

СИСТЕМНЫЙ ИНТЕРЛЕЙКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С КАТАРАКТОЙ, СОЧЕТАННОЙ С СИНДРОМОМ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ

Фабрикантов О.Л., Османов Р.Э.

Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения РФ, г. Тамбов, Россия

Резюме. Нарушения в иммунной системе организма играют важную роль в развитии не только возраст-ассоциированных офтальмологических заболеваний (катаракта, возрастная макулярная дегенерация), но и гериатрических состояний и, прежде всего, – синдрома старческой астении – ведущего дефицитарного синдрома среди людей старших возрастных групп. Однако изменения системных интерлейкинов у пациентов с одновременным наличием двух возраст-ассоциированных состояний – катаракты и синдрома старческой астении практически не изучены. Цель исследования – изучение системного интерлейкинового профиля у пациентов пожилого возраста с катарактой, сочетанной с различными стадиями синдрома старческой астении. Содержание интерлейкинов в сыворотке крови анализировалось в клинических условиях среди пациентов с изолированной катарактой ($n = 58$), с катарактой и старческой преастенией ($n = 49$), с катарактой и синдромом старческой астении ($n = 56$) в возрасте от 60 до 74 лет во всех группах. Диагноз синдрома старческой астении устанавливался в соответствии с показателями фенотипической модели Fried L. и соавт., а катаракты – по результатам комплексного офтальмологического обследования. Определение IL-1, IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17 и IL-18 выполнено иммуноферментным анализом с расчетом относительного риска для каждого вышеуказанного интерлейкина по общепринятой методике. Установлено статистически значимое повышение у пациентов с катарактой и старческой преастенией IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-13 и снижение IL-4, IL-10 по сравнению с больными, страдающими только катарактой. Среди пациентов с катарактой и синдромом старческой астении диагностированы нарушения по большему числу интерлейкинов с повышением IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-9, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18 и со снижением IL-4, IL-10 по сравнению как с пациентами с изолированной катарактой, так и с катарактой, сочетанной со старческой преастенией. Достоверные величины относительного риска при катаракте и старческой преастении выявлены для IL-1 (1,27), IL-1 β (1,20), IL-4 (1,21), IL-6 (1,19), IL-8 (1,93), IL-10 (2,15) и IL-13 (1,23), а при катаракте и синдроме старческой астении – для IL-1 (1,45), IL-1 β (1,31), IL-4 (1,38), IL-6 (1,57), IL-8 (2,86), IL-10 (2,39), IL-13 (1,39), IL-17 (1,27). Полученные результаты свидетельствуют о более выраженных изменениях вышеуказанных системных интерлейкинов и большей их ассоциации у пациентов 60–74 лет с катарактой, сочетанной с синдромом старческой астении, чем при катаракте и старческой преастении.

Ключевые слова: интерлейкины крови, катаракта, синдром старческой астении, старческая преастения, пожилые

Адрес для переписки:

Османов Руслан Эседуллаевич
Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК
«Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения РФ
392000, Россия, г. Тамбов, Рассказовское шоссе, 1.
Тел.: 8 (910) 740-96-13.
E-mail: vitalaxen@mail.ru

Address for correspondence:

Osmanov Ruslan E
S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution,
Tambov Branch
392000, Russian Federation, Tambov,
Rasskazovskoe highway, 1.
Phone: 7 (910) 740-96-13.
E-mail: vitalaxen@mail.ru

Образец цитирования:

О.Л. Фабрикантов, Р.Э. Османов «Системный интерлейкиновый профиль пациентов пожилого возраста с катарактой, сочетанной с синдромом старческой астении» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 2. С. 309-316.
doi: 10.15789/1563-0625-SIP-2464
© Фабрикантов О.Л., Османов Р.Э., 2022

For citation:

O.L. Fabrikantov, R.E. Osmanov "Systemic interleukin profile of elderly patients with cataract combined with senile asthenia syndrome", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 2, pp. 309-316.
doi: 10.15789/1563-0625-SIP-2464
DOI: 10.15789/1563-0625-SIP-2464

SYSTEMIC INTERLEUKIN PROFILE OF ELDERLY PATIENTS WITH CATARACT COMBINED WITH SENILE ASTHENIA SYNDROME

Fabrikantov O.L., Osmanov R.E.

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Tambov Branch, Tambov, Russian Federation

Abstract. Immune disorders play an important role in development of age-related ophthalmic diseases (e.g., cataracts, age-related macular degeneration), as well as in geriatric conditions and, above all, in senile asthenia syndrome, the leading deficiency syndrome among people at their older age. However, the changes in systemic interleukins in patients with simultaneous presence of two age-associated conditions (cataract and senile asthenia syndrome) were only poorly studied. The aim of the present work was to evaluate the systemic interleukin profile in elderly patients affected by cataracts combined with senile asthenia syndrome of different severity. Patients and methods: The contents of interleukins in blood serum was analyzed in a clinical setting among patients aged 60 to 74 years for all the groups which manifested with isolated cataracts ($n = 58$), cataracts and senile preasthenia ($n = 49$), and cataracts and senile asthenia syndrome ($n = 56$). The diagnosis of senile asthenia syndrome was established in accordance with indexes of the phenotypic model by Fried L. et al., and cataracts, according to results of clinical ophthalmological examination. Determination of IL-1, IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17 and IL-18 were performed by enzyme immunoassay followed by calculation of relative risk for each of the above interleukin, as generally accepted. Results: A statistically significant increase of IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-13 levels, along with decrease in IL-4, IL-10 were shown in the patients presenting with combination of cataract and senile pre-asthenia, as compared with patients with only cataracts. Among the patients with cataracts and senile asthenia syndrome, the disorders were diagnosed for a large number of interleukins, with increased levels of IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-9, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, and decreased concentrations of IL-4, IL-10, in comparison with cases of isolated cataract, or cataract combined with senile preasthenia. Significant values of relative risk were revealed for cataract and senile preasthenia, i.e., for IL-1 (1.27), IL-1 β (1.20), IL-4 (1.21), IL-6 (1.19), IL-8 (1.93), IL-10 (2.15) and IL-13 (1.23), and, in cases of cataracts and senile asthenia syndrome, for IL-1 (1.45), IL-1 β (1.31), IL-4 (1.38), IL-6 (1.57), IL-8 (2.86), IL-10 (2.39), IL-13 (1.39), IL-17 (1.27). The results obtained point to marked changes in the mentioned systemic interleukins among the patients aged 60 to 74 years, and more pronounced association of these changes with cataract combined with senile asthenia syndrome, than with cataract and senile preasthenia.

Keywords: blood interleukins, cataracts, senile asthenia syndrome, senile preasthenia, elderly

Введение

Иммунологические нарушения, как известно, способствуют развитию многих офтальмологических заболеваний, вызывающих частичную или полную потерю зрения. Особое значение иммунологические нарушения приобретают в процессе старения и формирования возраст-ассоциированной офтальмологической патологии — возрастной макулярной дегенерации, глаукомы, катаракты, распространенность которой существенно увеличилась во многих странах мира и приобрела характер глобальной проблемы [5]. Известно о повышении абсолютного и относительного количества CD3⁺CD4⁺CD8⁺ лимфоцитов в крови у пациентов с начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерации и здоровых лиц старшего возраста, что позволяет думать о возможной роли этой субпопуляции в возникновении и прогрессировании названной офтальмопатологии [3].

В ранее выполненном нами исследовании [10] установлено повышение в слезной жидкости уровня провоспалительных IL-2, IL-17, IL-18 и снижение продукции противовоспалительного IL-10 при глаукоме.

В единичных публикациях сообщается об увеличении синтеза провоспалительного IL-1 β и интерферона и поступления их в кровь у пациентов 28-55 лет, страдающих неосложненной пресенильной катарактой [8]. В клеточном звене системного иммунитета у больных с катарактой выявлено снижение Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и натуральных киллеров [4].

В связи с нарушением иммунной регуляции в пожилом и старческом возрасте развиваются не только возраст-ассоциированные болезни глаза, но и синдром старческой астении (ССА), к изучению которого в последние годы наблюдается неуклонный интерес со стороны различных специалистов-геронтологов, иммунологов, семейных врачей. ССА представляет мультифакториаль-

ный синдром, характеризующийся снижением с возрастом физиологического резерва и функций большинства органов и систем, что приводит к повышенной уязвимости пациента в отношении развития зависимости от окружающих, к снижению способности отвечать на внешние и внутренние стрессорные воздействия, а также к неблагоприятным медицинским и социальным последствиям [17]. ССА — это крайнее проявление возрастных изменений, приводящих к инволютивным процессам в организме и к кумуляции разных заболеваний [9]. ССА в соответствии с фенотической моделью Fried L. и соавт. [12] включает пять критериев: потеря массы тела, снижение мышечной силы, выраженная утомляемость и низкий уровень физической активности, которому предшествует старческая преастения (СПА), проявляющаяся частыми периодами обострения, декомпенсации патологии.

Считается, что при отсутствии адекватных мер лечения и реабилитации СПА переходит в ССА в течение 4–5 лет и ключевым фактором, способствующим к формированию ССА выступает дисбаланс иммунной системы [14, 20].

ССА может формироваться одновременно с офтальмологической патологией, в том числе с катарактой, и в развитии этих двух возраст-ассоциированных заболеваний могут наблюдаться общие иммунологические нарушения. Однако изменения системного интерлейкинового статуса у пациентов с катарактой, сочетанной с ССА, практически не изучены, но выявление этих взаимоотношений, позволит, на наш взгляд, снизить негативность проявлений ССА и зрительного дефицита вследствие катаракты.

Цель исследования — изучение системного интерлейкинового профиля у пациентов пожилого возраста с катарактой, сочетанной с различными стадиями ССА.

Материалы и методы

Исследование проведено в 2020–2021 гг. в Тамбовском филиале МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова» при выполнении стационарного обследования и лечения катаракты у пациентов пожилого возраста из Курской, Воронежской, Белгородской и Тамбовской областей. Диагноз катаракты устанавливался по результатам комплексного офтальмологического обследования с применением оптической когерентной томографии на аппарате DRI OCT Triton (Topson, Япония), компьютерной статической периметрии, микропериметрии на аппарате MAIA (CenterVue, Италия) и с учетом критериев, установленных «Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию офтальмологической помощи пациентам с возрастной катарак-

той. Экспертный совет по проблеме хирургического лечения катаракты».

Среди включенных в исследование пациентов 60–74 лет с катарактой сформировано три группы: пациенты с катарактой ($n = 58$), пациенты с катарактой и СПА ($n = 49$), пациенты с катарактой и ССА ($n = 56$). Диагноз ССА и СПА осуществлялся в соответствии с показателями фенотипической модели ССА, предложенной Fried L. и соавт. [12]: потеря массы тела, снижение силы кисти при динамометрии, выраженная слабость и повышенная утомляемость, замедление скорости передвижения, значительное снижение физической активности. При наличии у пациентов с катарактой трех и более показателей устанавливался ССА, а при наличии одного или двух показателей — СПА.

У всех пациентов вышеназванных групп проведено изучение системных интерлейкинов иммуноферментным анализом с использованием соответствующих наборов «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Для этого у обследованных больных в утренние часы производился забор венозной крови натощак, в сыворотке которой определялось содержание следующих интерлейкинов: IL-1, IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17 и IL-18. Полученные результаты заносились в специальные таблицы.

Данное исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации и после получения письменного согласия пациентов всех клинических групп.

Статистический анализ данных включал определение величин относительного риска по общепринятой формуле с расчетом доверительных интервалов [2], достоверности различий по критерию Краскела–Уоллиса.

Результаты

Изучение системного интерлейкинового профиля у пациентов пожилого возраста с катарактой и СПА по сравнению с пациентами такого же возрастного ценза с катарактой и с отсутствием СПА и ССА выявило статистически значимые изменения в содержании IL-1, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и IL-13 (табл. 1). Так, содержание в сыворотке крови IL-1 повысилось среди больных с катарактой и СПА практически в 2 раза ($p < 0,001$). Уровень IL-1 β на системном уровне у пациентов 60–74 лет с катарактой, сочетанной с СПА, также достоверно увеличился по отношению к пациентам 60–74 лет с катарактой без СПА ($p < 0,001$). Статистически значимое повышение в содержании в крови у больных с катарактой и СПА выявлено и для IL-13. Однако максимальное увеличилось среди провоспалительных интер-

лейкинов в группе больных с катарактой и СПА содержание IL-8. Различие в сравнении с группой аналогичного возраста, имеющих только офтальмологическую патологию (катаракту) превысило 3 раза ($p < 0,001$).

Содержание интерлейкинов крови с провоспалительной активностью среди пациентов пожилого возраста с наличием катаракты и СПА характеризуется достоверным различием в сравнении с больными 60-74 лет, страдающими только катарактой. Однако в отличие от рассмотренного ранее широкого спектра провоспалительных интерлейкинов, содержание IL-4 и IL-10 на системном уровне при присоединении СПА у пациентов 60-74 лет с катарактой сопровождалось существенным угнетением их продукции по отношению к контрольной группе. При этом более существенно уменьшалось содержание в крови IL-10 – в 2,3 раза ($p < 0,001$). Статистически значимо, но в меньшей степени, чем уровень IL-10, снизилась продукция IL-4 ($p < 0,001$). Другие проанализированные интерлейкины в сыворотке крови пациентов с катарактой и СПА остались без существенных изменений – IL-5, IL-7, IL-9, IL-12, IL-17 и IL-18.

Таким образом, у пожилых пациентов с катарактой ухудшение гериатрического статуса с формированием СПА характеризуются достоверным повышением значительного количества интерлейкинов крови и угнетением выработки провоспалительных IL-4 и IL-10, несмотря на то, что уровень IL-7, IL-9, IL-12 и IL-18 остался практически на одном уровне с пациентами с катарактой без СПА.

Более выраженные нарушения интерлейкинового профиля у пациентов 60-74 лет с катарактой диагностированы в случае формирования ССА, представляющего куммулятивное накопление многих дефицитарных состояний, отражающих усугубление процессов негативного старения (табл. 2). Пациенты с катарактой и ССА характеризуются достоверным ухудшением системного интерлейкинового статуса, обусловленного прежде всего дальнейшим повышением активности провоспалительных интерлейкинов – IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, IL-17. Иначе говоря, присоединение ССА у пожилых больных с катарактой сопровождается увеличением в сыворотке крови 6 интерлейкинов по сравнению с больными с катарактой и с СПА 4 из 11 провоспалительных интерлейкинов. При присоедине-

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ КРОВИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С КАТАРАКТОЙ И ССА, КАТАРАКТОЙ И СПА, КАТАРАКТОЙ, $M \pm m$ (пг/мл)

TABLE 1. CONTENT OF BLOOD INTERLEUKINS IN ELDERLY PATIENTS WITH CATARACT AND SSA, CATARACT AND SPA, CATARACT, $M \pm m$ (pg/ml)

Интерлейкины крови Blood interleukins	Пациенты с катарактой и ССА Patients with cataracts and SSA	Пациенты с катарактой и СПА Patients with cataracts and SPA	Пациенты с катарактой Patients with cataracts
IL-1	34,5 \pm 1,9 ^{*,#}	27,1 \pm 1,6 [*]	14,3 \pm 1,2
IL-1 β	89,7 \pm 2,0 ^{*,#}	72,1 \pm 1,4 [*]	43,6 \pm 1,7
IL-4	1,7 \pm 0,4 ^{*,#}	2,9 \pm 0,3 [*]	5,2 \pm 0,6
IL-5	4,4 \pm 0,6	3,4 \pm 0,5	3,2 \pm 0,3
IL-6	14,1 \pm 1,4 ^{*,#}	9,8 \pm 0,7 [*]	6,5 \pm 0,8
IL-7	6,7 \pm 0,9	5,2 \pm 0,7	4,8 \pm 0,6
IL-8	42,9 \pm 2,6 ^{*,#}	19,5 \pm 2,2 [*]	6,4 \pm 1,3
IL-9	10,3 \pm 1,2 [#]	8,2 \pm 0,9	7,5 \pm 1,2
IL-10	4,5 \pm 0,6 ^{*,#}	8,1 \pm 1,1 [*]	18,6 \pm 1,5
IL-12	9,4 \pm 0,9 [#]	8,3 \pm 0,7	6,4 \pm 0,9
IL-13	3,1 \pm 0,5 ^{*,#}	1,3 \pm 0,4 [*]	0,6 \pm 0,2
IL-17	2,4 \pm 1,6 ^{*,#}	10,4 \pm 1,2	9,2 \pm 1,0
IL-18	72,5 \pm 2,9 [#]	66,4 \pm 2,1	63,1 \pm 2,4

Примечание. * – статистически значимое различие между пациентами 60-74 лет с катарактой, сочетанной с СПА, и с катарактой; ** – статистически значимое различие между пациентами с катарактой СПА и катарактой с ССА; # – статистически значимое различие между пациентами с катарактой и катарактой с ССА.

Note. *, statistically significant difference between patients aged 60-74 years with cataract combined with SPA and with cataract; **, statistically significant difference between patients with SPA cataract and cataract with SSA; #, statistically significant difference between patients with cataract and cataract with SSA.

ТАБЛИЦА 2. ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК ДЛЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ 60-74 ЛЕТ С КАТАРАКТОЙ И ССА, КАТАРАКТОЙ И ССП

TABLE 2. RELATIVE RISK FOR BLOOD INTERLEUKINS IN 60-74 YEAR OLD PATIENTS WITH CATARACT AND SSA, CATARACT AND SSP

Интерлейкин крови Blood interleukin	ССА и катаракта Frailty and cataract			СПА и катаракта Prefrailty and cataract		
	ОШ OR	ДИ DI	р	ОШ OR	ДИ DI	р
IL-1	1,45	1,27-1,76	0,001	1,27	1,04-1,49	0,002
IL-1 β	1,31	1,08-1,68	0,002	1,20	1,02-1,55	0,003
IL-4	1,38	1,15-1,72	0,003	1,21	1,09-1,47	0,001
IL-5	0,86	0,61-1,09	0,072	0,74	0,52-1,08	0,029
IL-6	1,57	1,32-1,83	0,005	1,19	1,04-1,42	0,005
IL-7	0,98	0,76-1,22	0,063	0,64	0,47-0,91	0,088
IL-8	2,86	2,57-3,19	0,001	1,93	1,72-2,29	0,001
IL-9	0,92	0,78-1,23	0,079	0,87	0,64-1,06	0,073
IL-10	2,39	2,14-2,67	0,002	2,15	2,01-2,43	0,004
IL-12	0,98	0,82-1,29	0,071	0,71	0,59-0,94	0,067
IL-13	1,39	1,15-1,56	0,012	1,23	1,08-1,57	0,006
IL-17	1,27	1,04-1,61	0,014	0,96	0,78-1,27	0,058
IL-18	1,09	0,85-1,30	0,068	0,74	0,56-0,92	0,049

нии ССА у пациентов с катарактой отмечается более существенное снижение противовоспалительных IL-4 и IL-10, чем на предыдущей стадии.

Выраженность иммунологических нарушений у пациентов с катарактой и ССА подтверждается наличием достоверных различий в содержании практически всех рассматриваемых интерлейкинов по сравнению с пациентами с изолированной катарактой, за исключением только IL-5 и IL-7, что свидетельствует о негативном влиянии ССА на системный интерлейкиновый статус пациентов с катарактой пожилого возраста.

Среди изученного широкого спектра системных интерлейкинов, согласно расчетным величинам относительного риска, способствуют формированию СПА у пожилых пациентов с катарактой значительное количество провоспалительных интерлейкинов, а также два рассматриваемых противовоспалительных интерлейкина.

Статистически значимо ухудшают гериатрический статус за счет формирования СПА у больных с катарактой такие провоспалительные интерлейкины, как IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8 и IL-13, при повышении продукции которых риск развития данного дефицитарного состояния (СПА) возрастает в 1,19 раза за счет IL-6 до 1,93 раза за счет IL-8. Статистически значимый и высокий риск формирования СПА у пожилых пациентов, страдающих катарактой обусловлен также увеличением содержания в крови IL-1, IL-1 β , IL-13, причем вероятность ухудшения гериатрического

профиля за счет вышеуказанных интерлейкинов практически одинакова с доверительными интервалами в обоих случаях. Важным, на наш взгляд, является и то, что в формировании СПА у пациентов 60-74 лет с катарактой высоким относительным риском участвуют и системные противовоспалительные интерлейкины IL-4, IL-10 и особенно повышает (в 2,15 раза) вероятность развития СПА угнетение продукции IL-10.

Участие рассмотренных выше системных интерлейкинов сохраняется и при усугублении гериатрического статуса пожилых пациентов с катарактой с переходом СПА в ССА. Как и в случае СПА, при ССА высокий риск формирования последнего ассоциирован среди провоспалительных интерлейкинов с IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-13, но величина их вклада существенно увеличилась. Так, особенно повысился относительный риск развития ССА у пациентов 60-74 лет с катарактой вследствие увеличения экспрессии IL-6 до 1,57 раза по сравнению с СПА, когда величина относительного риска составляла 1,19 с достоверным доверительным интервалом в обоих случаях. Увеличился также риск развития ССА за счет повышения IL-1 на системном уровне. Среди провоспалительных интерлейкинов при ССА достоверным оказался относительный риск IL-17, тогда как при СПА его влияние не являлось статистически значимым. Наблюдается при ССА у больных с катарактой тенденция к повышению влияния и для IL-18, но доверительный интервал оказался недостоверным.

В наибольшей же степени формирование ССА у пациентов 60–74 лет, страдающих катарактой, как среди провоспалительных, так и противовоспалительных системных интерлейкинов ассоциировано с IL-8, с которым риск развития ССА при катаракте повышается в 2,86 раза ($p = 0,001$). Далее в порядке убывания влияния системных интерлейкинов на формирование ССА в пожилом возрасте у пациентов с катарактой следуют IL-6, IL-10, IL-1 и IL-13. Поэтому, проанализировав большой спектр системных интерлейкинов, можно утверждать об ассоциации у пациентов 60–74 лет с катарактой с IL-8, IL-6, IL-10, IL-1 и IL-13. Примечательно, что данные системные интерлейкины ассоциированы и с ранней стадией ССА у больных с катарактой — СПА.

Обсуждение

ССА в настоящее время рассматривается как гериатрическое состояние, возникающее в результате патофизиологических изменений в мышечной, нейроэндокринной и иммунной системах и имеет различные проявления от развития двигательных нарушений до выраженного зрительного дефицита [19, 23]. Именно иммунологические нарушения и сопутствующее этому слабое хроническое воспаление (inflammation) считаются основными патофизиологическими факторами и механизмами, ответственными за развитие и прогрессирование офтальмологических заболеваний и ССА [1, 16, 22]. Однако изучение профиля интерлейкинового риска у пациентов с катарактой, ведущей причиной зрительного дефицита и других дефицитарных проявлений ССА, среди пожилых, страдающих катарактой в сочетании с СПА и ССА, насколько нам известно из опубликованных статей, до настоящего времени не анализировалось. Нарушения интерлейкинового профиля рассматриваются, как правило, отдельно — при офтальмологической патологии и ССА, что не позволяет выявить общность системного интерлейкинового дисбаланса в развитии изолированного ССА без нарушения зрения и при сочетании болезней глаза с ССА и СПА.

В отдельных исследованиях показано, что ССА выявляется у 91,0% пациентов старческого возраста с открытоугольной глаукомой, что существенно выше, чем у людей аналогичного возрастного ценза, не имеющих открытоугольной глаукомы — всего в 53,0% случаев [6]. Несмотря на одинаковый возраст пациентов сравниваемых групп — $72,3 \pm 1,4$ лет с глаукомой и $72,2 \pm 1,0$ лет без глаукомы ССА диагностирован чаще среди первых, нежели у вторых, что свидетельствует о неблагоприятном старении больных с глаукомой. Однако изменения интерлейкинов на системном уровне у пациентов с глаукомой равно, как и с другими офтальмологическими заболеваниями,

и ССА в рассматриваемом исследовании [6] не представлены.

Известно об изменении провоспалительных цитокинов — IL-1 β и TNF α в сыворотке крови у пациентов 61–83 лет с катарактой до выполнения хирургического лечения патологии [7]. Авторами установлено статистически значимое повышение TNF α у пациентов с катарактой до $1,070 \pm 0,141$ пг/мл по сравнению с $0,093 \pm 0,044$ пг/мл в группе без катаракты ($p < 0,001$), но изменение IL-1 β с $0,080 \pm 0,038$ пг/мл в контроле до $0,350 \pm 0,075$ пг/мл в группе с катарактой оказалось недостоверным ($p = 0,069$).

В другом исследовании [8] содержание в крови TNF α у более молодых больных с катарактой — от 28 до 55 лет — до проведения хирургического вмешательства составило 0,80 пг/мл. Содержание же изученных системных интерлейкинов — IL-1 β , IL-4 и IL-6 составило в среднем 6,90 пг/мл, 2,50 пг/мл и 0,70 пг/мл соответственно, что существенно ниже, чем у обследованных нами пациентов пожилого возраста с изолированной катарактой и катарактой, сочетанной с СПА и ССА. В этом контексте менее выраженные сдвиги в уровне интерлейкинов среди пациентов молодого возраста объясняется тем, что при ССА более высокие уровни сывороточных иммунных медиаторов наблюдаются у пожилых людей по сравнению с молодыми и связаны с патофизиологией ССА [19, 25].

В исследованиях, изучавших взаимосвязь между параметрами воспаления и ССА, чаще рассматривались IL-6 и TNF α [22]. Так, содержание только IL-6 в сыворотке крови пациентов с ССА оказалось достоверно выше (6,4 пг/мл), чем у людей такого же возраста с отсутствием ССА — 4,7 пг/мл [14]. Среди обследованных нами пациентов с СПА и катарактой, ССА и катарактой диагностированы более высокие значения IL-6 на системном уровне. Повышенное содержание циркулирующих иммунологических медиаторов, таких как IL-6, часто используется в качестве суррогатных точек для inflammation и ассоциируется с ССА [11]. Увеличение в сыворотке крови IL-6 считается важным фактором, способствующим возникновению ССА, в который также вовлечен и TNF α [18, 24], но медиана уровня TNF α у пациентов старше 80 лет с ССА в сыворотке крови составила 1,7 пг/мл с межквартильным диапазоном 1,0–2,6 пг/мл и достоверно не различалась от медианы людей такого же возраста без ССА — 1,7 пг/мл с межквартильным интервалом 1,1–2,4 пг/мл [14].

Есть доказательства того, что противовоспалительные IL-4 и IL-10, хотя и вовлечены в меньшей степени, также ассоциируются с ССА [13, 15]. Наши результаты на основе рассчитанных величин относительного риска для IL-4 и IL-10,

составивших у пациентов с СПА и катарактой 1,21 и 2,15 соответственно и с ССА и катарактой 1,38 и 2,39 соответственно, свидетельствует о существенном повышении риска развития СПА и ССА у пожилых больных с катарактой при снижении IL-4 и IL-10 на системном уровне. Обнаружена также слабая связь между IL-10 и ССА при нескорректированном анализе, который был связан и с хронологическим возрастом, и с ССА [21]. Несмотря на это, необходимы дальнейшие исследования по изучению связей интерлейкинов крови не только у пациентов с ССА, но и у больных с сочетанным ССА и катарактой.

Заключение

Развитие СПА и ССА у пожилых пациентов с катарактой сопровождается существенными из-

менениями системного интерлейкинового статуса с гиперпродукцией провоспалительных интерлейкинов IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-13, IL-17 и угнетением активности противовоспалительных IL-4, IL-10. При прогрессировании СПА в ССА у больных с катарактой участвуют помимо вышеперечисленных интерлейкинов дополнительно IL-9, IL-12 и IL-18, сдвиги в системе интерлейкинов крови статистически значимо усугубляются, а величины относительного риска повышаются. Формированию ССА при катаракте в значительной степени, согласно величинам относительного риска, способствуют IL-8, IL-6, IL-10, IL-1 и IL-13. Поэтому улучшение системного интерлейкинового профиля может способствовать замедлению развития ССА у больных с катарактой.

Список литературы / References

1. Агарков Н.М., Гурко Т.С., Лев И.В. Изменение системы комплемента крови в развитии диабетической ретинопатии в пожилом возрасте // Научные результаты биомедицинских исследований, 2021. Т. 7, № 2. С. 173-180. [Agarkov N.M., Gurko T.S., Lev I.V. Changes in the blood complement system in the development of diabetic retinopathy in old age. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy = Scientific Results of Biomedical Research*, 2021, Vol. 7, no. 2, pp. 173-180. (In Russ.)].
2. Айвазян С.А., Мхитарян В.С. Прикладная статистика и основы эконометрии. М.: ЮНИТИ, 2001. 656 с. [Ayvazyan S.A., Mkhitarayan V.S. *Applied statistics and fundamentals of econometrics*. Moscow: UNITY, 2001. 656 p.
3. Балацкая Н.В., Ермеева Е.А., Слепова О.С. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 5. С. 461-466. [Balatskaya N.V., Ermeeva E.A., Slepova O.S. Subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in patients with age-related macular degeneration. *Meditinskaya immunologiya = Medical immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 5, pp. 461-466. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-461-466.
4. Девяткин А.А., Егорова Е.В. Системные механизмы иммунитета у больных старческой катарактой при проведении иммунокорригирующей терапии // Вестник Оренбургского государственного университета, 2004. № 5, С. 147-149. [Devyatkin A.A., Egorova E.V. Systemic mechanisms of immunity in patients with senile cataract during immunocorrective therapy. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Orenburg State University*, 2004, no. 5, pp. 147-149. (In Russ.)].
5. Коняев Д.А., Попова Е.В., Титов А.А., Агарков Н.М., Яблоков М.М., Аксенов В.В. Распространенность заболевания глаз у пожилых – глобальная проблема современности // Здравоохранение Российской Федерации, 2021. Т. 65, № 1. С. 62-68. [Konayev D.A., Popova E.V., Titov A.A., Agarkov N.M., Yablokov M.M., Aksekov V.V. The prevalence of eye disease in the elderly is a global problem of our time. *Zdravoohranenie Rossiyskoy Federatsii = Healthcare of the Russian Federation*, 2021, Vol. 65, no. 1, pp. 62-68. (In Russ.)]
6. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г., Шатских С.В. Персонализированный подход к ведению пациентов с глаукомой продвинутых стадий. Выбор стратегических направлений антиглаукомной работы в Тюменской области // Национальный журнал глаукома, 2016. Т. 15, № 4. С. 42-53. [Malishevskaya T.N., Dolgova I.G., Shatskikh S.V. Personalized approach to the management of patients with advanced glaucoma. The choice of strategic directions of anti-glaucoma work in the Tyumen region. *Natsionalnyy zhurnal glaucoma = National Journal of Glaucoma*, 2016, Vol. 15, no. 4, pp. 42-53. (In Russ.)].
7. Намазова И.К., Саилова Г.Т., Меджидова С.Р., Салманова А.Р. Определение цитокинов в сыворотке крови и во влаге передней камеры при псевдоэкзофалиативном синдроме и катаракте // Успехи геронтологии, 2020. Т. 33, № 2. С. 352-359. [Namazova I.K., Smailova G.T., Medzhidova S.R., Salmanova A.R. Determination of cytokines in blood serum and in anterior chamber moisture in pseudoexfoliative syndrome and cataract. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*, 2020, Vol. 33, no. 2, pp. 352-359. (In Russ.)]
8. Созуракова Е.А., Громакина Е.В., Шабалдин А.В., Штернис Т.А., Седова Д.Ю., Третьяк Е.А., Шигарева С.О. Оценка роли иммунорегуляторного потенциала в ограничении локального воспаления в передней камере глаза (на примере пресениальной катаракты) // Современные проблемы науки и образования, 2019. № 2. С. 129. [Sozurakova E.A., Gromakina E.V., Shabaldin A.V., Shternis T.A., Sedova D.Yu., Tretyak E.A., Shigareva S.O. Assessment of the role of immunoregulatory potential in limiting local inflammation in the anterior chamber of the eye (on the example of presenial cataract). *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2019, no. 2, p. 129. (In Russ.)]
9. Чукаева И.И., Ларина В.Н. Возраст-ассоциированные состояния (гериатрические синдромы) в практике врача-терапевта поликлиники // Лечебное дело, 2017. № 1. С. 6-15. [Chukaeva I.I., Larina V.N. Age-

associated conditions (geriatric syndromes) in the practice of a polyclinic therapist. *Lechebnoe delo = Medicine*, 2017, no. 1, pp. 6-15. (In Russ.)]

10. Чухраев А.М., Агарков Н.М., Прощаев К.И., Ильницкий А.Н. Особенности локального интерлейкинового статуса пожилых больных первичной закрытоугольной глаукомой // Офтальмология, 2021. Т. 18, № 1. С. 123-128. [Chukhraev A.M., Agarkov N.M., Proshaev K.I., Ilnitsky A.N. Features of the local interleukin status of elderly patients with primary angle-closure glaucoma. *Oftalmologiya = Ophthalmology*, 2021, Vol. 18, no. 1, pp. 123-128. (In Russ.)]

11. Chen X., Shi S., Zhu L., Gu N. IL-6 and TNF- α induced obesity-related inflammatory response through transcriptional regulation of miR-146b. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2014, Vol. 34, no. 5, pp. 342-348.

12. Fried L.P., Carlson M.C., Freedman M., Frik K.D., Glass T.A., Hill J., McGill S., Rebok G.W., Seerman T., Tielsch J., Wasik B.A., Zeger S. A social model for health promotion for an aging population: initial evidence on the Experience Corps model. *J. Urban Health*, 2004, Vol. 841, no. 1, pp. 64-78.

13. Juarez-Cedillo T., Vargas-Alarcon G., Martinez-Rodriguez N., Juarez-Cedillo E., Fragoso J.M., Escobedo-de-la-Pena J. Interleukin 10 gene polymorphisms and frailty syndrome in elderly Mexican people: (Sadem study). *Mol. Genet. Genom. Med.*, 2019, Vol. 7, no. 9, e918. doi: 10.1002/mgg3.918.

14. Junior G.S., Perez D.I., Tonet-Furioso A.C., Gomes L., Vilaca K.H., Alves V.P., Moraes C.F., Nobrega O.T. Circulating Interleukin-6 (but not other immune mediators) associates with criteria for Fried's frailty among very old adults. *J. Aging Res.*, 2020, Vol. 2020, 6831791. doi: 10.1155/2020/6831791.

15. Junior G.S., Souza V.C., Machado-Silva W., Henriques A.D., Avelar G.G., Perez D.I., Lima R.M., Silva R.J., Brito C.J., Nobrega O.T. Resistance training modulates the humoral inflammatory (but not the DNA methylation) profile of diabetic older adults using metformin. *Neuroimmunomodulation*, 2019, Vol. 26, pp. 1-8.

16. Liu C.K., Lyass A., Larson M.G., Massaro J.M., Wang N., D'Agostino R.B., Benjamin E.J., Murabito J.M. Biomarkers of oxidative stress are associated with frailty: the Framingham Offspring Study. *Age (Dordr.)*, 2016, Vol. 38, no. 1, 1. doi: 10.1007/s11357-015-9864-z.

17. Morley J.E., Vellas B., Kan G.A., Anker S.D., Bauer J.M., Bernabei R., Cesari M., Chumlea W.C., Doehner W., Evans J., Fried L.P., Guralnik J.M., Katz P.R., Malmstrom T.K., McCarter R.J., Robledo L.M., Rockwood K., Haehling S., Vandewoude M.F., Walston J. Frailty consensus: a call to action. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 2013, Vol. 14, no. 6, pp. 392-397.

18. Nascimento C.M., Zazzetta M.S., Gomes G.A., Orlandi F.S., Gramani-Say K., Vasilceac F.A., Gratao A.C., Pavarini S.C., Cominetti M.R. Higher levels of tumor necrosis factor beta are associated with frailty in socially vulnerable community-dwelling older adults. *BMC Geriatr.*, 2018, Vol. 18, no. 1, 268. doi: 10.1186/s12877-018-0961-6.

19. Pawelec G., Bronikowski A., Cunnane S.C., Ferrucci L., Franceschi C., Fulop T., Gaudreau P., Gladyshev V.N., Gonos E.S., Gorbunova V., Kennedy B.K., Larbi A., Lemaitre J., Liu G., Maier A.B., Morais J.A., Nobrega O.T., Moskalev A., Rikert M.O., Seluanov A., Senior A.M., Ukraintseva S., Vanhaelen Q., Witkowski J., Cohen A.A. The conundrum of human immune system "senescence". *Mech. Ageing Dev.*, 2020, Vol. 192, 111357. doi: 10.1016/j.mad.2020.111357.

20. Pivetta N.R., Marincolo J.C., Neri A.L., Aprahamian I., Yassuda M.S., Borim F.S. Multimorbidity, frailty and functional disability in octogenarians: a structural equation analysis of relationship. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 2019, Vol. 86, 103931. doi: 10.1016/j.archger.2019.103931

21. Ou T., Yang H., Walston J.D., Fedarko N.S., Leng S.X. Upregulated monocytic expression of CXCL10 chemokine ligand 10 (CXCL-10) and its relationship with serum interleukin-6 levels in the syndrome of frailty. *Cytokine*, 2009, Vol. 46, pp. 319-324.

22. Soysal P., Stubbs B., Lucato P., Luchini C., Solmi M., Peluso R., Sergi G., Isik A.T., Manzato E., Maggi S., Maggio M., Prina A.M., Cosco T.D., Wu Y., Veronese N. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res. Rev.*, 2016, Vol. 31, pp. 1-8.

23. Vetrano D.L., Palmer K.M., Galluzzo L., Giampaoli S., Marengoli A., Bernabei R., Onder G. Hypertension and frailty: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2018, Vol. 8, Iss. 12, e024406. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024406.

24. Yarla N.S., Polito A., Peluso I. Effects of olive oil on TNF-alpha and IL-6 in humans: implication in obesity and frailty. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, 2018, Vol. 18, no. 1, pp. 63-74.

25. Zuo Z., Li J., Ge S., Shen M., Wang Y., Zhou C., Wu R., Hu J. Bryostatins ameliorated experimental colitis in IL-10^{-/-} Mice by protecting the intestinal barrier and limiting immune dysfunction. *J. Cell. Mol. Med.*, 2019, Vol. 23, no. 8, pp. 5588-5599.

Авторы:

Фабрикантов О.Л. — д.м.н., профессор, директор Тамбовского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, г. Тамбов, Россия

Османов Р.Э. — к.м.н., врач-офтальмолог Тамбовского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, г. Тамбов, Россия

Authors:

Fabrikantov O.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Tambov Branch, Tambov, Russian Federation

Osmanov R.E., PhD (Medicine), Clinical Ophthalmologist, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Tambov Branch, Tambov, Russian Federation

Поступила 28.12.2021
Принята к печати 15.01.2022

Received 28.12.2021
Accepted 15.01.2022