

УДК: 616.6:577.21:314.06:614.2:612.67

## НЕЙРОГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ В ПЕРИОД ОПЕРАЦИОННОГО СТРЕССА ПРИ СИНДРОМЕ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ

Литвинова Л.Н., Горелик С.Г., Пранович А.А., Гурко Г.И.

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации» Федерального медико-биологического агентства (125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91)*

В данной статье выявлены нарушения нейроиммуноэндокринного дисбаланса, возникающего при операционном стрессе, у пациентов старших возрастных групп с синдромом старческой астении, в частности, оценка проводилась по уровню линейки интерлейкинов, фактора некроза опухоли альфа и С-реактивному белку. Для достоверности также была оценена адаптационная способность организма при операционном стрессе по соотношению интерлейкина-1, который является провокаторным, к интерлейкину-2, который носит модулирующую функцию.

Ключевые слова: старший возраст, интерлейкины, операционный стресс, нейроиммуноэндокринный дисбаланс, синдром старческой астении.

## NEUROHUMORAL REGULATION OF SURGICAL STRESS IN PATIENTS WITH FRAILITY SYNDROME

Litvinova L.N., Gorelik S.G., Pranovich A.A., Gurko G.I.

*Federal state budgetary educational institution of additional professional education "Institute of advanced training" of Federal medical and biological Agency (125371, Moscow, Volokolamsk highway, 91)*

In this article, the violations of neuroimmunoendocrine imbalance that occurs during surgical stress were revealed in patients of older age groups with senile asthenia syndrome, in particular, the level of the line of interleukins, tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein was evaluated. For reliability was also evaluated the adaptation ability of the organism under operating stress by the ratio of interleukin -1, which is provocatory, IL-2, which is the modulating function.

Key words: senior age, interleukins, operating stress, neuroimmunoendocrine dysbalance, frailty.

### Введение.

Вопрос стратификации операционного риска у лиц старшего возраста представляется актуальным, учитывая, что традиционные подходы устарели, а продолжительность жизни населения набирает обороты [1]. Поэтому во всем мире идет поиск новых биологически активных маркеров операционного стресса.

В настоящее время нет разделения трёх основных регуляторных систем организма - нервной, эндокринной и иммунной. Есть единое понятие нейроиммуноэндокринные взаимодействия, представления о которых активно развиваются [1,2]. Нарушение нейроиммуноэндокринных связей приводит к дисфункции иммунной системы при операционном. Изучение роли линейки цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10), ФНО и глюкокортикоидных гормонов, как медиаторов нейро-иммунных взаимодействий, в лиганд-рецепторных и сигнальных механизмах развития стрессорной реакции может стать перспективным при стратификации операционных рисков [4].

До настоящего времени практически не изучены различные клиничко-патофизиологические аспекты формирования и профилактики такого состояния, как синдром старческой астении («старческое одряхление», «старческая дряхлость») (англ. frailty) [5,6], ассоциированных с ним гериатрических синдромов при операционном стрессе. Наличие полиморбидности, присоединение синдрома старческой астении (frailty), который сопровождается приводит к снижению трудоспособности, возрастные изменения нейрогуморальной системы увеличивают частоту осложнений при развитии операционного стресса [6,7]. Кроме того, совокупность этих факторов усугубляет течение сопутствующих патологий, среди которых наиболее часто встречаются кардиологические заболевания [6].

Таким образом, в современном обществе в гериатрии имеется необходимость патофизиологического поиска наиболее достоверных методов стратификации операционного риска, учитывающих степень адекватности иммунного ответа пациентов старшего возраста, зависящую от изменений нейрогуморального профиля.

#### **Материал и методы.**

Исследование проходило в три этапа. Всего было обследовано 346 пациентов в период с сентября 2014 года по декабрь 2017 года включительно. Нами были исследованы пациенты, которым была проведено экстренное оперативное вмешательство в брюшной полости, имеющие основное сердечно-сосудистое заболевание, вид анестезии – эндотрахеальная.

Лица пожилого возраста были разделены на 2 группы:

1 группа - 115 пациентов с синдромом старческой астении (средний возраст  $70,5 \pm 2,3$  лет).

2 группа - 124 пациента без синдрома старческой астении (средний возраст  $68,7 \pm 2,2$  лет).

В контрольную группу вошло 118 человек среднего возраста (средний возраст  $55,3 \pm 1,8$  лет).

Все обследуемые пациенты имели основную сердечно-сосудистую патологию или сочетание заболеваний. Каждый исследуемый имел сопутствующее заболевание: неврологическое, урологическое, дыхательной системы, эндокринологическое или сочетанные (более 3х систем, включая основные заболевания по ЖКТ и ССС). Все исследуемые соответствовали II-IV группе анестезиологического риска по классификации American Association of Anaesthetists (шкала Американской Ассоциации Анестезиологов).

Выявление синдрома старческой астении (СА) проводилось с помощью оригинальной компьютерной программы «Оптимизация ухода в гериатрии в зависимости от степени старческой астении» (свидетельство о государственной регистрации № 2013660311).

В ходе исследования были оценены особенности иммунного ответа. Для оценки иммунного профиля изучали уровень ФНО-а (фактора некроза опухоли альфа), ИЛ-1 (интерлейкина-1), ИЛ-2 (интерлейкина-2), ИЛ-6 (интерлейкина -6), ИЛ-10 (интерлейкина-10), СРБ (С-реактивного белка).

Содержание молекул цитокинового статуса определяли иммуноферментным методом с использованием реактивов на биохимических автоанализаторах LR-889 «SIS optimum» (Германия). Метод определения интерлейкинов основан на твердофазном «сендвич»-варианте иммуноферментного анализа. Специфическими реагентами набора иммуноферментного анализа являются моноклональные антитела к изучаемому

интерлейкину, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета. Для анализа полученных данных было вычислено соотношение ИЛ-2/ИЛ-1. Исследования проводились на трёх этапах: 1-й – до начала вмешательства; 2-й - во время проведения операционного разреза; 3-й - через 4 часа после оперативного вмешательства.

## Результаты и обсуждение

### Особенности цитокинового профиля при операционном стрессе у пациентов с синдромом старческой астении

Особенности цитокинового профиля у исследуемых пациентов приведены в таблице 1.

Таблица 1

Особенности цитокинового профиля у пациентов с синдромом старческой астении

Показатель	Этапы исследования		
	1	2	3
ИЛ-1, пг/мл	384,4+11,4	398,6+12,6	422,2+23,2**,#
ИЛ-2, пг/мл	88,8+12,3	95,8+16,8	112,7+20,2 #
ИЛ-6, пг/мл	2,6+1,1	2,8+1,1	19,5+4,4 **,#
ИЛ-10, пг/мл	2,6±0,6	3,9±0,7	9,4±1,2 **,#
ФНО-а, пг/мл	89,1+4,6	123,2+5,7*	145,3+6,4 #
СРБ, мг/л	2,6+0,9	3,6+1,0	19,3+3,8 **,#

\*  $p < 0,05$  между показателями 1 и 2 этапов операции;

\*\*  $p < 0,05$  между показателями 2 и 3 этапов операции;

#  $p < 0,05$  между показателями 1 и 3 этапов операции.

Так, при оценке динамики ИЛ-1 нами было определено, что достоверное нарастание содержания данного цитокина до операции и до момента через 4 часа после операции произошло в 1,1 раз у лиц пожилого возраста.

В то время как нарастание ИЛ -2 было отмечено в 1,3 раза, и составило от 88,8+12,3 пг/м до начала операции до 112,7+20,2 пг/мл спустя 4 часа после операции,  $p < 0,05$  между показателями 1 и 3 этапа операции.

Изучение динамики ИЛ-6 показало, что при поступлении в стационар уровень этого цитокина составил 2,6+1,1 пг/мл; во время проведения разреза - 2,8+1,1 пг/мл, через 4 часа после операции уровень ИЛ-6 в сыворотке крови был достоверно выше по сравнению с исходным уровнем и во время проведения разреза - 19,5+4,4 пг/мл,  $p < 0,05$  между показателями 2 и 3 этапов операции;  $p < 0,05$  между показателями 1 и 3 этапов операции.

В отношении противовоспалительного цитокина интерлейкина – 10 были получены следующие данные: при поступлении в стационар уровень этого цитокина составил 2,6±0,6 пг/мл; во время проведения разреза - 3,9±0,7 пг/мл, через 4 часа после операции уровень ИЛ-10 в сыворотке крови был достоверно выше по сравнению с исходным уровнем и во время проведения разреза - 9,4±1,2 пг/мл,  $p < 0,05$  между показателями 2 и 3 этапов операции;  $p < 0,05$  между показателями 1 и 3 этапов операции. Отсюда можно сделать вывод, что у

пациентов старческого возраста активация противоспалительной системы адекватна только уже спустя 4 часа после операции.

Наиболее наглядная динамика отмечалась у лиц старшего возраста в отношении фактора некроза опухоли альфа. Так, при поступлении в стационар его уровень составил  $89,1 \pm 4,6$  пг/мл; во время проведения разреза возрос до достоверной разницы -  $123,2 \pm 5,7$  пг/мл,  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем. Через 4 часа после операции уровень ФНО в сыворотке крови также сохранялся достоверно высоким и достиг -  $145,3 \pm 6,4$  пг/мл,  $p < 0,05$  между показателями 1 и 3 этапов.

Такая же динамика наблюдалась и в отношении СРБ. Изучение динамики СРБ показало, что при поступлении в стационар уровень этого показателя составил  $2,6 \pm 0,9$  пг/мл; во время проведения разреза -  $3,6 \pm 1,0$  пг/мл, а через 4 часа после операции уровень СРБ в сыворотке крови был достоверно значительно выше  $19,3 \pm 3,8$  пг/мл по сравнению с исходным уровнем и во время проведения разреза, при  $p < 0,05$  значения достоверны между 2 и 3 этапами оперативного вмешательства,  $p < 0,05$  значения достоверны между 1 и 3 этапами оперативного вмешательства.

### Анализ особенностей цитокинового профиля при развитии операционного стресса

Известно, продукция цитокинов резко возрастает при воспалении, что является адекватной адаптационной реакцией организма. Однако, чрезмерная продукция ИЛ-1, как и других медиаторов воспаления, свидетельствует о нарушении функций иммунной системы, что носит разрушающий характер. Для объективной оценки адаптационных реакций организма мы оценили соотношение ИЛ-2, который является провоспалительным агентом, и ИЛ-1, который имеет иммунорегуляторные свойства. Эти данные позволили нам дать оценку адекватности адаптационной реакции организма на операционный стресс (табл. 2).

Таблица 2

Соотношение ИЛ 2/ИЛ 1 при операционного стрессе

Этап	Средний возраст	Пожилой возраст СА (-)	Пожилой возраст СА (+)
До операции	0,36	0,33	0,23**, #
Во время разреза	0,34	0,36	0,24**, #
Спустя 4 часа после операции	0,42	0,32*	0,27**, #

\*  $p < 0,05$  между показателями у групп пациентов среднего и пожилого возраста без СА; \*\*  $p < 0,05$  между показателями у групп пациентов пожилого возраста с наличием или отсутствием СА; #  $p < 0,05$  между показателями у групп пациентов среднего возраста и пациентов пожилого возраста с СА.

Адаптационная активность, соотношение ИЛ-2/ИЛ-1, у пациентов среднего возраста повышалась от исходного уровня до момента, спустя 4 часа после операционного стресса. Достоверно выше адаптационная реакция организма отмечалась у пациентов среднего возраста по сравнению с пациентами пожилого возраста без СА, что обусловлено возрастными особенностями иммунной системы, заключающимися в снижении активности защитных реакций организма с возрастом. Также, отмечались незначительные колебания адаптационной активности (соотношение ИЛ-2/ИЛ-1) во время проведения всех этапов

операционного стресса, что можно охарактеризовать снижением адекватной защитной реакции иммунного ответа на операционный стресс. Следует отметить, что на момент операционного разреза именно у этих пациентов наблюдалось снижение синтеза ИЛ-1, который носит функцию провокаторного, и усиление секреции ИЛ-2, который является регуляторным, то есть, отмечалась закономерность к нормализации продукции интерлейкинов с увеличением активности ИЛ-2 зависимого звена, что способствовало повышению большинства иммунологических показателей и, в первую очередь, Т-клеток, которые наиболее уязвимы у пациентов пожилого возраста при развитии операционного стресса, что обеспечило пациентам пожилого возраста иммуно-сохраняющее и кратковременное иммуно-стимулирующее влияние при развитии операционного стресса.

У лиц пожилого возраста с СА отмечалось значительное достоверное снижение адаптационного ответа по сравнению с пациентами среднего возраста и пожилого возраста без синдрома старческой астении на всех исследуемых этапах операционного стресса. Так, наиболее показательные значения были на этапе спустя 4 часа после оперативного вмешательства, а именно снижение адаптационных реакций у лиц пожилого возраста с СА наблюдалось в 1,2 раза по сравнению с пациентами пожилого возраста без синдрома старческой астении и в 1,6 раз по сравнению с лицами среднего возраста.

### **Заключение**

Выявленный нами дисбаланс интерлейкиновой продукции свидетельствует о наиболее слабой адаптационной реакции иммунного ответа при развитии операционного стресса у пациентов с СА, что выявляется депрессивным эффектом на нейроиммуноэндокринный статус.

Синдром старческой астении является провокативным по отношению к активации провоспалительной системы при операционном стрессе у лиц старшего возраста. Количественно это можно отметить по данным уровня интерлейкина -1, который относится к группе провоспалительных и увеличивается в 2,7 раза, и по снижению выработки организмом интерлейкина -2, который относится к регуляторным и угнетается в 1,3 раза, что приводит к дисбалансу синтеза Т-клеток.

### **Литература**

1. Шаленкова М.А., Мухаметова Э.Т. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ишемической болезни сердца. Клиническая медицина. 2013; 11: 14-20.
2. 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): 70-74.
3. 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): 133-149.
4. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О. Сигнальные молекулы: место и роль в персонифицированной диагностике, лечении и профилактике социально значимых заболеваний. Молекулярная медицина. 2012; 5: с. 3-8.

5. 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):703-709.
6. Berrut G., Andrieu S., Bergma H., Cassim B., Cerreta F., Cesari M., Cha H.B., Chen L.K., Cherubini A., Forette F., Franco A., Guimaraes R., Robledo L.M., Jauregui J., Khavinson V., Lee W.J., Benetos A. Promoting access to innovation for frail old persons. The Journal of Nutrition, Health & Aging. 2013; 8: 688-693.
7. 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): 37-39.