

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ПОЛИМОРБИДНОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО КОНТИНУУМА

Мурсалов С. У.^{1,3}, Хаммад Е. В.², Седова Е. В.¹

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург (197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: b31@zdrav.spb.ru)

² Федеральное государственное автономное учреждение «Лечебно-реабилитационный центр» МЗ Российской Федерации (125367, г. Москва, Ивановское шоссе, д.3, e-mail: ehama@mail.ru)

³ Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», (125319, г. Москва, ул. 1-я Аэропортовская к.ОМ.1-4, e-mail: imcgerontologija@mail.ru)

Полиморбидность является характерной чертой течения заболеваний в пожилом возрасте. Наиболее частой полиморбидной патологией у людей пожилого возраста является кардиологическая. В последние годы особое внимание уделяется участию в патологических процессах нейроиммуноэндокринной системы. В связи имеет значение развитие таких методов исследования, как молекулярная иммуноцитохимия, которая позволяет выявить уровень молекулярных биомаркеров, что будет способствовать построению адекватной тактики ведения пожилых больных и в соответствии с современным уровнем знаний дополнить традиционные методы диагностики и оценки эффективности терапии. Цель работы – изучить биомаркеры полиморбидного континуума при нарастании тяжести соматических заболеваний на примере сердечно-сосудистой патологии. Всего в исследовании включено 258 пациентов. Всем пациентам определяли содержание TNF-а, IL-6, в сыворотке крови, а также содержание иммуноглобулинов (IgG и IgM) иммуноферментным методом. При ХСН наблюдается высокий уровень цитокинемии по показателю TNF-а как у людей среднего (40–49 лет), так и пожилого (60–74 года) возраста. При этом нарастание цитокинемии более выражено в пожилом возрасте: при I–II ФК – в 1,6 раза, при III ФК – в 1,3 раза, при IV ФК – в 1,3 раза. ХСН характеризуется нарушением иммунного статуса, что сопровождается увеличением содержания Ig M и Ig G. Выраженность указанных изменений определяется тяжестью заболевания и наличием сопутствующей патологии.

Ключевые слова: полиморбидность, молекулярная иммуноцитохимия, пожилой возраст.

NONSPECIFIC BIOMARKERS OF POLIMORBID CRDIOVASCULAR CONTINUUM

Mursalov S. U.¹, Chammed E. V.², Sedova E. V.³

¹ St. Petersburg institute of bioregulation and gerontology NWD RAMS, St. Petersburg (197110, St. Petersburg, Dinamo av., 3, b31@zdrav.spb.ru)

² Federal state independent institution “Medical Rehab Centre” of Ministry of Health of the Russian Federation (125367, Moscow, Ivankovskoye highway, 3, e-mail: ehama@mail.ru)

³ NO «Research medical centre “Gerontology” (125319 Moscow, 1st Airoportovskayast.k.OM.1-4 imcgerontologija@mail.ru)

Polimorbidity is a specific feature of diseases of the elderly. A cardio pathology is the most frequent among elderly patients. In recent years a lot of attention is focused on the role of a neuro-immune and endocrine system in pathological processes. In connection with this it becomes topical to develop such methods of medical research as molecular immune cytochemistry that can signify a level of molecular biomarkers. It will help to develop a certain way of treatment of elderly patients and to add in accordance with the modern level of knowledge to the traditional methods of diagnosis and assessment of effectiveness. The aim of our research is to study the biomarkers of polymorbidity continuum at worsening of somatic diseases on the example of a cardiovascular pathology. 258 patients have taken part in the research. We have measured the level of TNF-a, IL-6 in a blood serum, and the level of immunoproteins (IgG and IgM) by an immunoenzymic method. A high level of cytokinemia on a TNF-a marker is typical for a chronic heart failure both among the middle-aged (40–49 years old) and the elderly (60–74 years old). Besides, a rise in cytokinemia is more frequent among the elderly: at I-II functional class – in 1.6 times, at III functional class – in 1.3 times, at IV functional class – in 1.3 times. A chronic heart failure is characterized by an immune status disorder and a rise in the level of Ig M and Ig G. The expressiveness of the above mentioned disorders depends on the disease itself and on the accompanying pathologies.

Keywords: polimorbidity, molecular immune cytochemistry, the elderly.

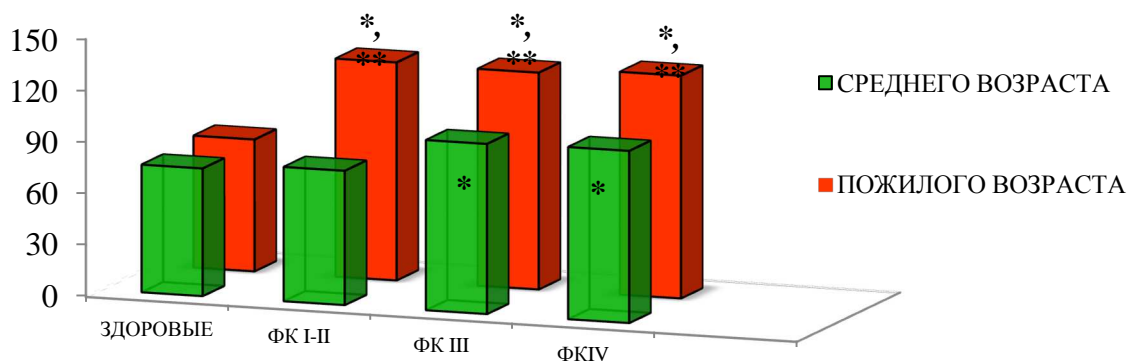
Характерной чертой течения заболеваний в пожилом возрасте является полиморбидность [4]. Наиболее частой встречающейся патологией у людей пожилого возраста является кардиологическая [5]. Большой интерес представляют патогенетические механизмы, задействованные в формировании полиморбидности при социально значимой возраст-ассоциированной патологии. В последние годы особое внимание уделяется участию в патологических процессах нейроиммуноэндокринной системы [3]. В этой связи возникает необходимость разработки новых, отвечающих современным потребностям методов диагностики, оценки прогноза, эффективности лечения и реабилитации [5]. К таким методам можно отнести молекулярную иммуноцитохимию, которая позволяет выявить уровень молекулярных биомаркеров, что будет способствовать построению адекватной тактики ведения пожилых больных и в соответствии с современным уровнем знаний дополнить традиционные методы диагностики и оценки эффективности терапии [1, 2].

Цель работы – изучить биомаркеры полиморбидного континуума при нарастании тяжести соматических заболеваний на примере сердечно-сосудистой патологии.

Материал и методы. Всего в исследование включено 258 пациентов. Все они были разделены на 2 группы. Первую группу (основную) составили люди пожилого возраста. В нее было включено 127 человек (мужчин – 78, женщин – 49) в возрасте от 60 до 74 лет; средний возраст обследуемых составил $64,8 \pm 2,9$ года. Вторую группу (контрольную) составили люди среднего возраста. В нее было включено 129 человек (мужчин – 74, женщин – 55) в возрасте от 40 до 49 лет; средний возраст обследуемых больных ХСН составил $45,2 \pm 2,8$ года. Всем пациентам определяли содержание TNF- α , IL-6, в сыворотке крови, а также содержание иммуноглобулинов (IgG и IgM) иммуноферментным методом с использованием тест-систем с учетом на фотометре «Multiskan Plus» при длине волны 450 нм.

Результаты и обсуждения

Анализ полученных данных показал, что уровень TNF- α в сыворотке крови у пациентов пожилого возраста, страдающих ХСН I-II ФК, был достоверно выше, чем у людей пожилого возраста без сердечно-сосудистой и другой соматической патологии, а также у пациентов среднего возраста с ХСН I-II ФК (рис. 1).



**p<0,05 по сравнению со здоровыми людьми*
***p<0,05 между пациентами различного возраста*

Рис. 1. Содержание TNF-а у пациентов пожилого и среднего возраста в сравнительном аспекте

У пациентов пожилого возраста с ХСН I-II ФК данный показатель был равен $126,8 \pm 2,8$, у людей пожилого возраста без сердечно-сосудистой и другой соматической патологии – $76,7 \pm 1,6$, у пациентов среднего возраста с ХСН I-II ФК – $78,3 \pm 1,4$ ($p < 0,05$). Достоверно отличался уровень TNF-а у пациентов и среднего, и пожилого возраста с ХСН III ФК ($99,1 \pm 1,9$ pg/ml и $126,1 \pm 3,2$ pg/ml соответственно, $p < 0,05$) по сравнению с показателями у практически здоровых людей среднего и пожилого возраста. При этом степень повышения TNF-а в сыворотке крови пациентов пожилого возраста была достоверно выше, чем у пациентов среднего возраста ($p < 0,05$). Следует отметить, что при увеличении тяжести ХСН до ФК IV у людей среднего возраста не происходило дальнейшего нарастания TNF-а. То есть у пациентов среднего возраста с ХСН III ФК данный показатель был равен $99,1 \pm 1,9$, с ХСН IV ФК – $100,3 \pm 2,4$ pg/ml ($p > 0,05$). Такая же закономерность прослеживалась и у пациентов пожилого возраста. У пожилых пациентов с ХСН III ФК данный показатель был равен $126,1 \pm 3,2$, с ХСН IV ФК – $129,6 \pm 4,0$ pg/ml, $p > 0,05$.

При сравнительной характеристике содержания интерлейкина-6 у пациентов пожилого и среднего возраста установлено, что в группе практически здоровых пациентов среднего возраста уровень IL-6 в сыворотке крови составил $2,4 \pm 0,1$ пг/мл. Достоверной разницы с группой практически здоровых пожилых пациентов зарегистрировано не было, у которых данный показатель был равен $2,7 \pm 0,2$ пг/мл, $p > 0,05$ (табл. 1).

Таблица 1

Содержание интерлейкина-6 у пациентов пожилого и среднего возраста в сравнительном аспекте (пг/мл)

Группа пациентов	Средние значения IL-6, пг/мл	
	Пациенты среднего возраста	Пациенты пожилого возраста
Здоровые	2,4±0,1	2,7±0,2
Пациенты с ХСН I-II ФК	2,8±0,2	3,6±0,2*,**
Пациенты с ХСН III ФК	3,6±0,4*	3,9±0,1*,**
Пациенты с ХСН IV ФК	4,1±0,1*	4,3±0,3*,**

*p<0,05 по сравнению со здоровыми людьми.

**p<0,05 между пациентами различного возраста.

Также достоверно не отличался уровень IL-6 в сыворотке крови у лиц среднего возраста без сердечно-сосудистой и другой соматической патологии и пациентов среднего возраста с ХСН I-II ФК и составлял – 2,4±0,1 пг/мл и 2,8±0,2 пг/мл соответственно (p>0,05). У пациентов пожилого возраста, страдающих ХСН I-II ФК, этот показатель был достоверно выше по сравнению с людьми пожилого возраста без сердечно-сосудистых заболеваний и другой соматической патологии и с больными среднего возраста с ХСН I-II ФК и составил 3,6±0,2 пг/мл, 2,7±0,2 пг/мл и 2,8±0,2 пг/мл соответственно (p<0,05). Достоверно уровень IL-6 отличался у лиц среднего и пожилого возраста без сердечно-сосудистой и другой соматической патологии у пациентов и с ХСН III ФК и составлял 3,6±0,4 пг/мл, (p<0,05) и 3,9±0,1 пг/мл, (p<0,05) соответственно. При этом степень повышения показателя у людей пожилого возраста была достоверно выше, чем у людей среднего возраста (p<0,05).

У людей среднего возраста дальнейшего нарастания IL-6 при увеличении тяжести хронической сердечной недостаточности до ФК IV не происходило. Так, уровень данного показателя у пациентов среднего возраста с ХСН IV ФК был равен 4,1±0,1 пг/мл, у людей среднего возраста без сердечно-сосудистой и другой соматической патологии – 2,4±0,1 пг/мл (p<0,05), а у пациентов среднего возраста с ХСН III ФК – 3,6±0,4 (p>0,05 по сравнению с пациентами, страдающими ХСН IV ФК). Такая же закономерность прослеживалась и у пожилых пациентов с ФК IV. Однако у них уровень IL-6 был достоверно выше, чем у таких же пациентов среднего возраста, и составил 4,3±0,3 пг/мл (p<0,05).

В нашем исследовании также была изучена роль гуморального иммунитета при прогрессировании ХСН. Определялось содержание иммуноглобулинов (IgG и IgM) в сыворотке крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью среднего и пожилого возраста (табл. 2).

Таблица 2

Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов пожилого возраста, страдающих ХСН

Группы обследованных	Показатель, г/л	
	Ig G	Ig M

Здоровые	11,3±0,31	1,27±0,04
Пациенты с ХСН I-II ФК	13,4±0,56*	1,41±0,03*
Пациенты с ХСН III ФК	15,1±0,82*,**	1,57±0,04*
Пациенты с ХСН IV ФК	17,5±0,49*,**	1,63±0,06*,**

*p<0,05 по сравнению со здоровыми людьми;

**p<0,05 по сравнению с ХСН I-II ФК.

Так, средний уровень содержания Ig G в сыворотке крови лиц пожилого возраста без сердечно-сосудистой и другой соматической патологии составил $11,3 \pm 0,31$ г/л, Ig M – $1,27 \pm 0,04$ г/л. У пожилых пациентов, страдающих ХСН I-II ФК уровень Ig G составил $13,4 \pm 0,56^*$ г/л, Ig M – $1,41 \pm 0,03$ г/л, что достоверно выше, чем у практически здоровых людей ($p < 0,05$). У пожилых пациентов, страдающих ХСН III ФК, средний уровень содержания Ig G составил $15,1 \pm 0,82$ г/л, Ig M – $1,57 \pm 0,04$ г/л, что достоверно выше по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$). У пожилых пациентов, страдающих ХСН IV ФК, средний уровень содержания Ig G составил $17,5 \pm 0,49$ г/л, Ig M – $1,63 \pm 0,06$ г/л, что достоверно выше, чем у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний и другой соматической патологии ($p < 0,05$) и у пациентов пожилого возраста, страдающими ХСН I-II ФК ($p < 0,05$).

У практически здоровых людей среднего возраста уровень содержания IgG в сыворотке крови составил $10,9 \pm 0,21$ г/л, IgM – $1,24 \pm 0,02$ г/л. У пациентов среднего возраста с ХСН I-II ФК уровень IgG составил $12,3 \pm 0,25$ г/л, Ig M - $1,31 \pm 0,01$ г/л, что достоверно выше, чем людей среднего возраста без сердечно-сосудистой и выраженной соматической патологии ($p < 0,05$). У пациентов среднего возраста, страдающих ХСН III ФК, уровень содержания Ig G составил $14,5 \pm 0,72$ г/л, уровень содержания Ig M – $1,52 \pm 0,03$ г/л, что достоверно выше по сравнению с здоровыми лицами среднего возраста ($p < 0,05$). У пациентов среднего возраста, страдающих ХСН IV ФК, уровень содержания Ig G составил $16,2 \pm 0,51$ г/л, а Ig M – $1,61 \pm 0,05$ г/л, что также достоверно выше по сравнению с у практически здоровыми людьми среднего возраста ($p < 0,05$) и с пациентами среднего возраста, страдающими ХСН I-II ФК, $p < 0,05$ (табл. 3).

Таблица 3

Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов среднего возраста, страдающих хронической сердечной недостаточностью

Группы обследованных	Показатель, г/л	
	Ig G	Ig M
Здоровые	$10,9 \pm 0,21$	$1,24 \pm 0,02$
Пациенты с ХСН I-II ФК	$12,3 \pm 0,25^*$	$1,31 \pm 0,01^*$
Пациенты с ХСН III ФК	$14,5 \pm 0,72^*,**$	$1,52 \pm 0,03^*$
Пациенты с ХСН IV ФК	$16,2 \pm 0,51^*,**$	$1,61 \pm 0,05^*,**$

*p<0,05 по сравнению со здоровыми людьми;

**p<0,05 по сравнению с пациентами с ХСН I-II ФК.

Интересным представлялось определение показателей гуморального иммунитета у больных с ХСН в зависимости от длительности течения заболевания, индекса массы тела и нарушением липидного обмена. Следует отметить, что у больных с ХСН, осложненной гиперлипидемией и ожирением, нами отмечен высокий уровень IgG и IgM в крови (IgG $16,8 \pm 0,48$ г/л; IgM $1,74 \pm 0,05$ г/л). При изучении динамики иммуноглобулинов у больных в зависимости от длительности ХСН отмечена тенденция к повышению содержания IgM и IgG с увеличением длительности болезни (табл. 4).

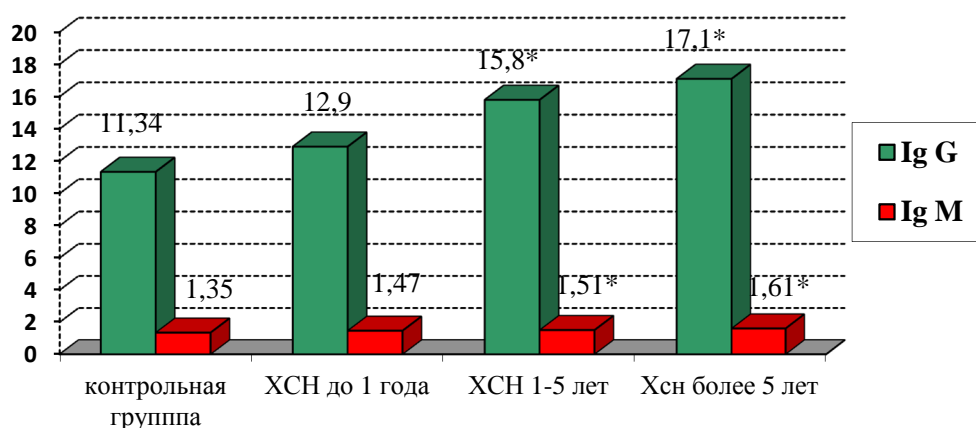
Таблица 4

Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов пожилого возраста, страдающих ХСН различной длительности

Группы обследованных	Показатель, г/л	
	Ig G	Ig M
Контрольная группа	11,4±0,2	1,35±0,03
Пациенты с ХСН длительностью до 1 года	12,9±0,1	1,47±0,02*
Пациенты с ХСН длительностью 1-5 лет	15,8±0,9	1,51±0,07*
Пациенты с ХСН длительностью более 5 лет	17,1±0,3	1,61±0,05*

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

В сыворотке крови пациентов пожилого возраста с ХСН длительностью до 1 года уровень Ig G составил $12,9 \pm 0,17$ г/л., уровень Ig M - $1,47 \pm 0,02$ г/л ($p < 0,05$), (рис. 2).



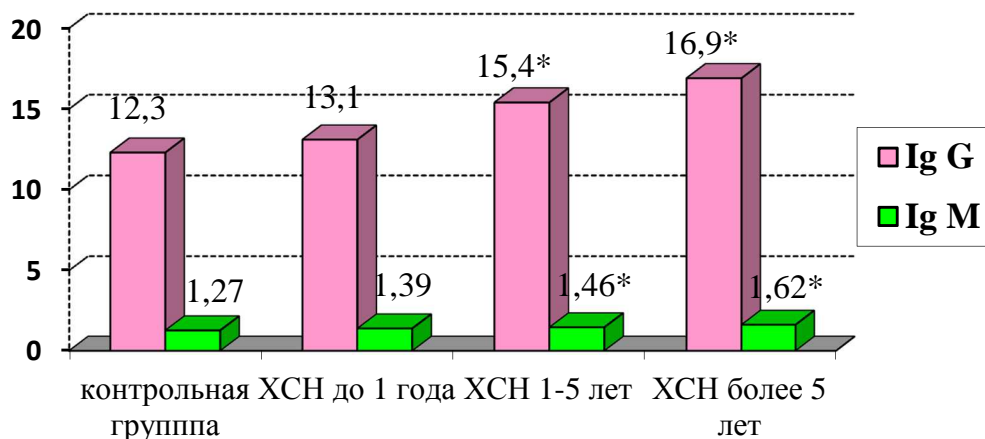
* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Рис. 2. Содержание иммуноглобулинов Ig M и Ig G в сыворотке крови пациентов пожилого возраста с ХСН

Среди пациентов пожилого возраста с ХСН длительностью 1–5 лет отмечено достоверное увеличение содержания уровня Ig G до $15,8 \pm 0,91$ г/л., уровня Ig M до $1,51 \pm 0,07$ г/л ($p < 0,05$). Наибольшие значения данных показателей отмечены в сыворотке

крови пациентов пожилого возраста с ХСН более 5 лет, так уровень Ig G составил $17,1 \pm 0,32$ г/л, уровень Ig M - $1,61 \pm 0,05$ г/л ($p < 0,05$).

В сыворотке крови пациентов среднего возраста, страдающих ХСН длительностью до 1 года, уровень Ig G составил $13,1 \pm 0,24$ г/л., уровень Ig M - $1,39 \pm 0,04$ г/л ($p < 0,05$), (рис. 3). В группе пациентов среднего возраста, страдающих ХСН длительностью 1–5 лет, отмечено достоверное увеличение содержания уровня Ig G до $15,4 \pm 0,57$ г/л., уровня Ig M до – $1,46 \pm 0,04$ г/л ($p < 0,05$).



** $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.*

Рис. 3. Содержание иммуноглобулинов IgM и IgG в сыворотке крови пациентов среднего возраста, страдающих ХСН

Наибольшие значения данных показателей отмечены в сыворотке крови пациентов среднего возраста, страдающих ХСН более 5 лет, так уровень Ig G составил $16,9 \pm 0,84$ г/л., уровень Ig M - $1,62 \pm 0,03$ г/л ($p < 0,05$). Статистически достоверное повышение значений данных иммуноглобулинов можно отметить у всех больных ХСН с длительностью заболевания более 5 лет. При этом возрастных отличий выявлено не было.

Заключение. При ХСН наблюдается высокий уровень цитокинемии по показателю TNF-а как у людей среднего (40–49 лет), так и пожилого (60–74 года) возраста. При этом нарастание цитокинемии более выражено в пожилом возрасте: при I–II ФК – в 1,6 раза, при III ФК – в 1,3 раза, при IV ФК – в 1,3 раза. ХСН характеризуется нарушением иммунного статуса, что сопровождается увеличением содержания Ig M и Ig G. Выраженность указанных изменений определяется тяжестью заболевания и наличием сопутствующей патологии.

Список литературы

1. Коновалов С. С., Ильницкий А. Н., Прощаев К. И. Профилактическая нейроиммуноэндокринология. – СПб. : Прайм-Еврознак, 2008. – 345 с.

2. Макконен К. Ф., Суязова С. Б., Осипова О. А. Содержание провоспалительных цитокинов и С -реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка сердца // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 7-1. – С. 123-127.
3. Пальцев М. А., Кветной И. М., Полякова В. О. Сигнальные молекулы: место и роль в персонифицированной диагностике, лечении и профилактике социально значимых заболеваний // *Молекулярная медицина*. – 2012. – № 5. – С. 3-8.
4. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Кривецкий В.В., Варавина Л.Ю., Колпина Л.В., Горелик С.Г., Фесенко В.В., Кривцунов А.Н. Особенности клинического осмотра пациента пожилого и старческого возраста // *Успехи геронтологии*. – 2013. – № 3. – С.472-475.
5. Рибера-Кассадо, Дж. М. Старение и сердечно-сосудистая система // *Клиническая геронтология*. – 2000. – Т. 6, № 11-12. – С. 28-36.

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.