

© Зозуля С.А. и др., 2022

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.12-008.46:616.8-009.17:616-002

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-96-106>

Клинико-иммунологические показатели в диагностике астенического синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью

С.А. Зозуля¹, Б.А. Волель^{1,2}, А.В. Фомичёва², Д.А. Андреев², И.Н. Отман¹, Т.П. Ключник¹¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Светлана Александровна Зозуля, s.ermakova@mail.ru

Резюме

Обоснование: значимость астенического синдрома как одного из наиболее тягостных симптомов, влияющих на клинический исход хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также недостаточное понимание патофизиологических аспектов астении определяют необходимость изучения клинико-биологических особенностей этого синдрома при кардиопатологии. **Цель:** определение ряда воспалительных и аутоиммунных показателей крови у пациентов с ХСН, ассоциированной с астеническими расстройствами, в сравнении с гипертонической болезнью, во взаимосвязи с клиническими и половозрастными характеристиками больных. **Пациенты и методы:** обследованы 62 пациента с ХСН (основная группа; $64,4 \pm 9,7$ года) и 50 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) (группа сравнения; $55 \pm 9,7$ года). Соматическое обследование включало консультацию кардиолога. Психометрическая оценка проведена с использованием шкалы MFI-20 и опросника MLHFQ. В крови пациентов определяли активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ), лейкоцитарно-ингибиторный индекс (ЛИИ), концентрацию СРБ, IL-6 и уровень антител к S-100B и основному белку миелина. **Результаты:** группа пациентов с ХСН характеризовалась более выраженными проявлениями всех измеренных астенических расстройств по сравнению с группой с ГБ. Ухудшение качества жизни пациентов с ХСН сопровождалось утяжелением астенической симптоматики по всем субшкалам шкалы MFI-20. У пациентов с ХСН и ГБ выявлены разнонаправленные изменения лейкоцитарно-ингибиторного индекса, а также значимые количественные различия других иммунных показателей по сравнению с нормативными значениями. ХСН, ассоциированная с астенией, характеризуется снижением активности протеолитической системы крови (снижение ЛИИ), выраженным повышением концентрации IL-6, СРБ и уровня антител к S-100B в крови пациентов по сравнению с группой сравнения. Отрицательные корреляции между активностью ЛЭ и рядом измеренных шкал MFI-20, а также положительные связи между выраженностью общей астении, возрастом пациентов и концентрацией IL-6 и СРБ свидетельствуют о вовлеченности воспаления в патофизиологию астенических расстройств при обсуждаемой кардиопатологии. **Заключение:** низкая активность протеолитической системы крови и высокий уровень воспаления являются неблагоприятными факторами в плане развития астении при хронической сердечной недостаточности. Качественные и количественные особенности спектров иммунологических показателей у пациентов с ХСН взаимосвязаны с клиническими и половозрастными характеристиками и отражают тяжесть как кардиологических изменений, так и астенической симптоматики.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, астенические расстройства, гипертоническая болезнь, воспаление

Для цитирования: Зозуля С.А., Волель Б.А., Фомичёва А.В., Андреев Д.А., Отман И.Н., Ключник Т.П. Клинико-иммунологические показатели в диагностике астенического синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Психиатрия*. 2022;20(4):96–106. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-96-106>

RESEARCH

UDC 616.12-008.46:616.8-009.17:616-002

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-96-106>

Clinical and Immunological Parameters in the Diagnostics of Asthenic Syndrome in Patients with Chronic Heart Failure

Svetlana A. Zozulya¹, Beatrice A. Volel^{1,2}, Anastasia V. Fomicheva², Denis A. Andreev², Irina N. Otman¹, Tatyana P. Klyushnik¹¹FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia²First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Svetlana A. Zozulya, s.ermakova@mail.ru

Summary

Background: the significance of the asthenic syndrome as one of the most distressing symptoms affecting the clinical outcome of chronic heart failure (CHF), and insufficient understanding of the pathophysiological aspects of asthenia determines

the need to study the clinical and biological features of this syndrome in cardiac pathology. **Objective:** to determine of a number of inflammatory and autoimmune blood parameters in patients with CHF associated with asthenic disorders in comparison with hypertensive disease in relation to clinical and gender-age characteristics of patients. **Patients and methods:** 62 patients with CHF (study group; 64.4 ± 9.7 years) and 50 patients with hypertensive disease (HD) (comparison group; 55 ± 9.7 years) were examined. Somatic examination included consultation with a cardiologist. Psychometric assessment was performed using the MFI-20 scale and the MLHFQ questionnaire. In patients' blood, leukocyte elastase (LE) activity, α_1 -proteinase inhibitor (α_1 -PI), leukocyte inhibitory index (LII), concentration of CRP, IL-6, and levels of antibodies to S-100B and myelin basic protein were determined. **Results:** patients with CHF characterized by more pronounced manifestations of all dimensional asthenic disorders compared to patients with HD. The deterioration of CHF patients' quality of life was accompanied by the aggravation of asthenic symptoms on all subscales of the MFI-20 scale. In patients with CHF and HD, multidirectional changes in the leukocyte inhibitory index and significant quantitative differences in other immune parameters compared with the normative values were detected. CHF associated with asthenia was characterized by decreased activity of the blood proteolytic system (decrease in LII), a significant increase in the concentration of IL-6, CRP and antibodies to S-100B in the blood of patients compared to comparison group. Negative correlations between LE activity and several dimensions of the MFI-20 scale, and positive correlations between the severity of general asthenia, patient age, and IL-6 and CRP concentrations indicate the involvement of inflammation in the pathophysiology of asthenic disorders in the cardiac pathology discussed. **Conclusion:** low activity of blood proteolytic system and high level of inflammation are unfavorable factors in the development of asthenia in chronic heart failure. Qualitative and quantitative features of the spectrum of immunological parameters in patients with CHF are correlated with clinical and gender-age characteristics and reflect the severity of both cardiological changes and asthenic symptoms.

Keywords: chronic heart failure, asthenic disorders, hypertensive disease, inflammation

For citation: Zozulya S.A., Volel B.A., Fomicheva A.V., Andreev D.A., Otman I.N., Klyushnik T.P. Clinical and Immunological Parameters in the Diagnostics of Asthenic Syndrome in Patients with Chronic Heart Failure. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(4):96–106. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-96-106>

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему остается глобальной проблемой во всем мире, что определяется высокой распространенностью (1–2% населения в целом и 10% — среди лиц старше 70 лет), инвалидизацией и смертностью [1]. ХСН возникает как осложнение большинства сердечно-сосудистых заболеваний и характеризуется гетерогенным набором клинических проявлений, среди которых особую актуальность имеет один из наиболее субъективно тягостных симптомов — астения [2]. Астенические расстройства верифицируются в 10–20% случаев при первично диагностированной ХСН [1], а по мере ее прогрессирования встречаются у подавляющего большинства пациентов — в 50–96% случаев [3]. Астенический синдром негативно влияет на клинический исход ХСН, о чем свидетельствует корреляция астении с высоким уровнем повторных госпитализаций и смертностью [4]. Таким образом, астенические расстройства представляют собой диагностически значимый симптом, прогрессирование которого может свидетельствовать об утяжелении кардиологического состояния больного и декомпенсации ХСН.

Несмотря на прогностическую важность астении при ХСН, остаются недостаточно изученными и противоречивыми социально-демографические детерминанты астенического синдрома. Так, согласно данным некоторых исследователей, астения ассоциирована с рядом демографических (женский пол, низкий уровень образования, безработный статус) [5], кардиологических (одышка, функциональный класс ХСН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, фракция выброса левого желудочка) [1], а также психологических (депрессия, личностные особенности) показателей [6]. Однако в других работах

наличие подобных взаимосвязей не подтверждается [3, 7].

Особенно актуальным вопросом остается изучение патофизиологических механизмов астенических расстройств при обсуждаемой кардиологической патологии. Накопленные к настоящему времени результаты исследований, изучающих астению при соматических и психических расстройствах, свидетельствуют о вовлеченности иммунной системы в развитие этого синдрома [8]. В качестве наиболее часто обсуждаемых периферических маркеров воспаления, ассоциированных с формированием реакции патологической усталости, рассматриваются цитокины — ФНО- α , ИФ- α , IL-1, IL-2, растворимый рецептор IL-2, IL-6 [9]. В крови пациентов с астеническими расстройствами выявляют также повышенные уровни и других воспалительных факторов, в частности хемокинов, острофазных белков, маркеров активации клеточного иммунитета и др. [10, 11].

Известно также, что воспаление является важным патогенетическим звеном развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности и повреждения миокарда [12, 13]. Вероятно, «физиологическое» воспаление, ассоциированное с основным патологическим процессом в сердечно-сосудистой системе, может привести к развитию патологического хронического воспаления и формированию астенического синдрома.

В настоящей работе в качестве рабочей гипотезы было выдвинуто предположение, что астенические проявления при ХСН могут определяться теми или иными качественными и/или количественными особенностями иммунного воспаления, развивающегося на фоне «физиологического» воспаления и связанного с основным патологическим процессом в сердечно-сосудистой системе.

Цель настоящей работы заключалась в определении ряда воспалительных и аутоиммунных показателей в крови пациентов с ХСН, ассоциированной с астеническими расстройствами, в сравнении с таковыми при гипертонической болезни (ГБ), во взаимосвязи с клиническими и половозрастными характеристиками пациентов. Основанием для включения в исследование этой группы послужило представление о непрерывном континууме сердечно-сосудистой патологии в векторе от ГБ до ХСН, в котором артериальная гипертензия рассматривается в качестве одной из наиболее частых причин развития ХСН [14, 15]. Кроме того, имеются данные, что ГБ может быть одним из предикторов развития астении при ХСН [16].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе кафедры психиатрии и психосоматики и кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в Университетской клинической больнице № 1 и в ГБУЗ «ГКБ № 51 ДЗМ» совместно с лабораторией нейробиологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

В исследование были включены 62 пациента (34 мужчины, 28 женщин; средний возраст $64,4 \pm 9,7$ года) с ХСН, диагностированной в соответствии с общепринятыми критериями [14]. В изучаемой когорте преобладали (80,6%) больные с III функциональным классом (ФК) по критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (51,6%). Наиболее часто встречающейся коморбидной кардиальной патологией были ГБ (85,5%) и нарушения ритма сердца (74,2%), несколько реже диагностировался постинфарктный кардиосклероз (50,0%).

Группу сравнения составили 50 пациентов с верифицированной ГБ на начальных стадиях заболевания (9 мужчин, 41 женщина; средний возраст $55 \pm 9,7$ года). Межгрупповые различия по полу и возрасту были статистически значимы ($\chi^2 = 15,9, p < 0,001$).

Общая длительность заболевания составила у пациентов с ХСН 8 (6–12) лет, у больных с ГБ — 6,5 (3–11) года. Межгрупповых различий по данному показателю не выявлено ($p = 0,136$).

Критерии включения в исследование: добровольное информированное согласие на участие в исследовании; мужчины и женщины в возрасте от 30 до 85 лет; верифицированный диагноз ХСН II–IV функционального класса по NYHA и сердечно-сосудистых заболеваний, на фоне которых она сформировалась, ГБ I–III степени, неосложненная ХСН.

Критерии невключения: состояния тяжелой соматической декомпенсации, не позволяющие провести полноценное психопатологическое обследование; шизофрения (F20); аффективные расстройства (F30–F39); органические психические расстройства (F0);

психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ (F01); обострение воспалительных и инфекционных заболеваний в течение двух месяцев до начала обследования.

Соматическое обследование включало консультацию кардиолога, рутинные методы, предусмотренные стандартом оказания стационарной помощи. Все пациенты получали базисную патогенетическую и симптоматическую терапию.

Психопатологическое обследование проводилось врачом-психиатром с целью верификации клинических особенностей астенических расстройств.

Помимо психопатологического метода для оценки состояния больных использовался патопсихологический с применением опросников:

- Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20 — позволяет оценить пять измерений астенического расстройства: общая астения, пониженная активность, снижение мотивации, физическая астения, психическая астения. Сумма баллов больше 12 хотя бы по одной из субшкал может считаться основанием для верификации астенического синдрома [17];
- the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, MLHFQ — определяет субъективную оценку влияния симптомов ХСН на качество жизни. Суммарный балл больше 25 свидетельствует о снижении качества жизни.

При иммунологическом обследовании в крови пациентов определяли ряд воспалительных маркеров — активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ), концентрацию интерлейкина-6 (IL-6) и С-реактивного белка (СРБ), а также уровень аутоантител к нейроантигенам S-100B и основному белку миелина (ОБМ) и S-100B. Оценивали также соотношение активности ЛЭ и α_1 -ПИ — лейкоцитарно-ингибиторный индекс (ЛИИ).

ЛЭ — сериновая протеаза, поступающая в кровь при дегрануляции нейтрофилов — основных эффекторных клеток воспаления [18]. α_1 -ПИ — острофазный белок, синтезируемый печенью и обладающий способностью к образованию устойчивого комплекса с ЛЭ. В составе этого комплекса ЛЭ теряет активность, что защищает организм от деструктивного действия избыточного протеолиза [19]. ЛЭ и α_1 -ПИ являются важнейшими компонентами протеолитической системы крови. Соотношение активности ЛЭ и α_1 -ПИ (лейкоцитарно-ингибиторный индекс, ЛИИ) характеризует активность протеолитической системы крови, которая повышается при воспалении, что способствует проникновению иммунцитов в очаг воспаления для удаления повреждающего агента, продуктов деструкции тканей и восстановлению нарушенного гомеостаза. Разрешение воспаления ассоциировано со снижением ЛИИ вследствие снижения активности как ЛЭ, так и α_1 -ПИ. Вместе с тем длительная активация протеолитической системы может выступать в качестве составляющей

хронического воспаления и воспалительно-деструктивных изменений в органах-мишенях [20].

IL-6 — цитокин, регулирующий развитие острого и хронического воспаления и синтезируемый не только иммунными, но и клетками других типов, в том числе кардиомиоцитами [21]. СРБ — белок острой фазы воспаления, синтез которого в печени происходит под влиянием цитокинов, в первую очередь IL-6. По данным литературы, СРБ является одним из наиболее высокочувствительных индикаторов воспаления и тканевого повреждения, основная функция которого связана с его способностью взаимодействовать с различными лигандами с образованием белково-лигандных комплексов. Повышение уровня этих комплексов приводит к ингибированию активности протеаз, нейтрализации токсичных молекул и увеличению общего пула антиоксидантов [22].

В качестве аутоиммунных маркеров определяли уровень аутоантител (АТ) к белкам S-100B и ОБМ, повышение которых отражает более тяжелые проявления заболевания [23].

Активность ЛЭ и α_1 -ПИ, а также уровень антител к нейроантгенам в плазме крови определяли в соответствии с методами, подробно описанными ранее. Концентрацию IL-6 и СРБ в сыворотке крови оценивали с помощью коммерческих тест-систем для иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Россия). В качестве «нормативных» значений использовали соответствующие иммунные показатели, полученные при обследовании пациентов различных возрастных групп без психической и соматической патологии [24, 25].

Этические аспекты

Исследование проведено с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 33–20 от 25.11.2020). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Ethic approval

This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Mental Health Research Centre (Protocol # 33–20 from 25.11.2020). All examined patients signed the informed consent to take part in a study.

Статистический анализ выполнен с использованием пакетов программ IBM SPSS Statistics 26 и Statistica-10. Проверка на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения обработка результатов осуществлялась с использованием параметрических методов и вычислением среднего арифметического и среднего квадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). Количественные признаки, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в виде медианы и межквартильного размаха ($Me [Q1-Q3]$).

Сравнение двух независимых групп при нормальном распределении проводили с помощью t-критерия Стьюдента (t), при ненормальном распределении — критерия Манна–Уитни (U). Для сравнения более двух независимых групп использовали тест Краскела–Уоллиса с поправкой на множественность сравнений. Связь показателей оценивали с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Сравнение групп по номинальным признакам проводили в таблицах сопряженности (критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера). Классификация объектов по характеризующим признакам осуществлялась с помощью кластерного анализа (методы иерархической кластеризации и k-средних). Сравнение кластеров производили методом дисперсионного анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены результаты психометрической оценки пациентов с ХСН и ГБ по шкале астении MFI-20. Приведенные данные свидетельствуют, что пациенты с ХСН отличались более выраженными проявлениями всех дименсий астенических расстройств, а также большей тяжестью астении в целом по сравнению с больными ГБ ($p < 0,01$). Пациентам с ХСН были присущи разнообразие астенические проявления (100% наблюдений по результатам суммарного балла MFI-20) с преимущественным проявлением общей и физической астении, а также снижением активности (75,8, 72,6 и 72,6% соответственно).

При оценке взаимосвязей половозрастных характеристик с астенией обнаружено, что выраженность общей астении у всех обследованных значимо коррелировала с возрастом пациентов ($\rho = 0,3$, $p = 0,018$).

Анализ психосоматических соотношений у пациентов с ХСН показал, что общая астения ассоциировалась со сниженной ФВ ЛЖ ($\chi^2 = 10,5$, $p = 0,005$). Пациенты со значением ФВ, находящимся в промежуточной зоне (45 (41–48) баллов), характеризовались большей выраженностью психической астении (11,5 (9–19) баллов) по сравнению с больными с сохраненной (8 (4–12,5) баллов) и сниженной ФВ (8 (5–11) баллов) (межгрупповые различия $p = 0,041$, внутригрупповые различия на уровне тенденции $p = 0,072$ и $p = 0,069$). Большая выраженность симптомов физической астении выявлена у пациентов с III ФК ХСН по NYHA по сравнению со II ФК (15 (12–17) и 13 (11–15) баллов соответственно, $p = 0,022$). Преобладающую часть таких пациентов (29 человек, 58%) составили больные со сниженной ФВ (38 (30–49) баллов) ($\chi^2 = 13,9$, $p = 0,008$).

При анализе качества жизни 54 пациентов с ХСН (87,1%) сообщили об умеренном и выраженном ограничении привычной деятельности, а средний суммарный балл по Миннесотскому опроснику качества жизни больных составил 43 (34–56) (норма 0–25). Снижение качества жизни у больных исследуемой когорты статически значимо коррелировало со всеми

Таблица 1. Психометрические показатели шкалы оценки астении MFI-20 у пациентов с ХСН и ГБ (Ме [Q1–Q3])
Table 1. Psychometric indicators of the MFI-20 scale in patients with CHF and HD (Me [Q1–Q3])

Группы/Groups MFI-20	Пациенты с ХСН/CHF patients (n = 62)	Пациенты с ГБ/HD patients (n = 50)	p
Общая астения/General Fatigue	15 (12–17)	9 (8–10)	< 0,001
Пониженная активность/Reduced Activity	9 (5–13)	7 (4–9)	< 0,001
Снижение мотивации/Reduced Motivation	10 (8–14)	6 (5–7)	< 0,001
Физическая астения/Physical Fatigue	14 (11–17)	6 (5–8)	< 0,001
Психическая астения/Mental Fatigue	9 (5–13)	7 (4–9)	0,003
Суммарный балл/Total score	62 (53–70)	35 (27–44)	< 0,001

Примечание: $p < 0,05$ — статистически значимые различия
 Note: $p < 0.05$ — statistically significant differences

Таблица 2. Иммунологические показатели плазмы крови у пациентов с ХСН и ГБ (Ме [Q1–Q3])
Table 2. Immunological parameters of blood plasma in patients with CHF and HD (Me [Q1–Q3])

Иммунологические показатели/ Immunological indicators	ХСН/CHF (n = 62)	ГБ/HD (n = 50)	Нормативные значения/Reference values		p
			контроль к группе с ХСН/control to CHF group (n = 45)	контроль к группе с ГБ/control to HD group (n = 26)	
Активность ЛЭ, нмоль/мин × мл/ LE activity, nmol/min × ml	196,2* (179,3–226,8)	257,0** (203,0–270,0)	213,8 (196,6–224,6)	200,0 (177,0–207,0)	< 0,001
Активность α_1 -ПИ, ИЕ/мл/ α_1 -PI activity, IU/ml	48,6** (41,6–51,5)	47,8** (42,5–52,7)	37,8 (34,3–41,1)	31,4 (28,5–35,7)	0,621
ЛИИ/LII	4,2** (3,6–5,0)	5,4* (4,8–6,5)	5,6 (5,1–6,3)	6,1 (5,5–6,7)	< 0,001
IL-6, пг/мл/IL-6, pg/ml	12,7** (4,6–18,7)	1,7 (1,3–2,6)	4,1 (3,1–4,7)	2,1 (1,9–2,2)	< 0,001
СРБ, мг/л/CRP, mg/l	24,3** (19,0–28,5)	9,8* (7,1–14,6)	7,5 (4,8–11,7)	3,6 (2,8–5,3)	< 0,001
АТ к S-100B, е.о.п./AB to S-100B, OD	0,72* (0,63–0,82)	0,8 (0,65–0,94)	0,63 (0,56–0,73)	0,72 (0,63–0,82)	0,181
АТ к ОБМ, е.о.п./AB to MBP, OD	0,67 (0,61–0,77)	0,66 (0,61–0,73)	0,73 (0,65–0,80)	0,74 (0,65–0,80)	0,641

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ — статистически значимые различия с нормативными значениями
 Note: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.001$ — statistically significant differences with reference values

дименсиями астенического синдрома (общий балл по опроснику — $p = 0,542$; $p < 0,001$; общая астения — $p = 0,379$; $p = 0,002$; пониженная активность — $p = 0,548$; $p < 0,001$; снижение мотивации — $p = 0,316$; $p = 0,012$; психическая астения — $p = 0,406$; $p = 0,001$; физическая астения — $p = 0,29$; $p = 0,022$).

Выраженное ухудшение качества жизни пациентов (60 (56–65) баллов) ассоциировалось с клиническими проявлениями общей ($\chi^2 = 11,3$, $p = 0,004$) и психической астении ($\chi^2 = 16,4$, $p < 0,001$), а также со снижением активности ($\chi^2 = 11,5$, $p = 0,003$) и мотивации ($\chi^2 = 8,3$, $p = 0,016$). Данная категория пациентов отличалась статистически значимо большей выраженностью астенической симптоматики по всем субшкалам по сравнению с пациентами с более высоким уровнем качества жизни ($p < 0,05$).

Результаты иммунологического обследования пациентов с ХСН и ГБ приведены в табл. 2. В связи с тем что обследованные группы пациентов значительно различались по возрасту ($p < 0,001$), результаты в каждой группе сопоставляли с соответствующими

нормативными значениями, полученными нами ранее [24, 25].

Как видно из табл. 2, выраженное повышение активности ЛЭ по сравнению с нормативными значениями выявлено лишь в группе пациентов с ГБ ($p < 0,001$). У больных с ХСН, напротив, активность протеазы была ниже как по сравнению с соответствующими нормативными показателями ($p < 0,05$), так и с показателями у пациентов с ГБ ($p < 0,001$).

В обеих группах было также выявлено статистически значимое повышение активности α_1 -ПИ и концентрации СРБ по сравнению с нормативными значениями ($p < 0,001$, $p < 0,001$). Концентрация СРБ у пациентов с ХСН была выше, чем в группе с ГБ ($p < 0,001$), межгрупповых различий по активности α_1 -ПИ не наблюдалось ($p > 0,05$).

Обследованные группы характеризовались разнонаправленными изменениями ЛИИ относительно нормативных значений ($p < 0,001$, $p < 0,05$ соответственно). Необходимо отметить, что снижение ЛИИ в группе пациентов с ХСН определяется низкими значениями

Таблица 3. Характеристики кластеров по иммунологическим показателям (метод k-средних)
Table 3. Characteristics of clusters by immunological parameters (k-means clustering)

	ЛЭ/LE	α_1 -ПИ/ α_1 -PI	ЛИИ/ЛИ	IL-6	СРБ/CRP	АТ к S-100B/ AB to S-100B	АТ к ОБМ/ AB to MBP
Кластер 1/Cluster 1 (n = 57)							
Среднее/Average	252,6	46,8	5,79	3,6	7,1	0,76	0,69
Стандартное отклонение/ Standard deviation	20,4	8,8	1,2	1,3	3,9	0,18	0,14
Дисперсия выборки/ Sample variance	414,9	78,2	1,44	1,7	15,0	0,03	0,019
Кластер 2/Cluster 2 (n = 55)							
Среднее/Average	186,0	47,3	4,07	11,8	22,6	0,77	0,72
Стандартное отклонение/ Standard deviation	20,0	8,4	0,86	8,7	8,0	0,15	0,14
Дисперсия выборки/ Sample variance	402,3	70,5	0,79	100,4	64,7	0,025	0,02
<i>p</i>	< 0,001	0,75	< 0,001	0,08	0,027	0,82	0,26

Примечание: *p* < 0,05 — статистически значимые различия
 Note: *p* < 0.05 — statistically significant differences

активности ЛЭ, в то время как активность α_1 -ПИ остается высокой, что свидетельствует о текущем воспалительном процессе, а не о его разрешении. С этим положением согласуется также повышение уровня других маркеров воспаления — СРБ и IL-6.

Выявляемая низкая активность ЛЭ у пациентов с ХСН, предположительно, может быть связана с функциональной истощенностью нейтрофилов вследствие длительно текущего патологического процесса. Нельзя также исключить возможный выход этих клеток за пределы сосудистого русла в органы-мишени, в качестве которых в данном исследовании могут рассматриваться сердце и мозг.

Определение аутоиммунных маркеров в крови пациентов показало значимое повышение уровня АТ к белку S-100B у пациентов с ХСН (*p* < 0,01). В группе с ГБ выявлена лишь тенденция к повышению АТ к S-100B (*p* = 0,088). Среди пациентов с ХСН более высокий уровень АТ к обоим нейроантигенам был характерен для пациентов, находящихся на IIA стадии заболевания (0,75 [0,68–0,89] и 0,71 [0,65–0,81] е.о.п.) по сравнению со IIB стадией (0,68 [0,62–0,77] и 0,64 [0,6–0,74] е.о.п. (*p* = 0,041 для S-100B и *p* = 0,024 для ОБМ).

В общей группе выявлены обратные корреляции между активностью ЛЭ и рядом дименсий шкалы астении MFI-20: общей астенией (ρ = -0,42; *p* < 0,001), снижением активности (ρ = -0,401; *p* = 0,016), физической активностью (ρ = -0,497; *p* < 0,001) и суммарным баллом по MFI-20 (ρ = -0,472; *p* < 0,001). Прямые корреляционные связи наблюдались между клиническими проявлениями общей астении и концентрацией IL-6 (ρ = 0,53; *p* = 0,011), а также СРБ (ρ = 0,22; *p* = 0,031). Эти воспалительные маркеры коррелировали также с возрастом обследованных (ρ = 0,49; *p* = 0,019 и ρ = 0,21; *p* = 0,038 соответственно).

Таким образом, сравнение спектров иммунологических показателей у пациентов с ХСН, ассоциированной с астенией, и ГБ выявило количественные различия

в активности/уровне ряда анализируемых иммунных маркеров, а также разнонаправленные изменения ЛИИ, что свидетельствует о различном уровне воспаления при этих патологических состояниях. Выявленные корреляции подтверждают связь между активностью воспаления и выраженностью астенических расстройств при хронической сердечной недостаточности.

При кластеризации общей группы пациентов по иммунологическим показателям было выделено два кластера, характеристики которых приведены в табл. 3. Сравнительный анализ кластеров показал наличие статистически значимых различий ЛИИ, активности ЛЭ, концентрации СРБ (*p* < 0,05, *p* < 0,05 соответственно) и IL-6 (на уровне тенденции, *p* = 0,08).

Из приведенных в табл. 3 данных видно, что кластер 1 составили 57 пациентов, большинство из которых (71,9%) имели диагноз ГБ, а остальные (28,1%) — диагноз ХСН. Напротив, кластер 2 составили 55 пациентов, из них 83,6% обследованных — с диагнозом ХСН и лишь 16,4% — с диагнозом ГБ. Распределение пациентов с ХСН и ГБ по кластерам с использованием критерия χ^2 Пирсона выявило высокозначимые различия (χ^2 = 35; *p* < 0,001).

Выделенные кластеры значимо различались по половозрастным характеристикам, продолжительности кардиологической патологии, а также выраженности астенических расстройств по всем дименсиям шкалы MFI-20 (*p* < 0,05), за исключением психической астении (табл. 4). При оценке субшкал MFI-20 было выявлено, что в кластере 2 астенические расстройства преимущественно реализовались сниженной активностью, общей и физической астенией, в отличие от кластера 1, где показатели всех субшкал были в пределах нормы (< 12 баллов, *p* > 0,05).

Результаты кластерного анализа служат подтверждением качественных и количественных различий спектров анализируемых показателей у пациентов двух диагностических групп. Вместе с тем наличие

Таблица 4. Половозрастные и клинические различия между кластерами
Table 4. Demographic and clinical differences between clusters

	Кластер 1/Cluster 1 (n = 57)	Кластер 2/Cluster 2 (n = 55)	p
Пациенты с ХСН, ГБ, абс. (%) / CHF, HD patients, abs. (%)	16 (28,1)/41 (71,9)	46 (83,6)/9 (16,4)	< 0,001
Пол (% мужчин) / Sex (% of men)	14 (24,5%)	29 (52,7%)	0,002
Возраст, лет / Age, years	56,04 ± 9,8	63,87 ± 10,3	0,0009
Длительность кардиологической патологии, лет / Duration of cardiac disease, years	6 ± 4,3	8 ± 5,2	0,049
MFI-20			
Общая астения / General Fatigue	9,54 ± 3,07	13,60 ± 3,96	< 0,001
Пониженная активность / Reduced Activity	8,83 ± 4,08	12,93 ± 4,12	< 0,001
Снижение мотивации / Reduced Motivation	7,04 ± 2,68	9,62 ± 3,97	0,0019
Физическая астения / Physical Fatigue	7,25 ± 3,25	12,95 ± 4,49	< 0,001
Психическая астения / Mental Fatigue	7,25 ± 3,25	9,11 ± 4,51	0,058
Суммарный балл / Total score	40,44 ± 14,03	58,20 ± 16,15	< 0,001

Примечание: $p < 0,05$ — статистически значимые различия.
 Note: $p < 0.05$ — statistically significant differences.

определенного количества пациентов с ХСН в кластере 1 или, напротив, пациентов с ГБ в кластере 2 свидетельствует о существовании непрерывного континуума кардиологической патологии, ассоциированной с воспалением. На одном конце этого континуума располагаются пациенты с ГБ, не осложненной астеническими расстройствами, на другом — пациенты с ХСН с выраженными астеническими расстройствами и неблагоприятным течением заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании впервые были изучены клинические проявления астенических расстройств у пациентов с ХСН во взаимосвязи с иммунологическими показателями крови. Изучение клинической структуры астенических расстройств при ХСН показало, что для пациентов в большей степени характерны проявления общей и физической астении, а также снижение активности в отсутствие психической астении и снижения мотивации. Полученные результаты подтвердили разграничения нозологической принадлежности астении при ХСН и депрессивных расстройствах.

При оценке корреляций половозрастных характеристик с астеническими расстройствами было выявлено, что с увеличением возраста пациентов более выражена общая астения. По результатам анализа психосоматических взаимосвязей было обнаружено, что больные с более тяжелой ХСН, подтверждаемой высоким ФК по NYHA и сниженной ФВ ЛЖ, отмечали большую выраженность симптомов физической астении. Полученные данные частично совпадали с результатами более ранней работы, в которой отмечена взаимосвязь астении и ФК по NYHA [1].

Несомненное негативное влияние астении на качество жизни пациентов с ХСН прослеживалось по всем измерениям астенических расстройств, что соответствует данным других исследователей [2].

С целью определения особенностей астенических расстройств при ХСН был проведен их сравнительный анализ с полярной по тяжести соматической патологией — гипертонической болезнью неосложненного течения. В проведенном исследовании пациенты с ХСН и ГБ значительно различались по полу и возрасту, что согласуется с имеющимися на сегодняшний день эпидемиологическими данными [26]. Межгрупповые различия по возрасту объясняются более поздней манифестацией ХСН как осложнения кардиологических заболеваний.

Клинические проявления астенических расстройств по всем измерениям были более выражены у пациентов с ХСН в сопоставлении с ГБ. Также больные с ХСН субъективно отмечали большую выраженность астении в целом.

С целью выявления потенциальных иммунологических маркеров астенических расстройств было проведено сравнительное изучение ряда воспалительных и аутоиммунных маркеров крови у пациентов с ГБ, не осложненной астеническими расстройствами, и у пациентов с ХСН и наличием таковых.

Исследованиями последних лет показана роль иммунной системы и в первую очередь воспаления в качестве важнейшего патофизиологического механизма сердечно-сосудистых заболеваний. Отмечается, что повышение воспалительных медиаторов в крови пациентов коррелирует с гипертрофией и апоптозом кардиомиоцитов и последующим развитием кардиофиброза, составляющего основу для прогрессирования ХСН [13]. В ряде работ показано, что активация системного воспаления также является механизмом развития астенических расстройств [11, 27]. Однако, несмотря на достигнутые успехи, иммунологические особенности, характерные для астенического синдрома, развивающегося при сердечно-сосудистых заболеваниях, в настоящее время не определены.

Известно, что воспалительный процесс, направленный на восстановление гомеостаза, сопровождается повышением содержания различных медиаторов воспаления, а также активности протеолитических ферментов нейтрофилов (в частности, ЛЭ) и их ингибиторов [22]. Выявленное в исследовании повышение уровня большинства анализируемых воспалительных маркеров в крови пациентов обеих диагностических групп свидетельствует о вовлеченности воспаления в патофизиологию как гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности, так и астенических расстройств при этих заболеваниях. Вместе с тем выявлены значимые различия в активности ЛЭ в группах пациентов: при ГБ активность ЛЭ, как и других маркеров воспаления, достоверно превышала нормативные значения; при ХСН, ассоциированной с астеническими расстройствами, активность протеазы была ниже нормативных значений. Необходимо отметить, что аналогичное снижение активности ЛЭ было выявлено нами ранее у пациентов с астенией при другом хроническом соматическом заболевании, ассоциированном с воспалением, — саркоидозе легких [24].

ЛЭ относится к семейству сериновых протеаз; она выбрасывается из дегранулирующих нейтрофилов при их активации в ходе воспаления и обладает большим спектром субстратов. Субстратами этой протеазы являются, в частности, компоненты сосудистого внеклеточного матрикса — коллаген IV типа и эластин [28]. Принимая во внимание роль ЛЭ в воспалении, можно предположить, что снижение ее активности в крови может определяться функциональной истощенностью нейтрофилов в ходе длительно текущего патологического процесса и/или проникновением части нейтрофилов в первичный очаг повреждения (сердце) вследствие повышения сосудистой проницаемости [29]. Вместе с тем выявленные отрицательные корреляционные связи между активностью ЛЭ и выраженностью астенических расстройств при ХСН, позволяют предположить вовлеченность в патологический процесс также сосудов гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) на отдаленных этапах воспаления. Это предположение подкрепляется также данными других исследователей, свидетельствующих, что хроническое системное воспаление способствует нарушению проницаемости ГЭБ, которое ранее, как известно, связывали лишь с заболеваниями мозга [30]. Авторами также отмечается, что изучение механизмов увеличения проницаемости ГЭБ при хронических соматических заболеваниях представляет одну из важнейших исследовательских задач [31].

Важным результатом настоящего исследования стало также выявленное повышение в крови пациентов с ХСН, но не с ГБ, концентрации IL-6 — ключевого регуляторного цитокина, принимающего участие в поддержании и развитии хронического воспаления [21]. Показано, что повышение уровня IL-6 является предиктором неблагоприятных исходов ХСН и коррелирует с развитием сердечно-сосудистых осложнений

и риском смертности [16]. Передача сигналов IL-6 активирует в печени синтез острофазных белков и в первую очередь СРБ, что может объяснять более высокий уровень этого белка в крови пациентов с ХСН по сравнению с ГБ. Этот белок может оказывать непосредственное влияние на кардиомиоциты и функции эндотелия, а также участвует во многих метаболических процессах, ассоциированных с воспалением (активация комплемента, ингибирование экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, рекрутирование моноцитов, повышение риска развития тромбоза). По данным литературы, оба воспалительных маркера вносят свой вклад также в развитие астенических расстройств [11, 21].

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что снижение активности протеолитической системы крови и повышение уровня других воспалительных показателей (в первую очередь IL-6) являются неблагоприятным фактором в плане прогрессирования сердечно-сосудистого заболевания и развития астении. Выявленные особенности спектров иммунологических показателей связаны с половозрастными характеристиками пациентов и отражают как тяжесть кардиологических изменений, так и астенической симптоматики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты и выявленные клиничко-биологические взаимосвязи подтверждают роль воспаления в патофизиологии как сердечно-сосудистой патологии, так и ассоциированных с ней астенических расстройств.

Вместе с тем выделенные клинические группы отличаются качественными и количественными особенностями спектра анализируемых иммунологических показателей. ХСН, ассоциированная с развитием астенических расстройств, характеризуется снижением активности протеолитической системы, определяемой по снижению ЛИИ, и повышением концентрации других воспалительных маркеров. Эти данные согласуются с результатами, полученными ранее на пациентах с астеническим синдромом, развившимся в рамках другого соматического заболевания — саркоидоза легких [24, 25].

Низкая активность протеолитической системы и увеличение уровня маркеров воспаления ассоциированы с длительно текущим патологическим процессом и являются неблагоприятным фактором в плане развития астении, осложняющей течение и прогноз сердечно-сосудистого заболевания. Определение активности протеолитической системы крови, а также концентрации воспалительных и аутоиммунных маркеров может использоваться для объективной диагностики астенических расстройств у пациентов с хроническими кардиологическими заболеваниями. Выявленные закономерности могут послужить основой для разработки новых подходов к терапии сердечно-сосудистых

заболеваний и предупреждению развития астении посредством снижения уровня воспаления и активации нейтрофилов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Polikandrioti M, Kalafatakis F, Koutelekos I, Kokoularis D. Fatigue in heart failure outpatients: levels, associated factors, and the impact on quality of life. *Archives of Medical Science — Atherosclerotic Diseases*. 2019;4:e103–e112. doi: [10.5114/amsad.2019.85406](https://doi.org/10.5114/amsad.2019.85406)
- Falk K, Patel H, Swedberg K, Ekman I. Fatigue in patients with chronic heart failure — a burden associated with emotional and symptom distress. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2009;8(2):91–96. doi: [10.1016/j.ejcnurse.2008.07.002](https://doi.org/10.1016/j.ejcnurse.2008.07.002) Epub 2008 Aug 20. PMID: 18715830
- Fink AM, Sullivan SL, Zerwic JJ, Piano MR. Fatigue with systolic heart failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2009;24(5):410–417. doi: [10.1097/JCN.0b013e-3181ae1e84](https://doi.org/10.1097/JCN.0b013e-3181ae1e84) PMID: 19707101; PMCID: PMC2878583
- Wallström S, Ali L, Ekman I, Swedberg K, Fors A. Effects of a person-centred telephone support on fatigue in people with chronic heart failure: Subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2020;19(5):393–400. doi: [10.1177/1474515119891599](https://doi.org/10.1177/1474515119891599)
- Stephen SA. Fatigue in older adults with stable heart failure. *Heart & Lung*. 2008;37(2):122–131. doi: [10.1016/j.hrtlng.2007.03.006](https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2007.03.006)
- Falk K, Swedberg K, Gaston-Johansson F, Ekman I. Fatigue is a prevalent and severe symptom associated with uncertainty and sense of coherence in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2007;6(2):99–104. doi: [10.1016/j.ejcnurse.2006.05.004](https://doi.org/10.1016/j.ejcnurse.2006.05.004)
- Evangelista LS, Moser DK, Westlake C, Pike N, Ter-Galstanyan A, Dracup K. Correlates of fatigue in patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2008;23(1):12–17. doi: [10.1111/j.1751-7117.2008.07275.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7117.2008.07275.x) PMID: 18326992; PMCID: PMC2891443
- Dantzer R, Heijnen CJ, Kavelaars A, Laye S, Capuron L. The neuroimmune basis of fatigue. *Trends Neurosci*. 2014;37(1):39–46. doi: [10.1016/j.tins.2013.10.003](https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.10.003) Epub 2013 Nov 13. PMID: 24239063; PMCID: PMC3889707
- Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL. Role of Inflammation in Heart Failure. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(6):27. doi: [10.1007/s11883-017-0660-3](https://doi.org/10.1007/s11883-017-0660-3) PMID: 28432635
- Ларина ВН. Современная система взглядов на проблему хронической сердечной недостаточности у лиц старшего возраста. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;(1):65–75. doi: [10.37586/2686-8636-1-2021-65-75](https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-65-75) Larina VN. Modern vision on the problem of chronic heart failure in the older persons. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;(1):65–75. (In Russ.). doi: [10.37586/2686-8636-1-2021-65-75](https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-65-75)
- Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL. Role of Inflammation in Heart Failure. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(6):27. doi: [10.1007/s11883-017-0660-3](https://doi.org/10.1007/s11883-017-0660-3) PMID: 28432635
- Dick SA, Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation: What Do We Really Know? *Circ Res*. 2016;119(1):159–176. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.116.308030](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308030) PMID: 27340274
- Mouton AJ, Li X, Hall ME, Hall JE. Obesity, hypertension, and cardiac dysfunction: novel roles of immunometabolism in macrophage activation and inflammation. *Circ Res*. 2020;126(6):789–806. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.119.312321](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.312321)
- Мареєв ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Беграмбекова ЮЛ, Беленков ЮН, Васюк ЮА, Галаявич АС, Гарганеева АА, Гендлин ГЕ, Гиляревский СР, Глезер МГ, Драпкина ОМ, Дупляков ДВ, Кобалава ЖД, Козиолова НА, Лопатин ЮМ, Мареєв ЮВ, Моисеев ВС, Недошивин АО, Перепеч НБ, Ситникова МЮ, Скибицкий ВВ, Тарловская ЕИ, Чесникова АИ, Шляхто ЕВ. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная недостаточность*. 2017;18(1):3–40. doi: [10.18087/rhfj.2017.1.2346](https://doi.org/10.18087/rhfj.2017.1.2346) Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, Belenkov YuN, Vasyuk YuA, Galyavich AS, Garganeeva AA, Gendlin GE, Gilyarevsky SR, Glezer MG, Drapkina OM, Duplyakov DV, Kobalava ZhD, Koziolova NA, Lopatin YuM, Mareev YuV, Moiseev VS, Nedoshivin AO, Perepech NB, Sitnikova MYu, Skibitsky VV, Tarlovskaya EI, Chesnikova AI, Shlyakhto EV. Chronic Heart Failure (CHF). Clinical Guidelines. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2017;18(1):3–40. (In Russ.). doi: [10.18087/rhfj.2017.1.2346](https://doi.org/10.18087/rhfj.2017.1.2346)
- Барсуков АВ, Сеидова АЮ, Гордиенко А., Сергеев АИ, Лейчинский СВ. Гипертоническая болезнь и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной сократительной способностью левого желудочка: фокус на гендер-специфические особенности провоспалительного статуса. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(5):457–467. doi: [10.18705/1607-419X-2016-22-5-457-467](https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-5-457-467) Barsukov AV, Seidova AYu, Gordienko AV, Sergeev AI, Leychinsky SV. Hypertension and chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: focus on gender-specific features of the proinflammatory status. *Arterial'naya Gipertenziya/Arterial Hypertension*. 2017;23(5):457–467. (In Russ.). doi: [10.18705/1607-419X-2016-22-5-457-467](https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-5-457-467)
- Fontes JA, Rose NR, Čiháková D. The varying faces of IL-6: from cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*. 2015;74(1):62–68. doi: [10.1016/j.cyto.2014.12.024](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.12.024)
- Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess

- fatigue. *J Psychosom Res.* 1995;39(3):315–325. doi: [10.1016/0022-3999\(94\)00125-0](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-0) PMID: 7636775
18. Meyer-Hoffert U, Wiedow O. Neutrophil serine proteases: mediators of innate immune responses. *Curr Opin Hematol.* 2011;18(1):19–24. doi: [10.1097/MOH.0b013e32834115d1](https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e32834115d1) PMID: 21042214
 19. Ferrarotti I, Thun GA, Probst-Hensch NM, Luisetti M. α_1 -Antitrypsin level and pheno/genotypes. *CHEST Journal.* 2013;144(5):1732–1733. doi: [10.1378/chest.13-1464](https://doi.org/10.1378/chest.13-1464)
 20. Парамонова НС, Карчевский АА, Шулика ВР. Диагностика и прогнозирование течения деструктивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки на основе определения протеолитически-антипротеолитической системы сыворотки крови у детей с дисплазией соединительной ткани. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2017;2:210–215. eLIBRARY ID: 29413445
Paramonova NS, Karchevskij AA, Shulika VR. Diagnostika i prognozirovanie techeniya destruktivnoyazvennykh porazhenij slizistoj obolochki zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki na osnove opredeleniya proteoliticheski-antiproteoliticheskoj sistemy syvorotki krovi u detej s displaziej soedinitel'noj tkani. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2017;2:210–215. (In Russ.). eLIBRARY ID: 29413445
 21. Тополянская СВ. Роль интерлейкина-6 при старении и возрастассоциированных заболеваниях. *Клиницист.* 2020;14(3–4):К633. doi: [10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-К-633](https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-К-633)
Topolyanskaya SV. Interleukin-6 in aging and age-related diseases. *Klinitsist/The Clinician.* 2020;14(3–4):К633. (In Russ.). doi: [10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-К-633](https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-К-633)
 22. Luan YY, Yao YM. The Clinical Significance and Potential Role of C-Reactive Protein in Chronic Inflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Front Immunol.* 2018;9:1302. doi: [10.3389/fimmu.2018.01302](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01302) PMID: 29951057; PMCID: PMC6008573.
 23. Ключник ТП, Сиряченко ТМ, Сарманова ЗВ, Отман ИН, Дупин АМ, Соколов РИ. Динамика содержания антител к нейроантигенам в сыворотке крови больных шизофренией в процессе терапии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2008;108(8):61–64. eLIBRARY ID: 11633851
Klyushnik TP, Siryachenko TM, Sarmanova ZV, Otman IN, Dupin AM, Sokolov RI. Dinamika soderzhanija antitel k nejroantigenam v syvorotke krovi bol'nykh shizofrenij v processe terapii. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2008;108(8):61–64. (In Russ.). eLIBRARY ID: 11633851
 24. Волель Б, Макух Е, Лебедева М, Попова Е, Шоломова В, Андросова Л, Мухин Н, Бекетов В, Бровко М, Ключник Т. Клинико-лабораторные маркеры астенического синдрома у больных саркоидозом. *Врач.* 2016;7:74–76. eLIBRARY ID: 26486734
Volel B, Makuh E, Lebedeva M, Popova E, Sholomova V, Androsova L, Muhin N, Beketov V, Brovko M, Klyushnik T. Kliniko-laboratornye markery astenicheskogo sindroma u bol'nykh sarkoidozom. *Vrach.* 2016;7:74–76. (In Russ.). eLIBRARY ID: 26486734
 25. Ключник ТП, Зозуля СА, Олейчик ИВ, Левченко НС, Субботская НВ, Бархатова АН, Сафарова ТП, Омельченко МА, Андросова ЛВ. Статус лейкоцитарно-ингибиторной системы воспаления при эндогенных депрессиях у пациентов разных возрастных групп. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2021;121(5 вып.2):67–74. doi: [10.17116/jnevro202112105267](https://doi.org/10.17116/jnevro202112105267)
Klyushnik TP, Zozulya SA, Oleichik IV, Levchenko NS, Subbotskaya NV, Barkhatova AN, Safarova TP, Omelchenko MA, Androsova LV. The status of leukocyte-inhibitory system of inflammation in different age groups of patients with endogenous depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(5 vyp.2):67–74. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202112105267](https://doi.org/10.17116/jnevro202112105267)
 26. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerdtts E, Foryst-Ludwig A, Maas AN, Kautzky-Willer A, Knappe-Wegner D, Kintscher U, Ladwig KH, Schenck-Gustafsson K, Stangl V. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J.* 2016;37(1):24–34. doi: [10.1093/eurheartj/ehv598](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv598) Epub 2015 Nov 3. PMID: 26530104
 27. Kennedy G, Spence V, Underwood C, Belch JJ. Increased neutrophil apoptosis in chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol.* 2004;57(8):891–893. doi: [10.1136/jcp.2003.015511](https://doi.org/10.1136/jcp.2003.015511) PMID: 15280416; PMCID: PMC1770396
 28. Rossi B, Constantin G, Zenaro E. The emerging role of neutrophils in neurodegeneration. *Immunobiology.* 2020;225(1):151865. doi: [10.1016/j.imbio.2019.10.014](https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.10.014)
 29. Prausmüller S, Spinka G, Stasek S, Arfsten H, Bartko, PE, Goliash, G, Hülsmann, M, Pavo N. Neutrophil activation/maturation markers in chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Diagnostics.* 2022;12:444. doi: [10.3390/diagnostics12020444](https://doi.org/10.3390/diagnostics12020444)
 30. Huang X, Hussain B, Chang J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms. *CNS Neurosci Ther.* 2021;27(1):36–47. doi: [10.1111/cns.13569](https://doi.org/10.1111/cns.13569) Epub 2020 Dec 30. PMID: 33381913; PMCID: PMC7804893
 31. Banks WA. The blood-brain barrier in neuroimmunology: Tales of separation and assimilation. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2015;44:1–8. doi: [10.1016/j.bbi.2014.08.007](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.08.007)

Сведения об авторах

Светлана Александровна Зозуля, кандидат биологических наук, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>
s.ermakova@mail.ru

Беатриса Альбертовна Волель, доктор медицинских наук, профессор, директор, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

volel_b_a@staff.sechenov.ru

Анастасия Вячеславовна Фомичёва, аспирант, кафедра психиатрии и психосоматики, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3624-0981>

nastassja.fomicheva@gmail.com

Денис Анатольевич Андреев, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0276-7374>

andreev_d_a@staff.sechenov.ru

Ирина Николаевна Отман, кандидат биологических наук, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3745-8413>

irinaot@mail.ru

Татьяна Павловна Ключник, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории нейроиммунологии, директор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

klushnik2004@mail.ru

Information about the authors

Svetlana A. Zozulya, Candidate of Biological Sciences, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

s.ermakova@mail.ru

Beatrice A. Volel, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, Institute of Clinical Medicine in the name of N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>

volel_b_a@staff.sechenov.ru

Anastasia V. Fomicheva, Postgraduate Student, Department of Psychiatry and Psychosomatics, Institute of Clinical Medicine in the name of N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3624-0981>

nastassja.fomicheva@gmail.com

Denis A. Andreev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine in the name of N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0276-7374>

andreev_d_a@staff.sechenov.ru

Irina N. Otman, Candidate of Biological Sciences, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3745-8413>

irinaot@mail.ru

Tatyana P. Klyushnik, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Neuroimmunology Laboratory, Director, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

klushnik2004@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interest.

Дата поступления 28.07.2022
Received 28.07.2022

Дата рецензии 14.09.2022
Revised 14.09.2022

Дата принятия 27.09.2022
Accepted for publication 27.09.2022