



Нейроиммуноэндокринные механизмы формирования неблагоприятного гериатрического статуса у больных с острым коронарным синдромом

Седова Е.В.¹ • Палеев Ф.Н.² • Процаев К.И.³ • Коршун Е.И.³

Актуальность. Среди всех причин смерти пациентов старших возрастных групп на долю острого коронарного синдрома (ОКС) приходится более 70%. Синдром старческой астении (англ. frailty), развивающийся у пациентов пожилого и старческого возраста, усиливает провоспалительные и нейроиммуновоспалительные реакции в организме, что способствует ухудшению течения ОКС. **Цель** – изучить нейроиммуноэндокринные изменения у пациентов старших возрастных групп с ОКС в зависимости от наличия или отсутствия синдрома старческой астении. **Материал и методы.** Исследование выполнено путем ретроспективного, текущего и проспективного изучения регистров пациентов с ОКС в рамках международного проекта GIRAFFE (Gerontological International Research Against Frailty: Fit Experience) на протяжении 2011–2015 гг. Проведен анализ результатов определения в сыворотке крови 633 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (n=270) и с подъемом сегмента ST (n=363) фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α) и линейки интерлейкинов (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10) на 5-, 12- и 26-е сутки от начала болевого синдрома. Из пациентов основного регистра 265 человек были без синдрома старческой астении, 97 – с синдромом преастении, 271 – с синдромом

старческой астении. Контрольную группу составили 116 пациентов без выраженной соматической патологии. **Результаты.** У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST превышение уровней IL-4, IL-6 и IL-10 по сравнению с референсными значениями отмечено на 5-е сутки от начала болевого синдрома во всех группах исследования. В дальнейшем данные показатели изменялись на фоне терапии одинаково во всех группах: уровень IL-4 плавно снижался к концу периода наблюдений, уровень IL-10 нарастал к 12-му дню от начала болевого синдрома и снижался на 26-е сутки. При этом наиболее низкие значения IL-10 в сравнении с контролем (1,5±0,2 пг/мл) отмечены у пациентов со старческой астенией: на 5-е сутки от начала болевого синдрома – 2,9±0,6 пг/мл, на 12-е сутки – 7,2±1,2 пг/мл, на 26-е сутки – 1,9±0,3 пг/мл против 8±1,2, 15,5±1,6 и 6,2±1,1 пг/мл в группе изолированного течения ОКС соответственно (p<0,05 для всех сравнений). В группе больных с ОКС без подъема сегмента ST превышение концентрации TNF-α и IL-1β по сравнению с контролем зарегистрировано только у пациентов со старческой астенией; на фоне терапии показатели не достигали референсных значений, составив, соответственно, на 5-е сутки от начала болевого синдрома – 187,7±6,5 и 310,2±29,5 пг/мл,

на 12-е сутки – 165±6 и 299,5±29,4, на 26-е сутки – 154±5,9 и 265,9±27,9 против 68,7±3 пг/мл (p<0,05 для всех сравнений с контролем). В группе пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST уровни TNF-α, IL-1β, IL-4, IL-6 и IL-10 превышали референсные значения во всех изучаемых группах на всем протяжении исследования, а у пациентов с присоединившимся синдромом старческой астении концентрации TNF-α, IL-1β, IL-6 и IL-10 в сыворотке крови были выше, чем в группах больных ОКС с подъемом сегмента ST без признаков астении и с наличием старческой преастении. Уровень IL-4 не был показательным в отношении оценки вклада старческой астении в течение ОКС с подъемом сегмента ST. **Заключение.** Синдром старческой астении носит провокативный характер по отношению к активации провоспалительной системы, что подтверждается согласованным характером повышения провоспалительных медиаторов воспаления в сыворотке крови по мере нарастания степени выраженности старческой астении у больных с ОКС.

Ключевые слова: нейроиммуноэндокринология, острый коронарный синдром, гериатрический статус, пожилой возраст

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-3-225-233



Среди болезней системы кровообращения первое место в структуре заболеваемости и смертности занимает ишемическая болезнь сердца. При развитии острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов старших возрастных групп на ее долю приходится $\frac{2}{3}$ причин смерти от заболеваний сердца и 70% причин смерти от всех заболеваний [1]. Наличие у пациента пожилого и старческого возраста вкупе с возрастными изменениями высокого уровня полиморбидности приводит к возникновению гериатрических синдромов, сочетание которых, в свою очередь, обуславливает развитие такого состояния, как синдром старческой астении (англ. frailty). Его прогрессирование сопровождается выраженным угнетением жизнедеятельности, а также изменениями нейроиммуноэндокринного статуса. Возрастоспецифичная астения влияет и на оксидантный статус: отмечается усиление прооксидантных процессов с одновременным ослаблением антиоксидантных [2, 3]. Установлено, что процесс старения сопряжен с провоспалительной цитокинемией и окислительным стрессом, происходит снижение интенсивности метаболических процессов и физической активности. При этом по мере формирования синдрома старческой астении интенсивность окислительных и провоспалительных процессов возрастает [2–6].

Что касается изменений нейроиммуноэндокринного провоспалительного и оксидативного статуса в случае ОКС, в этой области ведется много исследований. Повышенные уровни натрийуретического пептида (BNP) и интерлейкина-6 (IL-6) считаются маркерами краткосрочного и долгосрочного прогноза смерти. По мнению большинства авторов, высокий уровень IL-6 также можно использовать как маркер острого инфаркта миокарда [7]. Для выяснения патогенеза ОКС необходимо детально изучить растворимые внутриклеточные адгезивные молекулы (sICAM-1) и IL-6. Существуют достоверные данные, указывающие на изменение нейроиммуноэндокринного статуса при ОКС, а именно на более высокое содержание IL-6, IL-10 и других маркеров. Уровни IL-6 и IL-10 в крови могут служить дополнительными диагностическими критериями при оценке выраженности системной воспалительной реакции у больных ОКС [1, 7, 8].

Мы не обнаружили публикаций, посвященных влиянию сочетанных заболеваний – синдрома старческой астении, ОКС и других коморбидных состояний – на нейроиммуноэндокринный провоспалительный и оксидантный

Седова Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр.¹
✉ 196105,
г. Санкт-Петербург,
ул. Кузнецовская, 25,
Российская Федерация.
Тел.: +7 (921) 937 92 44.
E-mail: katya_sedova@icloud.com

Палеев Филипп Николаевич – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор²

Процаев Кирилл Иванович – д-р мед. наук, профессор, директор³

Коршун Елена Игоревна – науч. сотр., отдел клинической геронтологии³

статус. В этой связи нашей целью было изучение нейроиммуноэндокринных изменений у пациентов старших возрастных групп с ОКС и с синдромом старческой астении или в его отсутствие, выявление взаимовлияния этих патологий.

Материал и методы

Нами проведено ретроспективное, текущее и проспективное изучение регистров пациентов с ОКС в рамках международного проекта “GIRAFFE – Gerontological International Research Against Frailty: Fit Experience” на протяжении 2011–2015 гг. [9]. Исследование выполнено в соответствии с международными принципами биомедицинской этики. Его проведение было одобрено локальными этическими комитетами клинических баз. Все пациенты дали информированное согласие на включение в исследование.

На первом этапе обследованы 2033 пациента, в том числе 1002 человека среднего возраста (от 45 до 59 лет; средний возраст $50,1 \pm 2,2$ года), 698 пожилого (от 60 до 74 лет; средний возраст $67,2 \pm 3,4$ года) и 333 старческого (от 75 до 89 лет; средний возраст $81,3 \pm 3,5$ года). В рамках второго этапа исследования были проанализированы в зависимости от наличия или отсутствия синдрома старческой астении результаты определения в сыворотке крови пациентов пожилого и старческого возраста с ОКС следующих маркеров состояния нейроиммуноэндокринной системы: фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) и линейки интерлейкинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10). Лабораторные исследования проводились на иммуноферментном анализаторе «УНИПЛАН» (АИФР-01; патент РФ № 2035716, сертификат Госстандарта № 9895). Данное исследование выполнено у 633 пациентов (у 486 пожилого и 147 старческого возраста) основного регистра. Среди них с подъемом сегмента ST было 363 пациента, без подъема сегмента ST – 270. Без синдрома старческой астении были 265 человек, с синдромом преастении – 97 и с синдромом старческой астении – 271. Из 116 пациентов без выраженной, неосложненной сердечно-сосудистой соматической патологии была сформирована контрольная группа (62 пациента пожилого возраста и 54 старческого), не отличающаяся по возрастным и половым характеристикам от пациентов основного регистра. Закономерности формирования нейроиммуноэндокринного статуса при ОКС в пожилом и старческом возрасте мы выявляли методом динамической рандомизации по данным гериатрического статуса: оценивали наличие или отсутствие синдрома старческой преастении или

¹ АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»; 197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

³ АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология»; 125319, г. Москва, ул. 1-я Аэропортовская, 6–VI–1–4, Российская Федерация



Таблица 1. Зависимость уровней фактора некроза опухоли-альфа и панели интерлейкинов в сыворотке крови пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST от степени выраженности старческой астении и от начала болевого синдрома

Показатель, пг/мл	Контрольная группа (n=116)	Время от начала болевого синдрома, сутки	Пациенты с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST		
			без признаков старческой астении (n=136)	со старческой преастенией (n=41)	со старческой астенией (n=93)
TNF-α	68,7±3	5	112,6±4,5	135±5,5	187,7±6,5*
		12	99±4,3	115±5,4	165±6*
		26	87±4	109±5,3	154±5,9*
IL-1β	178,1±21	5	230±25,5	248,3±25,8	310,2±29,5*
		12	219,2±25,4	239,5±25,7	299,5±29,4*,#
		26	198,7±25,2	210±25,3	265,9±27,9*
IL-4	4,9±0,8	5	21±1,8*,**	16,1±1,7*,**	12,7±1,6*,**
		12	15±1,7*	12,1±1,5*	8,7±1,4*,#
		26	9,2±1,5*	7±1,1	5,5±0,9*
IL-6	6,9±1,1	5	16,9±1,8*	21,1±2*,**	27,4±2,5*
		12	13±1,6	16,4±1,7*	21±2*
		26	9,8±1,4	12,3±1,5*	15,6±1,7*
IL-10	1,5±0,2	5	8±1,2*,†	5,1±1*,†	2,9±0,6*,†
		12	15,5±1,6*,***	11,1±1,5*,***	7,2±1,2*,**
		26	6,2±1,1*	4±0,9*	1,9±0,3*,**

Данные представлены в виде среднего значения и ошибки среднего (M±m)

* p < 0,05 по сравнению с пациентами контрольной группы

p < 0,05 по сравнению с пациентами без признаков старческой астении

** p < 0,05 по сравнению с пациентами со старческой преастенией

† p < 0,05 между временными отрезками: 5- и 12-е сутки

** p < 0,05 между временными отрезками: 5- и 26-е сутки

*** p < 0,05 между временными отрезками: 12- и 26-е сутки

старческой астении, характер ОКС (с подъемом или без подъема сегмента ST), степень цитокинемии, определяемой на 5-, 12- и 26-е сутки от начала болевого синдрома.

В основе статистических методов обработки данных лежал метод статистических регистров с динамической рандомизацией по исследуемым признакам. При обработке данных исследования был проведен расчет средних абсолютных и относительных величин и ошибки средней; выполнена оценка значимости различий двух совокупностей с применением критерия t Стьюдента (разность показателей считалась достоверной при $t > 2$, $p < 0,05$). Количественные данные в группах проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро – Уилка, затем проверялась гипотеза о равенстве дисперсий с помощью теста Левена. При подтверждении истинности этих двух гипотез данные анализировались с помощью параметрических методов статистики, в обратном случае – непараметрических. Наряду с этим были использованы методы многофакторного анализа.

Результаты

Нейроиммуноэндокринный статус при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST Первоначально был изучен нейроиммуноэндокринный статус ОКС без подъема сегмента ST у 270 пациентов в зависимости от наличия синдрома старческой астении. В этой группе 136 человек были без синдрома старческой астении, 41 – с синдромом старческой преастении, 93 – с синдромом старческой астении. Проведен сравнительный анализ со 116 пациентами контрольной группы (табл. 1).

Уровень TNF-α

У пациентов без признаков старческой астении и со старческой преастенией получены более высокие значения данного цитокина по сравнению с контролем (почти вдвое на 5-е сутки от начала болевого синдрома), но различия не достигли уровня статистической значимости ни в одной временной точке исследования. В группе пациентов с выраженными признаками синдрома старческой астении, напротив, отмечено статистически

значимое превышение уровня TNF- α по сравнению со здоровыми людьми: $187,7 \pm 6,5$ пг/мл на 5-е сутки от начала болевого синдрома против $68,7 \pm 3$ пг/мл ($p < 0,05$). В динамике наблюдалась некоторая тенденция к снижению данного показателя, тем не менее ни на 12-е, ни на 26-е сутки он не достигал референсных значений ($p < 0,05$). На основании полученных данных можно сделать вывод, что по показателю TNF- α у больных с ОКС без подъема сегмента ST синдром старческой астении был провокативным по отношению к активации провоспалительной системы.

Уровень IL-1 β

Несмотря на тенденцию к увеличению концентрации IL-1 β в сыворотке крови пациентов с изолированным течением ОКС и больных с присоединившейся старческой преастенией, статистически значимые различия с контролем получены только для группы пациентов с выраженными признаками старческой астении ($310,2 \pm 29,5$ пг/мл на 5-е сутки от начала болевого синдрома против $178,1 \pm 21$ пг/мл в контрольной группе, $p < 0,05$). При этом в группе пациентов со старческой астенией снижение маркера на фоне терапии, как и в случае с TNF- α , не было статистически значимым, то есть сохранялось превышение уровня данного цитокина по сравнению с контролем на всех временных отрезках исследования ($p < 0,05$). А значит, уровень IL-1 β в сыворотке крови пациентов с ОКС без подъема ST можно считать показательным в качестве признака развивающегося иммунного воспаления только для пациентов с выраженными признаками старческой астении.

Уровень IL-4

Как видно из данных табл. 1, у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST увеличение уровня IL-4 по сравнению с пациентами без сердечно-сосудистой патологии наблюдалось на 5-е и 12-е сутки от начала инфаркта миокарда независимо от наличия признаков старческой астении. В динамике во всех группах исследования зарегистрировано снижение данного показателя (статистически значимые различия получены между временными отрезками 5-е и 26-е сутки от начала болевого синдрома). Кроме того, уровень IL-4 в группе старческой астении во всех временных точках оказался ниже, чем у пациентов без признаков старческой астении ($p < 0,05$).

Уровень IL-6

Нами получено статистически значимое по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) увеличение

уровня IL-6 при ОКС без подъема сегмента ST на временном отрезке 5-е сутки от начала болевого синдрома: $16,9 \pm 1,8$ пг/мл в группе изолированного течения ОКС, $21,1 \pm 2$ пг/мл в группе с присоединившейся старческой преастенией и $27,4 \pm 2,5$ пг/мл в группе пациентов с ОКС и старческой астенией против $6,9 \pm 1,1$ пг/мл у здоровых людей. Если в дальнейшем на фоне терапии в группе изолированного течения ОКС происходило снижение уровня данного цитокина (на 12-е и 26-е сутки различия с группой контроля не достигали уровня статистической значимости), то у пациентов с признаками старческой преастении и старческой астении данный показатель оставался статистически значимо выше, чем у людей без сердечно-сосудистой патологии на протяжении всего периода наблюдений. Следовательно, уровень IL-6 в сыворотке крови пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, как один из ключевых агентов иммунного воспаления, может служить индикатором воспалительного процесса.

Уровень IL-10

Далее анализировался противовоспалительный цитокин IL-10, который рассматривается в качестве антагониста ряда других цитокинов. IL-10 подавляет экспрессию всех провоспалительных цитокинов, интерферона, пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены, а также подавляет секрецию активированными моноцитами IL-1 β , TNF- α и IL-6. В ходе исследования установлено, что на 5-е сутки от начала болевого синдрома у пациентов без признаков старческой астении уровень IL-10 был более чем в 5 раз выше, чем в контрольной группе, составив $8 \pm 1,2$ и $1,5 \pm 0,2$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Терапия способствовала увеличению этого показателя на 12-е сутки от начала болевого синдрома до $15,5 \pm 1,6$ пг/мл ($p < 0,05$), однако к 26-м суткам регистрировалось его снижение до $6,2 \pm 1,1$ пг/мл ($p < 0,05$ по сравнению с контролем). Это говорит о том, что нарастание цитокинемии, оцененное по уровню IL-10, имеет отсроченный характер: противовоспалительная цитокиновая система постепенно выходит на максимально возможный уровень активности к 12-м суткам от начала инфаркта миокарда с ее последующим снижением к 26-м суткам. Та же закономерность была характерна и для пациентов с синдромом старческой преастении и синдромом старческой астении. В группе пациентов со старческой астенией уровень IL-10 на 5-е и 12-е сутки от начала болевого синдрома был статистически значимо ниже, чем



Таблица 2. Зависимость уровней фактора некроза опухоли-альфа и панели интерлейкинов в сыворотке крови пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST от степени выраженности старческой астении и от начала болевого синдрома

Показатель, пг/мл	Контрольная группа (n = 116)	Время от начала болевого синдрома, сутки	Пациенты с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST		
			без признаков старческой астении (n = 129)	со старческой преастенией (n = 56)	со старческой астенией (n = 178)
TNF-α	68,7 ± 3	5	258,9 ± 7,9*	310,5 ± 8,5*	563,1 ± 10*,##,††
		12	227,7 ± 7*	270,3 ± 8,1*	478,5 ± 9,2*,##
		26	200,1 ± 6,9*	257,2 ± 7,9*	462 ± 9,1*,##
IL-1β	178,1 ± 21	5	575 ± 35,2*,††	618,3 ± 45,8*,††	775,5 ± 54,5*,##,††
		12	548,4 ± 35,4*	596,4 ± 45,1*	748,75 ± 51,2*,##,†††
		26	496,7 ± 35,2*	525 ± 45,3*	648,5 ± 47,4*,##
IL-4	4,9 ± 0,8	5	37,9 ± 3*,†,††	29 ± 2,5*,††	22,9 ± 1,9*,##,††
		12	27 ± 2,4*,†††	21,7 ± 1,9*	15,7 ± 1,8*,#
		26	16,5 ± 1,7*	12,5 ± 1,5*	10 ± 1,6*
IL-6	6,9 ± 1,1	5	33,8 ± 2,7*,††	42,1 ± 3*,††	82,2 ± 5,8*,##,†,††
		12	26 ± 2,4*	32,8 ± 2,6*	62 ± 4*,##,##
		26	19,5 ± 1,9*	24,5 ± 2,2*	46,8 ± 3,1*,#,#
IL-10	1,5 ± 0,2	5	8,8 ± 1,3*,†	6,1 ± 1*,†	3,8 ± 0,7*,##,†
		12	17,1 ± 1,6*,†††	13,3 ± 1,6*,†††	9,4 ± 1,3*,†††
		26	6,8 ± 1,1*	4,8 ± 0,9*	2,5 ± 0,5*,##

Данные представлены в виде среднего значения и ошибки среднего (M ± m)

- * p < 0,05 по сравнению с пациентами контрольной группы
- # p < 0,05 по сравнению с пациентами без признаков старческой астении
- ## p < 0,05 по сравнению с пациентами со старческой преастенией
- † p < 0,05 между временными отрезками: 5-е и 12-е сутки
- †† p < 0,05 между временными отрезками: 5-е и 26-е сутки
- ††† p < 0,05 между временными отрезками: 12-е и 26-е сутки

в группе пациентов без признаков старческой астении, а на 26-е сутки был также ниже аналогичного показателя у больных со старческой преастенией. Таким образом, у пациентов с присоединенным синдромом старческой астении отмечен наиболее низкий уровень активации прогнатовоспалительной системы, оцененный по уровню IL-10 в сыворотке крови.

Нейроиммуноэндокринный статус при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST
Нейроиммуноэндокринный статус в зависимости от степени синдрома старческой астении был изучен у 363 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (табл. 2). Анализируемые показатели сравнивали в группах больных ОКС без синдрома старческой астении (n = 129), с синдромом старческой преастении (n = 56), с синдромом старческой астении (n = 178), а также с пациентами контрольной группы (n = 116).

Уровень TNF-α

У пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST в отличие от больных ОКС без подъема сегмента ST

уровень TNF-α превышал референсные значения во всех изучаемых группах на всем протяжении исследования. Так, на 5-е сутки от начала болевого синдрома превышение составляло почти 3,8 раза у пациентов без признаков старческой астении, 4,5 раза у больных со старческой преастенией и 8,2 раза у пациентов со старческой астенией (p < 0,05 для всех сравнений с контрольной группой). Последующая комплексная терапия приводила к уменьшению уровня данного цитокина только в группе пациентов со старческой астенией: с 563,1 ± 10 пг/мл на 5-е сутки от начала болевого синдрома до 462 ± 9,1 пг/мл на 26-е сутки (p < 0,05), но и в конце периода наблюдения данный показатель был в 6,7 раза выше значений, зарегистрированных для пациентов без сердечно-сосудистой патологии (p < 0,05). Кроме того, у пациентов с выраженными признаками старческой астении на всех временных отрезках исследования уровень TNF-α был статистически значимо выше такового как в группе пациентов с изолированным течением ОКС, так и в группе пациентов с присоединившейся старческой преастенией.

На основании этих данных можно заключить: концентрация TNF- α в сыворотке крови пациентов с ОКС с подъемом ST (как один из ключевых агентов иммунного воспаления) может служить индикатором воспалительного процесса. У пациентов из группы с выраженными признаками синдрома старческой астении выявлен наиболее высокий уровень активации провоспалительной системы.

Уровень IL-1 β

В группе больных ОКС с подъемом сегмента ST по сравнению с пациентами с ОКС без подъема сегмента ST в отношении данного маркера отмечены те же характерные особенности, что и в случае с TNF- α : многократное статистически значимое превышение референсных значений во всех группах исследования на всех временных отрезках. Несмотря на то что на фоне проводимой терапии к концу периода наблюдения происходило статистически значимое уменьшение уровня IL-1 β , данный показатель оставался существенно выше, чем у здоровых людей: $496,7 \pm 35,2$ пг/мл для пациентов без признаков старческой астении, $525 \pm 45,3$ пг/мл для пациентов с признаками старческой преастении и $648,5 \pm 47,4$ пг/мл для пациентов со старческой астенией против $178,1 \pm 21$ пг/мл в контроле ($p < 0,05$ для всех сравнений с контролем). В группе пациентов со старческой астенией уровень IL-1 β статистически значимо превышал показатели не только контрольной группы, но и пациентов без признаков старческой астении и со старческой преастенией на 5-е, 12-е и 26-е сутки от начала болевого синдрома.

Соответственно, уровень IL-1 β в сыворотке крови пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST может служить индикатором воспалительного процесса. При этом данный показатель статистически значимо повышался по мере увеличения степени выраженности старческой астении.

Уровень IL-4

У больных ОКС с подъемом сегмента ST зафиксировано статистически значимое превышение уровня IL-4 по сравнению с показателями здоровых людей во всех временных точках исследования и во всех группах, а также его уменьшение в динамике. Как и в группе пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, самые низкие значения цитокина получены у пациентов с синдромом старческой астении, при этом в отличие от больных без подъема сегмента ST статистически значимое уменьшение показателя на фоне терапии

отмечено по сравнению не только с группой пациентов без признаков старческой астении, но и с группой пациентов со старческой преастенией. В целом это указывает на выраженное снижение противовоспалительной реакции у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и наличием старческой астении.

Уровень IL-6

Что касается уровня IL-6, во всех временных точках во всех группах исследования и он был выше, чем у людей без основного сердечно-сосудистого заболевания. Так, у пациентов без признаков старческой астении на 5-е сутки от начала болевого синдрома он превышал аналогичный показатель в контрольной группе в 4,9 раза ($p < 0,05$), а в группе пациентов со старческой астенией был выше в 12 раз по сравнению с контролем ($p < 0,05$), в 2,4 – с пациентами без признаков старческой астении ($p < 0,05$) и в 1,95 – с пациентами со старческой преастенией ($p < 0,05$). Несмотря на статистически значимое снижение в динамике, на 26-е сутки уровень IL-6 не достиг референсных значений ни в одной из групп пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST ($p < 0,05$ для всех сравнений). В группе пациентов с выраженными признаками синдрома старческой астении уровень IL-6 был статистически значимо выше такового у пациентов без астении и со старческой преастенией на 5-е, 12-е и 26-е сутки от начала болевого синдрома ($p < 0,05$).

Подчеркнем: у пациентов из группы с синдромом старческой астении выявлен наиболее высокий уровень активации провоспалительной системы по сравнению с больными без признаков старческой астении и с признаками преастении, а также с людьми без основного сердечно-сосудистого заболевания.

Уровень IL-10

У пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST уровень IL-10 менялся с теми же характерными особенностями, что и у пациентов с ОКС без подъема ST, указывая на снижение активности противовоспалительной цитокиновой системы при присоединении синдрома старческой астении.

Обсуждение

При исследовании нейроиммуноэндокринного статуса больных с ОКС обращает на себя внимание, что у пациентов с подъемом сегмента ST из группы с выраженными признаками синдрома старческой астении был выявлен более высокий



уровень активации провоспалительной системы, оцененный по показателю TNF- α , по сравнению с больными из группы без признаков старческой астении и из группы со старческой преастенией, а также пациентами контрольной группы. При этом у пациентов без подъема сегмента ST статистически значимые различия с контролем получены только для группы пациентов со старческой астенией. Это дает основания предположить, что синдром старческой астении был провокативным по отношению к активации провоспалительной системы у больных с ОКС. При сохранении общего характера тенденций изменения концентрации TNF- α в сыворотке крови больных с ОКС с подъемом сегмента ST по сравнению с пациентами с ОКС без подъема сегмента ST, в первом случае наблюдались значительно большие в абсолютных единицах значения уровня цитокина, что свидетельствует о более высокой активности провоспалительной системы организма при ОКС с подъемом сегмента ST. Что касается динамики данного показателя, то несмотря на его снижение на фоне терапии, к 26-му дню от начала болевого синдрома он не достигал референсных значений. Та же ситуация отмечена и при анализе концентрации IL-1 β в сыворотке крови больных с ОКС в зависимости от наличия или отсутствия подъема сегмента ST.

Уровень IL-4 в сыворотке крови пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST не был показательным для определения влияния синдрома старческой астении на состояние противовоспалительного компонента цитокинового ансамбля организма.

Изучение концентрации IL-6 показало: по мере нарастания степени выраженности старческой астении уровень этой сигнальной молекулы в группах больных с ОКС с подъемом сегмента ST повышался. На фоне терапии он снижался к 12-м и 26-м суткам от начала болевого синдрома, но и в эти временные периоды показатели были статистически значимо выше, чем у пациентов контрольной группы. По своей природе IL-6 может действовать и как провоспалительный, и как противовоспалительный цитокин. Эта сигнальная молекула синтезируется активированными макрофагами и Т-клетками и стимулирует иммунный ответ. IL-6 считается одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления. Таким образом, высказанная нами гипотеза о провокативном характере синдрома старческой астении по отношению к активации провоспалительной системы у пациентов с подъемом сегмента ST

находила количественное подтверждение при анализе результатов исследований концентрации в сыворотке крови IL-6 и TNF- α . Важным для обсуждения представляется факт согласованного характера увеличения концентрации этих медиаторов воспаления в сыворотке крови по мере нарастания степени выраженности старческой астении.

Если судить по уровню IL-10 в сыворотке крови пациентов с синдромом старческой астении с ОКС (как без подъема сегмента ST, так и с подъемом сегмента ST), у них выявлен статистически значимо наиболее низкий уровень активации противовоспалительной системы по сравнению с таковым у пациентов из группы без признаков старческой астении и с наличием преастении. При этом уровень этой сигнальной молекулы статистически значимо снижался по мере нарастания степени выраженности старческой астении. Это свидетельствует о том, что концентрация IL-10 в сыворотке крови пациентов с ОКС может служить относительным индикатором активации противовоспалительной цитокиновой системы организма, а также о том, что присоединение синдрома старческой астении приводит к снижению активности противовоспалительной цитокиновой системы.

Развитие у пациентов старшей возрастной группы синдрома старческой астении влияет на оксидантный и нейроиммуноэндокринный статус. На основании данных Белорусского республиканского геронтологического общественного объединения установлено: развитие возрастспецифичной астенизации сопровождается разнонаправленными процессами – усилением прооксидантных процессов и ослаблением антиоксидантных [2, 3]. Это было наглядно показано по коэффициенту SH/MDA, статистически значимое снижение которого составляло $5,9 \pm 0,4$ у пациентов с удовлетворительным гериатрическим статусом, $4,1 \pm 0,4$ у пациентов с наличием синдрома преастении и $3,7 \pm 0,4$ у пациентов с наличием синдрома старческой астении. При присоединении синдрома старческой астении у пациентов старших возрастных групп менялся и нейроиммуноэндокринный провоспалительный статус. Развитие возрастспецифичной астенизации было статистически значимо ассоциировано с повышением содержания цитокинов IL-1, IL-2 и IL-6 на $46,1 \pm 1,3$, $30,8 \pm 1$ и $1,4 \pm 0,1$ пг/мл соответственно. Уровень TNF- α также повышался: до $145,1 \pm 2,5$ пг/мл у пациентов с удовлетворительным гериатрическим статусом, $165,2 \pm 2$ пг/мл у пациентов с синдромом

Благодарность

Выражаем благодарность доктору медицинских наук, профессору Андрею Николаевичу Ильницкому, заведующему кафедрой терапии, гериатрии и антивозрастной медицины ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» за помощь в проведении данного исследования.



старческой преастиении, $197,1 \pm 2$ пг/мл у пациентов с синдромом старческой астении [2].

Таким образом, формирование 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 преастиении и достигает максимума при синдроме старческой астении. В заключение стоит отметить, что сопоставление изменений нейроиммуноэндокринного и гериатрического статусов у пациентов старших возрастных групп с ОКС имеет большую диагностическую и прогностическую ценность. В дальнейшем это может привести к разработке и исследованию новых комплексных подходов к тактике лечения таких больных.

Выводы

1. При увеличении степени выраженности коморбидной к ОКС старческой астении нарастает степень интерлейкинемии провоспалительных цитокинов и уменьшение уровня противовоспалительных цитокинов.
2. Старческая астения носит провокативный характер по отношению к активации

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с написанием данной статьи.

провоспалительной системы, что подтверждается согласованным характером повышения провоспалительных медиаторов воспаления в сыворотке крови по мере нарастания степени выраженности старческой астении и количественно подтверждается при анализе результатов исследований концентрации в сыворотке крови IL-6 и TNF- α у пациентов с ОКС как без подъема сегмента ST, так и с подъемом сегмента ST. Одновременно существует обратная зависимость в отношении подавления активности противовоспалительного звена, установленная на основании анализа количественного распределения уровня IL-10.

3. Патофизиологическим обоснованием взаимовлияния старческой астении и ОКС на формирование неблагоприятного гериатрического статуса пациентов служит нейроиммуноэндокринный дисбаланс, проявляющийся в активации провоспалительного статуса и инактивации противовоспалительного статуса. По системе нейроиммуноэндокринной иерархии он влечет за собой патологические сдвиги и в других компонентах нейроиммуноэндокринной системы, а клиническим выражением этого выступает прогрессирование синдрома старческой астении. ☺

Литература

1. Манюкова ЭТ, Шаленкова МА, Михайлова ЗД. Модель «CVCACS» для прогнозирования развития кардиоваскулярных осложнений в госпитальном периоде острого коронарного синдрома. Медицинская иммунология. 2015;17(1):81–6.
2. Ильницкий АН, Процаев Ки, Варавина ЛЮ, Кривецкий ВВ. Старческая астения (frailty): оксидативные и нейроиммуноэндокринные изменения. Медицина и здравоохранение. 2013;(3):37–9.
3. Хавинсон ВХ, Линькова НС, Трофимов АВ, Полякова ВО, Севостьянова НН, Кветной ИМ. Морфофункциональные основы пептидной регуляции старения. Успехи современной биологии. 2011;131(2):115–21.
4. Крулевский ВА, Губарев ЮД, Горелик СГ, Кветной ИМ. Роль современной диагно-

- стики в гериатрии с позиций таргетности. Геронтология. 2015;(2). Доступно на: <http://www.gerontology.esrae.ru/ru/10-117>.
5. Пальцев МА, Кветной ИМ. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: Медицина; 2006. 384 с.
6. Berrut G, Andrieu S, Araujo de Carvalho I, Baeyens JP, Bergman H, Cassim B, Cerreta F, Cesari M, Cha HB, Chen LK, Cherubini A, Chou MY, Cruz-Jentoft AJ, De Decker L, Du P, Forette B, Forette F, Franco A, Guimaraes R, Gutierrez-Robledo LM, Jauregui J, Khavinson V, Lee WJ, Peng LN, Perret-Guillaume C, Petrovic M, Retornaz F, Rockwood K, Rodriguez-Manas L, Sieber C, Spatharakis G, Theou O, Topinkova E, Vellas B, Benetos A. Promoting access to innovation for frail old persons. IAGG (International Association of Gerontology and Geriatrics),

- WHO (World Health Organization) and SFGG (Société Française de Gériatrie et de Gérontologie) Workshop – Athens January 20-21, 2012. J Nutr Health Aging. 2013;17(8):688–93. doi: 10.1007/s12603-013-0039-2.
7. Палеев ФН, Белокопытова ИС, Минченко БИ, Москалец ОВ. Роль цитокинов в патогенезе ишемической болезни сердца. Креативная кардиология. 2011;(1):75–80.
8. Сайгигов РТ, Глезер МГ, Семенов ДП, Малыгина НА. Особенности прогнозирования при остром коронарном синдроме у мужчин и женщин. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(1):63–70.
9. “GIRAFFE” – “Gerontological International Research Against Frailty: Fit Experience” [Internet]. Available from: http://gerontology.by/proekti_eng.html.

References

1. Manyukova ET, Shalenkova MA, Mikhailova ZD. “CVCACS” model for prediction of cardiovascular complications in hospitalized patients with acute coronary syndrome. Medical Immunology (Russia). 2015;17(1):81–6. Russian.
2. Il'nitskiy AN, Prashchayev KI, Varavina LYu, Krivetskiy VV. Frailty in the elderly: oxidative and neuroimmunoendocrine alterations. Meditsina i zdravookhranenie. 2013;(3):37–9. Russian.
3. Khavinson VKh, Lin'kova NS, Trofimov AV, Polyakova VO, Sevost'yanova NN, Kvetnoy IM. Morphofunctional fundamentals for peptide regulation of ageing. Biology Bulletin Reviews. 2011;131(2):115–21. Russian.



4. Krulevskiy VA, Gubarev YuD, Gorelik SG, Kvetnoy IM. Role of modern diagnostics in geriatrics from target point. *Gerontology*. 2015;(2). Russian. Available from: <http://www.gerontology.esrae.ru/ru/10-117>.
5. Pal'tsev MA, Kvetnoy IM. The Guide on Neuro-immunoendocrinology. Moscow: Meditsina; 2006. 384 p. Russian.
6. Berrut G, Andrieu S, Araujo de Carvalho I, Baeyens JP, Bergman H, Cassim B, Cerreta F, Cesari M, Cha HB, Chen LK, Cherubini A, Chou MY, Cruz-Jentoft AJ, De Decker L, Du P, Forette B, Forette F, Franco A, Guimaraes R, Gutierrez-Ro-

bledo LM, Jauregui J, Khavinson V, Lee WJ, Peng LN, Perret-Guillaume C, Petrovic M, Retornaz F, Rockwood K, Rodriguez-Manas L, Sieber C, Spatharakis G, Theou O, Topinkova E, Vellas B, Benetos A. Promoting access to innovation for frail old persons. IAGG (International Association of Gerontology and Geriatrics), WHO (World Health Organization) and SFGG (Société Française de Gériatrie et de Gérontologie) Workshop – Athens January 20-21, 2012. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(8):688–93. doi: 10.1007/s12603-013-0039-2.

7. Paleev FN, Belokopytova IS, Minchenko BI, Moskalets OV. The role of cytokines in the pathophysiology of ischemic heart disease. *Creative Cardiology*. 2011;(1):75–80. Russian.
8. Saygitov RT, Glezer MG, Sementsov DP, Malygina NA. Gender-specific prognosis in acute coronary syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(1):63–70. Russian.
9. "GIRAFFE" – "Gerontological International Research Against Frailty: Fit Experience" [Internet]. Available from: http://gerontology.by/proekti_eng.html.

Neuroimmune and endocrine mechanisms of unfavorable geriatric status in patients with acute coronary syndrome

Sedova E.V.¹ • Paleev F.N.² • Prashchayeu K.I.³ • Korshun E.I.³

Background: Acute coronary syndrome (ACS) is the cause of above 70% of deaths in patients of older age. Frailty that develops in elderly patients provokes pro-inflammatory and neuroimmune inflammatory responses in the body that promote deterioration of the ACS course. **Aim:** To study neuroimmunoendocrine alterations in elderly patients with ACS depending on the presence or absence of the frailty syndrome. **Materials and methods:** The study was performed by retrospective, cross-sectional and prospective evaluation of the ACS patient registries within an international project GIRAFFE (Gerontological Research International Against Frailty: Fit Experience) in 2011–2015. We analyzed the results of measurement of serum tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and the interleukin family (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10) in 633 patients with non-ST ACS (n=270) and with ST-ACS (n=363) at days 5, 12, and 26 from the beginning of the pain syndrome. From those, 265 patients were non-frail, 97 were pre-frail, and 271 patients had the frailty syndrome. The control group included 116 patients without significant somatic disease. **Results:** In all study groups of patients with non-ST ACS, there was an increase in IL-4, IL-6 and IL-10 levels, compared to their reference ranges, at day 5 from the beginning of the pain syndrome. Subsequently, these parameters were changing with therapy, similarly in all groups: IL-4 level gradually decreased by the end of the follow-up, IL-10 level increased by day 12 from the beginning of the pain syndrome and decreased by day 26. The lowest IL-10 levels compared to the reference range (1.5 \pm 0.2 pg/mL) were seen in the elderly

frail patients: 2.9 \pm 0.6 pg/mL at day 5 from the beginning of the pain syndrome, 7.2 \pm 1.2 pg/mL at day 12, and 1.9 \pm 0.3 pg/mL at day 26, compared to 8 \pm 1.2, 15.5 \pm 1.6 and 6.2 \pm 1.1 pg/mL in the isolated ACS group, respectively (all p<0.05). In the group with non-ST ACS, higher TNF- α and IL-1 β levels, compared to the control, were registered only in the elderly frail patients. Under treatment, these parameters did not reach the reference ranges, being 187.7 \pm 6.5 and 310.2 \pm 29.5 pg/mL at day 5 from the beginning of the pain syndrome, 165 \pm 6 and 299.5 \pm 29.4 pg/mL at day 12 and 154 \pm 5.9 and 265.9 \pm 27.9 at day 26, respectively, compared to 68.7 \pm 3 pg/mL (p<0.05 for all comparisons to the control group). In the ST-ACS patients, TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, and IL-10 levels exceeded the reference ranges in all groups studied for the whole study duration. In the patients with the elderly frailty syndrome the serum concentrations of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-10 were higher than in the non-frail and pre-frail patients with ST-ACS. The IL-4 levels were not informative for the assessment of the contribution of the elderly frailty to the ST-ACS course. **Conclusion:** The frailty syndrome of the elderly provokes the activation of the pro-inflammatory system that is confirmed by the consistent increase of serum pro-inflammatory mediators associated to the degree of the frailty syndrome in ACS patients.

Key words: neuroimmunoendocrinology, acute coronary syndrome, geriatric status, elderly age

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-3-225-233

Sedova Ekaterina V. – MD, PhD, Senior Research Fellow¹

✉ 25 Kuznetsovskaya ul., Saint Petersburg, 196105, Russian Federation. Tel.: +7 (921) 937 92 44. E-mail: katya_sedova@icloud.com

Paleev Filipp N. – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Director²

Prashchayeu Kirill I. – MD, PhD, Professor, Director³

Korshun Elena I. – MD, Researcher, Department of Clinical Gerontology³

¹ Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology; 3 Dinamo prospekt, Saint Petersburg, 197110, Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

³ Research Medical Center "Gerontology"; 6–VI–1–4 1-ya Aeroportovskaya ul., Moscow, 125319, Russian Federation