

УДК 616.74 :612.673.9: 616-053.89

ИЗМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ СИНДРОМЕ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ И НАРУШЕНИЙ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА НА ФОНЕ ПОЛИМОРБИДНОСТИ.

¹Матевосян С.И., ²Бурягина Н.В., ¹Кветная Т.В., ¹Гурко Г.И.

¹АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург

²Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород

В статье приведены результаты анализа изменения биологических маркеров в ротовой жидкости при синдроме старческой астении и нарушений нутритивного статуса на фоне полиморбидности. Был проведен корреляционный анализ у пациентов с синдромом старческой астении. Синдром старческой астении имел статистически значимую сильную положительную корреляционную связь с синдромом мальнутриции ($r=0,92$; $p<0,05$) и статистически значимую среднюю положительную связь с риском развития синдрома мальнутриции ($r=0,72$; $p<0,05$). Выявлено, что при сочетании синдрома старческой астении и полиморбидности у пациентов старших возрастных групп прогрессирование синдрома мальнутриции возрастало по законам геометрической прогрессии. Выявлено, что синдром мальнутриции являлся одним из ведущих клинических и медико-социальных синдромов в структуре гериатрических синдромов, в частности, в развитии синдрома старческой астении. Определение активности молекул местного иммунного ответа, таких как TNF- α , IL-1 β и IL-6, а также активности пероксидазы, концентрации лизоцима и лактоферрина в ротовой жидкости является информативным и перспективным маркером определения нарушений гериатрического статуса, а именно, предиктором развития синдрома старческой астении и, в частности, синдрома мальнутриции.

Ключевые слова: старческая астения, ротовая жидкость, нутритивный статус, синдром мальнутриции, полиморбидность, гериатрические синдромы, пожилой возраст.

CHANGES OF BIOLOGICAL MARKERS IN THE ORAL FLUID IN FRAILTY SYNDROME AND VIOLATIONS OF NUTRITIVE STATUS ON THE BACKGROUND OF POLYMORBIDITY.

¹Matevosjan S.I., ²Burjagina N.V., ¹Kvetnaja T.V., ¹Gurko G. I.

¹Autonomous nonprofit scientific organization of higher education research centre Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Belgorod State National Research University", Belgorod

This article presents results of analysis changes in biological markers in the oral fluid in frailty syndrome and

violations of nutritional status in the background polymorbidity. A correlation analysis was performed in patients with the frailty syndrome. The frailty syndrome had a statistically significant positive correlation with malnutrition syndrome ($r=0,92$; $p<0,05$) and a statistically significant average positive association with the risk of developing the syndrome malnutrition ($r=0,72$; $p<0,05$). It was revealed that when the frailty syndrome and polymorbidity in patients of older age groups progression. Malnutrition syndrome increased according to the laws of geometric progression. It was revealed, that malnutrition syndrome was one of the leading clinical and medico- social syndrome in the structure of geriatric syndromes, in particular, in the development of frailty syndrome. Determination activity of local immune molecules response, such as TNF- α , IL-1 β and IL-6, as well as peroxidase activity, concentration lysozyme and lactoferrin in the oral fluid is informative and promising a marker for determining violations of geriatric status, namely, a predictor development of frailty syndrome and, in particular, malnutrition syndrome.

Keywords: frailty, oral fluid, nutritional status, malnutrition syndrome, polymorbidity, geriatric syndromes, elderly people.

Актуальность

В патологии больных старших возрастных групп выделяют одну из важнейших особенностей - это одновременное развитие более двух-трех заболеваний, к ним относятся около 25% пожилых пациентов [1, 4, 8]. В таких случаях взаимного влияния заболеваний меняется классическая клиника патологического процесса, характер течения, увеличивается количество осложнений, ухудшается качество жизни [2, 9, 10].

Угнетение неспецифической резистентности организма, которое отмечается с возрастом, является фактором риска обострения хронического общесоматического заболевания, формирует поражение твердых тканей зубов, что, в свою очередь, приводит к прогрессированию патологического процесса не только зубочелюстной системы, но и других систем организма (сердечно-сосудистой, иммунологической и др.) [3, 5]. Поэтому клиническим проявлениям полиморбидности уделяется достаточно внимания, в то время как молекулярные изменения и биохимические механизмы ее формирования стали активно разрабатываться только в последние годы [6].

Цель работы.

Выявить изменения биологических маркеров в ротовой жидкости при синдроме старческой астении и нарушений нутритивного статуса на фоне полиморбидности

Материал и методы.

В исследование было включено 305 человек разного возраста, которые были разделены на 3 группы: 105 человек в возрасте 45-65 лет без синдрома старческой астении и с отсутствием полиморбидности (средний возраст $54,6\pm 4,2$ лет, мужчин – 46 человек, женщин – 59 человек), 104 человека старшего возраста 65-85 лет без синдрома старческой астении и с отсутствием полиморбидности (средний возраст $69,8\pm 5,0$ лет, мужчин – 48 человек, женщин – 56 человек), 96 человек старшего возраста 65-85 лет с синдромом

старческой астении и полиморбидностью (средний возраст $70,2 \pm 5,1$ лет, мужчин – 42 человек, женщин – 54 человека).

Все пациенты в группе с синдромом старческой астении на фоне полиморбидности страдали ишемической болезнью сердца в виде стенокардии напряжения I-III функционального класса, хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса по классификации NYHA и сахарным диабетом 2 типа лёгкой или средней тяжести. Исследование проводилось на протяжении 6 лет с 2010 по 2016 года на базе Стоматологического отделения Городской поликлиники № 5 города Санкт-Петербурга.

Критерии включения: пациенты с санированной ротовой полостью.

Критерии исключения: острые заболевания ротовой полости, пациенты с ишемической болезнью сердца в виде стенокардии напряжения IV функционального класса, хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации NYHA и сахарным диабетом 2 типа тяжёлой степени, пациенты, имеющие обострение хронических заболеваний.

Ишемическую болезнь сердца диагностировали по критериям, изложенным в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (2010), сахарный диабет – по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения «Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia» (2006).

Исследование выполнялось по трём направлениям:

Первое направление. Исследование цитокинового профиля при синдроме старческой астении на фоне полиморбидной патологии: изучение содержания в ротовой жидкости фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкинов (IL) IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10.

Второе направление. Исследование в ротовой жидкости лактоферрина, лизоцима и пероксидазы при синдроме старческой астении на фоне полиморбидной патологии.

Третье направление. Определение биологической концентрации молекул местного иммунного ответа как факторов развития синдрома старческой астении и, в частности, синдрома мальнутриции.

Все пациенты проходили клиническое и инструментальное обследование, которое включало: объективный осмотр, определение индекса массы тела, общий анализ крови, общий анализ мочи. Дополнительно для пациентов старше 60 лет проводилась оценка гериатрического статуса и выявление синдрома старческой астении. Выявление синдрома старческой астении проводилось с помощью осмотра и опроса пациентов пожилого и старческого возраста по оригинальной компьютерной программе «Оптимизация ухода в гериатрии в зависимости от степени старческой астении» на основании проведения

специализированного гериатрического осмотра (Свидетельство о государственной регистрации № 2013660311, зарегистрированное Федеральной службой по интеллектуальной собственности (РОСПАТЕНТ) [7]. Программа включает в себя оценку следующих 5 показателей: выявление степени способности к передвижению, выявление риска развития синдрома мальнутриции, оценку когнитивных расстройств, оценку морального состояния пациента, оценку степени независимости в повседневной жизни.

У каждого пациента было получено согласие на проведение данных исследований.

Статистическую обработку материала выполняли на персональном компьютере в статистических программных пакетах MicrosoftExcel, Statistica 8.0. При статистическом анализе материала выполняли расчет интенсивных и экстенсивных показателей средних величин, определяли достоверность различий средних и относительных величин по t-критерию Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Нами была высказана гипотеза, что обнаруженная зависимость изменений местного иммунного ответа и биологически активных молекул отражает влияние метаболических нарушений на фоне развития синдрома мальнутриции при синдроме старческой астении на фоне полиморбидности. Поэтому нами было принято решение изучить вклад факторов развития синдрома старческой астении.

Для этого нами был проведен корреляционный анализ у пациентов с синдромом старческой астении. Синдром старческой астении имел статистически значимую сильную положительную корреляционную связь с синдромом мальнутриции ($r=0,92$; $p < 0,05$) и статистически значимую среднюю положительную связь с риском развития синдрома мальнутриции ($r=0,72$; $p < 0,05$). Такого характера взаимосвязь этих синдромов обусловлена многими причинами, а именно патогенетическим влиянием синдрома мальнутриции на прогрессирование синдрома старческой астении.

Также для оценки гериатрического статуса, в связи с выявленными изменениями, мы провели многомерный анализ влияния синдрома старческой астении на развитие синдрома мальнутриции (Рисунок 1). В результате, нам удалось выявить, что при сочетании синдрома старческой астении и полиморбидности у пациентов старших возрастных групп прогрессирование синдрома мальнутриции возрастало по законам геометрической прогрессии (Рисунок 1).

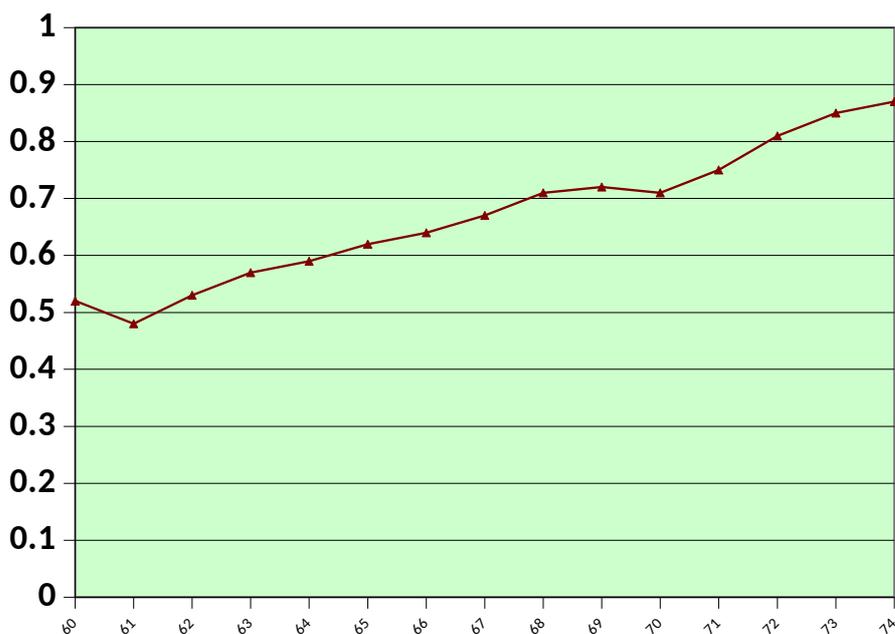


Рисунок 1. Результаты многомерного анализа влияния сочетания старческой астении и полиморбидности на риск развития и тяжесть синдрома мальнутриции.

Условные обозначения:

По оси X – возраст;

По оси Y – факторное влияние на риск развития и тяжесть синдрома мальнутриции.

Мы выявили, что синдром мальнутриции являлся одним из ведущих клинических и медико-социальных синдромов в структуре гериатрических синдромов, в частности, в развитии синдрома старческой астении.

Пациентов старше 65 лет, имеющих синдром старческой астении на фоне полиморбидности, было 94 человека. Синдром старческой астении нами был определен с помощью программы для ЭВМ «Оптимизация ухода в гериатрии в зависимости от степени старческой астении», в которой одним из параметров была оценка нутритивного статуса по шкале «Mini nutritional assessment» (MNA). Выявив, что имеется сильная корреляционная связь между развитием синдрома старческой астении, который приводит к снижению иммунного местного ответа и нарушению баланса биологически активных молекул, и синдромом мальнутриции, нами было принято решение разделить данную группу пациентов на группы с риском развития синдрома мальнутриции и непосредственно с синдромом мальнутриции, что составило 44 пациента и 50 пациентов, соответственно. Пациентов старше 65 лет с синдромом старческой астении на фоне полиморбидности, не имеющих нарушений нутритивного статуса, не оказалось.

Концентрация биологически активных сигнальных молекул провоспалительного иммунного ответа приведена в таблице 1. Так, было обнаружено, что уровень TNF-α у пациентов с риском развития мальнутриции в 1,4 раза достоверно ниже, чем у пациентов с синдромом мальнутриции ($p < 0,05$), что составило $27,3 \pm 2,1$ пг/мл и $38,2 \pm 2,7$ пг/мл, соответственно. Уровень IL-1β у пациентов с риском развития мальнутриции также достоверно ниже, чем у пациентов с синдромом мальнутриции ($p < 0,05$), что составило $255,8 \pm 24,2$ пг/мл и $378,6 \pm 30,9$ пг/мл, в 1,5 раза ниже, соответственно. Что касается уровня IL-6, у пациентов с риском развития мальнутриции концентрация этой биологически активной молекулы в 1,4 раза достоверно ниже, чем у пациентов с синдромом мальнутриции ($p < 0,05$), что составило $267,6 \pm 16,8$ пг/мл и $387,4 \pm 26,3$ пг/мл, соответственно. Достоверных различий при оценке провоспалительного иммунного ответа не было обнаружено только при оценке IL-8. Так, уровень TNF-α у пациентов с риском развития мальнутриции был $206,8 \pm 13,7$ пг/мл, у пациентов с синдромом мальнутриции составил $217,0 \pm 14,6$ пг/мл ($p > 0,05$).

Таблица 1

Содержание TNF-α и линейки провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с синдромом старческой астении на фоне полиморбидности (пг/мл)

Исследуемый показатель	Уровень сигнальных молекул в ротовой жидкости	
	Риск развития мальнутриции (n=44)	Синдром мальнутриции (n=50)
TNF-α, пг/мл	$27,3 \pm 2,1$	$38,2 \pm 2,7^*$
IL-1β, пг/мл	$255,8 \pm 24,2$	$378,6 \pm 30,9^*$
IL-6, пг/мл	$267,6 \pm 16,8$	$387,4 \pm 26,3^*$
IL-8, пг/мл	$206,8 \pm 13,7$	$217,0 \pm 14,6$

* $p < 0,05$ разница показателей между группой с риском развития синдрома мальнутриции и синдромом мальнутриции.

Концентрация биологически активных сигнальных молекул противовоспалительного иммунного ответа приведена в таблице 2. Так, было обнаружено, достоверное повышение IL-4 у пациентов с риском развития мальнутриции по сравнению с пациентами с синдромом мальнутриции ($p < 0,05$), что составило $7,1 \pm 1,5$ пг/мл и $6,0 \pm 1,1$ пг/мл, соответственно. Уровень IL-10 у пациентов с риском развития мальнутриции также был достоверно выше, чем у пациентов с синдромом мальнутриции ($p < 0,05$), что составило $4,1 \pm 0,8$ пг/мл и $1,9 \pm 0,4$ пг/мл, соответственно.

Таблица 2

Содержание противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с синдромом старческой астении на фоне полиморбидности (пг/мл)

Исследуемый показатель	Уровень сигнальных молекул в ротовой жидкости	
	Риск развития мальнутриции (n=44)	Синдром мальнутриции (n=50)
IL-4, пг/мл	7,1±1,5	6,0±1,1*
IL-10, пг/мл	4,1±0,8	1,9±0,4*

* p<0,05 разница показателей между группой с риском развития синдрома мальнутриции и синдромом мальнутриции.

Концентрация биологически активных сигнальных молекул иммунного ответа, обеспечивающих антибактериальный эффект, приведена в таблице 3.

Нами было выявлено достоверное повышение активности пероксидазы, концентрации лизоцима и лактоферрина у пациентов с риском развития мальнутриции по сравнению с пациентами с синдромом мальнутриции (p<0,05), что составило в отношении активности пероксидазы - 13,2±0,3 mU и 8,9±0,1 mU, соответственно, в отношении концентрации лизоцима - 3,14±0,02 мкг/мл и 1,78±0,01 мкг/мл, соответственно, в отношении концентрации лактоферрина- 2670,7±266,3 нг/мл и 1715,1±132,3нг/мл,соответственно.

Таблица 3

Содержание лактоферрина, лизоцима и активности пероксидазы в ротовой жидкости у пациентов с синдромом старческой астении на фоне полиморбидности (mU, мкг/мл, нг/мл)

Исследуемый показатель	Уровень сигнальных молекул в ротовой жидкости	
	Риск развития мальнутриции (n=44)	Синдром мальнутриции (n=50)
Активность пероксидазы, mU	13,2±0,3	8,9±0,1*
Концентрация лизоцима, мкг/мл	3,14±0,02	1,78±0,01*
Концентрация лактоферрина, нг/мл	2670,7±266,3	1715,1±132,3*

* p<0,05 разница показателей между группой с риском развития синдрома мальнутриции и синдромом мальнутриции.

Выводы.

1. Наличие синдрома старческой астении на фоне полиморбидности достоверно снижает уровень местного антибактериального эффекта за счет снижения уровня

биологически активных молекул: активности пероксидазы, концентрации лизоцима и лактоферрина в ротовой жидкости.

2. Синдром мальнутриции повышает провоспалительный местный иммунный ответ, снижает противовоспалительный и антибактериальный эффект путём нарушения баланса активных молекул в ротовой полости при синдроме мальнутриции у пациентов с синдромом старческой астении.

3. Определение активности молекул местного иммунного ответа, таких как TNF- α , IL-1 β и IL-6, а также активности пероксидазы, концентрации лизоцима и лактоферрина в ротовой жидкости является информативным и перспективным маркером определения нарушений гериатрического статуса, а именно, предиктором развития синдрома старческой астении и, в частности, синдрома мальнутриции.

Список литературы

1. Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н., Петере Г.Э., Карсотьян Г.С., Фесенко Т.А. Иммунокоррекция у больных старших возрастных групп // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2008. № 10. С. 19.
2. Журавлева Т.П. Основы гериатрии: учебное пособие. — М.: ФОРУМ ИНФРА-М, 2007. - 288 с.
3. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., Кривецкий В.В., Прощаев К.И., Варавина Л.Ю., Фесенко В.В., Журавлева Я.В. Распространенность синдрома мальнутриции среди людей пожилого возраста// Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7-2. – С. 330-333;
4. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Ефремов Л.И. Количественная и качественная оценка полиморбидности в гериатрической практике// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2013. - № 9. - С. 3-8.
5. Милягин В.А., Лексина Ю.Н., Милягина И.В. Определение раннего ремоделирования (старения) сосудов// Архивъ внутренней медицины. 2012. № 2 (4). С. 46-50.
6. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О., Коновалов С.С., Литвякова О.М., Линькова Н.С., Севостьянова Н.Н., Дурнова А.О., Толибова Г.Х. Сигнальные молекулы в буккальном эпителии: оптимизация диагностики социально значимых заболеваний // Молекулярная медицина. - 2012. - № 4. - С. 18-23.
7. Программа для ЭВМ по оптимизации ухода в гериатрии в зависимости от степени старческой астении на основе представления результатов специализированного гериатрического осмотра: свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2013660311 Рос. Федерация / С.Г. Горелик, А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев [и др.];

правообладатель Белгор. гос. ун-т. – № 2013617902, заявл. 04.09.2013; зарегистрировано 30.10.2013 в реестре программ для ЭВМ.

8. Шабашова Н.В., Кузьмина Д.А., Фролова Е.В., Симбарская М.Л., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Мирзабалаева А.К. Нарушения местного иммунитета и иммунотерапия гепоном при хроническом воспалении слизистых оболочек разной локализации// Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования. - 2010. - Т. 2. - № 4. - С. 59-64.

9. Nordam A., Sorlie V., Forde R. Integrity in the care of elderly people, as narrated by female physicians, // Nurs. Ethics. - 2003.- Vol. 10(4).- P. 388-403.

10. Mauk K.L., Mauk J.M. Financial gerontology and the rehabilitation nurse // Rehabil. Nurs.- 2006- Vol. 31(2).- P. 58 62.

The list of references

1. Briskin B.S., Hachatrjan N.N., Petere G.Je., Karsot'jan G.S., Fesenko T.A. Immunokorrekcija u bol'nyh starshih vozrastnyh grupp // Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2008. - № 10. - P. 19.

2. Zhuravleva T.P. Osnovy geriatрии: uchebnoe posobie. — M.: FORUM INFRA-M, 2007. - 288 p.

3. Il'nickij A.N., Proshhaev K.I., Kriveckij V.V., Proshhaev K.I., Varavina L.Ju., Fesenko V.V., Zhuravleva Ja.V. Rasprostranennost' sindroma mal'nutricii sredi ljudej pozhilogo vozrasta// Fundamental'nye issledovaniya. – 2012. – № 7-2. – P. 330-333;

4. Lazebnik L.B., Konev Ju.V., Efremov L.I. Kolichestvennaja i kachestvennaja ocenka polimorbidnosti v geriatрической практике// Jeksperimental'naja i klinическая gastrojenterologija. - 2013. - № 9. - P. 3-8.

5. Pal'cev M.A., Kvetnoj I.M., Poljakova V.O., Konovalov S.S., Litvjakova O.M., Lin'kova N.S., Sevost'janova N.N., Durnova A.O., Tolibova G.H. Signal'nye molekuly v bukkal'nom jepitelii: optimizacija diagnostiki social'no znachimyh zabolevanij // Molekuljarnaja medicina. - 2012. - № 4. - P. 18-23.

6. Pal'cev M.A., Kvetnoj I.M., Poljakova V.O., Konovalov S.S., Litvjakova O.M., Lin'kova N.S., Sevost'janova N.N., Durnova A.O., Tolibova G.H. Signal'nye molekuly v bukkal'nom jepitelii: optimizacija diagnostiki social'no znachimyh zabolevanij // Molekuljarnaja medicina. - 2012. - № 4. - P. 18-23.

7. Programma dlja JeVM po optimizacii uhoda v geriatрии v zavisimosti ot stepeni starcheskoj astenii na osnove predstavlenija rezul'tatov specializirovannogo geriatрического osmotra:

svidetel'stvo o gos. registracii programmy dlja JeVM № 2013660311 Ros. Federacija / S.G. Gorelik, A.N. Il'nickij, K.I. Proshhaev [i dr.]; pravoobladatel' Belgor. gos. un-t. – № 2013617902, zajavl. 04.09.2013; zaregistrirvano 30.10.2013 v reestre programm dlja JeVM.

8. Shabashova N.V., Kuz'mina D.A., Frolova E.V., Simbarskaja M.L., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Mirzabalaeva A.K. Narushenija mestnogo immuniteta i immunoterapija geponom pri hronicheskom vospalenii slizistyh obolochek raznoj lokalizacii// Vestnik Sankt-Peterburgskoj medicinskoj akademii poslediplomnogo obrazovanija. - 2010. - T. 2. - № 4. - P. 59-64.

9. Nordam A., Sorlie V., Forde R. Integrity in the care of elderly people, as narrated by female physicians, // Nurs. Ethics. - 2003.- Vol. 10(4). - P. 388-403.

10. Mauk K.L., Mauk J.M. Financial gerontology and the rehabilitation nurse // Rehabil. Nurs.- 2006- Vol. 31(2).- P. 58 62.