

## **ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ТЯЖЕСТИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ НА СОСТОЯНИЕ НЕЙРОПЕПТИДНО-ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

**Герцев А.В.<sup>1,2</sup>, Ищук В.Н.<sup>1,2</sup>, Закревский Ю.Н.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Объединенное стратегическое командование «Север», Россия

**Резюме.** Встречаемость ИБС в сочетании с тревожно-депрессивными нарушениями широко распространена в клинической практике. У таких пациентов расстройства аффективного спектра значительно утяжеляют течение кардиологической патологии в виде прогрессирования атеросклеротического процесса и отягощают прогноз. Особое значение в проатерогенном действии в очагах атеросклероза отведено маркерам иммунного воспаления, и прежде всего цитокинам. Основными регуляторами таких процессов на нейроиммунном уровне являются эндогенные опиатные пептиды. Отмечена их роль в стабилизации содержания цитокинов при развитии воспаления в атеросклеротической бляшке и в процессе адаптации сердечной мышцы к стрессовым воздействиям. Несмотря на наличие достоверных данных о роли маркеров иммунного воспаления в атерогенезе, обоснованности регулирующего значения в этом процессе опиатных пептидов, до сих пор открытыми остаются вопросы о влиянии расстройств аффективного спектра на нейропептидно-цитокиновый статус иммунной системы у пациентов с хронической формой ИБС, а также в каком диапазоне будут проследиваться эти изменения при болевой и безболевой ишемии миокарда. В связи с чем целью настоящего исследования явилась оценка влияния тяжести тревожно-депрессивных нарушений на нейропептидно-цитокиновый статус иммунной системы у больных с хронической формой ИБС при различных клинических вариантах ее течения, а также сравнительная характеристика степени этих изменений при болевой и безболевой ишемии миокарда.

Были сформированы группы, которые, в свою очередь, распределены на подгруппы по наличию у них в процентном соотношении болевых и безболевых эпизодов стенокардии: 1-я (n = 36) – пациенты с хронической ИБС, протекающей на фоне тревожно-депрессивных расстройств умеренного характера; 2-я (n = 34) – обследуемые с хронической ИБС и тревожно-депрессивными нарушениями легкой степени; 3-я (n = 20) – пациенты с хронической ИБС без тревожно-депрессивных расстройств;

### **Адрес для переписки:**

Герцев Алексей Владимирович  
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия  
имени С.М. Кирова»  
195220, Россия, Санкт-Петербург, ул. Гжатская, 5,  
корп. 3, кв. 177.  
Тел.: 8 (902) 135-41-42.  
E-mail: starcom50@mail.ru

### **Address for correspondence:**

Gertsev Alexey V.  
S. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg,  
Russian Federation  
195220, Russian Federation, St. Petersburg,  
Gzhatskaya str., 5, bldg 3, apt 177.  
Phone: 7 (902) 135-41-42.  
E-mail: starcom50@mail.ru

### **Образец цитирования:**

А.В. Герцев, В.Н. Ищук, Ю.Н. Закревский  
«Особенности влияния тяжести тревожно-депрессивных расстройств на состояние нейропептидно-цитокинового статуса иммунной системы при различных вариантах клинического течения хронической ишемической болезни сердца» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 5. С. 973-980. doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-973-980  
© Герцев А.В. и соавт., 2019

### **For citation:**

A.V. Gertsev, V.N. Ischuk, Yu.N. Zakrevsky "Impact of anxiety and depressive disorders on the neuropeptide-cytokine status of immune system in various variants of the clinical course of chronic ischemic heart disease", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 5, pp. 973-980.  
doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-973-980  
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-5-973-980

4-я (n = 22) – контроль (здоровые лица). По наличию болевых и безболевых эпизодов стенокардии авторами выделено: в 1-й группе пациентов болевая форма ИБС выявлена у 44% обследованных (n = 17), безболевая форма ИБС установлена у 56% больных (n = 19); во 2-й группе пациентов болевая форма ИБС – у 52% обследованных (n = 18), безболевая форма ИБС – у 48% (n = 16); в 3-й группе болевая форма ИБС подтверждена у 37% больных (n = 8), безболевая форма ИБС – у 63% пациентов (n = 12). Во всех группах исследовали состояние психофизиологического статуса (психологическое тестирование), уровень вегетативной регуляции ( $\beta$ -эндорфин), оценивали функцию сердечно-сосудистой системы (СМЭКГ) и показатели содержания в периферической крови TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-4, IL-10.

В ходе проведенного клинико-лабораторного обследования авторами установлено, что у пациентов с хронической формой ИБС тревожно-депрессивные нарушения оказывают прямое патологическое воздействие на нейропептидно-цитокиновый статус иммунной системы в виде подавления  $\beta$ -эндорфина, повышения уровня содержания провоспалительных и снижения противовоспалительных цитокинов. При этом наиболее значимые изменения происходят у обследуемых с безболевой ишемией миокарда.

*Ключевые слова: ишемическая болезнь, атеросклероз, тревожность, депрессия,  $\beta$ -эндорфин, цитокины*

## IMPACT OF ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS ON THE NEUROPEPTIDE-CYTOKINE STATUS OF IMMUNE SYSTEM IN VARIOUS VARIANTS OF THE CLINICAL COURSE OF CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

Gertsev A.V.<sup>a,b</sup>, Ischuk V.N.<sup>a,b</sup>, Zakrevsky Yu.N.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> S. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> A. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>c</sup> "North" Joint Strategic Command, Russian Federation

**Abstract.** Occurrence of coronary artery disease in combination with anxiety-depressive disorders is common in clinical practice. In such patients, affective disorders significantly may cause progression of atherosclerotic processes, thus complicating the course of cardiac pathology and prognosis. Distinct markers of immune inflammation, first of all, cytokines are of particular importance for the pro-atherogenic effects in atherosclerotic foci. Endogenous opiate peptides are considered the main regulators of these processes at the neuroimmune level. Their role for stabilization of cytokine levels in evolving inflammation in atherosclerotic plaque, and during adaptation of heart muscle to stressful effects was previously shown. Despite reliable data on the role of immune inflammatory markers in atherogenesis, the validity of the regulatory role of opiate peptides in this process, questions still exist about the effects of affective disorders upon neuropeptide-cytokine status of the immune system in the patients with chronic ischemic heart disease (IHD). Another issue concerns the ranges of these changes in painful and painless forms of myocardial ischemia.

Therefore, the purpose of our study was to assess the impact of severity of anxiety-depressive disorders upon the neuropeptide-cytokine status of immune system in patients with various clinical variants of chronic IHD, as well as comparisons of these changes expressed in painful and painless myocardial ischemia.

Appropriate groups were formed, then being divided into subgroups, according to the percentage of painful and painless episodes of angina pectoris: Group 1 (n = 36) included patients with chronic coronary artery disease occurring and moderate-grade anxiety/depression; Group 2 (n = 34) consisted of patients with chronic coronary artery disease and mild anxiety-depressive disorders; Group 3 (n = 20) included patients with chronic coronary artery disease without anxiety and depressive disorders; Group 4 (n = 22) represented controls (healthy persons). As based on presence of painful and painless episodes of stenocardia, the following subgroups were specified: in the 1<sup>st</sup> group of patients, painful form of IHD was detected in 44% of cases (n = 17); painless form of IHD was detected in 56% of patients (n = 19); in the 2<sup>nd</sup> group of patients, painful form of IHD is in 52% of the examined persons (n = 18), painless form of IHD was revealed in 48% of cases (n = 16); in the 3<sup>rd</sup> group, the painful form of IHD was confirmed in 37% of patients (n = 8), painless form of IHD was observed in 63% of patients (n = 12). In all these groups, the following parameters were evaluated: the state of psychophysiological status determined by psychological testing, the levels of vegetative regulation ( $\beta$ -endorphin), the function of cardiovascular system (SMECG), and the levels of peripheral blood TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-4, IL-10 were also measured.

As based on the data of clinical and laboratory examination, we have suggested that, in the patients with chronic IHD, anxiety and depressive disorders exert a direct pathological effect on the neuropeptide-cytokine status of immune system expressed as suppression of  $\beta$ -endorphin, increased level of pro-inflammatory cytokines and a decrease in anti-inflammatory factors. Meanwhile, these changes are especially pronounced in the patients with painless myocardial ischemia.

*Keywords: ischemic disease, atherosclerosis, anxiety, depression,  $\beta$ -endorphin, cytokines*

## Введение

Тревожно-депрессивные нарушения в коморбидности с заболеваниями сердечно-сосудистой системы широко распространены в клинике внутренних болезней. При этом наибольшую актуальность в клинической практике приобрело наличие тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [11]. У таких пациентов расстройства аффективного спектра значительно утяжеляют течение кардиологической патологии, способствуют прогрессированию атеросклеротических процессов и приводят к более раннему возникновению осложнений в виде инфаркта миокарда и инсультов [2, 9]. Среди основных патофизиологических механизмов воздействия тревожно-депрессивных расстройств на атеросклеротический процесс у больных с ИБС следует рассматривать такие, как нарушение взаимодействий между вегетативной нервной и иммунной системами, активация в атеросклеротической бляшке иммунного воспаления, формирование дисбаланса между действием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [1, 6].

Отмечено особое значение маркеров иммунной системы, и прежде всего цитокинов, оказывать проатерогенное действие в очагах атеросклероза [10]. Так, TNF $\alpha$  усиливает экспрессию на эндотелии молекул адгезии, активирует макрофаги, нейтрофилы, способствует секреции простагландинов и обуславливает синтез белков острой фазы воспаления [4, 5]. IL-1 $\beta$  запускает каскад воспалительных процессов после повреждения эндотелиальной стенки, а IL-6 способствует активации эндотелия, усиливает ее адгезивную способность к тромбоцитам и лейкоцитам, что приводит к пролиферации гладкомышечных элементов сосудистого русла [12, 13].

Регуляторами провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при атеросклеротическом процессе являются эндогенные опиатные пептиды вегетативной нервной системы (ВНС) [3]. Особая роль здесь принадлежит опиоидным пептидам из группы пропиомеланокортина, и в первую очередь  $\beta$ -эндорфину. Отмечена способность  $\beta$ -эндорфина к регуляции продукции цитокинов при развитии воспалительных процессов во время стресса и депрессивных нарушениях [7]. Кроме того,  $\beta$ -эндорфин участвует в формировании устойчивой противовоспалительной активности при прогрессировании им-

мунного воспаления и тем самым поддерживает компенсаторно-приспособительный характер иммунной системы на фоне неблагоприятных внешних и внутренних условий [14, 15]. Высокая активность  $\beta$ -эндорфина повышает устойчивость миокарда к ишемическим повреждениям на фоне эмоциональных нагрузок, а также в процессе адаптации сердечной мышцы к стрессовым воздействиям [8].

Таким образом, из вышесказанного следует, что атеросклеротические изменения в миокарде являются следствием сложных процессов нейроиммунных взаимодействий, при которых основная роль отведена цитокиновым звеньям иммунной системы и эндогенным опиатным пептидам. Их участие в атеросклеротическом процессе, как правило, строго коррелирует с наличием хронических стрессов в анамнезе и, как следствие, будет являться неблагоприятным прогностическим фактором не только в формировании тревожно-депрессивных нарушений, но и в плане прогрессирования кардиологической патологии.

Тем не менее до настоящего времени открытыми остаются вопросы о влиянии расстройств аффективного спектра на нейропептидно-цитокиновый статус иммунной системы у пациентов с хронической формой ИБС, а также в каком диапазоне будут проследиваться эти изменения при болевой и безболевой ишемии миокарда. Полученные данные будут способствовать раскрытию дополнительных звеньев патогенеза при атеросклеротическом процессе на уровне нейроиммунных взаимодействий, что позволит объективизировать целесообразность применения в терапии больных с ИБС и тревожно-депрессивными нарушениями не только стандартных кардиотропных средств, но и препаратов психотропного действия в комплексе с лечением психотерапевтической направленности.

В связи с этим **целью настоящего исследования** явилась оценка влияния тяжести тревожно-депрессивных нарушений на нейропептидно-цитокиновый статус иммунной системы у больных с хронической формой ИБС при различных клинических вариантах ее течения, а также сравнительная характеристика степени этих изменений при болевой и безболевой ишемии миокарда.

## Материалы и методы

Провели клиническое обследование 90 больных (мужчин) в возрасте от 45 до 58 лет, средний

возраст — (51,0±6,4) лет. Все обследуемые представлены пациентами с хронической формой ИБС, протекающей с болевыми и безболевыми эпизодами стенокардии (I25 по МКБ-10) в коморбидности с тревожно-депрессивными расстройствами (F41.2 по МКБ-10) различной степени выраженности. Длительность наблюдения за больными составила 22±7,3 суток.

Исследования проводили в клинике военно-морской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, углубленное лабораторное обследование — в научно-исследовательской лаборатории клеточного и гуморального иммунитета Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России (Санкт-Петербург).

Для решения задач, поставленных в настоящей работе, сформированы группы больных в коморбидности с тревожно-депрессивными нарушениями:

1-я (n = 36) — пациенты с хронической ИБС, протекающей на фоне тревожно-депрессивных расстройств умеренного характера; 2-я (n = 34) — обследуемые с хронической ИБС и тревожно-депрессивными нарушениями легкой степени; 3-я (n = 20) — пациенты с хронической ИБС без тревожно-депрессивных расстройств; 4-я (n = 22) — контроль (здоровые лица).

Критерием исключения являлись пациенты с активным воспалительным процессом, онкологическими заболеваниями и с заболеваниями иммунной системы.

С целью исследования степени влияния тяжести тревожно-депрессивных нарушений на состояние нейропептидно-цитокинового статуса иммунной системы при различных вариантах течения хронической ИБС было проведено клинико-лабораторное исследование. В группах обследования исследовали состояние психофизиологического статуса, уровень вегетативной регуляции, оценивали функцию сердечно-сосудистой системы и показатели содержания в периферической крови цитокинов провоспалительного и противовоспалительного спектра.

Психологические и психофизиологические процессы исследовали с помощью стандартизованного многофакторного исследования личности (СМИЛ), являющегося адаптивным вариантом Миннесотского многопрофильного личностного опросника (ММРП), 8-цветового теста Люшера, шкал самооценки Спилбергера—Ханнина реактивной и личностной тревожности.

Проанализировали показатели следующих шкал теста СМИЛ: NS (ипохондрическая фиксация), D (склонность к депрессивным реакциям), NY (склонность к истероидным реакциям), PD (психопатические отклонения), PA (склонность к паранойальным реакциям), PT (склонность к психоастеническим реакциям).

Использовали показатели теста Люшера: ЛрСТР (наличие стрессового состояния), ЛрТР (тревожность), Лр85 (концентричность/эксцентричность), ЛрНО-1 (отклонение от аутогенной нормы), ЛрN-1 (отклонение от общей нормы), ЛрЛИЧ (баланс личностных свойств), ЛрВНС (вегетативный индекс, характеризующий баланс вегетативной нервной системы).

Наличие хронической ИБС верифицировали в стационарных условиях посредством исследования сердечно-сосудистой системы с применением объективных данных (жалобы, анамнез) и инструментальных методов исследования (ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ с нагрузочными пробами, ЭхоКГ).

Для оценки функции сердечно-сосудистой системы при ИБС в настоящей работе оценивали показатели суточного мониторирования ЭКГ.

Использовали стандартное расположение электродов на грудной клетке с целью получения модифицированных грудных отведений V<sub>1</sub> и V<sub>5</sub>. Последующий анализ результатов позволял выявлять характер нарушений ритма и проводимости, транзиторное снижение сегмента S-T, суточную циркадность показателей variability ритма сердца. Оценивали показатели: количество, продолжительность болевых и безболевых приступов стенокардии, глубину депрессии сегмента S-T, ЧСС в начале ишемических эпизодов. Ишемическими изменениями ЭКГ считали горизонтальную или косовосходящую депрессию сегмента S-T на 1,0-1,5 мм и более, подъем ST-сегмента на 2 мм, а также переходящую инверсию зубца T.

Во всех группах обследования в стационарных условиях было установлено наличие болевых и безболевых эпизодов стенокардии, среди которых выделили: в 1-й группе пациентов болевую форму ИБС у 44% обследованных (n = 17), безболевая форма ИБС установлена у 56% больных (n = 19); во 2-й группе пациентов болевая форма ИБС выявлена у 52% обследованных (n = 18), безболевая форма ИБС — у 48% (n = 16); в 3-й группе болевая форма ИБС подтверждена у 37% обследованных (n = 8), безболевая форма ИБС — у 63% пациентов (n = 12). Во всех группах болевые и безболевые эпизоды ишемии миокарда по своему эквиваленту, согласно принятой классификации Канадского общества кардиологов, соответствовали I-II функциональному классу стенокардии.

Состояние надсегментарного аппарата ВНС оценивали путем определения уровня содержания в периферической крови опиоидного пептида из группы пропиеомеланокортина — β-эндорфина с применением зарубежных тест-систем фирмы BioSource International (США, Калифорния). Чувствительность метода составила 0,04-0,06 пг/мл.

Цитокиновый статус иммунной системы исследовали с применением тест-систем отечественного и зарубежного производства по определению в сыворотке крови пациентов цитокинов провоспалительного (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) и противовоспалительного (IL-4, IL-10) спектра методом иммуноферментного анализа. Применяли тест-системы фирмы BioSource International (США, Калифорния) для определения в сыворотке крови IL-1 $\beta$ , IL-4 и фирмы ProCon (Санкт-Петербург) – TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10. Чувствительность тест-систем для определения цитокинов – 2 пг/мл,  $\beta$ -эндорфина – 0,04-0,06 пг/мл.

Математическую обработку данных осуществили на IBM-совместимом персональном компьютере. Электронную базу данных создали в программной среде Microsoft Excel 2007, статистический анализ выполнили с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoft, США). Предварительно оценивали соответствие исследуемых выборок закону нормального распределения. Определяли среднее арифметическое и его стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), 95%-доверительный интервал для среднего ( $M \pm m$ ).

## Результаты

### Психический и психофизиологический статус

Изученные нами индивидуально-личностные особенности с помощью теста СМЛЛ показали, что у обследуемых 1-й группы имело место более значимое повышение значений по шкалам невротической триады D, HS, HY, а также шкал PD, PA и Pt, что свидетельствует о более высоком депрессивном состоянии у этих больных по сравнению с пациентами группы 2 ( $p < 0,05$ ). По данным 8-цветового теста Люшера в 1-й группе по отношению к пациентам 2-й группы наиболее значимые различия наблюдались по показателям стрессового состояния, тревожности, концентричности/эксцентричности, вегетативного индекса и отклонения от общей нормы ( $p < 0,05$ ). При анализе шкал теста Спилбергера–Ханина было установлено, что у пациентов 1-й группы имеет место повышенная реактивная тревожность, которая проявлялась в виде стойкой напряженности, беспокойством, нарушением внимания и тревогой ( $p < 0,05$ ). Личностная тревожность у этих больных характеризовалась склонностью воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие, опасные и прямо коррелировала с наличием невротического конфликта, эмоциональными и невротическими срывами ( $p < 0,05$ ).

Во 2-й группе реактивная и личностная тревожность проявлялась легкими беспокойствами, напряжением, меньшей склонностью к переживаниям и большей устойчивостью к воздействию стрессорных социальных факторов.

В 3-й группе каких-либо значимых отклонений от основных показателей по шкалам теста СМЛЛ, 8-цветового теста Люшера, реактивной и личностной тревожности по тесту Спилбергера–Ханина выявлено не было, что значимо отличалось от аналогичных показателей 1-й и 2-й групп обследуемых ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, выявленные изменения психического и психофизиологического статуса в 1-й группе обследуемых свидетельствуют о наличии у них стойких (умеренных) депрессивных реакций, стрессового состояния, психопатических и психоастенических проявлений личности, а также неустойчивости вегетативной регуляции в виде симпатикотонического типа (эрготропный тонус) вегетативных влияний. Кроме того, тест Спилбергера–Ханина показал, что в группе этих испытуемых имеют место реактивная и личностная тревожности, которые нами расценены как умеренные.

### Оценка функции сердечно-сосудистой системы

После проведения суточного мониторингирования ЭКГ в группах обследуемых были получены следующие результаты:

– у больных с хронической ИБС и умеренными тревожно-депрессивными нарушениями количество болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда за сутки при ходьбе, а также на фоне малых физических нагрузок (лестничная проба) значимо превышали аналогичные показатели во 2-й и 3-й группах обследуемых ( $p < 0,05$ ). Продолжительность болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда у таких больных также значимо превышала аналогичные показатели больных 2-й и 3-й групп ( $p < 0,05$ );

– у пациентов с хронической ИБС и тревожно-депрессивными нарушениями легкой степени количество болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда за сутки, а также их продолжительность значимо были выше имеющих изменения, чем в группе обследуемых без тревожно-депрессивных расстройств ( $p < 0,05$ ).

Из вышесказанного следует заключить, что у пациентов с хронической ИБС и умеренными тревожно-депрессивными нарушениями отмечается большее количество болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда, которые по продолжительности становились длительнее и провоцировались меньшими физическими нагрузками, чем в группах других больных.

### Состояние надсегментарной области ВНС

При анализе уровня содержания  $\beta$ -эндорфина в периферической крови в группах обследования нами было выявлено достоверно значимое снижение данного показателя в 1-й группе пациентов по отношению ко 2-й ( $p < 0,05$ ) и 3-й ( $p < 0,05$ ) группам. Значимое снижение  $\beta$ -эндорфина также было установлено у пациентов во 2-й группе по отношению к обследуемым группы 3 ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

**ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЯ СОДЕРЖАНИЯ  $\beta$ -ЭНДОРФИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС С БОЛЕВЫМИ И БЕЗБОЛЕВЫМИ ПРИСТУПАМИ ИШЕМИИ МИОКАРДА,  $M \pm SD$ , пг/мл**

TABLE 1. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE LEVEL OF  $\beta$ -ENDORPHIN IN CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE WITH PAIN AND PAINLESS ATTACKS OF MYOCARDIAL ISCHEMIA,  $M \pm SD$ , pg/ml

Показатель Index	Группы обследуемых Groups of subjects								
	1-я 1 <sup>st</sup>			2-я 2 <sup>nd</sup>			3-я 3 <sup>rd</sup>		
	n = 17	n = 19	p	n = 18	n = 16	p	n = 8	n = 12	p
$\beta$ -эндорфин $\beta$ -endorphin	1721,0 $\pm$ 512,1	2602,0 $\pm$ 414,3	< 0,05	2423,0 $\pm$ 511,6*	3042,0 $\pm$ 315,7*	< 0,05	3412,0 $\pm$ 458,2*#	4630,0 $\pm$ 381,5*#	< 0,05

Примечание. Различия значимы при  $p < 0,05$  по сравнению: \* – с 1-й группой; # – со 2-й группой.

Note. Differences are significant for  $p < 0.05$  compared to: \*, with the 1<sup>st</sup> group; #, with the 2<sup>nd</sup> group.

**ТАБЛИЦА 2. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЯ СОДЕРЖАНИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС С БОЛЕВЫМИ И БЕЗБОЛЕВЫМИ ПРИСТУПАМИ ИШЕМИИ МИОКАРДА,  $M \pm SD$ , пг/мл**

TABLE 2. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE LEVEL OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE WITH PAIN AND PAINLESS ATTACKS OF MYOCARDIAL ISCHEMIA,  $M \pm SD$ , pg/ml

Показатель Index	Группы обследуемых Groups of subjects								
	1-я 1 <sup>st</sup>			2-я 2 <sup>nd</sup>			3-я 3 <sup>rd</sup>		
	n = 17	n = 19	p	n = 18	n = 16	p	n = 8	n = 12	p
TNF $\alpha$	36,1 $\pm$ 5,1	41,2 $\pm$ 3,8	< 0,05	28,9 $\pm$ 7,6*	32,3 $\pm$ 5,1*	< 0,05	21,4 $\pm$ 6,3*#	26,3 $\pm$ 3,4*#	< 0,05
IL-1 $\beta$	4,3 $\pm$ 1,1	5,1 $\pm$ 1,0	< 0,05	3,8 $\pm$ 0,9*	4,2 $\pm$ 1,1*	< 0,05	2,9 $\pm$ 1,0*#	3,6 $\pm$ 0,7*#	< 0,05
IL-6	18,8 $\pm$ 7,4	23,6 $\pm$ 4,2	< 0,05	14,2 $\pm$ 2,1*	19,3 $\pm$ 2,4*	< 0,05	11,2 $\pm$ 1,3*#	14,3 $\pm$ 1,5*#	< 0,05

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

**ТАБЛИЦА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЯ СОДЕРЖАНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС С БОЛЕВЫМИ И БЕЗБОЛЕВЫМИ ПРИСТУПАМИ ИШЕМИИ МИОКАРДА,  $M \pm SD$ , пг/мл**

TABLE 3. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE LEVEL OF ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE WITH PAIN AND PAINLESS ATTACKS OF MYOCARDIAL ISCHEMIA,  $M \pm SD$ , pg/ml

Показатель Index	Группы обследуемых Groups of subjects								
	1-я 1 <sup>st</sup>			2-я 2 <sup>nd</sup>			3-я 3 <sup>rd</sup>		
	n = 17	n = 19	p	n = 18	n = 16	p	n = 8	n = 12	p
IL-4	2,1 $\pm$ 0,4	1,8 $\pm$ 0,3	< 0,05	3,2 $\pm$ 0,3*	2,8 $\pm$ 0,4*	< 0,05	4,1 $\pm$ 0,8*#	3,6 $\pm$ 0,7*#	< 0,05
IL-10	23,2 $\pm$ 8,3	18,1 $\pm$ 6,2	< 0,05	29,7 $\pm$ 7,1*	25,3 $\pm$ 6,7*	< 0,05	36,2 $\pm$ 6,0*#	32,1 $\pm$ 5,6*#	< 0,05

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

Кроме того, было отмечено повышение уровня  $\beta$ -эндорфина в группах пациентов с хронической ИБС, протекающей с безболевыми эпизодами стенокардии, по отношению к обследуемым с хронической ИБС и болевым синдромом ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, установлено прямое патологическое воздействие тяжести тревожно-де-

прессивных нарушений на уровень содержания  $\beta$ -эндорфина в виде подавления его активности на периферии. Повышение уровня содержания  $\beta$ -эндорфина у обследуемых с безболевым ишемией миокарда свидетельствует, скорее всего, о компенсаторной реакции в виде активации надсегментарной области ВНС, вследствие более

неблагоприятного в прогностическом плане течения данной патологии.

#### Состояние иммунной регуляции

Все показатели цитокинов провоспалительного и противовоспалительного спектра в группах обследования изменялись в широких пределах (табл. 2, 3). Так, установлено, что у больных с хронической ИБС, протекающей с умеренными тревожно-депрессивными нарушениями, отмечается повышение показателей, отражающих активность воспаления – TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ( $p < 0,05$ ), угнетение IL-4, IL-10 ( $p < 0,05$ ) по отношению к обследуемым другим группам.

Помимо этого, авторами установлено, что у пациентов с хронической ИБС и безболевыми эпизодами ишемии миокарда имеет место более значимое повышение активности TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и подавление IL-4 и IL-10, чем при болевой форме стенокардии напряжения ( $p < 0,05$ ).

Результаты проведенного клинико-лабораторного обследования позволяют резюмировать, что у больных с хронической формой ИБС тревожно-депрессивные нарушения оказывают прямое патологическое воздействие на цитокиновый статус иммунной системы, и эти изменения прямо коррелируют со степенью тяжести расстройств аффективного спектра.

Выявленные изменения на уровне цитокинового пула иммунной системы при безболевого

ишемии миокарда в данном случае свидетельствуют о более неблагоприятном течении в атеросклеротическом процессе у таких больных.

#### Выводы

1. Отмечено влияние тяжести тревожно-депрессивных расстройств на клиническое течение хронической формы ишемической болезни сердца. Так, у больных с ишемической болезнью сердца и тревожно-депрессивными нарушениями умеренного характера установлено большее количество болевых и безболевых эпизодов стенокардии, которые по продолжительности становились длительнее и провоцировались меньшими физическими нагрузками.

2. Выявлено прямое патологическое воздействие расстройств тревожно-депрессивного спектра на нейроиммунные процессы: снижение уровня содержания  $\beta$ -эндорфина; повышение цитокинов провоспалительного (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) и угнетение цитокинов противовоспалительного (IL-4, IL-10) спектра.

3. Отмечен регуляторный дисбаланс на уровне нейропептидно-цитокинового звена иммунной системы при безболевого ишемии миокарда, что свидетельствует о более неблагоприятном в прогностическом плане течении данной патологии.

#### Список литературы / References

1. Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Школьник Е.Л., Ющук Е.Н. Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии. М.: Анахарсис, 2009. 200 с. [Vasyuk Yu.A., Dovzhenko T.V., Shkolnik E.L., Yushchuk E.N. Depressive and anxiety disorders in cardiology]. Moscow: Anaharsis, 2009. 200 p.
2. Васюк Ю.А., Довженко Т.В. Особенности патогенетической взаимосвязи депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний // Психические расстройства в общественной медицине, 2007. Т. 2, № 1. С. 1-11. [Vasyuk Yu.A., Dovzhenko T.V. Features pathogenetic relationship of depression and cardiovascular diseases. *Psikhicheskie rasstroystva v obshchestvennoy meditsine = Mental Disorders in General Medicine*, 2007, Vol. 2, no. 1, pp. 1-11. (In Russ.)]
3. Гейн С.В., Горшкова К.Г., Тендрякова С.П. Роль бета-эндорфина в регуляции продукции провоспалительных цитокинов моноцитами периферической крови *in vitro* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2007. № 2. С. 175-178. [Gein S.V., Gorshkov K.G., Tendryakova S.P. The role of beta-endorphin in the regulation of the production of proinflammatory cytokines by monocytes *in vitro* peripheral blood. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2007, no. 2, pp. 175-178. (In Russ.)]
4. Гордеева Е.К., Каде А.Х. Изменение цитокинового статуса при стабильной стенокардии напряжения // Медицинский вестник Юга России, 2016. № 1. С. 15-21. [Gordeeva E.K., Kade A.Kh. Changes in cytokine status with stable exertional angina. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Bulletin of the South of Russia*, 2016, no. 1, pp. 15-21. (In Russ.)]
5. Закирова А.Н., Закирова Н.Э., Николаева И.Е., Хамидуллина Р.М., Фахретдинова Е.Р. Иммуновоспалительные реакции при стабильном течении ишемической болезни сердца // Медицинский вестник Башкортостана, 2012. Т. 7, № 4. С. 26-28. [Zakirova A.N., Zakirova N.E., Nikolaeva I.E., Khamidullina R.M., Fakhretdinova E.R. Immuno-inflammatory reactions with a stable course of coronary heart disease. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan*, 2012, Vol. 7, no. 4, pp. 26-28. (In Russ.)]
6. Калинина Н.М., Парцерняк С.А., Герцев А.В., Ищук В.Н. Влияние тяжести расстройств тревожно-депрессивного спектра на основные нейроиммунные звенья патогенеза у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях, 2009. № 3. С. 26-31. [Kalinina N.M., Partsernyak S.A., Gertsev A.V., Ischuk V.N. The effect of the severity of anxiety-depressive spectrum disorders on the main neuroimmune pathogenesis in patients with combined cardiovascular pathology. *Mediko-biologicheskie i sotsialno-psikhologicheskie problemy bezopasnosti*

*v chrezvychaynykh situatsiyakh = Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*, 2009, no. 3, pp. 26-31. (In Russ.)]

7. Лишманов Ю.Б., Цибульников С.Ю., Нарыжная Н.В., Коробов М.В., Маслов Л.Н. Роль эндогенной опиоидной системы в регуляции толерантности сердца к стрессорному повреждению // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2017. Т. 163, № 1. С. 32-35. [Lishmanov Yu.B., Tsubulnikov S.Yu., Naryzhnaya N.V., Korobov M.V., Maslov L.N. The role of the endogenous opioid system in regulating the tolerance of the heart to stress damage. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2017, Vol. 163, no. 1, pp. 32-35. (In Russ.)]

8. Маслов Л.Н., Мухомедзянов А.В., Лишманов Ю.Б. Роль эндогенной опиоидной системы в регуляции функционального состояния сердца // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 2016. Т. 102. № 9. С. 1017-1029. [Maslov L.N., Mukhomedyanov A.V., Lishmanov Yu.B. The role of the endogenous opioid system in the regulation of the functional state of the heart. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology*, 2016, Vol. 102, no. 9, pp. 1017-1029. (In Russ.)]

9. Семиглазова М.В., Краснов В.Н., Довженко Т.В., Лебедев А.В. Особенности диагностики и терапии тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с инфарктом миокарда // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2012. Т. 112, № 11 (2). С. 91-95. [Semiglazova M.V., Krasnov V.N., Dovzhenko T.V., Lebedev A.V. Features of diagnosis and treatment of anxiety-depressive disorders in patients with myocardial infarction. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2012, Vol. 112, no. 11 (2), pp. 91-95. (In Russ.)]

10. Сергеева Е.Г. Провоспалительные цитокины у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от степени распространенности атеросклероза и их динамика на фоне терапии медостатином // Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 2002. Т. 1, № 4. С. 40-43. [Sergeeva E.G. Proinflammatory cytokines in patients with ischemic heart disease, depending on the prevalence of atherosclerosis and their dynamics during therapy with medostatin. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation*, 2002, Vol. 1, no. 4, pp. 40-43. (In Russ.)]

11. Смудевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Психокardiология. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 780 с. [Smulevich A.B., Syrkin A.L., Drobizhev M.Yu., Ivanov S.V. *Psikhokardiologiya*]. Moscow: Medical News Agency, 2005. 780 p.

12. Шамсиддинова А.С., Хужамбердиев М.А., Рахматиллаев Т.Б. Маркеры иммунного воспаления при остром коронарном синдроме // Медицина: вызовы сегодняшнего дня, 2013. С. 51-54. [Shamsiddinova A.S., Khuzhamberdiev M.A., Rakhmatillaev T.B. Markers of immune inflammation in acute coronary syndrome. *Meditsina: vyzovy segodnyashnego dnya = Medicine: Today's Challenges*, 2013, pp. 51-54. (In Russ.)]

13. Alwi I., Santoso T., Suyono S., Sutrisna B., Kresno S.B. The cut-off point of interleukin-6 level in acute coronary syndrome. *Acta Med. Indones*, 2007, Vol. 39, no. 4, pp. 174-178.

14. Kubryak O.V., Umriukhin A.E., Pertsov S.S., Sudakov S.K., Emeljanova I.N., Antipova O.S., Guseva A.L. Increased  $\beta$ -endorphin level in blood plasma as an indicator of positive response to depression treatment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2012, Vol. 153, no. 5, pp. 758-760.

15. Li Y., Lefever M.R., Muthu D., Polt R., Bidlack J.M., Bilsky E.J. Opioid glycopeptide analgesics derived from endogenous enkephalins and endorphins. *Future Med. Chem.*, 2012, Vol. 4, no. 2, pp. 205-226.

---

**Авторы:**

**Герцев А.В.** — к.м.н., начальник терапевтического отделения 1469 ВМКГ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»; научно-исследовательская лаборатория клеточного и гуморального иммунитета ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

**Ищук В.Н.** — к.м.н., доцент кафедры курортологии и физиотерапии (с курсом медицинской реабилитации) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»; научно-исследовательская лаборатория клеточного и гуморального иммунитета ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

**Закревский Ю.Н.** — д.м.н., начальник медицинской службы Объединенного стратегического командования «Север», Россия

---

**Authors:**

**Gertsev A.V.**, PhD (Medicine), Head, Therapeutic Department VMKG 1469, S. Kirov Military Medical Academy; Research Laboratory for Cellular and Humoral Immunity, A. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**Ischuk V.N.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Balneology and Physical Therapy with a Course of Medical Rehabilitation, S. Kirov Military Medical Academy; Research Laboratory for Cellular and Humoral Immunity, A. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**Zakrevsky Yu.N.**, PhD, MD (Medicine), Chief Medical Officer, "North" Joint Strategic Command, Russian Federation

---

Поступила 09.12.2018

Отправлена на доработку 26.12.2018

Принята к печати 08.04.2019

---

Received 09.12.2018

Revision received 26.12.2018

Accepted 08.04.2019