

Хроническое воспаление и преждевременное старение — два параллельных процесса при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Исследуется роль хронического воспаления в формировании преждевременного старения у мужчин молодого и среднего возраста, страдающих полиморбидной сердечно-сосудистой патологией. Установлено, что у больных, по сравнению со здоровыми, наблюдаются высокие уровни провоспалительных факторов. Так, у них уровень С-реактивного белка достигает $7,53 \pm 2,02$ мг/л (у здоровых — $0,65 \pm 0,24$ мг/л), фактора некроза опухоли- α — $34,3 \pm 4,85$ пг/мл (у здоровых — $7,69 \pm 4,6$ пг/мл), интерлейкина-1 β — $5,14 \pm 2,08$ пг/мл, интерлейкина-6 — $10,99 \pm 5,7$ пг/мл (у здоровых — $2,23 \pm 1,27$ и $4,39 \pm 0,77$ пг/мл соответственно), уровень интерлейкина-4 на фоне низкой противовоспалительной активности равен $2,6 \pm 1,79$ пг/мл, интерлейкина-10 — $10,99 \pm 5,7$ пг/мл (у здоровых — $7,42 \pm 1,19$ и $32,34 \pm 7,51$ пг/мл соответственно). Кроме того, у больных, страдающих полиморбидной сердечно-сосудистой патологией, на фоне повышения тонуса вегетативной нервной системы отмечается усиление тревоги и депрессии, снижение работоспособности. При оценке темпов старения в группе больных отмечено увеличение биологического возраста и функционального класса старения — $54,5 \pm 3,15$ лет и V-наихудший класс. Таким образом, у мужчин молодого и среднего возраста, страдающих полиморбидной сердечно-сосудистой патологией, высокий титр С-реактивного белка наряду с измененной иммуновоспалительной реакцией являются важнейшими факторами поддержания в организме хронического воспаления, определяющего прогрессирование эндотелиальной дисфункции, системного атеросклероза, и, как следствие, повышения риска сердечно-сосудистых осложнений. Реактивность иммунной системы при отсутствии активного воспалительного очага у данной категории лиц обусловлена вялотекущим хроническим системным воспалением, инициирующим преждевременное старение организма.

Ключевые слова: преждевременное старение, хроническое воспаление, интерлейкины, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли- α , полиморбидная сердечно-сосудистая патология, реактивность иммунной системы, эндотелиальная дисфункция.

Введение. Старение человека сопровождается хроническим воспалением низкой активности, этот феномен был назван группой ученых во главе с Клаудио Франчески inflammaging/инфламейджинг (inflammation — воспаление и aging — старение). Инфламейджинг представляет собой вялотекущее хроническое системное воспаление при старении, обязательным условием для которого является отсутствие явного очага инфекции («стерильное» воспаление) [15]. В свою очередь старение является физиологическим комплексным явлением, возникающим в результате стохастических, экологических, генетических и эпигенетических событий в разных клетках и тканях и их взаимодействий на протяжении всей жизни [13]. Характерной чертой стареющих тканей является хроническое воспаление. Последовательный воспалительный ответ, повреждение тканей и образование активных форм кислорода стимулируют выделение провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-18, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), С-реактивного белка (СРБ) и сывороточного амилоида А [12, 21].

Цитокины, взаимодействуя с рецепторами клеточной поверхности, регулируют межклеточные и межсистемные сигнальные каскады, которые в конечном

счете активируют транскрипцию, определяют функциональную активность и апоптоз, а также обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем [3]. Среди факторов транскрипции, участвующих в возраст-ассоциированном хроническом воспалении, выделяют нарушение регуляции сигнального пути транскрипционного ядерного фактора (NF- κ B), а также факторов транскрипции (STAT), участвующих в передаче сигналов от цитокинов и факторов роста [17, 20, 22]. Активация провоспалительных факторов является важным событием патогенеза, а также инфламейджинга при развитии эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и ожирения [13].

СРБ является острофазовым маркером, уровень которого мгновенно увеличивается в тысячи раз в ответ на воспаление и быстро снижается на фоне разрешения процесса. Основная его роль связана со способностью активировать систему комплемента, связываться с рецепторами иммуноглобулина G, взаимодействовать с Fc-рецепторами клеток иммунной системы, приводя в том числе к образованию провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода. Кроме того, последние исследования S. Kaptoge, E. di Angelantonio, G. Lowe [18] продемонстрировали

активную роль СРБ при атерогенезе, а также формировании состояния микровоспаления в сосудистой стенке, сопровождающегося умеренным увеличением его фракции до 3 мг/л. По мере увеличения количества пораженных коронарных артерий отмечается достоверный рост маркеров системного воспаления (СРБ, ИЛ-6, 8, ФНО- α , уровня растворимых молекул адгезии ICAM-1, ICAM-2) и снижение уровней противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, 10), что свидетельствует о иммуновоспалительной активности на системном уровне у кардиологических больных [5, 6, 16]. Отмечено, что у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), уровень ИЛ-6 возрастает в 1,5 раза, а ФНО- α в 3 раза по сравнению с пациентами с недиагностированной ИБС [2, 14]. В 2000 г. для прогнозирования риска сосудистых осложнений атеросклероза была предложена классификация, в соответствии с которой при СРБ более 4 мг/л риск данных осложнений считается высоким [19].

Ожирение является еще одним не менее существенным фактором поддержания инфламмеджинга. Согласно современным представлениям, жировая ткань является сложным эндокринным органом, который, помимо регуляции энергетического баланса, участвует в многокомпонентной реакции иммунной системы организма. В жировой ткани наибольшее значение среди рецепторов врожденного иммунитета имеет семейство Toll-подобных рецепторов (TLRs) [23].

В результате стимуляции TLRs в адипоцитах иницируется внутриклеточный сигнальный путь, который приводит к активации транскрипционных факторов, в первую очередь NF- κ B. Эти факторы регулируют экспрессию адипокинов, провоспалительных интерлейкинов, хемокинов CCL2, CCL5, CCL11 [11]. Активация TLRs иницирует инсулинорезистентность адипоцитов, гепатоцитов и миоцитов, что в свою очередь приводит к гипергликемии и гиперлипидемии в крови. В условиях постоянной активации рецепторов врожденного иммунитета инсулинорезистентность приобретает патологический характер и наряду с воспалением жировой ткани, гиперпродукцией адипокинов, лептина, ИЛ-1, 6, 8, 10, ФНО- α , трансформирующего фактора роста, ингибитора активации плазминогена-1 [10] способствует прогрессированию ожирения, сахарного диабета, атеросклероза и, как следствие, преждевременного старения организма, что и определило актуальность данного исследования.

Цель исследования. Изучить роль хронического воспаления в формировании преждевременного старения у лиц молодого и среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы. Обследован 71 пациент – мужчина (средний возраст – 43,8 \pm 7,1 года, окружность талии (ОТ) – 105,3 \pm 7,3 см, индекс массы тела (ИМТ) – 35,02 \pm 4,08 кг/м²), страдающий полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ПССП), в рамках которой рассматривалось наличие ИБС (сте-

нокардия напряжения I–II функционального класса), гипертонической болезни I–II стадии (артериальная гипертензия 2–3 степени), ожирения 1–2 степени, непсихотических психических расстройств (НПР) тревожно/депрессивного типа; эти мужчины составили первую группу. Во вторую (контрольную) группу вошли 59 условно здоровых мужчин-добровольцев (средний возраст – 44,27 \pm 2,3 г., ОТ – 86,54 \pm 4,25 см, ИМТ – 22,78 \pm 1,86 кг/м²).

Критериями исключения из исследования являлись возраст старше 55 лет, хронические заболевания в стадии обострения, инфекционные и онкологические заболевания.

Все лица, вошедшие в исследование, предварительно обследовались в стационаре на предмет диагностики источников хронического воспаления. Основными источниками выступали хронический гастрит, хронический полипозный риносинусит, хронический тонзиллит, хронический стоматит. Пациентам разъяснялся характер исследования. Все они в обязательном порядке подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследовании использовались бланковые методики, позволяющие верифицировать НПР (опросник госпитальной шкалы тревоги и депрессии, восьмицветовой тест Люшера) [8], а также электрокардиография, эхокардиография и суточное мониторирование артериального давления для диагностики сердечно-сосудистой патологии.

Содержание ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10 определяли на иммуноферментном анализаторе с использованием наборов фирмы «Bender MedSystems» (Австрия), уровень СРБ измерялся иммунотурбидиметрически с использованием реактивов фирмы «Randox» (Великобритания).

Диагностика ИБС и ГБ проводилась в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по кардиологии [4], НПР тревожного/депрессивного типа устанавливался психиатром-консультантом на основании жалоб, анамнеза заболевания и психологического обследования в соответствии с национальным руководством по психиатрии [8]. У всех больных, вошедших в основную группу, отсутствовали осложнения в виде инфаркта миокарда, ишемического/геморрагического инсульта, почечной недостаточности.

В настоящее время определение биологического возраста (БВ) чаще всего проводится по классической методике, предложенной Киевским институтом геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева, включающей опросник субъективной оценки здоровья, регистрацию артериального давления, проведение проб с задержкой дыхания и статической балансировки. Для исключения субъективности в 2011 г. группой авторов под руководством профессора Ю.Ш. Халимова была разработана расчетная методика [7], основанная на применении математико-статистической модели оценки показателя преобладания БВ над должным БВ (индекс Δ В), с последующей возможностью прогнозирования функционального класса БВ обследованного.

Формализованный вариант этой модели имеет вид:

$$\Delta B = 4,816 - 0,601KB + 0,267САД - 0,201ЗДВ - 0,178СБЛ + 0,120ЛрСтр,$$

где ΔB – моделируемый параметр (БВ–ДБВ), лет; KB – календарный возраст, лет; САД – систолическое артериальное давление, измеренное с помощью аппарата Рива-Роччи на правой руке, мм рт. ст.; ЗДВ – задержка дыхания на выдохе, измеряемая с помощью секундомера, с; СБЛ – статическая балансировка, измеряемая с помощью секундомера, с; ЛрСтр – наличие стрессового состояния по результатам восьмицветового теста Люшера, у. е.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2010, статистического пакета SPSS 15.0. Данные представлены в виде среднего значения величины со среднеквадратичной ошибкой среднего. Достоверность различий оценивалась с помощью критерия Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение. Выявлено статистически значимое отличие титра СРБ между исследуемыми группами. Так, уровень СРБ в группе больных составил $7,53 \pm 2,02$ мг/л, в группе практически здоровых – $0,65 \pm 0,24$ мг/л ($p < 0,05$).

Уровни провоспалительных ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 цитокинов у больных, страдающих ПССП, по сравнению с контрольной группой имеют также статистически значимые ($p < 0,01$) отличия. У лиц, вошедших в первую группу, отмечалась низкая противовоспалительная активность на фоне вялотекущего воспалительного процесса, сопровождающегося высоким уровнем провоспалительных цитокинов, по сравнению со здоровыми, где данные изменения не наблюдались (табл. 1).

Вероятно, изменения цитокинового статуса реализуются за счет высокой активности симпатoadреналовой системы, возникающей в ответ на психоэмоциональные нагрузки, хронический стресс, НПР тревожно-депрессивного спектра и соматовегетативные расстройства [1].

В группе больных, страдающих ПССП, уровень тревоги и депрессии оказался достоверно выше, по сравнению с контрольной группой, и соответствовал клинически выраженной тревоге (15 ± 2 против 4 ± 2 балла) и субклинически выраженной депрессии (8 ± 1 против 3 ± 2 балла соответственно, $p < 0,05$). Результаты восьмицвет-

тового теста Люшера у пациентов, страдающих ПССП, по сравнению с группой контроля свидетельствовали об усилении тревожности (11 баллов и 3 балла) и стрессового состояния (25 и 7 баллов), а также сниженной работоспособности (13 и 17 баллов) на фоне повышения тонуса вегетативной нервной системы (7 баллов и 1 балл). Полученные результаты свидетельствуют о преобладании в основной группе симпатикотонии, характеризующейся психоэмоциональным напряжением и генерализованным автономным возбуждением, истощающими центральную и вегетативную нервную системы. Кроме того, выявленные тревожно-депрессивные расстройства являются постоянными стимуляторами хронического иммуновоспалительного процесса, который на фоне синдрома взаимного отягощения у лиц, страдающих ПССП, приводит к ускорению биологического старения по сравнению с контрольной группой.

Рассчитанное значение ΔB позволило дифференцировать обследуемых по функциональным классам БВ (табл. 2).

Темпы старения в первой группе продемонстрировали увеличение БВ и функционального класса старения ($54,5 \pm 3,15$ лет и V наихудший класс) по сравнению с практически здоровыми ($34,1 \pm 3,6$ лет и I класс соответственно), $p < 0,05$ (табл. 3).

Таким образом, у больных, страдающих ПССП, наблюдался ускоренный темп старения с опережением календарного возраста биологическим в среднем на 11 лет и соответствовал V наихудшему классу БВ (ΔB).

Заключение. У мужчин молодого и среднего возраста, страдающих ПССП, обнаружено повышение титра СРБ, провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6), сопровождающееся снижением противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10).

Таблица 2

Функциональные классы БВ в зависимости от ΔB (БВ–ДБВ)

ΔB	Функциональный класс БВ
от –15 лет до –9 лет	I (наилучший)
от –8,9 лет до –3 лет	II
от –2,9 лет до + 2,9 лет	III
от + 3 лет до + 8,9 лет	IV
от + 9 лет до + 15 лет	V (наихудший)

Таблица 1

Уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в исследуемых группах, пг/мл ($M \pm SD$)

Показатель	Больные	Здоровые	$p \leq$
ФНО- α	$34,3 \pm 4,85$	$7,69 \pm 4,6$	0,001
ИЛ-1 β	$5,14 \pm 2,08$	$2,23 \pm 1,27$	0,01
ИЛ-6	$10,99 \pm 5,7$	$4,39 \pm 0,77$	0,001
ИЛ-4	$2,6 \pm 1,79$	$7,42 \pm 1,19$	0,001
ИЛ-10	$7,02 \pm 4,2$	$32,34 \pm 7,51$	0,001

Таблица 3

Средние значения исследуемых показателей в группах, $M \pm SD$

Показатель	Больные	Здоровые	$p \leq$
KB, лет	$43,8 \pm 7,1$	$44,27 \pm 2,3$	
САД, мм рт. ст.	161 ± 13	122 ± 5	0,05
ЗДВ, с	31 ± 9	50 ± 4	0,05
СБЛ, с	32 ± 6	81 ± 19	0,05
Лрстр, у. е.	27 ± 5	7 ± 2	0,05
ΔB , лет	$+ 10,8 \pm 5,1$	$- 12,8 \pm 4,7$	0,05

Высокий титр СРБ наряду с измененной иммуновоспалительной реакцией при ПССП являются важнейшими факторами поддержания в организме хронического воспаления, определяющего прогрессирование эндотелиальной дисфункции, системного атеросклероза и, как следствие, повышения риска сосудистых осложнений. Реактивность иммунной системы при отсутствии активного воспалительного очага у данной категории лиц обусловлена вялотекущим хроническим системным воспалением (инфламейджингом), инициирующим преждевременное старение организма.

Литература

1. Гейн, С.В. Роль β -эндорфина в нейроэндокринной регуляции функций иммунной системы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.В. Гейн. – Пермь, 2007. – 48 с.
2. Закирова, Н.Э. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца / Н.Э. Закирова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 2. – С. 16–19.
3. Иммунология: учебник / под ред. А.А. Ярилина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
4. Кардиология: национальное руководство. – 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. Е.В. Шляхто. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800 с.
5. Орлова, Н.В. Взаимосвязь острофазового ответа с развитием атеросклероза / Н.В. Орлова, И.И. Чукаева, О.О. Власова // Сб. матер. II межрег. конф. «Сочетанные заболевания внутренних органов в терапевтической практике». – Иркутск, 2008. – С. 24–25.
6. Орлова, Н.В. Выявление взаимосвязи уровней интерлейкинов и острофазных белков с углеводными нарушениями у больных артериальной гипертензией и ожирением / Орлова Н.В., Чукаева И.И., Хавка Н.Н. // Сб. матер. II межрег. конф. «Сочетанные заболевания внутренних органов в терапевтической практике». – Иркутск, 2008. – С. 14.
7. Парцерняк, А.С. Изменение биологического возраста у военнослужащих с сочетанной сердечно-сосудистой патологией, проходящих службу на объектах хранения и уничтожения химического оружия: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.С. Парцерняк. – СПб.: ВМА, 2011. – 21 с.
8. Психиатрия: национальное руководство / под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1000 с.
9. Узбекова, Н.Р. К вопросу о взаимосвязи активности симпатико-адреналовой системы и медиаторов иммунных нарушений у больных с метаболическим синдромом / Н.Р. Узбекова, М.А. Хужамбердиев, И.М. Таштемирова // Росс. кардиол. журн. – 2014. – № 3. – 72–75.
10. Чубриева, С.Ю. Жировая ткань как эндокринный регулятор / С.Ю. Чубриева, Н.В. Глухов, А.М. Зайчик // Вестн. СПбГУ. – Сер. 11. – 2008. – № 1. – С. 32–43.
11. Bes-Houtmann, S. Presence of functional TLR2 and TLR4 on human adipocytes / S. Bes-Houtmann [et al.] // Histochemistry and Cell Biology. – 2007. – Vol. 127, № 2. – P. 131–137.
12. Cannizzo, E.S. Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence / E.S. Cannizzo, C.C. Clement, R. Sahu // J. Proteomics. – 2011. – Vol. 2, № 11. – P. 2313–23.
13. Fraga, M.F. Genetic and epigenetic regulation of aging / M.F. Fraga // Curr. Opin. Immunol. – 2009. – Vol. 21, № 4. – P. 446–53.
14. Franceschi, C. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence / C. Franceschi, M. Bonafe, T. Valensin // Ann. N. Y. acad. Sci. – 2000. – Vol. 908. – P. 244–254.
15. Franceschi, C. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans / C. Franceschi, M. Capri, D. Monti // Mech. Ageing Dev. – 2007. – Vol. 128, № 1. – P. 92–105.
16. Hojo, Y. Increased levels of monocyte-related cytokines in patients with unstable angina / Y. Hojo, U. Ikeda, M. Takahashi // Atherosclerosis. – 2002. – Vol. 161, № 2. – P. 403–408.
17. Howcroft, T.K. The role of inflammation in age-related disease / T.K. Howcroft, J. Campisi, G.B. Louis // Aging. – 2013 – Vol. 5, № 1. – P. 84–93.
18. Kaptoge, S. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: An individual participant meta-analysis / S. Kaptoge, E. di Angelantonio, G. Lowe // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 132–140.
19. Ridker, P.M. High-sensitive C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease / P.M. Ridker // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1813–18.
20. Salminen, A. Interaction of aging-associated signaling cascades: inhibition of NF- κ B signaling by longevity factors FoxOs and SIRT1 / A. Salminen, J. Ojala, J. Huuskonen // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2008. – Vol. 65, № 7–8. – P. 1049–1058.
21. Salvioli, S. Inflamm-aging, cytokines and aging: state of the art, new hypotheses on the role of mitochondria and new perspectives from systems biology / S. Salvioli, M. Capri, S. Valensin // Current Pharmaceutical Design. – 2006. – Vol. 12, № 24 – P. 3161–3171.
22. Sarkar, F.H. NF-kappa B signaling pathway and its therapeutic implications in human diseases / F.H. Sarkar [et al.] // Int. Rev. Immunol. – 2008. – Vol. 27, № 5. – P. 293–319.
23. Takeda, K. Toll-like receptors / K. Takeda, T. Kaisho, S. Akira // Annual Review of Immunology. – 2003. – Vol. 21. – P. 335–376.

A.S. Parcernyak, Yu.Sh. Khalimov

Chronic inflammation and premature aging – two parallel processes in polymorbid cardiovascular pathology

Abstract. *Premature aging in young and middle-aged men suffering from polymorbid cardiovascular disease. It was established that it was $7,53 \pm 2,02$ mg/l (in healthy people it was $0,65 \pm 0,24$ mg/l), tumor necrosis factor- α $34,3 \pm 4,85$ pg/ml (in healthy people – $7,69 \pm 4,6$), interleukin-1 β $5,14 \pm 2,08$ pg/ml, interleukin-6 $10,99 \pm 5,7$ pg/ml (in healthy people – $2,23 \pm 1,27$; $4,39 \pm 0,77$), against the background of low anti-inflammatory activity – interleukin-4 $10,99 \pm 5,7$ pg/ml, interleukin-10 $2,6 \pm 1,79$ pg/ml (in healthy people – $7,42 \pm 1,19$; $32,34 \pm 7,51$). In patients with polymorbid cardiovascular system pathology there was an increase in anxiety and depression, a decrease in working capacity against the background of increasing the tone of the autonomic nervous system. When assessing the rate of aging in the group of patients, an increase in the biological age and functional class of aging was noted – $54,5 \pm 3,15$ years and the V-worst class. Thus, we were able to establish that in young and middle-aged men with polymorbid cardiovascular system pathology, high C-reactive protein titer, along with altered immuno-inflammatory response, are the most important factor in maintaining chronic inflammation in the body, which determines the progression of endothelial dysfunction, systemic atherosclerosis and, as a result, an increased risk of cardiovascular events. The reactivity of the immune system in the absence of an active inflammatory focus in this category of persons is due to inflammaging, which initiates premature aging of the body.*

Key words: *premature aging, chronic inflammation, interleukins, C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , polymorbid cardiovascular pathology, immune system reactivity, endothelial dysfunction.*

Контактный телефон: 8-921-445-58-61; e-mail: vmeda-nio@mil.ru