрессии и тревоги. Депрессия и ЛТ проявили себя более связанными с воспалительными маркерами характеристиками, чем РТ. Так, у пациентов с депрессией в дополнение к высоким значениям СРБ и ИНФ $\gamma$  выявлялись более высокие уровни воспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 при снижении противовоспалительного ИЛ-10, что свидетельствует о напряженности субклинического воспаления и цитокиновом дисбалансе у пациентов с ИМ и сопутствующей депрессией. Вместе с тем уровни ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ , повышенные у пациентов с высокой ЛТ, при депрессии не изменились.

Таблица 2

**Уровни воспалительных маркеров в группе больных инфарктом миокарда II класса тяжести в зависимости от наличия тревоги и депрессии, М±m**

Показатель	СРБ, мг/л	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ФНОα, пг/мл	ИНФγ, пг/мл
Без Д, n=35	6,4±4,4	49,5±7,7	3,7±0,7	43,8±1,2	2,1±0,4	2,6±0,8	23,7±7,2
С Д, n=16	13,9±8,6	72,2±1,3	4,6±1,3	104,5±4,4	1,0±0,2	3,6±1,2	52,8±7,5
<i>p</i>	0,001	0,08	0,7	0,009	0,01	0,9	0,02
Низкая ЛТ, n=15	6,5±1,0	48,1±6,2	2,6±1,7	66,2±1,8	1,4±0,3	2,2±0,9	11,4±3,4
Высокая ЛТ, n=36	11,2±1,5	66,9±6,1	5,2±0,6	72,7±8,0	1,5±0,4	3,8±0,6	52,1±7,0
<i>p</i>	0,05	0,06	0,01	0,6	0,9	0,08	0,000
Низкая РТ, n=21	6,4±1,3	70,1±6,2	3,5±0,6	44,5±6,8	1,4±0,5	2,0±0,4	7,0±2,6
Высокая РТ, n=30	11,8±1,7	66,3±5,4	4,9±0,8	46,3±7,2	1,4±0,3	4,1±0,9	34,9±7,8
<i>p</i>	0,02	0,8	0,5	0,9	0,9	0,08	0,003

Корреляционный анализ выявил наличие сильных положительных связей между ЛТ и ИЛ-1β ( $r=0,58$ ;  $p=0,07$ ), РТ и СРБ ( $r=0,687$ ;  $p=0,003$ ) и менее выраженных – между депрессией и ИЛ-6 ( $r=0,37$ ;  $p=0,2$ ), СРБ ( $r=0,3$ ;  $p=0,2$ ), ЛТ и СРБ ( $r=0,22$ ;  $p=0,3$ ), РТ и ИЛ-1β ( $r=0,389$ ;  $p=0,02$ ).

Как известно, вегетативный дисбаланс с повышением активности симпатических и снижением парасимпатических влияний сопровождает развитие и депрессии, и ИБС. Для количественной характеристики активности различных отделов вегетативной нервной системы используют анализ ВРС. По мнению большинства исследователей, снижение ВРС, и в частности показателя SDNN, может косвенно расцениваться как признак преобладания симпатических влияний на ритм сердца [9, 10].

В настоящем исследовании показано, что активация симпатического звена ВНС, оцененная с помощью SDNN, ассоциируется не только с более высокими уровнями депрессии и тревоги у пациентов с ИМ, независимо от его тяжести (рис. 1), но и со

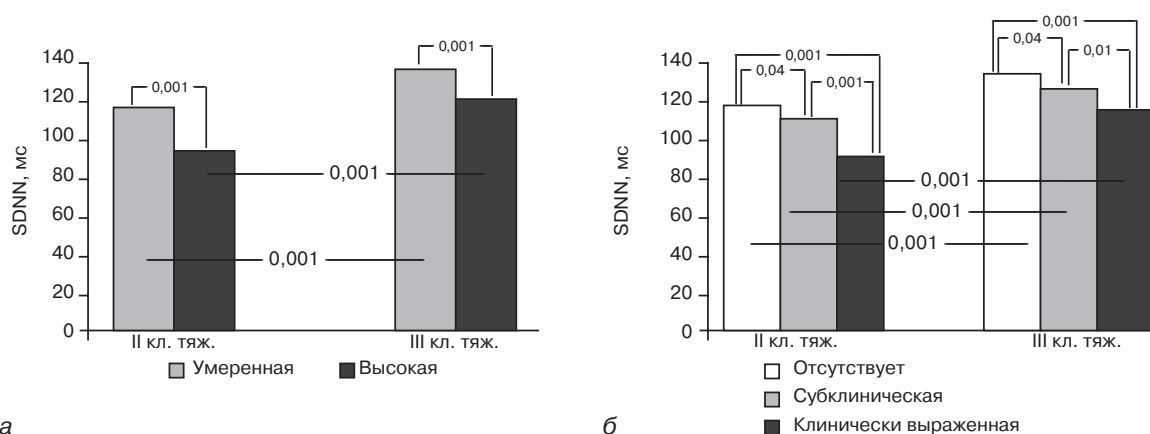


Рис. 1. Показатели вариабельности ритма сердца у пациентов с различной выраженностью: а – ЛТ; б – депрессии

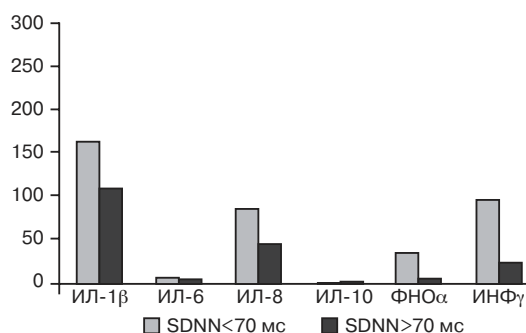


Рис. 2. Уровень провоспалительных цитокинов на 5–7-е сутки инфаркта миокарда в зависимости от показателя SDNN,  $p < 0,001$

значимым повышением концентраций воспалительных цитокинов в плазме крови (рис. 2).

Так, независимо от класса тяжести ИМ, показатель SDNN у пациентов с высокой ЛТ был значимо ниже, чем у пациентов с ее умеренным повышением, а у пациентов с выраженной депрессией – соответственно ниже, чем у пациентов с субклинической депрессией или ее отсутствием.

В группе больных с ИМ с выраженным повышением активности симпатического отдела ВНС (SDNN менее 70 мс) уровни ИЛ-1β, ИЛ-8, ФНОα и ИНФγ были значимо выше, чем у пациентов с нормальными значениями SDNN. Так, уровни ИЛ-1β составили 164,5 (152; 174) и 108 пг/мл (96; 110); ИЛ-6 – 4,48 (2,2; 6,3) и 3,44 пг/мл (2,4; 4,9); ИЛ-8 – 81,3 (76; 92) и 41 пг/мл (28; 51); ФНОα – 37,4 (28,6; 44,4) и 2,63 пг/мл (1,9; 4,3); ИНФγ – 94,9 (91; 101,2) и 21,6 пг/мл (18,3; 23) соответственно, во всех случаях  $p < 0,001$ . В скобках указан межквартильный размах в процентилях (Q25–Q75). Полученные различия не зависели от тяжести ИМ.

### Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с ИМ ассоциированы с активацией процессов субклинического воспаления и гиперсимпатикотонией независимо от

тяжести ИМ. Вместе с тем выявлены требующие отдельного изучения особенности воспалительного ответа в зависимости от вида психических нарушений. Учитывая более выраженную воспалительную активацию в группе больных с низкой ВРС, можно предположить, что эта активация у больных ИМ, имеющих тревожно-депрессивные расстройства, может являться следствием гиперсимпатикотонии, способной облегчать запуск воспалительного каскада с высвобождением воспалительных и замедлением высвобождения противовоспалительных цитокинов.

Исследования последних лет также связывают отрицательное влияние депрессии на течение ИБС с наличием гиперсимпатикотонии и изменениями уровня провоспалительных цитокинов, которым отводится особая роль в развитии сосудистого повреждения [14–16]. В экспериментальных работах показано, что цитокины усиливают экспрессию адгезивных молекул в атеросклеротической бляшке, стимулируют прокоагулянтную активность эндотелия, нарушают метаболизм липидов, вызывая увеличение содержания в крови липопротеидов очень низкой плотности [12]. Несколько исследований показывают связь депрессии и хронического воспаления с повышенным уровнем биомаркеров у здоровых лиц [9, 17], а также у пациентов с ОКС вскоре после события [5, 9]. С другой стороны, N. Hermann и соавт. [4] утверждают отсутствие взаимосвязи между психоэмоциональными дисфункциями и воспалением, не отрицая при этом, что маркеры субклинического воспаления являются предикторами ИБС. Кроме того, существует мнение о том, что провоспалительные маркеры изменчивы в зависимости от вида психоэмоциональных нарушений и их выраженности, как это показано в нашем исследовании [13].

Результаты настоящей работы демонстрируют независимую от тяжести ИМ более выраженную воспалительную активацию у пациентов с ИМ при наличии тревожно-

депрессивных расстройств, при этом депрессия в большей степени связана с напряженностью воспалительной реакции, чем тревога. Следует отметить, что, по результатам настоящего исследования, концентрация в крови противовоспалительного цитокина ИЛ-10 при наличии депрессивных проявлений значимо снижена. Существуют данные о том, что снижение концентрации ИЛ-10 в плазме крови ассоциируется с развитием острого коронарного синдрома, а ее повышение является благоприятным для прогноза [18]. Следовательно, можно предположить, что одним из возможных механизмов, обуславливающих неблагоприятное клиническое и прогностическое влияние депрессии при ИМ, является цитокиновый дисбаланс. Факторы, лежащие в основе повышения уровня воспалительных маркеров у пациентов с ИМ и депрессией, окончательно не определены. С одной стороны, иммунная активация, сопровождающаяся увеличением продукции провоспалительных цитокинов, приводит к изменению активности моноаминовых систем и оси гипоталамус—гипофиз—надпочечники, что, в свою очередь, влияет на поведенческие процессы и концентрации адренокортикотропного гормона, глюкокортикостероидов и катехоламинов и может объяснять взаимосвязь провоспалительных маркеров с повышенным уровнем депрессии. С другой стороны, имеющиеся при депрессии гиперсимпатикотония и повышение уровня катехоламинов способны запускать цитокиновый каскад и индуцировать сосудистое повреждение. P.W. Gold и соавт. показали, что у пациентов с депрессией возрастают частота сердечных сокращений, артериальное давление, плазменные и спинномозговые концентрации норадреналина по сравнению с пациентами без депрессии [19]. В другом недавнем исследовании более высокий уровень депрессии положительно коррелировал с 24-часовой мочевого экскрецией норадреналина [20]. Таким образом, имеются существенные доказательст-

ва наличия у пациентов с ИБС и депрессией повышения уровня норадреналина в плазме крови, ликворе и моче, что свидетельствует о выраженной симпатической активации.

Существует множество доказательств того, что вегетативная нервная система играет важную роль в патофизиологии ИБС и рецидивировании ее острых эпизодов. Эксперименты на животных подтвердили потенциал высших уровней сердечного парасимпатического регулирования для защиты от внезапной смерти после экспериментально вызванного ИМ [10]. Этот факт объясняет, почему низкая ВСР, отражающая снижение парасимпатических и повышение симпатических влияний на ритм сердца, является мощным предиктором осложнений ИМ [21]. Однако еще одним важным следствием вегетативной дисфункции является воспалительная активация. Известно, что повышение уровня воспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, ассоциируется с активацией симпатической нервной системы, и этот механизм в настоящее время рассматривается как еще один путь связи воспаления, депрессии и ИБС [13, 15]. Данные, полученные в настоящем исследовании, также свидетельствуют о наличии значимой положительной связи между активностью симпатических влияний на миокард, уровнем воспалительных биомаркеров и тревожно-депрессивными расстройствами.

### **Заключение**

Наличие у пациентов в подостром периоде ИМ симптомов депрессии и повышенной тревожности связано с более выраженной симпатической и воспалительной активацией, что может объяснять известную неблагоприятную прогностическую роль депрессии при ИМ. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований, необходимых для получения окончательного ответа на вопрос, какие конкретно биологические механизмы

и в какие сроки вовлечены в ассоциацию тревожно-депрессивных расстройств и острых форм ИБС.

#### Литература/References

1. Carney R.M. Depression and late mortality after myocardial infarction in the enhancing recovery in coronary heart disease (ENRICHD) study. *Psychosom. Med.* 2004; 66: 466–74.
2. Frasure-Smith N., Lesperance F. Reflections on depression as a cardiac risk factors. *Psychosom. Med.* 2005; 67: 19–25.
3. Carney R.M., Freedland K.E. Depression in patients with coronary heart disease. *Am. J. Med.* 2008; 121: 20–7.
4. Hermann N., Sing-Manoux A., Shipley M. Do psychological factors affect inflammation and incident coronary heart disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 1398.
5. Biasucci L.M. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper. *Circulation.* 2004; 110: 560–7.
6. Carney R.M., Freedland K.E., Veith R.C. Depression, the autonomic nervous system and coronary heart disease. *Psychosom. Med.* 2005; 67 (1): 29–33.
7. Chiappelli M., Tampieri C., Tumini T. et al. Interleukin-6 gene polymorphism in age-dependent risk factor for myocardial infarction in men. *Int. J. Immunogenet.* 2005; 32: 349–53.
8. Shimbo K.W., Davidson D.C., Haas V. et al. Negative impact of depression on outcomes in patients with coronary artery disease: mechanisms, treatment considerations, and future directions. *Thromb. Haemost.* 2005; 3: 897–908.
9. Guinjoan S.M., De Guevara M.S., Correa C. et al. Cardiac parasympathetic dysfunction related to depression in older adults with acute coronary syndromes. *J. Psychosom. Res.* 2004; 56: 83–8.
10. La Rovere M.T., Pinna G.D., Maestri R. et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation.* 2003; 107: 565–70.
11. Empana J., Sykes D., Luc M. Contributions of depressive mood and circulation inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men. *Circulation.* 2005; 111: 2299–305.
12. 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.
13. Howren M.B., Lamkin D.M., Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom. Med.* 2009; 71: 171–86.
14. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1685–96.
15. Otake H., Shite J., Shinke T. et al. Relation between plasma adiponectin, high-sensitivity C-reactive protein, and coronary plaque components in patients with acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 1–7.
16. Stewart J.C., Janicki-Deverts D., Muldoon M.F. Depressive symptoms moderate the influence of hostility on serum interleukin-6 and C-reactive protein. *Psychosom. Med.* 2008; 70: 197–204.
17. Panagiotakos A.B., Pitsavos C., Chrysohoou C. et al. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study. *Eur. Heart J.* 2004. 25: 492–9.
18. Li J.J., Guo Y.L., Yang Y.J. Enhancing anti-inflammatory cytokine IL-10 may be beneficial for acute coronary syndrome. *Med. Hypotheses.* 2005; 65 (1): 103–6.
19. Gold P.W., Wong M.L., Goldstein D.S. et al. Cardiac implications of increased arterial entry and reversible 24-h central and peripheral norepinephrine levels in melancholia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102: 8303–8.
20. Otte C., Neylan T.C., Pipkin S.S. et al. Depressive symptoms and 24-hour urinary norepinephrine excretion levels in patients with coronary disease: findings from the heart and soul study. *Am. J. Psychiatry.* 2005; 162: 2139–45.
21. Camm A.J., Pratt C.M., Schwartz P.J. et al. Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification. *Circulation.* 2004; 109: 990–6.

Поступила 27.12.2013