

ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЕЙ СОДЕРЖАНИЯ СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ И ИХ СОЧЕТАНИИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Чижова М.А.¹, Хаммад Е.В.³, Мурсалов С.У.², Седова Е.В.¹

¹Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», (125319 г. Москва ул. 1-я Аэропортовская к.ОМ.1-4), e-mail: imcgerontologija@mail.ru

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург (197110, г.

²Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3), e-mail: b31@zdrav.spb.ru

³Федеральное государственное автономное учреждение "Лечебно-реабилитационный центр" МЗ Российской Федерации (125367, г. Москва, Ивановское шоссе, д.3), e-mail: ehama@mail.ru

Целью работы являлось определение достоверных биомаркеров полиморбидности при сочетании соматических заболеваний с разными патофизиологическими механизмами развития. Всем пациентам производилось исследование содержания следующих сигнальных молекул в сыворотке крови: 1. изучение провоспалительных цитокинов - IFN- α и TNF- α ; 2. изучение хемокинов - MCP-1 и NAF; 3. GMP-40 (sP-селектин) и ELAM-1 (sE-селектин); 4. изучение интерлейкинов IL-1, IL-2 и IL-6; 5. Изучение нейрон-специфической эналазы. В результате проведенной работы было установлено, что в генезе формирования полиморбидности у пожилых больных имеет значение имеющийся как при ишемической болезни сердца, так и при железодефицитной анемии нейроиммуноэндокринный дисбаланс, характеризующийся достоверным увеличением в сыворотке крови провоспалительных цитокинов IFN- α и TNF- α , хемокинов MCP-1 и NAF, селектинов GMP-40 (sP-селектин) и ELAM-1 (sE-селектин), интерлейкинов IL-1, IL-2, IL-6, нейронспецифической эналазы. При этом наибольшее значение в патогенезе сочетанной патологии имеют процессы, связанные с увеличением уровней указанных цитокинов, хемокинов и интерлейкинов.

Ключевые слова: пожилой возраст, сигнальные молекулы, полиморбидность.

THE STUDY OF SIGNAL MOLECULES' LEVELS IN A BLOOD SERUM AT THE ISCHEMIC HEART TROUBLE, THE IRON-DEFICIENT ANAEMIA AND THEIR COMBINATION AMONG ELDERLY PATIENTS

Chizhova M.A.¹, Chammad E.V.³, Mursalov S.U.², Sedova E.V.¹

¹NO «Research medical centre "Gerontology" (125319 Moscow, 1stAiroporovskayast.k.OM.1-4), e-mail: imcgerontologija@mail.ru

²St. Petersburg institute of bioregulation and gerontology NWD RAMS, St. Petersburg (197110, St. Petersburg, Dinamo av., 3), e-mail: b31@zdrav.spb.ru

³Federal state independent institution "Medical Rehab Centre" of Ministry of Health of the Russian Federation (125367, Moscow, Ivankovskoye highway, 3), e-mail: ehama@mail.ru

The aim of the research is to determine true biomarkers of polymorbidity in a combination of somatic diseases with different physiopathology mechanisms of progress. We have measured the levels of the following signal molecules in a blood serum: 1. proinflammatory cytokines - IFN- α and TNF- α ; 2. chemokines - MCP-1 and NAF; 3. GMP-40 (sP-selectin) and ELAM-1 (sE-selectin); 4. interleukins IL-1, IL-2 and IL-6; 5. neuron-specific enolase. In the process of the research we have noticed that a neuro-immune and endocrine misbalance (which is typical for both the ischemic heart trouble and the iron-deficient anaemia) plays an important role in the genesis of polymorbidity among the elderly. The misbalance is characterized by a certain rise in a blood serum of proinflammatory cytokines - IFN- α and TNF- α , chemokines - MCP-1 and NAF, GMP-40 (sP-selectin) and ELAM-1 (sE-selectin), interleukins IL-1, IL-2 and IL-6; neuron-specific enolase. Herewith, the processes connected with a rise in the levels of the above mentioned cytokines, chemokines and interleukins produce the main effect in pathogenesis of a combined pathology.

Keywords: the elderly, signal molecules, polymorbidity.

В настоящее время большое внимание уделяется участию в патологических процессах нейроиммуноэндокринной системы [1,2]. Однако данные вопросы во взаимосвязи с

развитием полиморбидной патологии изучались мало, что делает направление настоящего исследования актуальным. Хотя существуют данные, что эти механизмы приводят к тому, что заболевания пожилого и старческого возраста характеризуются рядом особенностей, которые заключаются в скрытом течении, развитии синдрома взаимного отягощения, необходимости применения половинных доз лекарственных препаратов, важностью назначения немедикаментозных методов на фоне полиморбидности [3,4]. Такие особенности обуславливают наличие объективных проблем, с которыми сталкиваются практикующие врачи в вопросах диагностики, оценки прогноза и назначения терапии гериатрическому контингенту. В этой связи возникает необходимость разработки новых, отвечающих современным потребностям, методов диагностики, оценки прогноза, эффективности лечения и реабилитации [1, 5].

Цель работы – определить достоверные биомаркеры полиморбидности при сочетании соматических заболеваний с разными патофизиологическими механизмами развития.

Материал и методы. Исследование включало в себя несколько этапов.

1. Изучение уровней содержания сигнальных молекул в сыворотке крови при хронической ИБС. На данном этапе проведено обследование 63 пациентов: 31 человека среднего возраста (от 40 до 49 лет, средний возраст $45,2 \pm 2,7$ года, мужчин – 21 чел., женщин – 10 чел.) и 32 пациентов пожилого возраста (от 60 до 69 лет, средний возраст $65,8 \pm 2,2$ года, мужчин – 19 чел., женщин – 13 чел.). Все пациенты страдали ИБС в виде стенокардии напряжения I-III ФК, ХСН ФК I-II по классификации NYHA. Группы пациентов различного возраста были сопоставимы по возрасту, полу, характеристикам ИБС. Следует подчеркнуть, что эти пациенты не имели другой кроме ИБС клинически значимой патологии, выявляемой рутинными методами, поэтому в нашем исследовании мы трактовали их как «пациентов, страдающих монопатологией в виде ИБС».

1.4. Изучение уровней содержания сигнальных молекул в сыворотке крови при железодефицитной анемии. На данном этапе проведено обследование 61 пациента: 30 человек среднего возраста (от 40 до 49 лет, средний возраст $44,8 \pm 3,1$ года, мужчин – 11 чел., женщин – 19 чел.) и 31 пациента пожилого возраста (от 60 до 69 лет, средний возраст $64,0 \pm 2,7$ года, мужчин – 13 чел., женщин – 18 чел.). Все пациенты страдали железодефицитной анемией легкой и средней степени тяжести. Группы пациентов различного возраста были сопоставимы по возрасту, полу, причинам и характеристикам железодефицитной анемии. Эти пациенты не имели другой кроме железодефицитной анемии клинически значимой патологии, выявляемой рутинными методами, а заболевания, явившиеся причиной железодефицитной анемии, находились в стадии выраженной

клинической ремиссии, поэтому в нашем исследовании мы трактовали их как «пациентов, страдающих монопатологией в виде железодефицитную анемию», понимая определенную условность этого термина.

1.5. Изучение уровней содержания сигнальных молекул в сыворотке крови при сочетанной кардиоваскулярной и гематологической патологии у лиц пожилого возраста.

На данном этапе проведено обследование 32 человек пожилого возраста (от 60 до 69 лет, средний возраст $64,9 \pm 1,8$ года, мужчин – 17 чел., женщин – 15 чел.). Все пациенты страдали ИБС в виде стенокардии напряжения I-III ФК, ХСН ФК I-II по классификации NYHA, железодефицитной анемией легкой и средней степени тяжести.

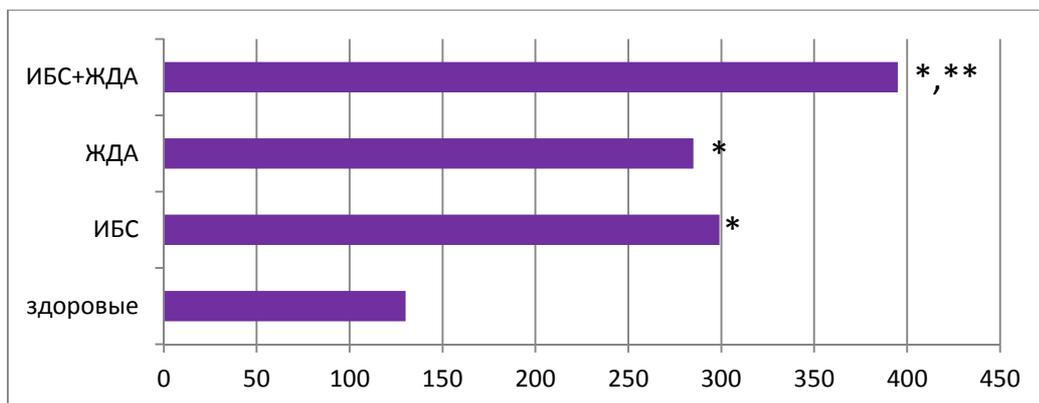
Всем пациентам производилось исследование содержания следующих сигнальных молекул в сыворотке крови: 1. изучение провоспалительных цитокинов – IFN- α и TNF- α ; 2. изучение хемокинов – MCP-1 и NAF; 3. GMP-40 (sP-селектин) и ELAM-1 (sE-селектин); 4. изучение интерлейкинов IL-1, IL-2 и IL-6; 5. Изучение нейрон-специфической энolahзы.

Результаты и обсуждения

Провоспалительные цитокины при сочетании ишемической болезни сердца и железодефицитной анемии в пожилом возрасте

Цитокин IFN- α . Уровень IFN- α в сыворотке крови в контрольной группе здоровых пожилых пациентов составил $130,2 \pm 56,8$ пг/мл. У больных с ишемической болезнью сердца этот показатель составил $299,2 \pm 20,1$ пг/мл и был достоверно выше, чем у здоровых пожилых людей ($p < 0,05$). У пациентов с железодефицитной анемией уровень этого цитокина в сыворотке крови был $285,1 \pm 21,0$ пг/мл и также был достоверно выше, чем у здоровых пожилых людей ($p < 0,05$). При этом достоверной разности этого показателя у пожилых больных с изолированной ишемической болезнью и железодефицитной анемией не было выявлено, $p > 0,05$. При сочетании ишемической болезни сердца и железодефицитной анемии уровень IFN- α был достоверно выше как по сравнению со здоровыми пожилыми людьми, так и по сравнению с пациентами с монопатологией ($p < 0,05$) и составил $395,2 \pm 39,7$ пг/мл. (рис. 1).

Цитокин TNF- α . Аналогичные закономерности выявлены в отношении сигнального провоспалительного цитокина TNF- α . Уровень TNF- α в сыворотке крови здоровых пожилых пациентов составил $79,4 \pm 3,4$ пг/мл. У больных с ишемической болезнью сердца этот показатель составил $91,0 \pm 1,3$ пг/мл и был достоверно выше, чем у здоровых пожилых людей ($p < 0,05$). У пациентов с железодефицитной анемией уровень этого цитокина в сыворотке крови был и $92,4 \pm 1,5$ пг/мл и также был достоверно выше, чем у практически здоровых пожилых людей ($p < 0,05$).



* $p < 0,05$ по сравнению с практически здоровыми пожилыми людьми

** $p < 0,05$ по сравнению с лицами с монопатологией

Рис. 1. Сравнительный анализ содержания цитокина $IFN-\alpha$ (пг/мл) у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца, железодефицитной анемией и их сочетанием

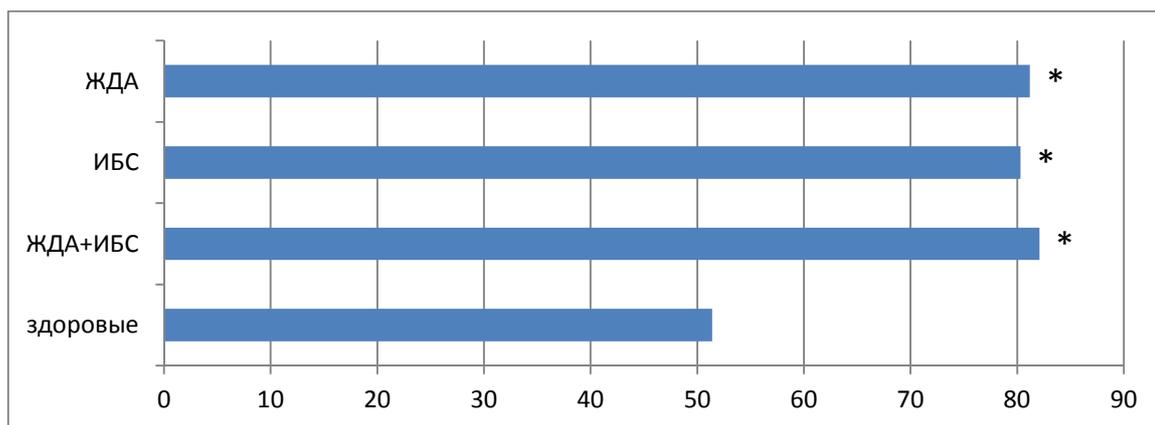
При этом достоверной разности этого показателя у пожилых больных с изолированной ишемической болезнью и железодефицитной анемией не было выявлено, $p > 0,05$. При сочетании ишемической болезни сердца и железодефицитной анемии уровень $TNF-\alpha$ был достоверно выше как по сравнению со здоровыми пожилыми людьми, так и по сравнению с пациентами с монопатологией ($p < 0,05$) и составил $110,9 \pm 2,7$ пг/мл.

Хемокины при сочетании ишемической болезни сердца и железодефицитной анемии в пожилом возрасте

Хемокин MCP-1. Уровень MCP-1 в контрольной группе практически здоровых пожилых людей составил $1,08 \pm 0,23$ нг/мл. При изолированном течении заболеваний имело место достоверно более высокое содержание MCP-1 по сравнению со здоровыми пожилыми людьми: в случае с ишемической болезнью сердца – $2,52 \pm 0,22$ нг/мл, при железодефицитной анемии – $2,49 \pm 0,19$ нг/мл, $p < 0,05$. При сочетании ИБС и железодефицитной анемии содержание сигнальной молекулы составило $3,92 \pm 0,37$ нг/мл, что достоверно выше по сравнению со значением показателя как у здоровых пожилых людей, так и у пациентов с монопатологией, $p < 0,05$. Хемокин NAF. У здоровых пожилых людей уровень хемокина NAF составлял $3,09 \pm 0,18$ нг/мл. При изолированной ишемической болезни сердца уровень показателя составил $7,91 \pm 0,62$ нг/мл, при изолированной железодефицитной анемии – $7,87 \pm 0,49$ нг/мл (достоверно выше по сравнению со здоровыми пожилыми людьми, $p < 0,05$). При сочетанной патологии у пожилых больных уровень NAF был $15,22 \pm 2,70$ нг/мл (достоверно выше по сравнению со здоровыми пожилыми людьми и с пациентами с монопатологией, $p < 0,05$).

Селектины при сочетании ишемической болезни сердца и железодефицитной анемии в пожилом возрасте

Селектин GMP-40 Содержание сигнальной молекулы в контрольной группе практически здоровых людей пожилого возраста составляло $51,4 \pm 4,0$ нг/мл. Он составлял при ИБС $80,3 \pm 3,8$ нг/мл, при железодефицитной анемии – $81,2 \pm 3,0$ нг/мл ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми пожилыми людьми). При сочетании изучаемых нозологических форм выявлено, что также имело место достоверное увеличение содержания сигнальной молекулы по сравнению со здоровыми пожилыми людьми ($p < 0,05$) и ее уровень составил $82,1 \pm 9,2$ нг/мл. При этом при изолированном течении заболеваний уровень содержания молекулы не отличался от такового при сочетанной патологии ($p > 0,05$) (рис. 2).



* $p < 0,05$ по сравнению с практически здоровыми пожилыми людьми

Рис. 2. Сравнительный анализ содержания селектина GMP-40 (нг/мл) у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца, железодефицитной анемией и их сочетанием

Селектин ELAM-1. Содержание сигнальной молекулы в контрольной группе практически здоровых людей составляло $512,6 \pm 41,3$ нг/мл. В отношении данного селектина получены данные, аналогичные результатам изучения динамики селектина GMP-40. Выявлено, что при сочетанной патологии уровень молекулы достоверно более высокий, чем в контрольной группе и составлял $837,5 \pm 39,2$ нг/мл, $p < 0,05$. Уровни селектина при изолированном течении заболевания не отличались от таковых при сочетанной патологии ($p > 0,05$): при ишемической болезни сердца содержание селектина GMP-40 в сыворотке крови составило $841,1 \pm 35,4$ нг/мл, при железодефицитной анемии – $838,3 \pm 35,9$ нг/мл. В то же время, они были достоверно выше, чем у здоровых пожилых людей ($p < 0,05$).

Интерлейкины при сочетании ишемической болезни сердца и железодефицитной анемии в пожилом возрасте IL-1

Содержание IL-1 у здоровых людей пожилого возраста составило $287,3 \pm 19,6$ пг/мл. Надо отметить, что при изолированном течении ишемической болезни сердца и железодефицитной анемии имело место достоверное увеличение содержания данной сигнальной молекулы в сыворотке крови: при ишемической болезни сердца содержание IL-1

в сыворотке крови составило $310,5 \pm 15,4$ пг/мл ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми пожилыми людьми), при железодефицитной анемии – $312,4 \pm 16,1$ пг/мл ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми пожилыми людьми). При сочетанном течении заболеваний уровень содержания молекулы был еще более высоким и составлял $347,1 \pm 18,5$ пг/мл ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми пожилыми людьми и $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с монопатологией).

Уровень IL-2 у здоровых людей пожилого возраста составил $120,6 \pm 3,4$ пг/мл. При изолированном течении ишемической болезни сердца и железодефицитной анемии имело место достоверное увеличение содержания IL-2 в сыворотке крови: при ишемической болезни сердца содержание IL-2 в сыворотке крови составил $132,7 \pm 3,9$ пг/мл ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми пожилыми людьми), при железодефицитной анемии – $134,1 \pm 3,2$ пг/мл ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми пожилыми людьми). При сочетанном течении заболеваний уровень содержания молекулы был еще более высоким и составил $153,8 \pm 4,1$ пг/мл ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми пожилыми людьми и $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с монопатологией).

Содержание сигнальной молекулы IL-6 у здоровых людей пожилого возраста составил $2,9 \pm 0,2$ пг/мл. При изолированном течении ишемической болезни сердца и железодефицитной анемии имело место достоверное увеличение содержания IL-6 в сыворотке крови: при ишемической болезни сердца – $3,5 \pm 0,1$ пг/мл ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми пожилыми людьми) и $3,4 \pm 0,1$ пг/мл ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми пожилыми людьми). При сочетанном течении этих заболеваний уровень содержания сигнальной молекулы был еще более высоким и составил $4,1 \pm 0,3$ пг/мл ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми пожилыми людьми и $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с монопатологией).

Нейрон-специфическая энлаза при сочетании ишемической болезни сердца и железодефицитной анемии в пожилом возрасте

Уровень NSE у здоровых людей пожилого возраста составил $67,4 \pm 2,2$ ЕД/мл. При изолированном течении ишемической болезни сердца имело место достоверное увеличение содержания NSE в сыворотке крови до $110,1 \pm 5,4$ ЕД/мл ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми пожилыми людьми). При железодефицитной анемии достоверного изменения уровня этой молекулы не наблюдалось – $69,8 \pm 4,1$ ЕД/мл ($p > 0,05$ по сравнению со здоровыми пожилыми людьми). При сочетанном течении заболеваний уровень содержания молекулы в сыворотке крови составил $113,7 \pm 6,4$ пг/мл. Этот уровень был достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми пожилыми людьми и с пациентами с железодефицитной анемией. В то же время он не отличался от уровня этой молекулы по сравнению с пациентами с ишемической болезнью сердца.

Заключение. В генезе формирования полиморбидности у пожилых больных имеет значение имеющийся как при ишемической болезни сердца, так и при железодефицитной анемии нейроиммуноэндокринный дисбаланс, характеризующийся достоверным увеличением в сыворотке крови провоспалительных цитокинов IFN- α и TNF- α , хемокинов MCP-1 и NAF, селектинов GMP-40 (sP-селектин) и ELAM-1 (sE-селектин), интерлейкинов IL-1, IL-2, IL-6, нейронспецифической энolahзы. При этом наибольшее значение в патогенезе сочетанной патологии имеют процессы, связанные с увеличением уровней указанных цитокинов, хемокинов и интерлейкинов.

Список литературы

1. Пальцев, М.А., Кветной, И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии: учебник для студентов мед. ВУЗов. – М.: Медицина, 2008. – 512 с
2. Процаев, К.И., Рапопорт, С.И., Жернакова, Н.И., Ильницкий, А.Н., Позднякова, Н.М., Перелыгин, К.В., Гурко, Г.И. Полиморбидность в пожилом возрасте. Часть 2. Проблема полиморбидности в контексте преждевременного старения // Владикавказский медико-биологический вестник. - 2011. - Т. 12, № 19. - С. 159 – 162.
3. Сытый, В. П. Сердечно-сосудистые заболевания у пожилых: моногр. – Минск : [б. и.], 2003. – 152 с.
4. Шляхто, Е. В., Ситникова, М. Ю. Современные методы оценки прогноза при сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. – 2009. – Т. 10, № 6. – С. 322-334.
5. Шмыкова, М. В. Возрастные особенности первичной инвалидности взрослого населения вследствие болезней системы кровообращения в Российской Федерации// Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2008. – № 4. – С. 23-24.
6. Яковлев, А. А., Рукавишникова, С. А., Трофимова, С. В. Опыт определения мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23, № 2. – С. 314-318.

Рецензенты:

Кветной И.М., д.м.н., профессор, руководитель отдела патоморфологии ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», г. Санкт Петербург;
Козлов К.Л., д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической геронтологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, г. Санкт Петербург.