

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПОЛИМОРБИДНОГО КОНТИНУУМА ПРИ НАРАСТАНИИ ТЯЖЕСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Болховитина О.А.¹, Хаммад Е.В.², Седова Е.В.³, Мурсалов С.У.³

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

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

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

С возрастом происходит «накопление» хронических заболеваний, отмечается множественность патологических процессов. Начало заболеваний, формирующих синдром полиморбидности, как правило, приходится на средний возраст. Пожилой и старческий возраст — это период клинических проявлений комплекса заболеваний. В этой связи возникает необходимость разработки новых, отвечающих современным потребностям методов диагностики, оценки прогноза, эффективности лечения и реабилитации. Целью работы было изучить биомаркеры полиморбидного континуума при нарастании тяжести соматических заболеваний на примере сердечно-сосудистой патологии. Производилось определение содержания ET-1, BNF и N-pro-ANF в сыворотке крови. Натрийуретические пептиды N-pro-ANF и BNF задействованы в процессах усугубления ХСН, причем степень напряженности нейроиммуноэндокринного статуса по этим показателям достоверно выше в пожилом возрасте. Как у людей среднего, так и пожилого возраста эндотелиальная дисфункция задействована в формировании, закреплении и усугублении ХСН. Однако ее взаимоотношения с развитием ХСН имеют возрастные отличия. Если в среднем возрасте процессы начала ХСН и эндотелиальная дисфункция практически совпадают по времени и взаимоотягощают друг друга в равной степени, то у пожилых людей имеются изначальные проблемы с состоянием эндотелия. Однако в итоге при тяжелых степенях ХСН эндотелиальная функция нарушена в равной степени у больных всех возрастов.

Ключевые слова: полиморбидность, биомаркеры, хроническая сердечная недостаточность

SPECIFIC MOLECULAR BIOMARKERS OF POLIMORBIDITY CONTINUUM AT WORSENING OF A CARDIOVASCULAR DISEASE

Bolchovitina O.A. ¹, Chammad E.V. ², Sedova E.V. ³, Mursalov S.U. ³

¹ NO «Research medical centre «Gerontology» (125319 Moscow, 1st Airoportovskaya st. к.ОМ.1-4), e-mail: imcgerontologija@mail.ru

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

Chronic diseases have a tendency to accumulate with age, as well as pathological processes. The diseases that form a polymorbidity syndrome as a rule start in the middle age. The old age is a period of the clinical manifestations of the whole range of diseases. In connection with this there is a necessity to create new, meeting modern requests methods of diagnosis, prognostication assessment, the effectiveness of treatment and rehabilitation. 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. We've measured the level of ET-1, BNF and N-pro-ANF in a blood serum. Natriuretic peptides N-pro-ANF and BNF take part in the processes of worsening of a heart failure. And besides, the degree of tension of a neuro-immune and endocrine status on these markers are certainly higher among the elderly. An endothelial dysfunction takes part in the formation, progressing and worsening of a heart failure both among the middle-aged and the elderly. However, the interdependence of a heart failure and an endothelial dysfunction varies with age. In the middle age the processes of the beginning of a heart failure almost coincide with an endothelial dysfunction in time and enhance one another. But the elderly initially have problems with the state of epithelium. However, in case of a severe degree of a heart failure there is an endothelial dysfunction among the patients of all ages.

Keywords: polymorbidity, biomarkers, a chronic heart failure

Проблема постарения населения актуальна для разных отраслей хозяйства и знаний. Согласно данным Комитета экспертов ВОЗ среди жителей планеты в 1950 г. люди старше 50 лет составили 214 млн человек, в 1975 г. — 350 млн человек, в 2000 г. — 590 млн, а к 2010 г. по прогнозам их будет 1 млрд 100 млн человек, что составит более 15% населения. Налицо быстро прогрессирующее постарение населения, причем возрастает удельный вес людей старше 75 лет [5]. С возрастом происходит «накопление» хронических заболеваний, отмечается множественность патологических процессов. В среднем у людей старше 60 лет устанавливается не менее 3–4 заболеваний. Каждые последующие 10 лет к ним прибавляется еще по 1–2 болезни. Начало заболеваний, формирующих синдром полиморбидности, как правило, приходится на средний возраст. Пожилой и старческий возраст — это период клинических проявлений комплекса заболеваний [2, 3, 4]. В этой связи возникает необходимость разработки новых, отвечающих современным потребностям методов диагностики, оценки прогноза, эффективности лечения и реабилитации [1].

Цель работы

Изучить биомаркеры полиморбидного континуума при нарастании тяжести соматических заболеваний на примере сердечно-сосудистой патологии.

Материал и методы

Всего в исследование включены 258 пациентов. Все они были разделены на 2 группы. Первую группу (основную) составили люди пожилого возраста. В нее были включены 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 были включены 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. Пациенты были разбиты на группы в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности (НУНА). Производилось определение содержания ET-1, BNP и N-pro-ANF в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием тест-систем с учетом на фотометре «Multiskan Plus» при длине волны 450 нм.

Результаты и обсуждения

Средний уровень содержания эндотелина-1 (ET-1) в сыворотке крови пациентов пожилого возраста с отсутствием сердечно-сосудистой и выраженной соматической патологии составил $10,2 \pm 0,4$ pg/ml ($p < 0,05$). У пациентов, страдающих ХСН I-II ФК, – $17,8 \pm 2,9$ pg/ml ($p < 0,05$). У пациентов, страдающих ХСН III и IV ФК, средний уровень содержания ET-1 составил $21,0 \pm 0,3$ и $21,2 \pm 2,0$ pg/ml ($p < 0,05$) соответственно (табл. 1).

Средний уровень содержания ET-1 в сыворотке крови пациентов среднего возраста с отсутствием сердечно-сосудистой и выраженной соматической патологии составил $7,2 \pm 0,2$

pg/ml; у пациентов, страдающих ХСН I-II ФК, – $12,2 \pm 1,0$ pg/ml ($p < 0,05$). У пациентов, страдающих ХСН III и IV ФК, средний уровень содержания ET-1 составил $19,6 \pm 2,1$ и $20,5 \pm 0,8$ pg/ml соответственно ($p < 0,05$) (табл. 1).

Анализ данных о содержании ET-1 в сыворотке крови пациентов пожилого и среднего возраста показал следующее. В группе здоровых пациентов среднего возраста уровень ET-1 в сыворотке крови составил $7,2 \pm 0,2$ pg/ml. А вот у пожилых пациентов даже без значимой соматической патологии этот уровень был достоверно выше и составил $10,2 \pm 0,4$ pg/ml ($p < 0,05$) (табл. 2).

У пациентов среднего возраста, страдающих ХСН I-II ФК, уровень ET-1 в сыворотке крови достоверно повышался по сравнению со здоровыми людьми – $12,2 \pm 1,0$ pg/ml ($p < 0,05$), и далее с нарастанием тяжести ХСН также прогрессивно увеличивался: при ФК III – $19,6 \pm 2,1$ pg/ml, ($p < 0,05$), а вот при ХСН IV ФК дальнейшего увеличения этого показателя не наблюдалось – $20,5 \pm 0,8$ pg/ml ($p < 0,05$).

Таблица 1

Сравнительная характеристика содержания ET-1 (pg/ml) у пациентов пожилого и среднего возраста

Группа пациентов	Средние значения ET-1 (pg/ml)			
	Здоровые	ХСН I-II ФК	ХСН III ФК	ХСН IV ФК
Среднего возраста	$7,2 \pm 0,2$	$12,2 \pm 1,0^*$	$19,6 \pm 2,1^*, \#$	$20,5 \pm 0,8^*$
Пожилые	$10,2 \pm 0,4^{**}$	$17,8 \pm 2,9^*, **$	$21,0 \pm 0,3^*$	$21,2 \pm 2,0^*$

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

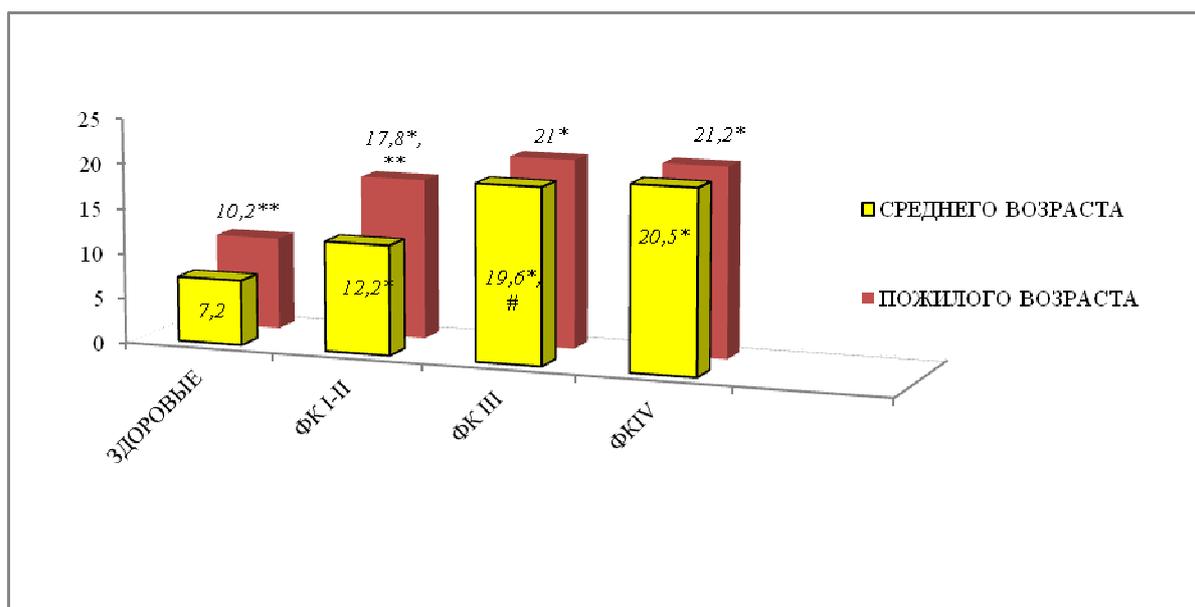
** $p < 0,05$ между пациентами различного возраста

$p < 0,05$ по сравнению с предыдущим ФК

У пациентов пожилого возраста, страдающих ХСН I-II ФК, уровень ET в сыворотке крови достоверно повышался по сравнению со здоровыми людьми – $17,8 \pm 2,9$ pg/ml ($p < 0,05$), с нарастанием тяжести ХСН до III ФК не наблюдалось достоверного увеличения данного показателя – $21,0 \pm 0,3$ pg/ml ($p > 0,05$), а при ХСН IV ФК уровень ET в сыворотке крови достоверно повышался по сравнению со здоровыми людьми – до $21,2 \pm 2,0$ pg/ml ($p < 0,05$). При этом, если у пожилых пациентов с ХСН ФК I-II уровень ET был достоверно выше, чем в среднем возрасте ($p < 0,05$), то при ФК III и IV уровни были одинаково высокими и не различались между собой ($p > 0,05$).

Установлено, что функциональное состояние эндотелия сосудов и факторы, продуцируемые эндотелием (в данном случае эндотелин-1), оказывают большое влияние на процессы формирования и развития ХСН. При этом у людей пожилого возраста имеется изначальная «скомпрометированность» нейроиммуноэндокринных взаимоотношений. Так, при

уровне ET-1 у людей среднего возраста без ХСН в пределах 7,2 pg/ml его уровень у пожилых больных без ХСН достоверно выше и находится в пределах 10,2 pg/ml (рис. 1).



* $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми
 ** $p < 0,05$ между пациентами различного возраста
 # $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим ФК

Рис. 1. Сравнительная характеристика содержания ET-1 (pg/ml) у пациентов пожилого и среднего возраста

Также в нашем исследовании наблюдается значительное увеличение содержания ET-1 в крови и у пациентов среднего возраста, даже при начальных проявлениях ХСН: при ФК I-II $12,2 \pm 1,0^*$ pg/ml в сравнении с группой здоровых пациентов $7,2 \pm 0,2$ pg/ml ($p < 0,05$). При этом у пациентов пожилого возраста отмечается достоверно более высокий уровень содержания ET-1 в крови при начальных проявлениях заболевания: при ФК I-II $17,8 \pm 2,9^*$ pg/ml в сравнении с группой здоровых пациентов $10,2 \pm 0,4$ pg/ml ($p < 0,05$). Однако в итоге при тяжелых степенях ХСН эндотелиальная функция нарушена в равной степени у больных как пожилого ($21,2 \pm 2,0$ pg/ml), так и среднего возраста ($20,5 \pm 0,8$ pg/ml).

Анализ данных о содержании N-pro-ANF в сыворотке крови пациентов пожилого и среднего возраста показал следующее (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика содержания N-pro-ANF у пациентов пожилого и среднего возраста

Группа пациентов	Средние значения N-pro-ANF (pmol/ l)			
	Здоровые	ХСН I-II	ХСН III	ХСН IV
Среднего возраста	$146,7 \pm 2,8$	$190,1 \pm 8,6^*$	$249,8 \pm 6,0^*, \#$	$420,6 \pm 3,8^*, \#$
Пожилые	$145,0 \pm 3,4$	$221,3 \pm 9,2^*$	$301,2 \pm 5,7^*, **, \#$	$461,9 \pm 7,8^*, **, \#$

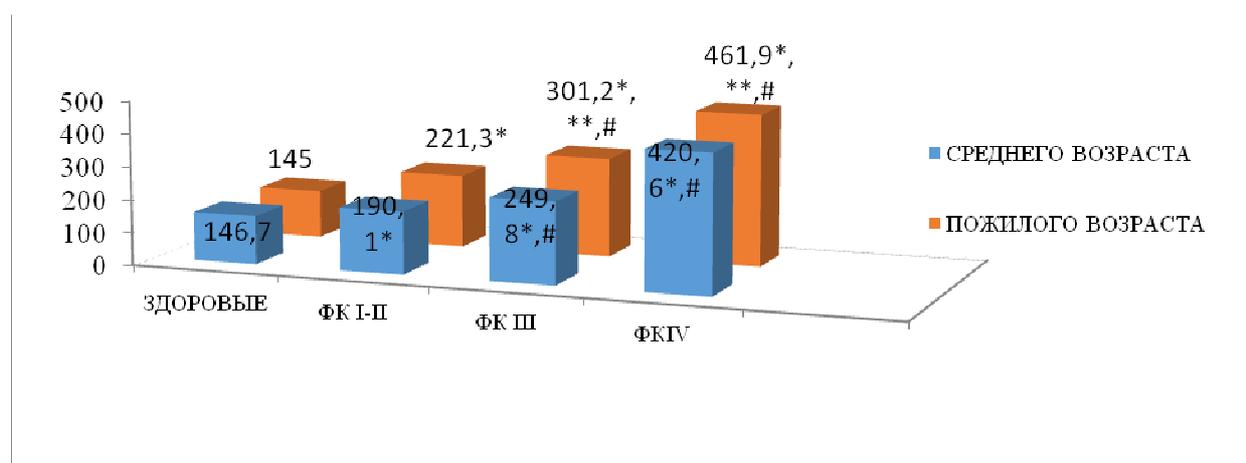
* $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми

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

$p < 0,05$ по сравнению с предыдущим ФК

В группе здоровых пациентов среднего возраста уровень N-pro-ANF в сыворотке крови составил $146,7 \pm 2,8$ pmol/l. Такие же значения были зарегистрированы и у пожилых пациентов без значимой соматической патологии – $145,0 \pm 3,4$ pmol/l ($p > 0,05$). У пациентов, страдающих ХСН I-II ФК, уровень N-pro-ANF в сыворотке крови достоверно повышался ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми людьми — $190,1 \pm 8,6$ pmol/l у лиц среднего возраста и $221,3 \pm 9,2$ pmol/l у пожилых пациентов. Возрастных отличий у пациентов I-II ФК выявлено не было ($p > 0,05$).

При нарастании тяжести ХСН закономерно повышался уровень N-pro-ANF и у пациентов среднего возраста, страдающих ХСН ФК III, – $249,8 \pm 6,0$ pmol/l ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми и с пациентами с ФК I-II), и у пациентов пожилого возраста – $301,2 \pm 5,7$ pmol/l ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми и с пациентами с ФК I-II). Причем у пожилых больных уровень этой сигнальной молекулы был достоверно выше, чем у пациентов среднего возраста ($p < 0,05$) (рис. 2).



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

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

$p < 0,05$ по сравнению с предыдущим ФК

Рис. 2. Сравнительная характеристика содержания N-pro-ANF у пациентов пожилого и среднего возраста

Уровень N-pro-ANF повышался еще больше и у пациентов среднего возраста, страдающих ХСН ФК IV, – $420,6 \pm 3,8$ pmol/l ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми и с пациентами с ФК III), и у пациентов пожилого возраста – $461,9 \pm 7,8$ pmol/l ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми и с пациентами с ФК III). Причем у пожилых больных уровень этой сигнальной молекулы был достоверно выше, чем у пациентов среднего возраста ($p < 0,05$).

Анализ данных о содержании BNF в сыворотке крови пациентов пожилого и среднего возраста показал следующее (табл. 3). В группе здоровых пациентов среднего возраста уровень BNF в сыворотке крови составил $54,9 \pm 4,0$ pmol/l. Такие же значения были зарегистрированы и у пожилых пациентов без значимой соматической патологии – $38,6 \pm 9,8$ pmol/l ($p > 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика содержания BNF (pmol/l) у пациентов пожилого и среднего возраста

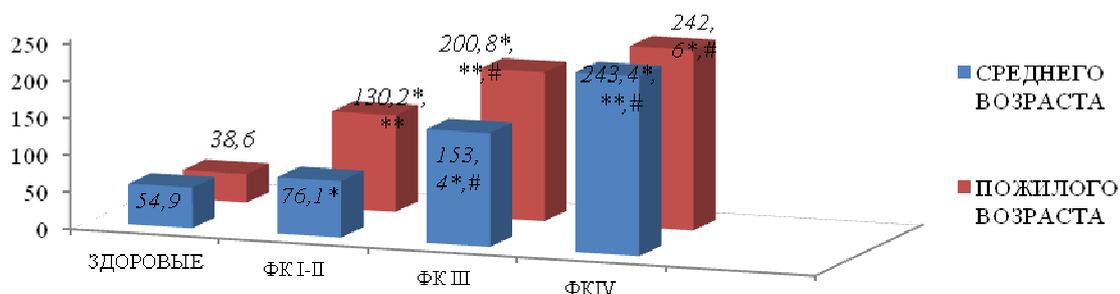
Группа пациентов	Средние значения BNF (pmol/l)			
	Здоровые	ХСН I-II ФК	ХСН III ФК	ХСН IV ФК
Среднего возраста	$54,9 \pm 4,0$	$76,1 \pm 3,8^*$	$153,4 \pm 8,1^*, \#$	$243,4 \pm 7,0^*, \#$
Пожилые	$38,6 \pm 9,8$	$130,2 \pm 5,6^{*, **}$	$200,8 \pm 6,2^{*, **, \#}$	$242,6 \pm 5,1^{*, **, \#}$

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

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

$p < 0,05$ по сравнению с предыдущим ФК

У пациентов, страдающих ХСН I-II ФК, уровень BNF в сыворотке крови достоверно повышался ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми людьми — до $76,1 \pm 3,8$ pmol/l у лиц среднего возраста и до $130,2 \pm 5,6$ pmol/l у пожилых пациентов. При этом у пожилых людей уровень BNF был достоверно выше, чем у пациентов среднего возраста ($p < 0,05$). При нарастании тяжести ХСН закономерно повышался уровень BNF и у пациентов среднего возраста, страдающих ХСН III ФК, – $153,4 \pm 8,1$ pmol/l ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми и с пациентами с ФК I-II), и у пациентов пожилого возраста – $200,8 \pm 6,2$ pmol/l ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми и с пациентами с ФК I-II). У пожилых больных уровень этой сигнальной молекулы также был достоверно выше, чем у пациентов среднего возраста ($p < 0,05$) (рис. 3).



** $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми*
*** $p < 0,05$ между пациентами различного возраста*
$p < 0,05$ по сравнению с предыдущим ФК

Рис. 3. Сравнительная характеристика содержания BNF у пациентов пожилого и среднего возраста

При нарастании тяжести ХСН еще больше повышался уровень BNF – и у пациентов среднего возраста, страдающих ХСН ФК IV, – $243,4 \pm 7,0$ pmol/l ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми и с пациентами с ФК III), и у пациентов пожилого возраста – $242,6 \pm 5,1$ pmol/l ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми и с пациентами с ФК III).

Профиль нейрогормональной активности при нарастании ХСН характеризовался повышением концентраций натрийуретических пептидов в плазме периферической крови. Так, у пациентов, страдающих ХСН I-II ФК, уровень N-pro-ANF в сыворотке крови достоверно повышался по сравнению со здоровыми людьми, как у лиц среднего возраста, так и у пожилых пациентов. Необходимо отметить, что возрастных отличий у пациентов, страдающих ХСН I-II ФК, выявлено не было. Учитывая известные эффекты системы ПНФ, можно предположить ключевое значение этих пептидов в сохранении компенсированного состояния больных с начальными признаками ХСН. При нарастании ХСН до III и IV ФК закономерно повышался уровень N-pro-ANF и у пациентов среднего возраста, страдающих ХСН, – $249,8 \pm 6,0$ и $420,6 \pm 3,8$ pmol/l, а также и у пациентов пожилого возраста – $301,2 \pm 5,7$ и $461,9 \pm 7,8$ pmol/l ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми и с пациентами с предыдущим ФК). Причем у пожилых больных уровень этой сигнальной молекулы был достоверно выше, чем у пациентов среднего возраста ($p < 0,05$).

В настоящем исследовании показана связь между повышением концентраций BNF и тяжестью клинического состояния пациентов — их функциональным классом ХСН. Уровень содержания BNF нарастал соответственно увеличению ФК ХСН. При этом у пожилых людей уровень BNF был достоверно выше, чем у пациентов среднего возраста, уже при первых проявлениях ХСН. Так, у пациентов, страдающих ХСН I-II ФК, уровень BNF в сыворотке крови достоверно повышался — до $76,1 \pm 3,8$ pmol/l в среднем возрасте и до $130,2 \pm 5,6$ pmol/l у пожилых пациентов ($p < 0,05$). Аналогичные изменения отмечены и при нарастании тяжести ХСН до III ФК. А вот при нарастании тяжести ХСН до IV ФК уровень BNF еще больше повышался и у пациентов среднего возраста (до $243,4 \pm 7,0$ pmol/l), и у пациентов пожилого возраста (до $242,6 \pm 5,1$ pmol/l) ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми людьми и с пациентами с ФК III). Однако возрастных отличий выявлено не было.

Заключение

Натрийуретические пептиды N-pro-ANF и BNF задействованы в процессах усугубления ХСН, причем степень напряженности нейроиммуноэндокринного статуса по

этим показателям достоверно выше в пожилом возрасте. Как у людей среднего, так и пожилого возраста эндотелиальная дисфункция задействована в формировании, закреплении и усугублении ХСН. Однако ее взаимоотношения с развитием ХСН имеют возрастные отличия. Если в среднем возрасте процессы начала ХСН и эндотелиальная дисфункция практически совпадают по времени и взаимоотягощают друг друга в равной степени, то у пожилых людей имеются изначальные проблемы с состоянием эндотелия. Однако в итоге при тяжелых степенях ХСН эндотелиальная функция нарушена в равной степени у больных всех возрастов.

Список литературы

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 135–138.
2. Лазебник Л.Б. Полиморбидность у пожилых // Сердце. – 2007. – № 7. – С. 25–27.
3. Коновалов С.С., Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Профилактическая нейроиммуноэндокринология. – СПб.: Прайм-Еврознак, 2008. – 345 с.
4. Прощаев К.И., Рапопорт С.И., Жернакова Н.И., Ильницкий А.Н., Позднякова Н.М., Перельгин К.В., Гурко Г.И. Полиморбидность в пожилом возрасте. Ч. 2. Проблема полиморбидности в контексте преждевременного старения // Владикавказский медико-биологический вестник. — 2011. — Т. 12, № 19. — С. 159–162.
5. Сафарова Г.Л. Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22, № 1. – С. 49–59.

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.