

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, КОТОРЫМ ПОКАЗАНО ПЛАНОВОЕ АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

¹Хмельницкий А.В., ²Белоусова О.Н., ¹Седова Е.В.

¹АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, e-mail: ibg@gerontology.ru;

²ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: o_n_belousova@mail.ru

В статье изложены особенности нейроиммуноэндокринного статуса у пациентов пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца, которым показано проведение планового аортокоронарного шунтирования. Рассмотрены вопросы изменения прооксидантных и нейроиммуновоспалительных процессов у пациентов с синдромом старческой астении. Освещены основные особенности цитокинеми при развитии ишемической болезни сердца. Установлено, что нарушение баланса цитокинов, таких как интерлейкины ИЛ-6 и ИЛ-10, играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Определена роль маркера старения p16 INK4a, 1-25-дигидроксивитамина D, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли в выявлении неблагоприятных рисков у пациентов старших возрастных групп с ишемической болезнью сердца, которым показано плановое проведение аортокоронарного шунтирования. Также затронут вопрос об эффекте статинотерапии на воспалительный статус перед проведением оперативного вмешательства аортокоронарного шунтирования.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, нейроиммуноэндокринный статус, нейроиммуноэндокринная система, интерлейкины, пожилой и старческий возрасты.

THE FEATURES OF NEUROIMMUNE AND ENDOCRINE STATUS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE IN OLDER AGE GROUPS, WHICH SHOWS THE SCHEDULED CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

¹Khmel'nitsky A.V., ²Belousova O.N., ¹Sedova E.V.

¹Autonomous non-profit scientific organization of higher education research centre "Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and gerontology", Saint-Petersburg, e-mail: info@gerontology.ru;

²Belgorod National Research University, Belgorod, e-mail: o_n_belousova@mail.ru

The article describes the features of neuroimmune and endocrine status of the patients of elderly and senile age with ischemic heart disease, which is a routine of planned coronary artery bypass grafting. This article describes the questions of changes of prooxidant and neuroimmunomodulatory processes in patients with the frailty syndrome. We describe the questions of cytokinemia in the development of ischemic heart disease. It is established that the violation of the balance of cytokines, such as interleukins IL-6 and IL-10 plays an important role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. The role of marker of senescence P16 INK4a, 1-25-Dihydroxyvitamin D, C-reactive protein, tumor necrosis factor in the identification of adverse risk patients in older age groups with ischemic heart disease, which is a routine coronary artery bypass grafting. Also we discussed about the effect of statin-therapy on inflammatory status before surgery coronary artery bypass grafting.

Keywords: coronary artery bypass grafting, neuroimmune and endocrine status, neuroimmunoendocrine system, interleukins, elderly and senile age.

Актуальность проблемы. По прогнозу экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2020 году ишемическая болезнь сердца выйдет на первое место среди всех причин инвалидизации и смертности в мире [5; 11]. Существующие прогностические шкалы и модели по большей части обеспечивают высокое качество прогнозирования неблагоприятного течения ишемической болезни сердца, однако в настоящее время продолжается поиск новых диагностических и прогностических биомаркеров, применяемых

для стратификации сердечно-сосудистого риска и оценки состояния больного. К таким биомаркерам относятся клетки нейроиммуноэндокринной системы организма [6-8; 10; 11].

Увеличение средней продолжительности жизни в развитых странах приводит к возрастанию в общей популяции количества пожилых больных с ишемической болезнью сердца. Как следствие, увеличивается доля пациентов старших возрастных групп, подвергающихся коронарному шунтированию [5; 10]. Известно, что процесс старения сопряжен с провоспалительной цитокинемией, оксидативным стрессом, при старении также происходит снижение интенсивности метаболических процессов и физической активности [3; 4]. Формирование процессов старения происходит при активном участии оксидантных и провоспалительных процессов, интенсивность которых увеличивается по мере формирования синдрома старческой астении, характерного для пациентов старших возрастных групп и повышающего риски развития сердечно-сосудистых осложнений после проведения инвазивной реваскуляризации и аортокоронарного шунтирования [1; 5; 9].

Несмотря на то что операции реваскуляризации миокарда, прежде всего коронарное шунтирование, в последние десятилетия стали рутинным методом лечения ИБС, позволяющим значимо снизить смертность и улучшить качество жизни больных старших возрастных групп, однако социально-экономическая эффективность операций аортокоронарного шунтирования остается низкой, так как не приводит к уменьшению числа инвалидов. Современная кардиология располагает обширным арсеналом вмешательств, которые с позиций доказательной медицины демонстрируют свою эффективность при ишемической болезни сердца. Эффективные алгоритмы тактики диагностики и лечения изложены в соответствующих клинических рекомендациях, выпускаемых и регулярно обновляемых международными и национальными профессиональными сообществами. Однако современное научно-исследовательское общество всё же находится в поиске новых биомаркеров для более точной стратификации риска у больных пожилого и старческого возраста [5; 7; 8].

В связи с вышеперечисленным актуальным представляется выявление особенностей нейроиммуноэндокринного статуса, как биомаркеров для стратификации сердечно-сосудистого риска, у пациентов с ИБС пожилого и старческого возраста, которым показано проведение планового АКШ.

Цель исследования. Изучить современное состояние проблемы (на основе литературных данных) особенностей нейроиммуноэндокринного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста, которым показано проведение планового аортокоронарного шунтирования.

Материал и методы. Изучены литературные данные по поисковым словам: аортокоронарное шунтирование, нейроиммуноэндокринный статус, нейроиммуноэндокринная система, интерлейкины, пожилой и старческий возраст за 2011 – 2017 год в компьютерных базах данных PubMed, Ceeol, JSTOR, Web of Science, Medical-Science, Scopus, Elibrary.

Результаты и обсуждение

Изменения нейроиммуноэндокринного статуса у пациентов старших возрастных групп при ишемической болезни сердца

Важным представляется изучение феномена старческой астении (frailty) для отражения истинного биологического возраста и состояния пациентов пожилого и старческого возраста. Старческая астения - состояние повышенной уязвимости к стрессовым воздействиям, возникающее в результате снижения физиологических резервов, расстройств систем регуляции [1; 2]. Синдром старческой астении - явление весьма частое у пациентов кардиологических отделений, что усугубляет течение основных заболеваний. Развитие у пациентов старшей возрастной группы синдрома старческой астении влияет на оксидантный и нейроиммуноэндокринный статус [2; 9]. По данным «Белорусского республиканского геронтологического общественного объединения» было определено, что нейроиммуноэндокринный провоспалительный статус претерпевает изменения у пациентов пожилого и старческого возраста при присоединении синдрома старческой астении. Развитие возраст-специфичной астенизации было достоверно ассоциировано с повышенным содержанием цитокинов IL-1, IL-2, IL-6, а также TNF- α . Соответственно, формирование синдрома старческой астении связано с усилением прооксидантных и нейроиммуновоспалительных процессов, их интенсивность возрастает при переходе от старения с устойчивым здоровьем, то есть удовлетворительным гериатрическим статусом, к синдрому старческой преастении и достигает максимума при синдроме старческой астении [2-4].

Что касается изменений нейроиммуноэндокринного провоспалительного и оксидативного статуса при развитии ишемической болезни сердца, то по этому вопросу ведется много исследований. Растворимые внутриклеточные адгезивные молекулы (sICAM-1) и интерлейкин-6 требуют детального изучения для выяснения патогенеза ишемической болезни сердца. Повышенные уровни натрийуретического пептида и интерлейкина-6 являются маркерами коротко- и долгосрочного прогноза смерти [7; 8; 12; 13]. В настоящее время также имеются достоверные данные, что изменение нейроиммуноэндокринного статуса при ишемической болезни сердца, а именно более высокое содержание IL-6, IL-10 и других маркеров, имеет место быть. Установлено, что нарушение баланса цитокинов, в

основном про- и противовоспалительного ряда, таких как интерлейкины IL-6 и IL-10, играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и в процессах дестабилизации атеросклеротической бляшки [8; 12; 16; 18]. Результаты исследований указывают на гиперэкспрессию их при такой форме ишемической болезни сердца, как острый коронарный синдром. Уровень IL-6 и IL-10 в крови может быть использован в качестве дополнительных диагностических критериев для оценки выраженности системной воспалительной реакции при ишемической болезни сердца [11; 21; 24]. Особая роль отводится нехватке гормона мелатонина. Мелатонин способен как угнетать, так и стимулировать иммунную систему. В ряде клинических исследований получен стимулирующий эффект мелатонина на секрецию IL-1, IL-2 и IL-6. Взаимосвязь продукции мелатонина с другими цитокинами не изучалась и требует проведения дальнейших исследований [3; 4; 6; 8].

Нейроиммуноэндокринный и воспалительный статус у больных с ИБС, которым показано проведение планового АКШ

Изучению нейроиммуноэндокринного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца, которым показано плановое аортокоронарное шунтирование, посвящено много исследований, которые ведутся до сих пор. В рамках этой статьи мы осветим наиболее значимые из последних, чтобы составить полноценную картину современного состояния этой проблемы.

В 2015 году в США было проведено исследование по оценке роли маркера старения p16 INK4a в прогнозировании продолжительности пребывания в стационаре после операции аортокоронарного шунтирования у пожилых людей. Средний возраст обследуемых пациентов составил 63,5 года. Путем регрессионного анализа была оценена связь этого маркера старения с длительностью пребывания в стационаре, наличием синдрома старческой астении, церебральной оксигенацией, взаимосвязь с повышением интерлейкина-6 в сыворотке крови. Было выявлено, что маркер старения p16 INK4a значительно связан с хронологическим возрастом (увеличение на 0,06 за каждый год увеличения возраста) и уровнем интерлейкина-6 (увеличение на 0,09 для каждого ПГ/мл). Не было никаких существенных взаимосвязей с синдромом старческой астении, церебральной оксигенацией и продолжительностью пребывания в стационаре. Таким образом, оценка уровня p16 в тромбоцитах не может быть предиктором периоперационных исходов и должна включать исследование дополнительных маркеров иммунной системы старения, что требует дальнейшего изучения [19; 25].

В Германии ведутся работы по оценке 1,25-дигидроксивитамина D и других биохимических параметров минерального обмена (кальция, фосфора, 25-гидроксивитамина

D и паратиреоидного гормона), различных воспалительных маркеров (С-реактивного белка, интерлейкинов-6 и 8), а также различных иммунологических показателей (CD4 и CD8 клеток, моноцитов и HLA-DR) для определения рисков. В рамках этих исследований уже имеются первые результаты, а именно недостаток витамина D и других биохимических маркеров значительно ниже у пожилых пациентов, нежели у пациентов среднего возраста, также более выражен воспалительный статус у пациентов старших возрастных групп. Было установлено, что низкий уровень 1,25-дигидроксивитамина D связан с воспалительными процессами и возрастными различиями [17].

В Китае изучается эффект влияния статиноотерапии (улинастатина) на послеоперационный воспалительный статус (концентрация ФНО-Альфа, IL-6, IL-10), где было доказано, что послеоперационные осложнения, такие как воспаление легких, почек и нарушения в центральной нервной системе, в группе принимающих статиноотерапию возникали значительно реже, чем в группе не принимающих статиноотерапию. Также было показано, что статиноотерапия снижает системную воспалительную реакцию и концентрацию маркеров повреждения миокарда. Что вызывает вопросы, учитывая принципы гериатрических подходов в отношении статинов [22; 31].

В современных зарубежных исследованиях также проводится анализ генетической информации. Выявлено, что наличие липопроотеиновой липазы S447X со стоп-кодоном интерлейкина-8 может влиять на цитокинемию и степень нарушения функции органов и развития осложнений после перенесенного аортокоронарного шунтирования. Доказано, что ген липопротеин липаза полиморфизм S447X - протектор от развития атеросклероза. Пациенты с IL-6-174GG и IL-8-251AA генотипами имеют высшую концентрацию послеоперационных циркулирующих IL-6 и IL-8 [14].

Особая роль отводится и влиянию микроэлементов. Оказывается, такие олигоэлементы, как цинк (Zn), селен (SE) и медь (Cu), имеют значительное влияние на функции иммунной системы. Различные иммунологические и воспалительные изменения, как известно, происходят у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. Интерлейкины 6 и 8, а также альбумин сыворотки крови, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа и креатинфосфокиназа – MB-фракция также были проанализированы. Взаимосвязь этих элементов в сыворотке крови после аортокоронарного шунтирования находится на стадии изучения [15; 27; 29].

Много данных имеется, что семь факторов, таких как возраст более 70 лет, мужской пол, сахарный диабет, предыдущие инфаркты миокарда, депрессия сегмента ST на электрокардиограмме, увеличение концентрации тропонинов и маркеров воспаления (интерлейкина-6 и С-реактивного белка), являются независимыми показателями для

развития неблагоприятных исходов после проведения аортокоронарного шунтирования. Содержание в сыворотке крови высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли – альфа является предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с ишемической болезнью сердца после проведенного аортокоронарного шунтирования [20; 23; 26].

Известно, что С-реактивный белок и системная воспалительная реакция вызывают снижение когнитивных способностей. В 2016 году в США была установлена связь между развитием этих реакций после аортокоронарного шунтирования и повреждением аксонов центральной нервной системы, которое выявлялось по увеличению белка тау-протеина в сыворотке крови. Таким образом, в связи с развитием системной воспалительной реакции во время аортокоронарного шунтирования могут развиваться когнитивные расстройства, связанные с повреждением аксонов в центральной нервной системе [28; 30].

Дальнейшее изучение нейроиммуноэндокринного статуса у пациентов старших возрастных групп, которым планируется проведение аортокоронарного шунтирования, ведется до сих пор. Также рассматриваются разные аспекты воспалительных реакций, действие микроэлементов, антиоксидантных систем и генетические направления в этом вопросе.

Заключение

Повышение безопасности и клинической эффективности, а также совершенствование хирургической техники позволило расширить показания к вмешательствам и существенно увеличить количество больных, подвергаемых операции аортокоронарного шунтирования в Российской Федерации. Вместе с тем в связи с повышением доступности таких операций возрастает актуальность вопросов отбора больных, обоснованности хирургического вмешательства и приверженности врачей к следованию международным рекомендациям по реваскуляризации миокарда. Особую группу в этих вопросах составляют пациенты пожилого и старческого возраста. Изучение нейроиммуноэндокринного и воспалительного статуса является перспективным с точки зрения выявления новых биомаркеров для определения неблагоприятных исходов у пациентов, которым планируется проведение аортокоронарного шунтирования, особенно для пациентов, которые уже по достижении пожилого и старческого возраста входят в группу высокого риска.

Список литературы

1. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Специализированный гериатрический осмотр // Геронтологический журнал им. В.Ф. Купревича. – 2012. – № 4–5. – С. 66-84.

2. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., Варавина Л.Ю., Кривецкий В.В. Старческая астения (frailty): оксидативные и нейроиммуноэндокринные изменения // Медицина и здравоохранение. – 2013. – № 3 (17). – С. 37-39.
3. Кветной И.М., Пальцев М.А. Нейроиммуноэндокринные механизмы старения и возрастной патологии / М.А. Пальцев. – СПб. : Наука, 2012. – 462 с.
4. Крулевский В.А., Губарев Ю.Д., Горелик С.Г., Кветной И.М. Роль современной диагностики в гериатрии с позиций таргетности // Клиническая геронтология. – 2015. – Т. 3, – № 2. – С. 44-51.
5. Манюкова Э.Т., Шаленкова М.А., Михайлова З.Д. Модель «CVCACS» для прогнозирования развития кардиоваскулярных осложнений в госпитальном периоде острого коронарного синдрома // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 81-86.
6. Михайлова З.Д. Цитокины и мелатонин при остром коронарном синдроме / З.Д. Михайлова, М.А. Шаленкова, Э.Т. Манюкова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Специальный выпуск. Материалы III международного форума кардиологов и терапевтов. - М., 2014. – С. 75-76.
7. Михайлова З.Д., Шаленкова М.А., Мухаметова Э.Т. Значимость иммуновоспалительных реакций в прогнозировании течения госпитального периода при острых формах ишемической болезни сердца // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – № 3. – С. 58-62.
8. Палеев Ф.Н., Белокопытова И.С., Минченко Б.И., Москалец О.В. Роль цитокинов в патогенезе ишемической болезни сердца // Креативная кардиология. – 2011. – № 1. – С. 75-80.
9. 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. 79-82.
10. Тарасов А.А., Резникова Е.А., Захарьина О.А. Маркеры повреждения сосудистой стенки в ранней диагностике сердечно-сосудистой патологии // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – № 1 (49). – С. 135-139.
11. Шаленкова М.А., Мухаметова Э.Т. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ишемической болезни сердца // Клиническая медицина. – 2013. – № 11. – С. 14-20.
12. Abacilar F., Dogan O., Duman U. The changes and effects of the plasma levels of tumor necrosis factor after coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass // Heart Surg Forum. – 2015. – № 9 (4). – P. 703-709.
13. Adluri R., Singh A., Skoyles J. Effect of increased pump flow on hepatic blood flow and

systemic inflammatory response following on-pump coronary artery bypass grafting // *Perfusion*. – 2010. – № 25 (5). – P. 293-303.

14. Ak K., Isbir S., Tekeli A., Ergen A. Presence of lipoprotein lipase S447X stop codon affects the magnitude of interleukin 8 release after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // *Journal Thorac Cardiovasc Surgery*. – 2007. – № 134 (2). – P. 477-483.

15. Al-Bader A., Christenson J., Simonet F. Inflammatory response and oligo-element alterations following cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting // *Cardiovasc Surg*. – 2008. – № 6 (4). – P. 406-414.

16. Baki E., Aldemir M., Kokulu S., Koca H. Comparison of the effects of desflurane and propofol anesthesia on the inflammatory response and s100 β protein during coronary artery bypass grafting // *Inflammation*. – 2013. – № 36 (6). – P. 1327-1333.

17. Börgermann J., Lazouski K., Kuhn J. 1,25-Dihydroxyvitamin D fluctuations in cardiac surgery are related to age and clinical outcome // *Crit Care Med*. – 2012. – № 40 (7). – P. 273-281.

18. DiMaria-Ghalili R.A., Sullivan-Marx E.M. Inflammation, functional status, and weight loss during recovery from cardiac surgery in older adults: a pilot study // *Biol Res Nurs*. – 2014. – № 16 (3). – P. 344-352.

19. Formica F., Broccolo F., Martino A. Myocardial revascularization with miniaturized extracorporeal circulation versus off pump: Evaluation of systemic and myocardial inflammatory response in a prospective randomized study // *Journal Thorac Cardiovasc Surg*. – 2009. – № 137 (5). – P. 1206-1212.

20. Hazama S., Eishi K., Yamachika S. Inflammatory response after coronary revascularization: off-pump versus on-pump (heparin-coated circuits and poly2methoxyethylacrylate-coated circuits) // *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. – 2004. – № 10 (2). – P. 90-96.

21. Kleinschmidt S., Wanner G., Bussmann D. Proinflammatory cytokine gene expression in whole blood from patients undergoing coronary artery bypass surgery and its modulation by pentoxifylline // *Shock*. – 2008. – № 9 (1). – P.12-20.

22. Martínez-Comendador J., Alvarez J., Sierra J. Preoperative statin therapy in cardiac surgery is more effective in patients who display preoperative activation of the inflammatory system // *Tex Heart Inst J*. – 2013. – № 40 (1). – P. 42-49.

23. Murakami T., Iwagaki H., Saito S. Equivalence of the acute cytokine surge and myocardial injury after coronary artery bypass grafting with and without a novel extracorporeal circulation system // *J Int Med Res*. – 2015. – № 33 (2). – P. 133-149.

24. Nathan N., Denizot Y., Cornu E. Cytokine and lipid mediator blood concentrations after coronary artery surgery // *Anesthetic Analg*. – 2007. – № 85 (6). – P. 1240-1246.

25. Pustavoitau A., Barodka V., Sharpless N., Torrice C. Role of senescence marker p16 INK4a

measured in peripheral blood T-lymphocytes in predicting length of hospital stay after coronary artery bypass surgery in older adults // *Experimental Gerontology*. – 2016. – № 74. – P. 29-36.

26. Ramlawi B., Rudolph J., Mieno S. C-Reactive protein and inflammatory response associated to neurocognitive decline following cardiac surgery // *Surgery*. – 2009. – № 140 (2). – P. 221-226.

27. Rothenburger M., Tjan T., Schneider M. The impact of the pro- and anti-inflammatory immune response on ventilation time after cardiac surgery // *Cytometry B Clin Cytom*. – 2013. – № 53 (1). – P. 70-74.

28. Sukhija R., Fahdi I., Garza L., Fink L. Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patient outcome // *American Journal Cardiology*. – 2007. – № 99 (7). – P. 879-884.

29. Szerafin T., Hoetzenecker K., Hacker S. Heat shock proteins 27, 60, 70, 90alpha, and 20S proteasome in on-pump versus off-pump coronary artery bypass graft patients // *Ann Thorac Surg*. – 2011. – № 85 (1). – P. 80-87.

30. Teijeira E., Adrio B. The -251A>T polymorphism of interleukin-8 is associated with longer mechanical ventilation and hospital staying after coronary surgery // *Cytokine*. – 2010. – № 50 (3). – P. 268-272.

31. Zhou Q., Wang G., Gao C. Effect of ulinastatin on perioperative inflammatory response to coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass // *Medical report*. – 2010. – № 35 (2). – P. 107-110.