

На правах рукописи

Тополянская Светлана Викторовна

**Особенности метаболических нарушений и субклиническое
воспаление у больных ИБС в старческом возрасте**

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный консультант:

Дворецкий Леонид Иванович, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Лазебник Леонид Борисович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра поликлинической терапии, профессор;

Ларина Вера Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра поликлинической терапии Лечебного факультета, профессор, заведующая кафедрой;

Липатова Татьяна Евгеньевна, доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, заведующая кафедрой.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «27» октября 2022 года в 10 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.02 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19/38, и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО <http://www.rmapo.ru/>

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2022года

Ученый секретарь диссертационного Совета
Доктор медицинских наук,
Профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

Актуальность темы диссертационного исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает ведущее место в общей структуре заболеваемости и смертности населения как в Российской Федерации, так и во многих странах мира. Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние годы в улучшении прогноза при данной патологии, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний остается по-прежнему высокой, что связано в немалой степени с постарением населения и накоплением в популяции лиц, страдающих указанными заболеваниями.

В старческом возрасте не только чаще возникают различные соматические заболевания, но и меняется течение патологических процессов. Описан, например, феномен «обратной эпидемиологии», или, иными словами, парадоксальной роли факторов риска определенных заболеваний в старческом возрасте. Так, для больных старческого возраста с избыточной массой тела показательны более высокая продолжительность жизни и лучший прогноз, по сравнению с лицами молодого и среднего возраста. Аналогичные «парадоксы» описаны и в отношении уровня артериального давления и дислипидемии [Ahmadi S. – F.F. и соавт., 2015; Baden M. и соавт., 2012]. У больных старческого возраста, в отличие от лиц среднего и пожилого возраста, при более низких концентрациях атерогенных липидов (общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности) прогноз оказывается хуже, чем при более высоком их содержании. Однако исследований по изучению различных метаболических нарушений у долгожителей практически нет.

Вместе с тем по мере старения человека повышается содержание провоспалительных медиаторов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α , С-реактивного белка) даже при отсутствии более или менее заметных признаков воспаления. Такое патологическое состояние обозначают термином «Inflamm-aging» («возраст-ассоциированное воспаление») [Franceschi C. и соавт., 2000]. К возможным причинам субклинического воспаления в пожилом возрасте относятся снижение продукции половых гормонов, относительное увеличение и перераспределение в организме жировой ткани, субклинические хронические инфекции, нарушения микробиоты кишечника и тяжелые хронические заболевания, в первую очередь, сердечно-сосудистые [Biagi E. и соавт., 2010; Brinkley T.E., 2012; Duggal N.A., 2018; Ferrucci L. и соавт., 2018; Franceschi C. и соавт., 2014; Xia S. и соавт., 2016].

Увеличение концентрации провоспалительных медиаторов сопровождается возрастанием риска развития сердечно-сосудистых

заболеваний, сахарного диабета, остеопороза и саркопении. Наличие многих возраст-ассоциированных заболеваний ведет к существенному снижению функциональных способностей пожилого человека и развитию синдрома старческой астении [Baylis D. и соавт., 2013; Ferrucci L. и соавт., 2018; Xia S. и соавт., 2016]. Провоспалительные медиаторы представляют собой независимые факторы неблагоприятного прогноза (смертности и инвалидности) в пожилом и старческом возрасте. Такие провоспалительные медиаторы, как фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), рассматривают нередко как мультифункциональные цитокины, обладающие важными регулирующими свойствами в иммунных процессах, в метаболизме жиров, белков, углеводов и в метаболизме костной и мышечной ткани, а также в индукции и прогрессировании атеросклероза [Bruunsgaard H. и соавт., 2003]. Субклиническое воспаление у больных ИБС в старческом возрасте может оказывать влияние на течение и прогноз заболевания и сказываться на эффективности проводимой терапии. В связи с этим исследование особенностей течения и факторов риска ИБС у лиц старческого возраста и долгожителей, а также изучение роли субклинического воспаления при ряде патологических процессов у этой категории больных является актуальным.

Степень разработанности проблемы

Несмотря на значительные достижения в области гериатрии и геронтологии, а также в исследовании молекулярных и генетических процессов старения, существует заметный недостаток информации о роли субклинического воспаления при различных патологических состояниях в старческом возрасте. Анализ особенностей «иммунного старения» и субклинического системного воспаления у лиц пожилого и старческого возраста в последнее десятилетие представляет собой актуальную научную проблему, решаемую посредством высокотехнологичных методов иммунологии. Однако клинических работ по изучению влияния провоспалительных цитокинов на особенности течения ряда патологических процессов в старческом возрасте и эффективность проводимой терапии все еще недостаточно, а результаты их нередко противоречивы. В связи с этим представлялось целесообразным комплексное клиническое исследование особенностей метаболических нарушений и роли субклинического воспаления у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей.

Цель исследования

Оптимизация подходов к клинической и прогностической оценке метаболических нарушений и субклинического воспаления у больных ИБС в старческом возрасте и долгожителей.

Задачи исследования

1. Исследовать состояние пуринового обмена и патогенетическую роль гиперурикемии в развитии субклинического воспаления и прогрессировании сердечно-сосудистых расстройств у больных ИБС в старческом возрасте и долгожителей.
2. Определить особенности липидного состава крови и прогностическое значение дислипидемии в формировании кардиальной патологии у пациентов с ИБС в старческом возрасте и долгожителей.
3. Оценить клиническое значение нарушений в содержании лептина при различных патологических состояниях у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей.
4. Проанализировать особенности течения сахарного диабета у лиц старческого возраста и долгожителей с наличием ИБС.
5. Изучить клиническое и прогностическое значение особенностей композиционного состава тела при различных патологических состояниях у лиц старческого возраста и долгожителей с наличием ИБС.
6. Исследовать состояние минеральной плотности костной ткани и показателей ее метаболизма у больных ИБС в старческом возрасте и долгожителей и сопоставить параметры МПКТ с различными клинико-лабораторными показателями и функциональными способностями пациентов.
7. Определить содержание фактора роста соединительной ткани в крови больных ИБС в старческом возрасте и установить его клиническое значение при формировании различной патологии в этой группе пациентов.
8. Изучить патогенетическую взаимосвязь между содержанием провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-6) и особенностями нарушений пуринового, липидного, углеводного обмена, метаболизма костной и жировой ткани, наличием саркопении и анемии при ИБС в старческом возрасте и долгожителей.
9. Проанализировать особенности ИБС у лиц старческого возраста и у долгожителей в зависимости от имеющихся у них метаболических нарушений и субклинического воспаления.
10. На основе многофакторного анализа установить прогностическую роль провоспалительных цитокинов и метаболических нарушений при различных патологических состояниях у больных ИБС в старческом

возрасте и у долгожителей.

Научная новизна результатов диссертационной работы

Впервые выполнен комплексный анализ состояния пуринового, липидного и углеводного обменов, минеральной плотности и метаболизма костной ткани, содержания и метаболизма жировой ткани, мышечной ткани, а также фактора роста соединительной ткани у больных ИБС в старческом возрасте.

Впервые на основании изучения большого клинического материала установлен ряд основных особенностей метаболических нарушений у больных ИБС в старческом возрасте:

- высокая распространенность гиперурикемии с ее значимым влиянием на сердечно-сосудистую патологию,
- низкий уровень атерогенных липидов в сочетании с их негативной связью с ХСН и фибрилляцией предсердий,
- частое выявление патологического содержания лептина в крови и его протективную роль при остеопорозе и анемии,
- более легкое (чем у лиц пожилого возраста) течение сахарного диабета,
- своеобразие композиционного состава тела у долгожителей с ИБС со значительным числом лиц, у которых минеральная плотность костной ткани и содержание тощей ткани остаются в пределах нормальных величин, а масса жира возрастает.

Изучено состояние цитокинового статуса во взаимосвязи с различными метаболическими нарушениями и другими возраст-ассоциированными патологическими состояниями у больных ИБС в старческом возрасте. Продемонстрировано наличие субклинического воспаления с высокой частотой незначительного повышения содержания таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-6, при отсутствии других лабораторных и клинических признаков воспалительной реакции.

Установлена роль субклинического воспаления в развитии ИБС, хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий в старческом возрасте. Установлена взаимосвязь между повышением уровня провоспалительных цитокинов и такими метаболическими нарушениями, как гиперурикемия и дислипидемия.

Определены не изученные ранее особенности метаболических нарушений и клинического состояния у долгожителей с ИБС (по сравнению с больными старческого возраста):

- более значимая роль интерлейкина-6 (в отличие от фактора некроза опухоли- α) при различных патологических процессах (в частности, при гематологических нарушениях),
- низкое содержание атерогенных липидов, не связанное с приемом гиполипидемических препаратов, низкая концентрация лептина, невысокий уровень гликемии и глюкозурии, частое обнаружение нормального содержания тощей ткани и минеральной плотности костной ткани (особенно у мужчин старше 95 лет), более высокие функциональные способности при менее выраженной старческой астении у мужчин-долгожителей (по сравнению с женщинами-долгожителями).

Теоретическая и практическая значимость

Сформулирована концепция значимости исследования особенностей метаболических нарушений и субклинического системного воспаления для тактики ведения, построения прогноза течения и эффективности терапии ИБС у лиц старческого возраста.

Полученные данные позволяют говорить о значительной распространенности и важной роли субклинического воспаления у больных ИБС в старческом возрасте. Проведенное исследование расширяет представления об участии субклинического системного воспаления в формировании различной, в том числе сердечно-сосудистой, патологии у лиц старческого возраста. Результаты выполненной научной работы свидетельствуют об особенностях многообразных метаболических нарушений у больных ИБС в старческом возрасте (и, прежде всего, у долгожителей), что следует учитывать при выборе тактики ведения таких пациентов. Выявленные особенности метаболических нарушений и субклинического воспаления могут быть использованы в различных лечебных учреждениях, особенно гериатрического профиля, для оптимизации лечебно-профилактических мероприятий у таких больных.

Основные положения и выводы диссертационной работы могут быть рекомендованы для включения в программы обучения ординаторов, циклы профессиональной переподготовки и повышения квалификации терапевтов, кардиологов, гериатров, врачей общей практики.

Методология и методы исследования

Настоящее клиническое исследование проведено в соответствии с принципами доказательной медицины, этическими принципами Хельсинской Декларации, а также Национального стандарта Российской Федерации по надлежащей клинической практике. Дизайн исследования разработан с учетом запланированных задач и включал в себя наличие групп сравнения по большинству изучаемых показателей, наряду с применением соответствующих методов – клинических (в том числе

комплексную гериатрическую оценку), лабораторных (иммуноферментного анализа, иммунохемилюминесцентного и электрохемилюминесцентного метода), инструментальных (в том числе двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию для анализа состава тела) и статистических. Объектом исследования были больные ИБС в старческом возрасте.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено наличие субклинического воспаления у больных ишемической болезнью сердца в старческом возрасте и у долгожителей, в отличие от пациентов, не страдавших данным заболеванием, в виде повышения содержания провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-6). Повышенное содержание провоспалительных цитокинов, не сопровождающееся другими лабораторными и клиническими признаками воспалительной реакции, позволяет говорить о важной патогенетической роли субклинического воспаления в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии.
2. Показано, что достоверные взаимосвязи между концентрациями фактора некроза опухоли- α и показателями липидов (холестерина липопротеинов высокой плотности и общего холестерина), азотемии (креатинина и мочевины) и мочевой кислоты крови, а также повышение уровня интерлейкина-6 по мере нарастания гиперурикемии и азотемии могут свидетельствовать о значении субклинического воспаления при различных метаболических нарушениях и азотемии.
3. Выявлено, что у больных ишемической болезнью сердца в старческом возрасте и у долгожителей имеются следующие особенности метаболических нарушений:
 - ✓ высокая частота гиперурикемии (преимущественно при наличии хронической сердечной недостаточности и азотемии), сопровождающейся существенным повышением уровня провоспалительных цитокинов в крови, что может свидетельствовать о патогенетической роли гиперурикемии в развитии субклинического воспаления;
 - ✓ частые и разнонаправленные изменения содержания лептина (повышение или снижение его концентрации) и их взаимосвязь с различными патологическими состояниями: негативное прогностическое значение при одних (сахарный диабет, ожирение) и протективная роль при развитии других (анемия, остеопороз);
 - ✓ своеобразии липидного состава крови у долгожителей, по сравнению с пациентами в возрасте 75-79 лет, в виде более низкого содержания холестерина липопротеинов низкой плотности и общего холестерина, а

также частая обратная ассоциация с наличием хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий;

- ✓ специфичность композиционного состава тела у долгожителей со значительным числом лиц, у которых минеральная плотность костной ткани и содержание тощей ткани остаются в пределах нормальных величин, а масса жира возрастает; установленные при этом взаимосвязи между тканевыми компонентами с одной стороны и мышечной силой и выраженностью старческой астении с другой свидетельствуют о влиянии состава тела на функциональные способности долгожителей, а также на развитие и прогрессирование старческой астении.

Апробация результатов исследования

Проведение диссертационного исследования было одобрено Независимым этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 05-2017 от 14.06.2017 г. Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседании кафедры госпитальной терапии №2 Сеченовского Университета, протокол №4 от 26 ноября 2020 г.

Основные результаты диссертационной работы представлены на 20th European Congress of Internal Medicine (online, 2022), World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (Virtual, 2022), EUGMS e-Congress (2021), World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (Virtual, 2021), IOF Regional – 8th Asia-Pacific Osteoporosis Conference, Heart Failure Congress (online, 2021), 19th International Congress of Endocrinology (virtual, 2021), 26th Annual International AF Symposium (online, 2021), 3-rd International Conference on Gerontology and Geriatrics Medicine 2021 “Do pandemics change the way we address age and ageing” (online, 2021), EUGMS e-Congress (2020), World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (Virtual, 2020), 13-th International SCWD Digital Conference on Cachexia, Sarcopenia and muscle wasting (online, 2020), 2-nd International Conference on Gerontology and Geriatrics Medicine 2020 “Adding Holistic Quality Care for the Silver Age” (online, 2020), ICBMJD: 22nd International Conference on Bone, Muscle and Joint Diseases (online, 2020), XII Metabolic syndrome, diabetes mellitus and atherosclerosis congress (Saint-Petersburg, 2017), Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2016), VI Российском конгрессе по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета (Казань, 2016), I Конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 2016), I Московском конгрессе кардиологов (Москва, 2017), VI Международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов (Казань, 2017),

Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017), VI Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2017), VIII Международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов (Новосибирск, 2018), Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2018), III Всероссийском конгрессе «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 2018), Конгрессе «Сердечная недостаточность-2018» (Москва, 2018), XVII Ассамблее «Здоровье Москвы» (Москва, 2018), Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2019), IX Международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов (Санкт-Петербург, 2019), Первой международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2019» (Москва, 2019), Всероссийском форуме с международным участием «Продуктивное долголетие: фундаментальная медицина и трансдисциплинарный синтез» (Москва, 2019), VIII Всероссийской конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2019), Конгрессе «Сердечная недостаточность-2019» (Москва, 2019), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (online, 2020), VII Российском конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием (online, 2020), Российском национальном конгрессе кардиологов (online, 2020), Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (online, 2020), IX Всероссийской конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (online, 2020), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2021), XI Международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов (online, 2021), XII Международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов (online, 2021), V Всероссийском конгрессе по геронтологии и гериатрии с международным участием (Москва, 2021), IX Евразийском конгрессе кардиологов (online, 2021), Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (2021), Евразийском конгрессе внутренней медицины (online, 2021), XIII Международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов «Терапевтические аспекты кардиологической практики» (online, 2021), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2022),

VI Всероссийском конгрессе по геронтологии и гериатрии с международным участием (Москва, 2022).

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», а также применяются в практической деятельности ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 3» и ГКБ им.С.С.Юдина г. Москвы.

Научные публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 120 научных работ, из них 20 – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 9 – из Перечня изданий, индексированных в международных базах данных и системах цитирования – Scopus, WoS, PubMed.

Личный вклад автора

Автору принадлежит концепция диссертационного исследования и ее реализация на всех этапах научной работы. Автор принимала непосредственное участие в выборе темы научного исследования, постановке задач, разработке клинико-лабораторных протоколов исследования, всестороннем клиническом обследовании (включая комплексную гериатрическую оценку) больных, в сборе данных и их статистическом анализе. Доля участия автора в проведенном исследовании составляет более 90%, а в обобщении и анализе материала 100%.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертационное исследование «Особенности метаболических нарушений и субклиническое воспаление у больных ИБС в старческом возрасте» соответствует формуле специальности 3.1.18. Внутренние болезни и областям исследования: п. № 2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований», п. № 5 «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов».

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, изложения материалов и методов исследования, 9 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы (931 источник). Работа изложена на 424 страницах компьютерного

текста, иллюстрирована 57 рисунками и 242 таблицами.

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование проведено на клинической базе госпиталя для ветеранов войн № 3 г. Москвы за период с 2015 по 2020 год. Данная работа представляет собой одномоментное, поперечное (cross-sectional) исследование.

Основные критерии включения больных в исследование:

1. Диагноз стабильной ишемической болезни сердца;
2. Возраст 75 лет и старше;
3. Отсутствие острого коронарного синдрома в течение не менее 4 недель до включения в исследование;

Основные критерии невключения пациентов в исследование:

1. Злокачественные новообразования в активной фазе;
2. Любые хронические воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, хронические обструктивные заболевания легких, заболевания кишечника, иные воспалительные заболевания);
3. Признаки инфекционного заболевания на момент включения больного в исследование.

Общий дизайн исследования представлен на рисунке 1.

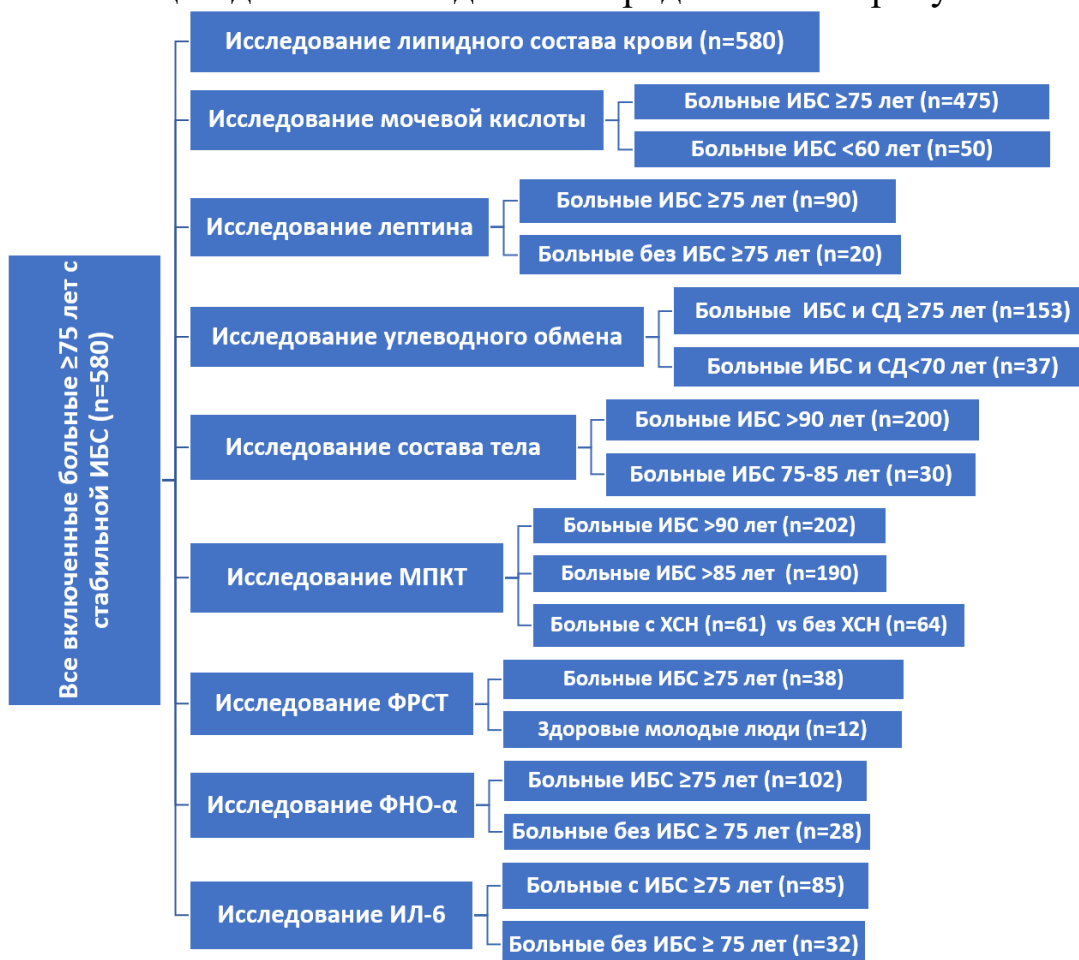


Рисунок 1. Общий дизайн исследования

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика включенных в исследование больных ИБС

Параметры	Количество больных: n (%)								
	Пуриновый Обмен	Липидный обмен	Лептин	Углеводный обмен	Состав тела	Остео-Пороз	ФРСТ	ФНО- α	ИЛ-6
Пол									
Мужской	123 (25,9)	153 (26,4)	30 (33,3)	24 (15,7)	60 (30,2)	72 (35,6)	11 (29)	35 (34,3)	37 (31,6)
Женский	352 (74,1)	427 (73,6)	60 (66,7)	129 (84,3)	140 (69,8))	130 (64,4)	27 (71)	67 (65,7)	80 (68,4)
Возраст, годы									
75-80 лет	43 (9,0)	69 (11,9)	5 (5,6)	25 (16,3)	-	-	5 (13,2)	5 (4,9)	5 (4,3)
81-89 лет	209 (44,0)	295 (50,9)	44 (48,9)	91 (59,5)	-	-	13 (34,2)	38 (37,1)	60 (51,3)
≥ 90 лет	223 (47,0)	216 (37,2)	41 (45,5)	37 (24,2)	200 (100)	202 (100)	20 (52,6)	59 (57,9)	52 (44,4)
Инфаркт миокарда в анамнезе	128 (27,0)	146 (25,2)	31 (34,4)	57 (37,2)	48 (23,8)	49 (27,8)	12 (31,6)	46 (45,1)	31 (26,5)
Хроническая сердечная недостаточность	76 (16,0)	91 (15,7)	53 (58,9)	31 (20,3)	41 (20,3)	29 (14,9)	9 (23,7)	50 (49,0)	40 (34,2)
Фибрилляция предсердий	163 (34,0)	189 (32,6)	51 (56,7)	47 (30,7)	67 (33,7)	71 (40,3)	15 (39,5)	54 (52,9)	35 (29,9)
ОНМК в анамнезе	77 (16,2)	96 (16,6)	16 (17,8)	39 (25,5)	30 (14,9)	34 (18,7)	6 (15,8)	21 (20,6)	23 (19,7)
Сахарный диабет	112 (23,6)	129 (22,2)	18 (20,0)	153 (100)	31 (15,3)	35 (17,6)	15 (39,5)	28 (27,5)	40 (34,2)
Артериальная гипертензия	475 (100)	580 (100)	90 (100)	153 (100)	200 (100)	202 (100)	38 (100)	102 (100)	117(100)

Подавляющее большинство больных, включенных в исследование, составляли женщины в возрасте старше 80 лет. Все пациенты, страдали артериальной гипертензией. Инфаркт миокарда в прошлом регистрировался у 23,8%-45,1% (в зависимости от раздела исследования) больных (таблица 1). Практически у всех включенных в исследование больных (кроме 3,9%) обнаружены признаки старческой астении.

Все больные, включенные в данное исследование, получали стандартное лечение ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, включавшее в себя терапию β -адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или антагонистами рецепторов ангиотензина II, блокаторами кальциевых каналов и диуретиками.

В рамках данного исследования всем больным проводили полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов обследования лиц, страдающих ИБС и артериальной гипертензией. Кроме того, методом иммуноферментного анализа определяли содержание ФНО- α , ИЛ-6 и лептина в крови. Концентрацию остеокальцина в крови измеряли иммунохемилюминесцентным методом, уровень beta-CrossLaps – электрохемилюминесцентным методом. Концентрацию ФРСТ в крови определяли посредством иммуноферментного анализа.

Оценку минеральной плотности костной ткани и анализ композиционного состава тела проводили посредством двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате LunarProdigyAdvance (GE). Помимо того, определяли риск переломов по FRAX (расчетный показатель, позволяющий оценить вероятность перелома в течение ближайших 10 лет).

Для скрининговой диагностики синдрома старческой астении у всех больных использовали опросник «Возраст не помеха». Кроме того, проводили комплексную гериатрическую оценку, включающую в себя в том числе опросник «Возраст не помеха», шкалу базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел) и шкалу оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни (IADL), тест «Встань и иди», динамометрию, тест 6-минутной ходьбы.

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica (версия 13.0). Применялись методы описательной статистики, непараметрические методы (критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса, критерий хи-квадрата и точный критерий Фишера). Выборки на принадлежность к нормальному распределению проверяли путем применения критериев Колмогорова-

Смирнова и Шапиро-Уилка. В том случае, если распределение не соответствовало критериям нормальности, использовали непараметрические методы. Зависимость между различными показателями изучали посредством корреляционного и регрессионного анализа; рассчитывали критерий ранговой корреляции Спирмена. Вероятность риска патологических состояний оценивали с помощью отношения шансов; полученные значения представляли с двусторонними 95% доверительными интервалами. Уровень статистической значимости для всех видов анализа расценивали как $p < 0,05$.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование пуринового обмена

Повышенное содержание мочевой кислоты в сыворотке крови обнаружено у 181 (38,1%) больного старческого возраста с ИБС. Средняя концентрация мочевой кислоты в целом у 475 включенных в исследование больных составила $343,2 \pm 106,5$ мкмоль/л, находясь в пределах от 77 до 812 мкмоль/л. Гиперурикемию значительно чаще выявляли у женщин – в 41,8 % наблюдений, чем у мужчин – в 27,6% наблюдений ($p=0,005$). Сравнительная характеристика групп больных старческого возраста с повышенным уровнем мочевой кислоты и с нормальными ее значениями отражена в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика больных старческого возраста с гиперурикемией и с нормальным уровнем мочевой кислоты

Показатель	Больные с гиперурикемией		Больные с нормальной мочевой кислотой		p
	n	%	n	%	
ИБС	181	100	294	100	нд
Артериальная гипертензия	181	100	294	100	нд
Инфаркт миокарда	44	24,4	81	27,7	0,4
ХСН	45	25,0	21	10,6	<0,0001
Фибрилляция предсердий	77	43,0	86	29,4	0,001
Дилатация левого предсердия	138	82,6	200	77,1	0,004
ОНМК	33	18,4	44	14,9	0,2
Сахарный диабет	46	25,7	66	22,6	0,25

У больных с клинически значимой ХСН средние значения мочевой кислоты в крови составили $392,6 \pm 127,4$ мкмоль/л, в то время

как у пациентов без выраженной сердечной недостаточности – $333,6 \pm 99,7$ мкмоль/л ($p=0,00001$). В группе больных с фибрилляцией предсердий среднее содержание мочевого кислоты в крови достигало $368,1 \pm 114,5$ мкмоль/л, тогда как у пациентов без данного нарушения ритма – $329,3 \pm 99,4$ мкмоль/л ($p=0,0001$). При дилатации левого предсердия, по данным эхокардиографии, средние значения мочевого кислоты в крови составляли $352,3 \pm 106,4$ мкмоль/л, тогда как среди больных с нормальными размерами левого предсердия – $307,7 \pm 95,4$ мкмоль/л ($p=0,0001$). Клинические взаимосвязи между гиперурикемией и сердечно-сосудистой патологией представлены в таблице 3.

Таблица 3

Относительный риск сердечно-сосудистой патологии в зависимости от наличия гиперурикемии

	Отношение шансов	95% Доверит.интервал	p
ХСН	2,8	1,7-4,6	<0,0001
Инфаркт миокарда	0,8	0,5-1,3	0,4
ОНМК	1,3	0,8-2,1	0,2
Фибрилляция предсердий	1,8	1,2-2,7	0,001
Дилатация левого предсердия	1,9	1,2-3,1	0,004

При проведении корреляционного анализа обнаружена высоко достоверная позитивная корреляция между уровнем мочевого кислоты в крови и диаметром левого предсердия (рисунок 2).

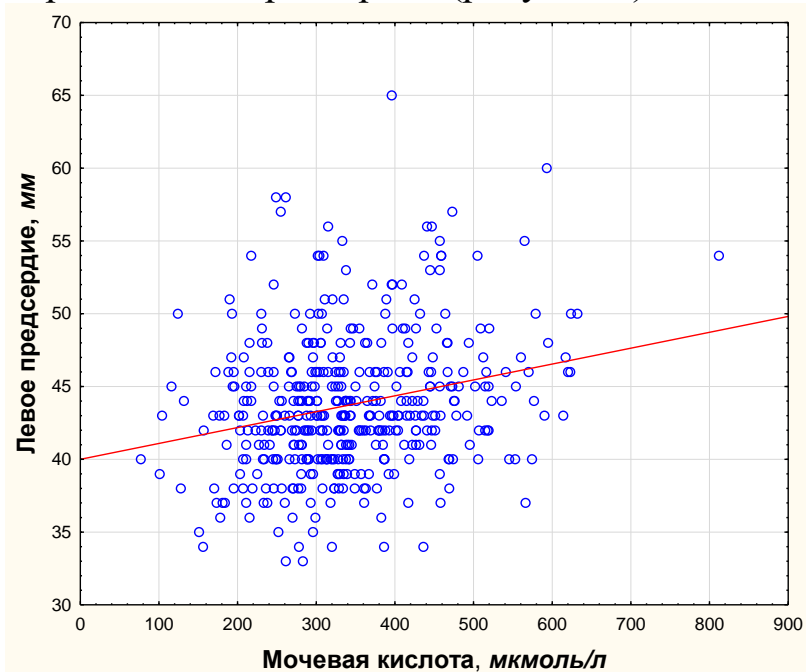


Рисунок 2. Корреляция между уровнем мочевого кислоты в крови и диаметром левого предсердия

В наблюдавшейся нами группе больных содержание мочевого кислоты закономерно повышалось по мере нарастания азотемии.

Средние уровни креатинина у больных с гиперурикемией достигали 121,4 мкмоль/л, тогда как у пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты – 99,6 мкмоль/л ($p < 0,0001$). Концентрация мочевины в сыворотке крови у больных с гиперурикемией также была существенно выше (9,2 ммоль/л сравнительно с 6,9 ммоль/л в группе с нормальным содержанием мочевой кислоты, $p < 0,0001$). Скорость клубочковой фильтрации достигала 47,2 мл/мин у пациентов с нормальной концентрацией мочевой кислоты, в то время как у лиц с гиперурикемией этот показатель составил лишь 38,4 мл/мин ($p = 0,00005$). В результате корреляционного анализа обнаружена высоко достоверная взаимосвязь между уровнем мочевой кислоты и содержанием креатинина и мочевины ($r = 0,5$; $p < 0,000001$). Кроме того, выявлена выраженная обратная корреляция между скоростью клубочковой фильтрации и концентрацией мочевой кислоты в крови ($p = 0,000008$). У долгожителей взаимосвязь между гиперурикемией и скоростью клубочковой фильтрации была более значимой ($r = -0,4$; $p = 0,000001$), чем у лиц моложе 90 лет ($r = -0,1$; $p = 0,4$). По результатам регрессионного анализа наиболее значимыми факторами, ассоциированными с уровнем мочевой кислоты у обследованных больных, была концентрация мочевины в крови ($\beta = 0,47$; $p = 0,000003$) и наличие ХСН ($\beta = 0,22$; $p = 0,02$).

Исследование липидного обмена

Повышенный уровень общего холестерина обнаружен у 12,6% больных старческого возраста с ИБС. Гипертриглицеридемия выявлена у 10% пациентов исследуемой группы. Уменьшение концентрации холестерина ЛВП ниже 0,9 ммоль/л отмечено у 5% больных. Увеличение уровня холестерина ЛНП выше 3,5 ммоль/л наблюдалось у 9,8% пациентов. Увеличение индекса атерогенности найдено у 6,7% участников исследования. У женщин средние значения всех показателей липидного состава крови были выше, чем у мужчин. Так, средний уровень общего холестерина у женщин достигал $5,0 \pm 1,1$ ммоль/л, у мужчин – $4,4 \pm 1,2$ ммоль/л ($p < 0,0001$). Средняя концентрация триглицеридов составляла у женщин $1,5 \pm 0,8$ ммоль/л, у мужчин – $1,2 \pm 0,7$ ммоль/л ($p = 0,0001$). Содержание холестерина ЛНП в среднем у женщин достигало $2,9 \pm 1,0$ ммоль/л, тогда как у мужчин – $2,4 \pm 0,9$ ммоль/л ($p = 0,001$). Уровень холестерина ЛВП у женщин также был выше – $1,2 \pm 0,3$ ммоль/л, чем у мужчин, – $1,1 \pm 0,4$ ммоль/л ($p = 0,01$). В то же время снижение уровня холестерина ЛВП найдено у 25% обследованных мужчин и лишь у 8% женщин ($p = 0,0004$).

Показатели липидного состава крови у больных ХСН и фибрилляцией предсердий представлены в таблице 4. Как видно из

представленных ниже данных, у больных с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью уровень всех изученных липидов в крови был достоверно ниже, чем у пациентов, не имевших данные осложнения.

Таблица 4

Липидный состав крови у больных ХСН и при ее отсутствии

Показатель	ХСН	Без ХСН	p	ФП	Без ФП	p
Общий холестерин, ммоль/л	4,1±1,2*	5,0±1,1*	<0,001	4,4±1,1*	5,1±1,1*	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,2±0,6	1,5±0,8	0,01	1,2±0,5	1,6±0,8	0,00002
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,2±0,3	0,006	1,1±0,3	1,2±0,4	0,04
Холестерин ЛНП, ммоль/л	2,2±0,9	3,0±0,9	<0,001	2,4±1,0	3,0±0,9	0,0007
Индекс атерогенности	2,7±1,1	3,2±1,1	0,01	2,4±1,0	3,0±0,9	0,0007

* – M±SD

По мере увеличения возраста больных уровень общего холестерина в крови снижался вне зависимости от применения статинов (рисунок 3). При корреляционном анализе обнаружена статистически значимая обратная корреляция между содержанием общего холестерина в сыворотке крови и возрастом больных ($p=0,000002$).

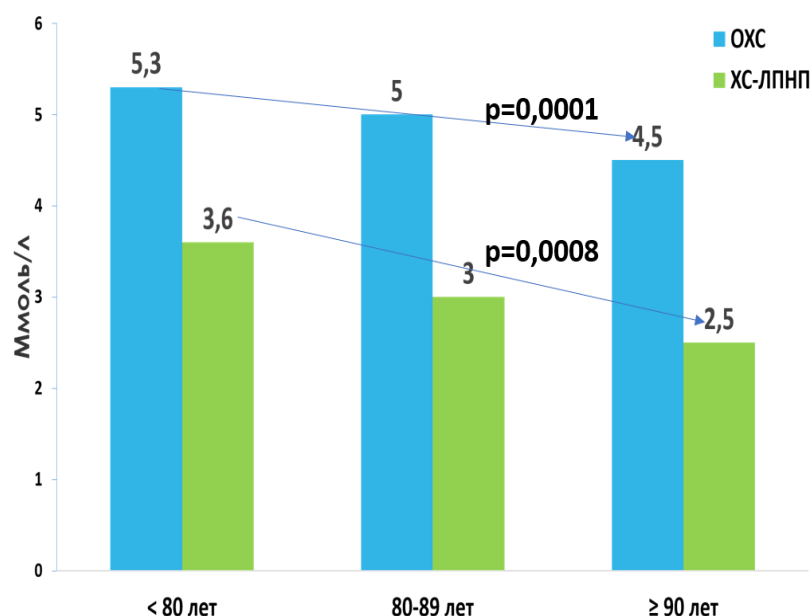


Рисунок 3. Содержание общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в разных возрастных группах

Средний уровень общего холестерина в группе пациентов моложе 80 лет составил $5,3 \pm 1,0$ ммоль/л, у больных 80-89 лет – $5,0 \pm 1,2$ ммоль/л, у долгожителей – $4,5 \pm 1,1$ ммоль/л ($p=0,0001$ для различий между 1-й и

3-й группами; $p=0,00005$ — между 2-й и 3-й группами; $p=0,3$ – между 1-й и 2-й группами). Среди пациентов, не получавших статины, возрастные различия в содержании общего холестерина были более значимы ($p=0,0003$ для различий между 1-й и 3-й группами; $p=0,001$ — между 2-й и 3-й группами; $p=0,2$ – между 1-й и 2-й группами), чем у лиц, находящихся на гиполипидемической терапии ($p=0,1$ для различий между 1-й и 3-й группами; $p=0,06$ — между 2-й и 3-й группами; $p=1,0$ – между 1-й и 2-й группами). Аналогичные результаты получены и в отношении холестерина ЛНП. Средний уровень холестерина ЛНП в группе пациентов моложе 80 лет составил $3,6 \pm 1,0$ ммоль/л, у больных 80-89 лет – $3,0 \pm 1,0$ ммоль/л, у долгожителей – $2,5 \pm 0,9$ ммоль/л ($p=0,0008$ для различий между 1-й и 3-й группами; $p=0,005$ — между 2-й и 3-й группами; $p=0,1$ – между 1-й и 2-й группами). Среди пациентов, не получавших статины, возрастные различия в содержании холестерина ЛНП были более значимы. Возрастных различий по уровню холестерина ЛВП и индексу атерогенности не отмечено.

У пациентов, страдавших сахарным диабетом, отмечен более высокий уровень триглицеридов ($1,63 \pm 0,8$ ммоль/л), по сравнению с группой лиц без этого заболевания ($1,41 \pm 0,7$ ммоль/л; $p=0,01$). Аналогично, у больных с повышенным уровнем мочевой кислоты в крови зарегистрировано более высокое содержание триглицеридов ($1,7$ ммоль/л), по сравнению с тем же показателем у пациентов с нормальной концентрацией мочевой кислоты ($1,3$ ммоль/л; $p=0,00008$). При гиперурикемии отмечены также более низкий уровень холестерина ЛВП ($1,1$ и $1,3$ ммоль/л, соответственно; $p=0,0002$) и более высокие показатели индекса атерогенности ($3,4$ и $2,9$; $p=0,01$).

В ходе анализа взаимосвязей между показателями липидного состава крови с эхокардиографическими параметрами установлена высоко достоверная обратная корреляция между диаметром левого предсердия и уровнем общего холестерина ($r=-0,25$; $p<0,0001$), а также холестерина ЛНП ($r=-0,22$; $p=0,01$) и холестерина ЛВП ($r=-0,25$; $p=0,003$).

Результаты регрессионного анализа свидетельствовали о том, что наиболее значимыми факторами, связанными с концентрацией общего холестерина в изученной группе больных, оказались женский пол ($\beta=-0,3$; $p=0,00009$), более молодой возраст ($\beta=-0,26$; $p=0,0008$) и наличие фибрилляции предсердий ($\beta=-0,31$; $p=0,00005$).

Исследование лептина

Повышенный уровень лептина в сыворотке крови обнаружен у 64 (58,2%) больных, сниженный – у 18 (16,4%), нормальный – у 28 (25,4%) больных старческого возраста. Повышение уровня лептина находили

значительно чаще у женщин, чем у мужчин. Повышение концентрации лептина обнаружено у 67,1% женщин и у 40,5% мужчин ($p=0,007$). Средний по группе уровень лептина у женщин был в 2,6 раза выше, чем у мужчин – 22,7 и 8,7 нг/мл, соответственно ($p=0,0002$).

У пациентов в возрасте 75-80 лет средняя по группе концентрация лептина достигала 41,3 нг/мл, у больных 81-89 лет – 18,3 нг/мл, тогда как у долгожителей – 15,5 нг/мл, ($p=0,003$ – для различий между первой и третьей группой, $p=0,4$ – для различий между второй и третьей группой). У больных ИБС средняя концентрация лептина достигала $16,7 \pm 15,3$ нг/мл, тогда как в группе пациентов без ИБС средние значения лептина составляли 15,3 нг/мл ($p=0,6$). Среди мужчин с ИБС содержание лептина достигало в среднем по группе 10,1 нг/мл, в то время как при отсутствии ИБС – 2,7 нг/мл ($p=0,01$). У женщин же уровень лептина при ИБС и при отсутствии этого заболевания был идентичен (22,8 и 22,1 нг/мл, $p=0,91$).

В изученной группе больных отмечена взаимосвязь между ХСН и низкой концентрацией лептина. Вероятность обнаружения низких показателей лептина у больных с клинически значимой сердечной недостаточностью повышалась в 3,2 раза, по сравнению с соответствующими показателями у больных без ХСН (Отношение шансов (ОШ)=3,2; 95% ДИ=1,1-9,9; $p=0,03$).

У больных, страдавших сахарным диабетом, средние значения лептина в крови составляли $26,3 \pm 17,9$ нг/мл, в то время как у пациентов без нарушений углеводного обмена – 13,5 нг/мл ($p=0,0003$). Вероятность обнаружения повышенной концентрации лептина у больных сахарным диабетом повышалась в 3,7 раз, по сравнению с соответствующими показателями у пациентов без сахарного диабета (ОШ=3,7; 95% ДИ=1,3-10,8; $p=0,009$). Выявлена достоверная корреляция между содержанием лептина и значениями индекса массы тела ($r=0,57$; $p<0,000001$). У больных с ожирением средние показатели лептина составляли $28,5 \pm 20,4$ нг/мл, тогда как у лиц без ожирения – 12,2 нг/мл ($p=0,00002$).

У больных с повышенным содержанием лептина в крови среднее значение гемоглобина составило $126,9 \pm 18,3$ г/л, тогда как при низком лептине – $112,2 \pm 21,7$ г/л ($p=0,03$). Обнаружена достоверная прямая корреляция между уровнем лептина и гемоглобина ($r=0,28$; $p=0,005$). Средняя концентрация β -CrossLaps в группе больных с повышенным и нормальным содержанием лептина составляла $0,5 \pm 0,3$ нг/мл, а в группе с низким лептином – $0,71 \pm 0,3$ нг/мл ($p<0,00001$). Вместе с тем в группе больных с повышенным содержанием лептина средний уровень β -CrossLaps составлял $0,52 \pm 0,3$ нг/мл, а у пациентов с нормальным и

низким лептином – $0,68 \pm 0,43$ нг/мл ($p < 0,00001$). При корреляционном анализе установлена достоверная обратная корреляция между уровнями лептина и β -CrossLaps в сыворотке крови ($r = -0,3$; $p = 0,04$). Другие результаты корреляционного анализа свидетельствовали о высоко достоверной взаимосвязи между содержанием лептина и глюкозы ($p = 0,0003$), триглицеридов ($p = 0,001$) и общего холестерина ($p = 0,01$). При сравнении показателей МПКТ у больных с нормальной и повышенной концентрацией лептина с одной стороны и низким лептином – с другой установлены высоко достоверные различия (рисунок 4).

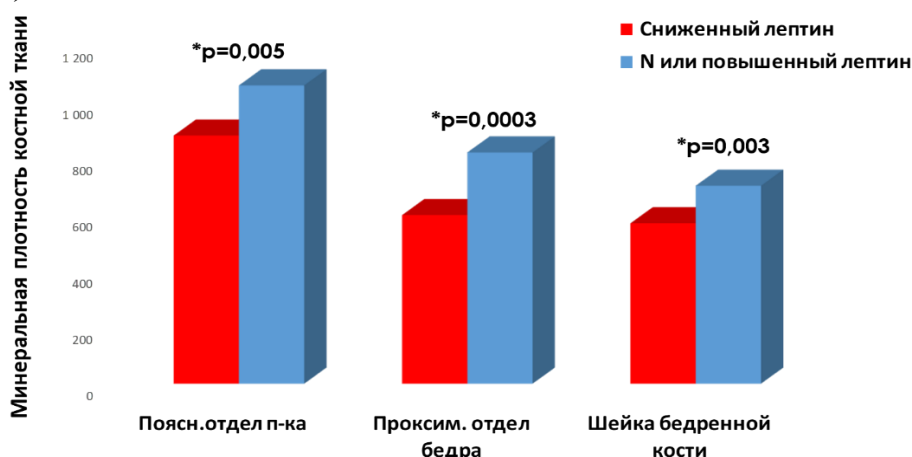


Рисунок 4. Зависимость МПКТ от концентрации лептина

При анализе композиционного состава тела обнаружена достоверная прямая корреляция между концентрацией лептина в крови и содержанием жировой ткани (таблица 5).

Таблица 5

Корреляционные взаимосвязи между лептином и показателями композиционного состава тела

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общее содержание жировой ткани, г	0,66	0,00007
Общее содержание жировой ткани, %	0,77	0,000001
Жировая ткань в туловище, г	0,64	0,0001
Жировая ткань в туловище, %	0,70	0,00001
Жировая ткань в верхних конечностях, г	0,49	0,005
Жировая ткань в верхних конечностях, %	0,62	0,0002
Жировая ткань в нижних конечностях, г	0,51	0,004
Жировая ткань в нижних конечностях, %	0,67	0,00004
Жир туловища/общее содержание жира	0,23	0,22
Жир нижних конечностей/общий жир	-0,27	0,15
Жир конечностей/жир туловища	-0,22	0,25
Общее содержание тощей ткани, г	-0,35	0,05

Тощая ткань туловища, г	-0,17	0,37
Тощая ткань нижних конечностей, г	-0,50	0,005
Тощая ткань верхних конечностей, г	-0,31	0,09
Скелетно-мышечный индекс, кг/м ²	-0,32	0,08

При регрессионном анализе наиболее значимыми факторами, связанными с концентрацией лептина в крови у обследованных больных, был женский пол ($\beta=-0,58$; $p=0,002$) и индекс массы тела ($\beta=0,66$; $p=0,003$).

Исследование углеводного обмена

При исследовании гликемического профиля у больных старческого возраста и долгожителей средняя концентрация глюкозы в крови варьировала от $5,9 \pm 1,8$ ммоль/л в 6 часов утра до $9,2 \pm 3,5$ ммоль/л в 12 часов дня. Глюкозурия обнаружена лишь в 11,1% случаях; уровень глюкозы в моче составлял в среднем 1,57 ммоль/л (от 1,5 до 55 ммоль/л). Средний уровень гликированного гемоглобина у лиц старческого возраста составил $7,3 \pm 1,4\%$ (от 5,3 до 10,9%).

Выявлена обратная корреляция между возрастом пациентов и уровнем глюкозы в крови в 6 часов утра ($r=-0,25$; $p=0,01$) и 9 часов утра ($r=-0,2$; $p=0,01$). Обнаружена также отрицательная корреляция между уровнем гликированного гемоглобина и возрастом больных ($r=-0,3$; $p=0,04$). Установлена достоверная обратная корреляция между уровнем гликемии (особенно – постпрандиальной) и возрастом дебюта сахарного диабета ($r=-0,29$; $p=0,01$). Выявлена достоверная прямая корреляция между длительностью сахарного диабета и показателями гликемии в 12 часов ($r=0,27$; $p=0,009$) и в 21 час ($r=0,30$; $p=0,009$), а также уровнем глюкозурии ($r=0,25$; $p=0,01$). При регрессионном анализе наиболее значимыми факторами, ассоциированными с концентрацией глюкозы в крови натощак, были длительность сахарного диабета ($\beta=0,83$, $p=0,02$) и индекс массы тела ($\beta=0,31$, $p=0,01$). Для постпрандиальной гликемии наиболее значимыми факторами были возраст больного ($\beta=-0,6$, $p=0,0001$ – обратная взаимосвязь) и возраст дебюта заболевания ($\beta=-10,3$, $p=0,01$ – обратная взаимосвязь), а также длительность сахарного диабета (прямая взаимосвязь – $\beta=-0,46$, $p=0,0001$).

При сравнении показателей углеводного обмена у лиц старческого возраста и лиц моложе 70 лет уровень глюкозы у больных сахарным диабетом в старческом возрасте и у долгожителей во всех временных точках был достоверно ниже (рисунок 5). Наибольшие различия зарегистрированы для концентрации глюкозы в крови в 6 часов утра ($p=0,00005$). Глюкозурия выявлена у 29,7% больных 51-69 лет, тогда как среди лиц старческого возраста – у 11,1% ($p=0,004$). Средние значения индекса массы тела у пациентов старческого возраста составили

30,8±5,8 кг/м², у лиц моложе 70 лет – 33,9±6,5 кг/м² (**p=0,03**). Установлены также достоверные различия между группами больных по уровню триглицеридов (1,65 и 3,57 ммоль/л соответственно, **p<0,00001**), холестерина ЛВП (1,16 и 0,87 ммоль/л соответственно, **p=0,03**) и индексу атерогенности (3,45 и 6,73 соответственно, **p=0,002**). Вместе с тем у больных старческого возраста и у долгожителей отмечены более высокие показатели креатинина (**p=0,02**) и мочевины (**p=0,0001**), но более низкая скорость клубочковой фильтрации (**p=0,00007**), по сравнению с пациентами моложе 70 лет.

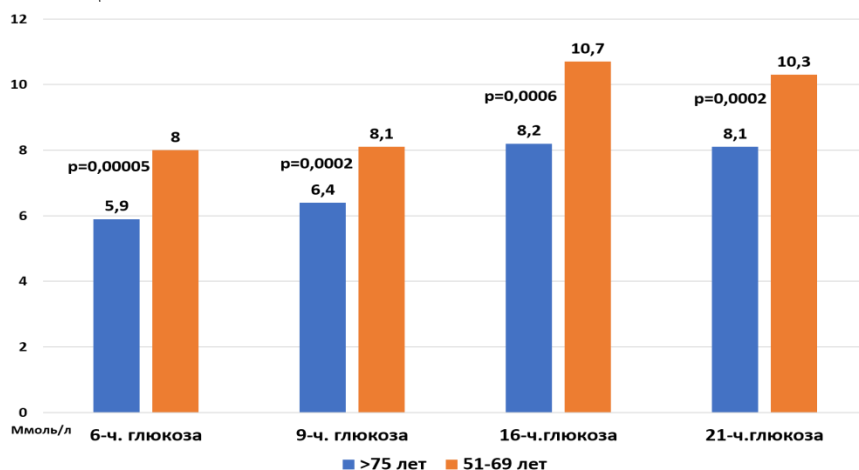


Рисунок 5. Показатели гликемии у больных старческого возраста и моложе 70 лет

Исследование композиционного состава тела

Избыточная масса тела или ожирение диагностированы в 70,3% наблюдений из 200 долгожителей с ИБС. Ожирение отмечено у 30,2% больных, причем у подавляющего большинства из них (93,5%) речь шла об ожирении I степени, а III степень не встречалась ни в одном наблюдении. В то же время дефицит массы тела выявлен лишь у 1 больного (0,49%). Средние значения индекса массы тела достигали 27,6±4,5 кг/м² (18,2-38,8 кг/м²).

У женщин обнаружено более высокое содержание жировой ткани (как в граммах, так и в %), чем у мужчин; наиболее заметные различия касались жировой ткани верхних и нижних конечностей (таблица 6).

Таблица 6

Содержание жировой ткани у мужчин и женщин

Показатели	Женщины	Мужчины	p
Общее содержание жировой ткани, г	21493±7690*	23725±8451*	0,08
Общее содержание жировой ткани, %	37,1±8,3	29,9±8,0	<0,0001
Жировая ткань в туловище, г	12949±5316	13561±5270	0,4
Жировая ткань в туловище, %	37,5±9,5	33,6±9,1	0,006
Жир в верхних конечностях, г	2149±952	1577±751	<0,0001
Жир в верхних конечностях, %	35,5±8,9	23,3±8,3	<0,0001

Жир в нижних конечностях, г	7857±2748	5803±2021	<0,0001
Жир в нижних конечностях, %	39,4±8,1	27,3±7,3	<0,0001

* – M±SD

Среднее отношение жировой ткани в туловище к общему содержанию жировой ткани у женщин было достоверно меньше (0,53±0,06 и 0,62±0,05; **p<0,0001**), а отношение жировой ткани в нижних конечностях к общему содержанию жировой ткани существенно выше, чем у мужчин (0,40±0,77 и 0,27±0,05; **p<0,0001**).

Минеральная плотность костной ткани составляла в среднем 1008±140 мг/см³, а T-критерий достигал -1,7 SD. Остеопороз выявлен у 40% больных, а нормальные значения МПКТ – у 30,7% пациентов. Наименьшие значения МПКТ зарегистрированы в ребрах, наибольшие – в позвоночнике и в нижних конечностях. У женщин все показатели МПКТ были существенно ниже, чем у мужчин; наибольшие различия отмечены в нижних конечностях (таблица 7).

Таблица 7

Показатели МПКТ у мужчин и женщин

Показатели МПКТ	Женщины	Мужчины	p
МПКТ в целом (мг/см³)	957 (±107)*	1130 (±136)*	<0,0001
МПКТ в целом (T-критерий)	-2,1 (±1,3)	-0,9 (±1,7)	<0,0001
МПКТ в целом (Z-критерий)	-0,1 (±1,1)	0,5 (±1,6)	0,002
МПКТ верхних конечностей (мг/см³)	741 (±110)	982 (±136)	<0,0001
МПКТ нижних конечностей (мг/см³)	929 (±147)	1212 (±176)	<0,0001
МПКТ костей туловища (мг/см³)	803 (±95)	897 (±123)	<0,0001
МПКТ ребер (мг/см³)	603 (±75)	682 (±83)	<0,0001
МПКТ костей таза (мг/см³)	879 (±133)	1000 (±149)	<0,0001
МПКТ позвоночника (мг/см³)	962 (±163)	1114 (±214)	<0,0001

* – M±SD

Общее содержание тощей ткани у женщин составляло в среднем 38,4 кг, а у мужчин – 48,8 кг (**p<0,000001**). Скелетно-мышечный индекс оставался нормальным у 72,1% больных и был ниже нормы у 27,9%. Снижение скелетно-мышечного индекса отмечено у 35% мужчин и у 24,8% женщин (p=0,14).

При корреляционном анализе обнаружена достоверная корреляция между индексом массы тела и содержанием жировой ткани (**p<0,000001**). Установлена также существенная корреляция между ИМТ и минеральной плотностью костной ткани во всех участках скелета (наибольшая значимость – для костей туловища (r=0,5; **p<0,000001**) и ребер (r=0,5; **p<0,000001**). Зафиксирована высоко достоверная прямая корреляция между содержанием жировой ткани во всех участках тела (как в граммах, так и в процентах) и МПКТ (как в целом, так и в каждом

отдельном участке скелета); наиболее достоверные показатели установлены для корреляции между МПКТ ребер и содержанием жировой ткани в туловище ($r=0,85$; $p<0,000001$).

Обнаружена прямая корреляция между содержанием тощей ткани и МПКТ (как в целом, так и во всех участках тела); наиболее достоверной была корреляция между МПКТ верхних конечностей и содержанием тощей ткани в верхних конечностях ($r=0,69$; $p<0,000001$). Выявлена высоко достоверная прямая корреляция между всеми показателями МПКТ и значениями скелетно-мышечного индекса – $p<0,0001$ для всех показателей. Найдена обратная корреляция между содержанием жировой и тощей ткани, наиболее выраженная для корреляции доли жировой ткани в нижних конечностях ($r=-0,46$; $p<0,000001$).

В обследованной группе больных саркопеническое ожирение обнаружено в 5% случаев. Остеосаркопеническое ожирение (сочетание остеопороза, саркопении и ожирения у одного и того же больного) выявлено нами в 2% наблюдений, а комбинация остеопороза с ожирением – в 8,7%. Нормальные показатели МПКТ в сочетании с отсутствием саркопении и ожирения зарегистрированы у 16,8% больных, а изолированный остеопороз (на фоне нормального содержания жировой и мышечной ткани) – у 20,4%.

Мышечная сила (по данным динамометрии) позитивно коррелировала с показателями МПКТ (наибольшая достоверность отмечена для МПКТ верхних ($p<0,000001$) и нижних конечностей ($p<0,000001$)). Обнаружены также высоко достоверные прямые корреляции между показателями мышечной силы и содержанием тощей ткани, особенно – общим содержанием тощей ткани ($r=0,55$; $p<0,000001$). Выявлены обратные корреляции между показателями динамометрии и содержанием жировой ткани; наиболее достоверные взаимосвязи найдены в отношении жира нижних конечностей ($r=-0,44$; $p<0,000001$).

Содержание тощей ткани (как в целом, так и в нижних конечностях) позитивно коррелировало с дистанцией, пройденной в тесте 6-минутной ходьбы: $r=0,18$; $p=0,02$ – для общего содержания тощей ткани; $r=0,21$; $p=0,008$ – для содержания тощей ткани в нижних конечностях. При регрессионном анализе наиболее значимыми факторами, связанными со скоростью ходьбы, были выраженность старческой астении ($\beta=-0,55$, $p<0,000001$) а также содержание тощей ($\beta=0,51$, $p=0,04$) и жировой ($\beta=-0,19$, $p=0,03$) ткани в нижних конечностях и МПКТ костей нижних конечностей ($\beta=0,4$, $p=0,02$).

Выявлена достоверная обратная корреляция между выраженностью старческой астении и МПКТ во всех отделах скелета; наиболее достоверные взаимосвязи найдены в отношении МПКТ костей таза ($r=-0,32$; $p=0,00001$). Проявления старческой астении были менее заметны у лиц с более высоким содержанием тощей ткани ($r=-0,21$; $p=0,005$ – для тощей ткани нижних конечностей). Наиболее значимыми факторами, связанными с выраженностью старческой астении, были скорость ходьбы ($\beta=-0,5$, $p<0,000001$) и содержание жировой ткани в нижних конечностях ($\beta=-0,39$, $p=0,004$).

По результатам сравнения показателей композиционного состава тела у долгожителей и у больных ИБС 75-85 лет у женщин старше 90 лет зарегистрировано более низкое содержание жировой ткани как в целом, так и в каждом отдельном участке тела; наибольшие различия касались жира в туловище ($p=0,00004$). В группе женщин 75-85 лет ожирение (с увеличением доли жира в организме более 40%) наблюдалось в 74% случаев, тогда как у женщин-долгожителей – в 41% ($p=0,003$). Вместе с тем у женщин старше 90 лет обнаружены более низкие показатели МПКТ во всех участках скелета, чем у лиц того же пола моложе 85 лет; наибольшие различия установлены в отношении костей таза ($p=0,00006$) и верхних конечностей ($p=0,0009$). Содержание тощей ткани у женщин-долгожителей и женщин моложе 85 лет достоверно не различалось. У мужчин-долгожителей и моложе 85 лет значимых различий по всем показателям композиционного состава тела не выявлено, за исключением более низкого содержания тощей ткани в верхних конечностях ($p=0,004$).

Период наблюдения за группой долгожителей, принимавших участие в исследовании композиционного состава тела, составил в среднем $22,2 \pm 11,3$ месяца, варьируя от 0 до 43 месяцев. Средняя выживаемость больных с нормальной массой тела составила $19,7 \pm 10,8$ месяцев, тогда как пациентов с избыточной массой тела или ожирением I степени – $23,3 \pm 11,4$ месяцев ($p=0,09$). В течение первого года наблюдения подтверждена смерть 17,5% долгожителей с нормальным индексом массы тела и 12,2% с избыточной массой тела или ожирением I степени ($p=0,29$), в течение 2-го года – 50% и 31,8%, соответственно ($p=0,04$), в течение 3-го года – 71% и 54,6% ($p=0,06$). На момент завершения периода наблюдения были живы 20 пациентов – четверо с нормальным ИМТ и шестнадцать с избыточной массой тела или ожирением I степени. В подгруппе женщин зарегистрированы прямые корреляции между выживаемостью больных и минеральной плотностью костной ткани, достигавшие степени статистической достоверности для МПКТ нижних конечностей ($r=0,21$; $p=0,04$) и МПКТ костей таза

($r=0,22$; $p=0,03$). У женщин обнаружена также достоверная обратная корреляция между выживаемостью и выраженностью старческой астении ($r=-0,26$; $p=0,01$), а также тенденция к значимой прямой взаимосвязи между выживаемостью и мышечной силой ($r=0,18$; $p=0,1$). В подгруппе мужчин никаких достоверных взаимосвязей не выявлено.

Исследование минеральной плотности костной ткани

В исследуемой группе больных ИБС старше 90 лет нормальные показатели МПКТ в поясничном отделе позвоночника отмечены у 40,9%, остеопороз – у 26,9%. Средние значения МПКТ в поясничном отделе позвоночника достигали $1071,0 \pm 260,2$ мг/см³ с колебаниями от 576 до 2050 мг/см³. Т-критерий в поясничном отделе позвоночника составлял в среднем $-1,07SD$ (от $-5,1SD$ до $+6,4SD$). В проксимальном отделе бедренной кости МПКТ равнялась в среднем $759,8 \pm 173,0$ мг/см³ (292–1278 мг/см³), а Т-критерий достигал $-1,9SD$ (от $-5,4$ до $+2,8SD$). Нормальные показатели МПКТ в проксимальном отделе бедра зарегистрированы у 21,3%, остеопороз – у 39,9%, а остеопения – у 38,8% больных. В шейке бедренной кости средняя МПКТ составила $679,5 \pm 154,1$ мг/см³ (101–1225 мг/см³), а Т-критерий снижался в среднем до $-2,4SD$ (от $-5SD$ до $1,8SD$). Нормальная МПКТ в шейке бедренной кости наблюдалась лишь у 10,4% больных.

Все показатели минеральной плотности костной ткани у женщин были существенно ниже, чем у мужчин ($p<0,0001$). Нормальные показатели МПКТ в поясничном отделе позвоночника установлены у 60,3% мужчин и у 30,3% женщин, а остеопороз диагностирован у 19,1% мужчин и 31,1% женщин ($p=0,001$). В шейке бедренной кости нормальные показатели МПКТ отмечены у 19,7% мужчин и лишь у 5,8% женщин, а остеопороз диагностирован у 50% мужчин и у 65% женщин ($p=0,002$). В проксимальном отделе бедра нормальные показатели МПКТ зафиксированы у 37,3% мужчин и у 13,3% женщин, остеопороз – у 26,8% мужчин и у 46,7% женщин ($p=0,0001$). Остеопения в этом отделе скелета найдена у 35,8% мужчин и у 40% женщин.

Обнаружена высоко достоверная прямая корреляция между всеми показателями МПКТ и индексом массы тела больных ($p<0,0001$). Отмечена также достоверная корреляция между уровнем креатинина в сыворотке крови и всеми изученными показателями МПКТ, как в поясничном отделе позвоночника ($r=0,28$; $p=0,0002$), так и в проксимальном отделе бедренной кости ($r=0,3$; $p=0,00002$).

Зарегистрирована достоверная прямая корреляция между показателями МПКТ, как в поясничном отделе позвоночника ($r=0,3$; $p=0,0005$), так и в проксимальных отделах бедренных костей ($r=0,25$;

$p=0,002$), и уровнем мочевой кислоты в крови. Отмечена отчетливая взаимосвязь между гиперурикемией и нормальными показателями МПКТ в поясничном отделе позвоночника. Вероятность нормальных значений МПКТ при гиперурикемии повышалась в 3,8 раза, по сравнению с соответствующими показателями у больных с нормальным уровнем мочевой кислоты, чаще имеющими остеопороз (Отношение шансов (ОШ)=3,84; 95% ДИ=1,3-11,3; $p=0,009$). В группе больных с наличием остеопороза в поясничном отделе позвоночника средний уровень мочевой кислоты в крови составил 299,4 мкмоль/л, тогда как у пациентов с нормальной МПКТ – 381,1 мкмоль/л ($p=0,0004$).

Выявлена достоверная прямая корреляция между всеми изученными показателями МПКТ и содержанием гемоглобина; наиболее достоверная корреляция обнаружена для МПКТ проксимальных отделов бедренных костей ($r=0,27$; $p=0,0001$). У женщин с анемией и без нее различия в МПКТ были более выражены, чем у мужчин ($p=0,03$ – для Т-критерия в шейке бедренной кости; $p=0,02$ – для Т-критерия в проксимальном отделе бедренной кости; $p=0,01$ – для МПКТ проксимального отдела бедренной кости).

Установлена обратная корреляция между выраженностью старческой астении и показателями МПКТ в поясничном отделе позвоночника ($r=-0,21$; $p=0,04$) и в проксимальном отделе бедренной кости ($r=-0,26$; $p=0,01$). Найдена прямая корреляция между показателями МПКТ и значениями шкалы базовой активности в повседневной жизни (индекса Бартел): для МПКТ поясничного отдела позвоночника – $r=0,22$; $p=0,01$; для шейки бедренной кости – $r=0,44$; $p=0,000001$. Обнаружена также прямая корреляция между показателями МПКТ и значениями шкалы инструментальной активности в повседневной жизни (IADL), особенно – в проксимальных отделах бедра ($r=0,36$; $p=0,00008$).

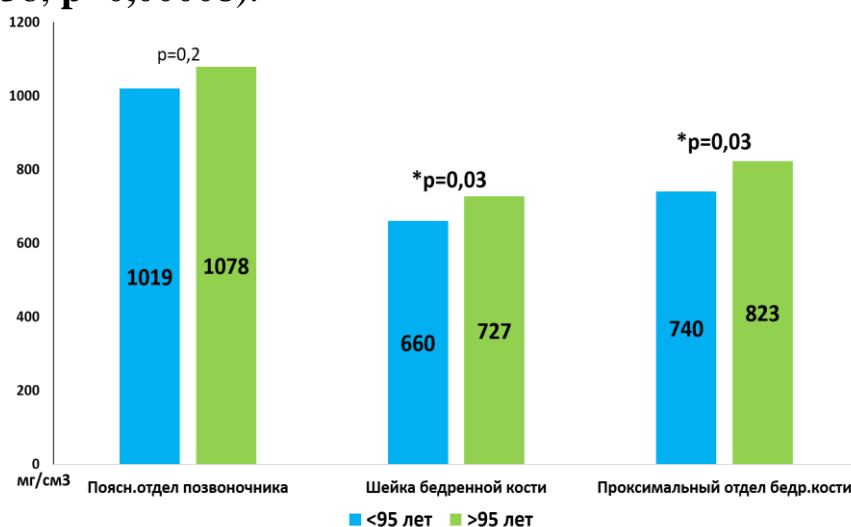


Рисунок 6. МПКТ у больных 85-95 лет и старше 95 лет

Как представлено на рисунке 6, у больных старше 95 лет все показатели МПКТ были выше, чем у пациентов моложе этого возраста; наиболее значимые различия отмечены в отношении проксимальных отделов бедренных костей. Среди женщин старше 95 лет все показатели МПКТ были хуже, чем у более молодых, однако различия не достигали степени статистической достоверности. В группе мужчин старше 95 лет состояние МПКТ было лучше ($p=0,04$).

При регрессионном анализе наиболее значимыми факторами, связанными с низкой МПКТ в поясничном отделе позвоночника, были женский пол ($\beta=0,28$; $p=0,01$) и более низкие показатели индекса Бартел ($\beta=0,22$; $p=0,07$). Наиболее значимым фактором для МПКТ шейки бедренной кости ($\beta=0,55$; $p=0,000002$) и проксимального отдела бедра также были значения индекса Бартел ($\beta=0,56$; $p<0,0000001$).

Исследование минеральной плотности и метаболизма костной ткани у больных с ХСН

У больных хронической сердечной недостаточностью (по сравнению с контрольной группой) минеральная плотность костной ткани была снижена (как в абсолютных значениях, так и по T-критерию). Наибольшие различия установлены в проксимальном отделе бедра: МПКТ у больных ХСН составляла $719,8 \pm 188,2$ мг/см³, в контрольной группе – $797,7 \pm 161,7$ мг/см³ ($p=0,02$). МПКТ в шейке бедренной кости у больных ХСН достигала в среднем $649,4 \pm 137,1$ мг/см³, а в группе контроля – $696,2 \pm 121,8$ мг/см³ ($p=0,03$). Различия в МПКТ между больными ХСН и группой контроля были наиболее выражены у женщин (таблица 8).

Таблица 8

Показатели МПКТ у женщин с ХСН и без ХСН

Показатели МПКТ	ХСН*	Без ХСН*	p
L2-L4, T-критерий	-1,6 ($\pm 1,7$)	-1,0 ($\pm 1,7$)	0,2
L2-L4, МПКТ (мг/см ³)	971 (± 212)	1033 (± 212)	0,2
L2-L4, Z-критерий	-0,1 ($\pm 1,2$)	0,7 ($\pm 1,6$)	0,03
Шейка левого бедра, T-критерий	-2,5 ($\pm 1,1$)	-2,0 ($\pm 0,9$)	0,1
Шейка левого бедра, МПКТ (мг/см ³)	628 (± 141)	683 (± 123)	0,03
Проксимальный отдел левого бедра, T-критерий	-2,2 ($\pm 1,1$)	-1,5 ($\pm 1,2$)	0,001
Проксимальный отдел левого бедра, МПКТ (мг/см ³)	680 (± 149)	776 (± 153)	0,005
Проксимальный отдел левого бедра, Z-критерий	-0,26 ($\pm 0,7$)	0,76 ($\pm 1,1$)	0,00006
Шейка правого бедра, T-критерий	-2,5 ($\pm 0,9$)	-2,0 ($\pm 0,8$)	0,04
Шейка правого бедра, МПКТ (мг/см ³)	629 (± 130)	678 (± 115)	0,009

Проксимальный отдел правого бедра, <i>T-критерий</i>	-2,2 ($\pm 1,3$)	-1,5 ($\pm 1,1$)	0,002
Проксимальный отдел правого бедра, МПКТ ($\text{мг}/\text{см}^3$)	688 (± 153)	768 (± 149)	0,007
Проксимальный отдел правого бедра, <i>Z-критерий</i>	-0,3 ($\pm 0,7$)	0,7 ($\pm 1,0$)	0,0001

* – $M \pm SD$

МПКТ в проксимальном отделе бедренной кости соответствовала нормальным значениям лишь у 5% больных ХСН; тогда как в контрольной группе нормальные показатели МПКТ отмечены в 31% наблюдений ($p=0,003$). Аналогичная тенденция была и в отношении МПКТ поясничного отдела позвоночника, однако различия между группами не достигали степени статистической достоверности ($p=0,11$).

Средний уровень остеокальцина у больных ХСН составил $1,2 \pm 1,7$ нг/мл, а в контрольной группе – $4,2 \pm 4,1$ нг/мл ($p=0,03$). У 60,6% обследованных больных ХСН содержание остеокальцина было меньше нижней границы нормы ($p=0,02$ – по сравнению с контролем). Средняя концентрация β -Cross Laps у больных ХСН достигала $0,73 \pm 0,4$ нг/мл, а в группе контроля – $0,4 \pm 0,1$ нг/мл ($p=0,003$). Повышение уровня β -Cross Laps отмечено у 21,7% больных ХСН, но ни разу не наблюдалось среди пациентов контрольной группы ($p=0,03$). Зарегистрирована также обратная корреляция между концентрацией β -Cross Laps и МПКТ, особенно проксимального отдела бедра ($r=-0,4$, $p=0,03$).

При анализе других факторов, способных повлиять на состояние костной ткани у больных ХСН, выявлена обратная корреляция между уровнем ФНО- α и МПКТ, особенно в проксимальном отделе бедра ($r=-0,9$; $p=0,03$). Следует отметить, что концентрация ФНО- α в крови была достоверна выше у больных ХСН (11,8 и 8,1 пг/мл, соответственно, $p=0,003$). У пациентов с низкой концентрацией лептина показатели МПКТ были ниже, чем у пациентов с нормальным или повышенным содержанием лептина в крови ($p=0,006$ – для проксимального отдела бедренной кости, $p=0,01$ – для шейки бедра). При регрессионном анализе наиболее значимыми факторами, связанными с низкой МПКТ в проксимальном отделе бедренной кости у обследованных больных, были женский пол ($\beta=0,52$; $p=0,0009$), наличие ХСН ($\beta=-0,47$; $p=0,001$) и низкий уровень лептина ($\beta=0,72$; $p=0,01$).

Исследование фактора роста соединительной ткани

В группе больных старческого возраста с ИБС средняя концентрация ФРСТ составила 357,2 пг/мл. Медиана данного показателя у пациентов с ИБС равнялась 168,3 пг/мл, лишь у 7,9% в этой группе уровень ФРСТ превышал 1000 пг/мл. Медиана

концентрации ФРСТ в крови у женщин составила 154,2 пг/мл, тогда как у мужчин этот показатель равнялся 182,4 пг/мл ($p=0,17$). Значимых взаимосвязей между уровнем ФРСТ и возрастом больных не найдено ($r=-0,03$; $p=0,86$).

Среди больных, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, медиана концентрации ФРСТ достигала 186,5 пг/мл, тогда как в группе пациентов без инфаркта миокарда в прошлом данный показатель составлял 124,3 пг/мл ($p=0,5$). Лишь у 8,3% больных с инфарктом миокарда в анамнезе зарегистрированы самые низкие (соответствующие 1 квартилю, Q1) значения ФРСТ, тогда как у пациентов без инфаркта в прошлом этот показатель составлял 34,6%.

В группе больных с клинически значимой ХСН (III-IV ФК по NYHA) содержание ФРСТ в крови было достоверно выше, чем у пациентов без выраженной сердечной недостаточности (814 и 194 пг/мл, соответственно, $p=0,001$). Среди пациентов без выраженных признаков сердечной недостаточности самые высокие показатели ФРСТ (соответствующие Q4) регистрировались в 14,3% случаев, в то время как у больных с ХСН – в половине (50%) наблюдений. Аналогичные результаты получены и при фибрилляции предсердий, однако различия между больными с этой аритмией и без нарушений ритма сердца не достигали степени статистической достоверности (469 и 199 пг/мл, $p=0,08$). В группе пациентов с синусовым ритмом самые высокие показатели ФРСТ (соответствующие Q4) регистрировались в 13,6% случаев, в то время как у больных с фибрилляцией предсердий – в 33,3%.

Обнаружена обратная корреляция между уровнем ФРСТ в крови и величиной систолического ($r=-0,25$; $p=0,1$) и диастолического ($r=-0,36$; $p=0,02$) артериального давления. У пациентов, концентрация ФРСТ которых соответствовала 1 квартилю (Q1), средней уровень систолического артериального давления составил 146,5 мм рт ст, в то время как 4 квартилю (Q4) – 130,5 мм рт ст. ($p=0,06$). Диастолическое артериальное давление достигало 85 мм рт ст. и 73,3 мм рт ст. (Q1 и Q4, соответственно; $p=0,007$). Содержание ФРСТ в крови в зависимости от наличия коморбидных состояний представлено в таблице 9.

Таблица 9

Фактор роста соединительной ткани и различные заболевания

Заболевание	ФРСТ, пг/мл [Me (Q25; Q75)]*		
	Есть заболевание	Нет заболевания	p
Сахарный диабет	69,1 (24,5; 214,9)	206,7 (41,7; 453,4)	0,2
Ожирение	69,1 (15,2; 214,9)	206,7 (65,3; 553,6)	0,05
Гиперурикемия	215,3 (12,5; 487,1)	186,5 (57,6; 441,4)	0,6
ОНМК (в анамнезе)	207,1 (69,1; 383,4)	168,3 (34,8; 441,5)	0,9

Пневмосклероз	190,7 (65,3; 415,4)	34,7 (19,3; 38,9)	0,03
Остеопороз	190,7 (15,2; 429,5)	65,3 (36,2; 406,1)	0,7
Остеоартроз	172,5 (24,5; 453,4)	182,4 (65,3; 456,1)	0,8

* Me – медиана, Q25 и Q75 – 25% и 75% квартили, соответственно.

Как видно из приведенной выше таблицы, у больных с ожирением концентрация ФРСТ была ниже, чем у пациентов с нормальной массой тела, однако при корреляционном анализе достоверных взаимосвязей между содержанием ФРСТ и значениями индекса массы тела не обнаружено ($r=-0,24$; $p=0,15$). Среди пациентов с наличием признаков пневмосклероза (по данным компьютерной томографии или рентгенографии органов грудной полости) высокие показатели ФРСТ (соответствующие Q3-Q4) зарегистрированы в 55% наблюдений, тогда как у больных без явных признаков пневмосклероза значения ФРСТ в Q3-Q4 не встречались совсем. В группе больных с диагностированным (по данным денситометрического исследования) остеопорозом высокие показатели ФРСТ (Q3-Q4) отмечены в 53% случаев, в то время как у пациентов без остеопороза значения данного фактора, соответствующие Q3-Q4, зарегистрированы в 36% наблюдений.

Результаты проведенного корреляционного анализа свидетельствовали о достоверной обратной взаимосвязи между содержанием ФРСТ и глюкозы ($r=-0,34$; $p=0,03$), а также общего холестерина ($r=-0,49$; $p=0,002$) и холестерина ЛНП ($r=-0,4$; $p=0,01$). Значимых корреляций между содержанием ФРСТ и эхокардиографическими параметрами в общей группе больных не обнаружено. Однако в подгруппе больных с ХСН зарегистрирована сильная прямая корреляция между концентрацией ФРСТ и диаметром правого желудочка ($r=0,74$; $p=0,02$), а также левого предсердия ($r=0,51$; $p=0,07$). При регрессионном анализе уровень ФРСТ оказался одним из значимых факторов, связанных с диаметром правого желудочка ($\beta=0,58$; $p=0,004$), расчетным давлением в легочной артерии ($\beta=0,62$; $p=0,00006$) и диаметром левого предсердия ($\beta=0,46$; $p=0,045$).

Между содержанием ФРСТ в крови и всеми показателями минеральной плотности костной ткани никаких существенных взаимосвязей не выявлено. У женщин наблюдалась более выраженная обратная корреляция между показателями МПКТ и содержанием ФРСТ, не достигавшая, однако, уровня достоверности ($r=-0,31$; $p=0,1$). Значимой взаимосвязи между концентрацией ФРСТ в крови и выраженностью старческой астении не обнаружено ($r=-0,18$, $p=0,3$). Не отмечена также корреляция между содержанием ФРСТ и функциональными способностями больных ($r=-0,04$; $p=0,8$).

Исследование фактора некроза опухоли-альфа

Повышенный уровень ФНО- α в крови обнаружен у 71 (54,6%) больного. Среднее содержание ФНО- α составило $9,2 \pm 4,7$ пг/мл (от 3,9 до 31,9 пг/мл). У лиц моложе 90 лет средняя по группе концентрация ФНО- α достигала $10,5 \pm 5,9$ пг/мл, тогда как у долгожителей – $8,1 \pm 3,2$ пг/мл ($p=0,003$). Выявлена достоверная обратная корреляция между уровнем ФНО- α и возрастом больных ($r=-0,24$; $p=0,006$). Сравнительная характеристика больных с повышенным и нормальным уровнем ФНО- α представлена в таблице 10.

Таблица 10

Сравнительная характеристика больных с повышенным и нормальным уровнем ФНО- α

Показатель	С повышенным ФНО- α		С нормальным ФНО- α		p
	n	%	n	%	
ИБС	68	95,8	34	57,6	<0,0001
Инфаркт миокарда	26	36,6	20	33,9	0,45
ХСН	35	49,3	16	27,1	0,007
Фибрилляция предсердий	38	53,5	19	32,2	0,01
ОНМК	13	18,3	11	18,9	0,57
Сахарный диабет	22	31,4	15	25,9	0,3
Гиперурикемия	34	54,0	14	25,0	0,001
Артериальная гипертензия	71	100	59	100	нд

У больных ИБС средняя концентрация ФНО- α достигала $10,0 \pm 4,9$ пг/мл, тогда как в группе пациентов без ИБС средние значения ФНО- α составляли $6,1 \pm 1,8$ пг/мл ($p=0,000001$). Вероятность обнаружения повышенного уровня ФНО- α у больных ИБС повышалась в 16,6 раз, по сравнению с соответствующими показателями у пациентов без ИБС (Отношение шансов (ОШ)=16,6; 95% ДИ=4,7-59,1; $p<0,000001$). Среди пациентов с клинически значимой ХСН III-IV ФК средние значения ФНО- α в крови достигали $10,8 \pm 5,5$ пг/мл, в то время как у пациентов без выраженной сердечной недостаточности – $8,1 \pm 3,8$ пг/мл ($p=0,002$). Вероятность обнаружения повышенного уровня ФНО- α у больных с клинически значимой сердечной недостаточностью повышалась в 2,8 раза, по сравнению с соответствующими показателями у пациентов без ХСН (Отношение шансов (ОШ)=2,8; 95% ДИ=1,3-6,0; $p=0,004$).

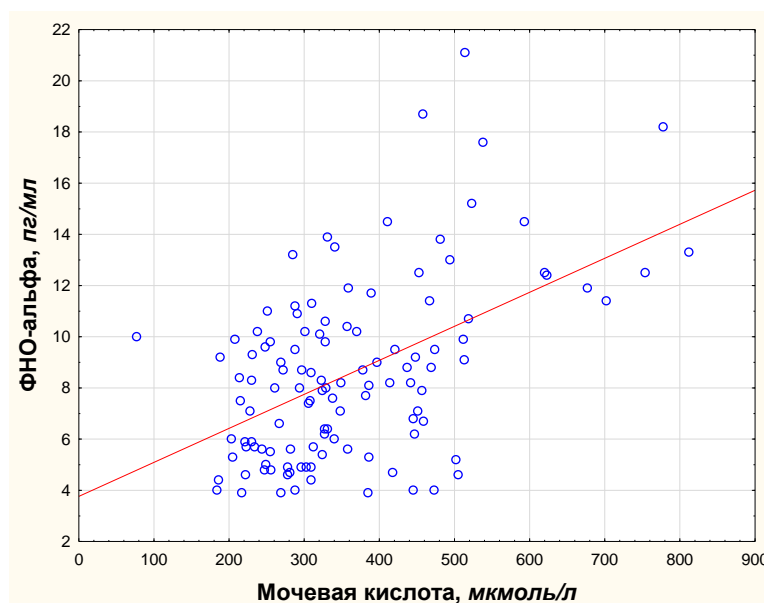


Рисунок 7. Корреляция между ФНО- α и мочевой кислотой в крови

В группе больных с гиперурикемией средние значения ФНО- α в крови достигали $10,9 \pm 5,3$ пг/мл, в то время как у пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты – $7,5 \pm 2,5$ пг/мл ($p=0,000006$). Установлена высоко достоверная корреляция между содержанием ФНО- α и мочевой кислоты в крови (рисунок 7).

Средние уровни креатинина у больных с повышенным ФНО- α достигали 113,6 мкмоль/л, в то время как у пациентов с нормальным уровнем ФНО- α – 96,7 мкмоль/л ($p=0,001$). Концентрация мочевины в крови больных с повышенным ФНО- α также была достоверно выше – 8,9 ммоль/л, сравнительно с 6,9 ммоль/л в группе пациентов с нормальным содержанием ФНО- α ($p=0,0009$). Вместе с тем существенных различий по концентрации глюкозы в крови между группами больных не обнаружено ($p=0,37$). У больных с повышенным уровнем ФНО- α выявлены более низкие показатели общего холестерина (4,2 по сравнению с 4,8 ммоль/л у лиц с нормальным ФНО- α , $p=0,005$) и холестерина ЛВП (1,1 и 1,3 ммоль/л, соответственно, $p=0,004$). Обнаружены достоверные корреляции между содержанием ФНО- α и показателями креатинина ($r=0,26$; $p=0,002$), мочевины ($r=0,37$; $p=0,00004$), а также холестерина ЛВП ($r=-0,38$; $p=0,00005$).

Установлены достоверные различия между больными с повышенным и нормальным уровнем ФНО- α по содержанию ИЛ-6 в крови (12,9 и 7,4 пг/мл, соответственно, $p=0,02$). Найдена достоверная прямая корреляция между уровнями ФНО- α и ИЛ-6 ($r=0,34$; $p=0,01$). В группе больных с повышенным содержанием ФНО- α зафиксирован более низкий уровень лептина в крови по сравнению с пациентами, у которых отмечена нормальная концентрация ФНО- α (13,2 и 18,5 нг/мл, соответственно, $p=0,05$). Обнаружена достоверная обратная корреляция

между концентрацией ФНО- α и лептина в крови ($r=-0,26$; $p=0,01$). Среди пациентов с повышенным уровнем ФНО- α отмечено более высокое содержание продуктов деградации коллагена (β -CrossLaps) в крови по сравнению с больными с нормальным ФНО- α (0,66 и 0,42 нг/мл, соответственно, $p=0,01$). Установлена достоверная прямая корреляция между концентрацией ФНО- α и β -CrossLaps в крови ($r=0,53$; $p=0,0001$).

Средний диаметр левого предсердия у больных с повышенным ФНО- α составил 46,2 мм, тогда как при нормальном содержании ФНО- α в сыворотке крови – 43,8 мм ($p=0,02$). При дилатации левого предсердия средние значения ФНО- α в крови составляли $9,4 \pm 4,5$ пг/мл, в то время как среди больных с нормальными размерами левого предсердия – $7,7 \pm 3,4$ пг/мл ($p=0,04$). У больных с повышенным уровнем ФНО- α зарегистрировано достоверно более высокое расчетное давление в легочной артерии (44,1 мм ртст) по сравнению с пациентами, у которых концентрация ФНО- α в крови не выходила за пределы нормы (35,8 мм ртст, $p=0,002$). При повышенном содержании ФНО- α наблюдалось также увеличение размера правого желудочка (30,9 и 28,9 мм, соответственно; $p=0,0004$). Среди больных моложе 90 лет взаимосвязи между концентрацией ФНО- α и эхокардиографическими параметрами были намного более значимы, чем у долгожителей: для диаметра левого предсердия – $r=0,37$, $p=0,006$; для КДР левого желудочка – $r=0,41$, $p=0,002$; для КСР – $r=0,41$, $p=0,002$; для КДО левого желудочка – $r=0,44$, $p=0,001$; для КСО – $r=0,46$, $p=0,0005$; для правого желудочка – $r=0,34$, $p=0,01$; для давления в легочной артерии – $r=0,32$, $p=0,02$.

Между содержанием ФНО- α в крови и всеми показателями минеральной плотности костной ткани никаких существенных взаимосвязей не выявлено ($p=0,91$ – для МПКТ поясничного отдела позвоночника, $p=0,97$ – для МПКТ проксимальных отделов бедренных костей). Значимых корреляций между концентрацией ФНО- α в крови и содержанием жировой и тощей ткани при корреляционном анализе не установлено. Однако у женщин обнаружена достоверная обратная корреляция между содержанием ФНО- α и тощей ткани в нижних конечностях ($r=-0,44$; $p=0,04$), отношением жировой ткани в конечностях к жиру туловища ($r=-0,43$; $p=0,04$), а также тенденция к значимой взаимосвязи с отношением жировой ткани в нижних конечностях к общему содержанию жира ($r=-0,35$; $p=0,1$). Вместе с тем корреляция между сывороточным уровнем ФНО- α и отношением жира туловища к общему содержанию жира у женщин была положительной ($r=0,44$; $p=0,04$). Среди мужчин никаких достоверных взаимосвязей между концентрацией ФНО- α и показателями композиционного состава

тела не найдено ($p=0,7-0,98$). У больных с ожирением обратная корреляция между содержанием жира в нижних конечностях ($r=-0,81$; $p=0,01$), отношением жировой ткани в нижних конечностях к общему содержанию жира ($r=-0,74$; $p=0,03$) и уровнем ФНО- α была значительно более выражена, чем при нормальной массе тела ($p=0,7$).

Между концентрацией ФНО- α в крови и выраженностью старческой астении никакой значимой взаимосвязи не выявлено ($p=0,41$). Однако у больных моложе 90 лет с повышенным содержанием ФНО- α наблюдались более выраженные признаки старческой астении – средний балл по опроснику «Возраст не помеха» составил 5,5, а при нормальном уровне ФНО- α – 4,7 балла ($p=0,03$). Достоверная взаимосвязь между концентрацией ФНО- α и мышечной силой ($r=-0,04$; $p=0,76$), а также функциональными способностями больных ($r=0,03$; $p=0,84$ – для индекса Бартел; $r=0,01$; $p=0,93$ – для шкалы IADL) не найдена. При регрессионном анализе наиболее значимыми факторами, связанными с уровнем ФНО- α , были ИБС ($\beta=1,0$; $p=0,000003$), уровень ИЛ-6 ($\beta=1,55$; $p=0,000001$), число сегментоядерных нейтрофилов ($\beta=1,17$; $p=0,0002$), уровень креатинина ($\beta=0,72$; $p=0,0003$) и процентное содержание лимфоцитов ($\beta=2,11$; $p=0,0005$).

Среднее время наблюдения за больными, включенными в исследование по изучению ФНО- α составило 21,5 месяц, варьируя от 0 до 55 месяцев. В течение этого периода подтверждена смерть 60% пациентов с повышенным содержанием ФНО- α и 22,9% больных с нормальным уровнем ФНО- α ($p=0,0003$). Различия по выживаемости в группах больных с нормальным и повышенным уровнем ФНО- α были достоверны ($p=0,01$). Наиболее значимыми факторами, ассоциированными с лучшей выживаемостью больных, были возраст старше 90 лет ($\beta=0,04$; $p=0,01$), мужской пол ($\beta=0,35$; $p=0,001$), лучшие функциональные способности больных ($\beta=0,3$; $p=0,002$ – для индекса Бартел) и меньшая выраженность старческой астении ($\beta=-0,04$; $p=0,01$), наличие ожирения ($\beta=1,44$; $p=0,0006$), более низкие показатели ФНО- α ($\beta=-0,24$; $p=0,001$), креатинина ($\beta=-0,22$; $p=0,003$), мочевины ($\beta=-1,2$; $p=0,0006$), общего холестерина ($\beta=-0,37$; $p=0,001$), и холестерина ЛВП ($\beta=-0,21$; $p=0,002$).

Исследование интерлейкина-6

Повышенный уровень ИЛ-6 в крови обнаружен у 41,9 % больных. Среднее содержание ИЛ-6 составило $7,6 \pm 5,7$ пг/мл, находясь в пределах от 1,5 до 33,4 пг/мл. У лиц моложе 90 лет средняя по группе концентрация ИЛ-6 составляла $6,9 \pm 5,9$ пг/мл, тогда как у долгожителей – $8,5 \pm 5,3$ пг/мл ($p=0,02$). Сравнительная характеристика больных с повышенным и нормальным уровнем ИЛ-6 представлена в таблице 11.

Таблица 11

Сравнительная характеристика больных с повышенным и нормальным уровнем интерлейкина-6

Показатель	С повышенным ИЛ-6		С нормальным ИЛ-6		p
	n	%	n	%	
ИБС	39	84,8	43	63,2	0,01
Инфаркт миокарда	11	22,9	20	29,4	0,4
ХСН	24	50	16	24,6	0,005
Фибрилляция предсердий	19	39,6	16	23,5	0,06
ОНМК	9	18,7	14	20,6	0,8
Сахарный диабет	20	41,7	20	29,4	0,17
Гиперурикемия	15	45,5	5	12,8	0,002
Артериальная гипертензия	49	100	68	100	нд

У больных ИБС средняя концентрация ИЛ-6 достигала 8,3 пг/мл, тогда как в подгруппе пациентов без ИБС средние значения ИЛ-6 составляли 5,6 пг/мл (**p=0,001**). В группе больных с клинически значимой ХСН зарегистрированы достоверно более высокие значения ИЛ-6 в крови по сравнению с пациентами без выраженной ХСН (9,9 и 6,6 пг/мл, соответственно; **p=0,001**). Вероятность обнаружения повышенного уровня ИЛ-6 у больных с клинически значимой ХСН повышалась в 3,1 раза, сравнительно с соответствующими показателями у больных без ХСН (Отношение шансов (ОШ)=3,1; 95% ДИ=1,4-6,8; **p=0,005**).

У пациентов с гиперурикемией средние значения ИЛ-6 в крови достигали 10,1±4,5 пг/мл, в то время как у больных с нормальным уровнем мочевой кислоты – 6,7±4,3 пг/мл (**p=0,004**). Вероятность обнаружения повышенного уровня ИЛ-6 у больных с гиперурикемией повышалась в 5,7 раза, по сравнению с соответствующими показателями у пациентов с нормальным содержанием мочевой кислоты (ОШ=5,7; 95% ДИ=1,8-18,1; **p=0,002**). Выявлена достоверная прямая корреляция между содержанием ИЛ-6 и мочевой кислоты в крови ($r=0,31$; **p=0,03**). Показатели ИЛ-6 ($\beta=0,27$, **p=0,02**) и креатинина ($\beta=0,62$, **p<0,0001**) при регрессионном анализе были наиболее значимыми факторами, взаимосвязанными с концентрацией мочевой кислоты. Установлена достоверная прямая корреляция между уровнем ИЛ-6 и мочевины ($r=0,35$; **p=0,009**). Существенных различий по концентрации глюкозы в крови между группами больных с повышенным и нормальным уровнем ИЛ-6 не обнаружено (7,0 и 6,6 ммоль/л, соответственно; **p=0,5**).

Достоверных различий между больными с повышенным и нормальным уровнем ИЛ-6 по скорости оседания эритроцитов (24,5 и 20,4 мм/ч, соответственно, $p=0,15$) не установлено. Однако у мужчин обнаружена значимая прямая корреляция между уровнем ИЛ-6 и СОЭ ($r=0,55$; $p=0,0007$), у женщин никакой взаимосвязи не было ($p=0,95$). У мужчин зарегистрирована достоверная обратная корреляция между концентрацией ИЛ-6 и уровнем гемоглобина ($r=-0,4$; $p=0,01$), у женщин достоверной взаимосвязи не отмечено ($p=0,64$).

Установлена прямая корреляция между концентрацией ИЛ-6 и общим содержанием лейкоцитов ($r=0,29$; $p=0,002$), а также содержанием нейтрофилов ($r=0,34$; $p=0,0002$). У долгожителей обнаружена более значимая корреляция между уровнем ИЛ-6 и общим содержанием лейкоцитов ($r=0,47$; $p=0,0006$), чем у лиц моложе 90 лет ($r=0,22$, $p=0,07$).

Выявлены достоверные различия между больными с повышенным и нормальным уровнем ИЛ-6 в крови по содержанию ФНО- α ($9,0\pm 5,5$ и $6,1\pm 1,8$ пг/мл, соответственно, $p=0,01$). У долгожителей взаимосвязь между концентрациями ИЛ-6 и ФНО- α была менее значима ($r=0,35$; $p=0,09$), чем у пациентов моложе 90 лет ($r=0,46$; $p=0,02$). Среди женщин корреляция между содержанием ИЛ-6 и ФНО- α оказалась намного более значимой ($r=0,44$; $p=0,01$), чем у мужчин ($r=0,2$; $p=0,34$).

При проведении анализа никаких значимых взаимосвязей между содержанием ИЛ-6 в крови и всеми показателями минеральной плотности костной ткани не выявлено ($r=0,02-0,16$; $p=0,19-0,94$). Аналогично не обнаружено никаких значимых корреляций между концентрацией ИЛ-6 в крови и выраженностью старческой астении ($p=0,99$). Не установлена и достоверная взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и мышечной силой ($r=-0,03$; $p=0,77$). Зарегистрирована значимая корреляция между концентрацией ИЛ-6 в крови и функциональными способностями больных ($r=-0,26$; $p=0,006$ – для индекса Бартел; $r=-0,23$; $p=0,01$ – для шкалы IADL). У больных с повышенным содержанием ИЛ-6 отмечены более низкие показатели базовой функциональной активности по индексу Бартел (71,5 и 81,2, соответственно, $p=0,009$) и инструментальной активности по шкале IADL (3,6 и 5,0, соответственно, $p=0,001$). Результаты регрессионного анализа показали, что наиболее значимым фактором, ассоциированным с ИЛ-6, было содержание мочевой кислоты ($\beta=0,32$; $p=0,03$) и лейкоцитов ($\beta=0,32$; $p=0,02$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках настоящего исследования выполнен комплексный анализ состояния пуринового, липидного и углеводного обмена, минеральной плотности и метаболизма костной ткани, содержания и метаболизма жировой ткани, мышечной ткани, а также фактора роста

соединительной ткани у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей. Наряду с этим изучено состояние цитокинового статуса во взаимосвязи с различными метаболическими нарушениями и другими возраст-ассоциированными патологическими состояниями. Полученные нами данные находятся в соответствии с концепцией «Inflamm-aging», подразумевающей развитие субклинического воспаления у лиц пожилого и старческого возраста и важную роль этого воспаления при развитии и прогрессировании различных возраст-ассоциированных заболеваний.

Получены важные доказательства того, что для больных ИБС в старческом возрасте и особенно долгожителей характерен ряд особенностей, которые следует учитывать при выборе тактики ведения данной категории пациентов, среди которых следует выделить следующие: высокую распространенность гиперурикемии с ее значимым влиянием на сердечно-сосудистую патологию, низкий уровень атерогенных липидов в сочетании с их негативной связью с ХСН и фибрилляцией предсердий, частое выявление патологического содержания лептина в крови и его позитивную роль при остеопорозе и анемии, более легкое (чем у лиц пожилого возраста) течение сахарного диабета, своеобразии композиционного состава тела у долгожителей с ИБС со значительным числом лиц, у которых минеральная плотность костной ткани и содержание тощей ткани остаются в пределах нормальных величин, а масса жира возрастает. Наряду с этим обнаружена важная роль субклинического воспаления в развитии ИБС, хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий в старческом возрасте, а также установлена взаимосвязь между повышением уровня провоспалительных цитокинов и такими метаболическими нарушениями, как гиперурикемия и дислипидемия. Выявлены не изученные ранее особенности клинического состояния долгожителей с ИБС (по сравнению с больными старческого возраста):

- Более выраженная азотемия и обусловленное этим повышение мочевой кислоты;
- Низкое содержание атерогенных липидов, не связанное с приемом гиполипидемических препаратов;
- Низкая концентрация такого адипокина, как лептин;
- Невысокий уровень гликемии и глюкозурии;
- Незначительное увеличение доли жировой ткани при нормальном содержании тощей ткани и нормальных показателях МПКТ (особенно у мужчин старше 95 лет);
- Более высокое содержание ИЛ-6 и более значимая его роль при различных патологических процессах, чем у лиц моложе 90 лет;

- Более низкое, чем у больных моложе 90 лет, содержание ФНО- α и менее заметная его роль;
- Более высокие функциональные способности при менее выраженной старческой астении у мужчин-долгожителей, по сравнению с женщинами-долгожителями.

На основании результатов проведенного исследования предложен алгоритм ведения больных ИБС в старческом возрасте и долгожителей. Сформулирована концепция значимости исследования особенностей метаболических нарушений и субклинического системного воспаления для тактики ведения, построения прогноза течения и эффективности терапии ИБС у лиц старческого возраста и долгожителей. Результаты данной научно-исследовательской работы реализованы в практической деятельности Госпиталя для ветеранов войн №3 и ГКБ им. С.С.Юдина г.Москвы, что подтверждается актами о внедрении.

Полученные данные позволят оптимизировать тактику ведения больных старческого возраста и долгожителей с ИБС, сделав ее более ориентированной на конкретного пациента. В рамках существующей практики ведение больных такого преклонного возраста осуществляется на основе рекомендаций, разработанных для более молодой популяции пациентов. Целесообразно продолжение исследований в этой области, особенно проспективных, для уточнения тонких механизмов ряда патологических процессов и создания лекарственных препаратов «точечного» действия, направленных на развитие различных возраст-ассоциированных заболеваний.

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются во внедрении полученных результатов в практику ведения больных старческого возраста и долгожителей с ИБС с учетом выявленных многофакторных особенностей данной популяции пациентов. Кроме того, перспективным представляется создание препаратов, влияющих на субклиническое воспаление. Важное значение может иметь поиск новых биомаркеров субклинического воспаления у данной категории больных.

Выводы

1. Выявлена высокая частота гиперурикемии у больных ишемической болезнью сердца в старческом возрасте и у долгожителей (38,1%), причем у женщин значительно бóльшая (41,8%), чем у мужчин (27,6%). Предикторами гиперурикемии в этой группе больных была азотемия и наличие хронической сердечной недостаточности. На фоне гиперурикемии установлено существенное повышение уровня провоспалительных цитокинов в крови, по сравнению с нормальным содержанием мочевой кислоты ($p=0,000006$), что может свидетельствовать о патогенетической

роли гиперурикемии в развитии субклинического воспаления у данной категории больных.

2. Особенностью липидного состава крови у долгожителей является достоверно более низкое содержание холестерина липопротеинов низкой плотности и общего холестерина, по сравнению с пациентами в возрасте 75-79 лет: на 31% ($p=0,0008$) и 15% ($p=0,0001$), соответственно. Более значимое снижение общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности наблюдается у больных, никогда не получавших статины. Зарегистрированная обратная корреляция между уровнем фактора некроза опухоли- α с одной стороны и общего холестерина, и холестерина липопротеинов высокой плотности – с другой ($p=0,01$ и $p=0,00005$ соответственно) может свидетельствовать об определенной роли субклинического воспаления при дислипидемии.

3. У больных старческого возраста и у долгожителей увеличение содержания лептина в крови отмечено в 58,2%, а снижение – в 16,4% случаев, причем более низкие показатели у долгожителей ($p=0,003$). Повышение лептина чаще встречается у больных сахарным диабетом ($p=0,0003$) и при ожирении ($p=0,00002$), более низкие показатели – при хронической сердечной недостаточности ($p=0,03$) и анемии ($p=0,03$), что позволяет говорить о негативном прогностическом значении данного адипокина. При снижении концентрации лептина зарегистрированы более низкие показатели минеральной плотности костной ткани ($p=0,0003$), что может свидетельствовать о протективной роли лептина в развитии остеопороза.

4. Установлено, что у больных ишемической болезнью сердца в старческом возрасте и у долгожителей наблюдается более легкое, чем у пожилых лиц, течение сахарного диабета с более низкими показателями гликемии ($p=0,00005$ –для уровня глюкозы натощак), глюкозурии ($p=0,004$), индекса массы тела ($p=0,03$), уровня триглицеридов ($p<0,00001$) и индекса атерогенности ($p=0,002$), но более высоким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности ($p=0,03$), чем у больных пожилого возраста, что может говорить о лучшем прогнозе сахарного диабета у пациентов с поздним его началом.

5. У долгожителей с ишемической болезнью сердца избыточная масса тела или ожирение диагностированы в 70,3% наблюдений. Саркопеническое ожирение обнаружено у 5% больных, остеосаркопеническое ожирение – у 2%, сочетание остеопороза с ожирением – у 8,7%; нормальные показатели минеральной плотности костной ткани при отсутствии саркопении и ожирения зарегистрированы у 16,8% пациентов, а изолированный остеопороз – у 20,4%. Установлены достоверные взаимосвязи между содержанием жировой и тощей ткани, а

также минеральной плотностью костной ткани, с одной стороны, и мышечной силой, и выраженностью старческой астении – с другой ($p < 0,001$), что свидетельствует о влиянии композиционного состава тела на функциональные способности долгожителей, а также на развитие и прогрессирование старческой астении.

6. Остеопороз в поясничном отделе позвоночника, в проксимальном отделе бедренной кости и в шейке бедра диагностирован у долгожителей в 26,9%, 39,9% и в 60,4% наблюдений соответственно. Все показатели минеральной плотности костной ткани у женщин-долгожителей были существенно ниже, чем у мужчин ($p < 0,0001$). У мужчин старше 95 лет выявлены более высокие показатели минеральной плотности костной ткани, чем у мужчин в возрасте 90-95 лет ($p = 0,007$), что определялось, главным образом, их большей функциональной активностью. Установлена взаимосвязь между показателями минеральной плотности костной ткани и индексом Бартел повседневной активности ($p < 0,0000001$).

7. Значимых взаимосвязей между содержанием фактора роста соединительной ткани и какими-либо патологическими состояниями, включая метаболические нарушения, у больных ишемической болезнью сердца в старческом возрасте не установлено.

8. В старческом возрасте и у долгожителей доказано наличие субклинического воспаления с повышением содержания фактора некроза опухоли- α в 54,6% и интерлейкина-6 в 41,9% наблюдений. У долгожителей концентрация фактора некроза опухоли- α была достоверно меньше, чем у больных моложе 90 лет ($p = 0,003$), а уровень интерлейкина-6 выше ($p = 0,02$).

9. Установлена патогенетическая и прогностическая роль субклинического воспаления при кардиальной патологии: у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью выявлено повышение концентрации фактора некроза опухоли- α ($p = 0,000001$ и $p = 0,002$ соответственно), а также более высокое содержание интерлейкина-6 ($p = 0,001$). Одним из наиболее значимых прогностических факторов для ишемической болезни сердца было увеличение концентрации фактора некроза опухоли- α ($p = 0,001$), а смертность больных с повышенным содержанием данного цитокина была достоверно выше, чем у пациентов с нормальным его уровнем ($p = 0,0003$).

10. Метаболические нарушения имеют прогностическое значение в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Среди больных с гиперурикемией достоверно чаще выявлялась хроническая сердечная недостаточность ($p < 0,0001$), фибрилляция предсердий ($p < 0,001$), дилатация предсердий ($p = 0,004$). Гиперурикемия была одним

из наиболее значимых прогностических факторов для ишемической болезни сердца ($p=0,0001$), хронической сердечной недостаточности ($p=0,04$) и фибрилляции предсердий ($p=0,01$). При хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий чаще наблюдалась дислипидемия с парадоксальным снижением уровня общего холестерина ($p<0,0001$ и $p<0,0001$ соответственно), холестерина липопротеинов низкой плотности ($p<0,0001$ и $p=0,0007$ соответственно), холестерина липопротеинов высокой плотности ($p=0,006$ и $p=0,04$ соответственно).

Практические рекомендации

1. С целью более точного определения прогноза заболевания и выработки оптимальной тактики ведения больных ИБС в старческом возрасте и долгожителей целесообразно проведение комплексного обследования, включающего в себя анализ провоспалительных цитокинов, состояние пуринового, липидного и углеводного обмена, а также диагностику старческой астении.
2. Определение уровня провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-6) в крови больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей может использоваться для прогностической оценки течения болезни и развития осложнений.
3. Всем больным ИБС в старческом возрасте и долгожителям необходимо обязательное определение уровня мочевой кислоты в крови и регулярный его мониторинг, особенно при наличии таких факторов риска, как ХСН.
4. При принятии решения о первичном назначении гиполипидемических препаратов пациентам старше 90 лет целесообразно учитывать феномен «спонтанной возраст-ассоциированной гиполипидемии».
5. При проведении терапии сахароснижающими препаратами у пациентов старше 90 лет целесообразно принимать во внимание более легкое течение сахарного диабета в этой возрастной группе.
6. Исследование концентрации лептина в крови больных ИБС в старческом возрасте может быть использовано для оценки дополнительных факторов риска остеопороза, особенно при наличии клинически значимой ХСН.
7. С целью скрининговой диагностики саркопении в условиях рутинной клинической практики необходимо оценивать мышечную силу (с помощью динамометрии) и определять скорость ходьбы; при их снижении целесообразно направлять больного на исследование композиционного состава тела.

8. Долгожителям не желательно рекомендовать обязательное снижение массы тела при значениях ИМТ в диапазоне 25-34,9 кг/м² с учетом большей продолжительности жизни долгожителей с избыточной массой тела или незначительным (I степени) ожирением.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Тополянская, С.В. Взаимосвязь остеопороза и сердечной недостаточности / С. В. Тополянская, Л. С. Лифанова, И. А. Осиповская // Медицинский алфавит. Современная поликлиника. – 2016. – № 1. – С. 56-60; 5/1,6 с. ИФ – 0,377.
2. Тополянская, С.В. Минеральная плотность и метаболизм костной ткани у больных хронической сердечной недостаточностью старческого возраста / С. В. Тополянская, И. А. Осиповская, Л. С. Лифанова, Т. А. Елисеева, О. Н. Вакуленко, Л. И. Дворецкий // Архив внутренней медицины. – 2017. – № 3. – С. 205-211; 7/1,4 с. ИФ-1,008.
3. Тополянская, С.В. Саркопения в старческом возрасте / С. В. Тополянская, И. А. Гусев // Медицинский алфавит. Современная поликлиника. – 2017. – № 1. – С. 35-40; 6/3 с. ИФ – 0,377.
4. Тополянская, С.В. Особенности липидного профиля у больных ИБС старческого возраста / С. В. Тополянская, О. Н. Вакуленко, Т. А. Елисеева, Н. А. Балясникова, Г. А. Калинин, Л. М. Купина, Н. В. Стрижова // Медицинский алфавит, Артериальная гипертензия. – 2017. – № 4. – С. 36-43; 8/1,14 с. ИФ – 0,377.
5. Тополянская, С.В. Гиперурикемия сердечно-сосудистые заболевания в старческом возрасте / С. В. Тополянская, О. Н. Вакуленко, А. Е. Семашкова, Л. М. Купина, Н. В. Стрижова // Клиническая медицина. – 2017. – № 5. – С. 457-464; 9/1,8 с. ИФ – 0,630.
6. Тополянская, С.В. Особенности липидного состава крови у больных ишемической болезнью сердца старческого возраста / С. В. Тополянская, О. Н. Вакуленко, Т. А. Елисеева, Н. А. Балясникова, Г. А. Калинин, Л. М. Купина, Н. В. Стрижова // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № 3. – С. 28-36; 9/1,28 с. ИФ – 1,8.
7. Тополянская, С.В. Особенности течения сахарного диабета у лиц старческого возраста / С. В. Тополянская, Т. М. Колонтай, О. Н. Вакуленко, Л. И. Дворецкий // Медицинский алфавит, Современная поликлиника. – 2019. – Т. 1 – № 9 (384). – С. 13-19; 7/1,75 с. ИФ – 0,377.
8. Тополянская, С.В. Интерлейкин-6 у больных старческого возраста с ишемической болезнью сердца / С. В. Тополянская, Т. А. Елисеева, А. И. Санина, О. Н. Вакуленко, Л. И. Дворецкий //

Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 1. – С. 139-140; 1/0,2 с. DOI: 10.18087/cardio.2020.1.n995. ИФ – 1,8.

9. Тополянская, С.В. Остеопороз у больных хронической сердечной недостаточностью старческого возраста / С. В. Тополянская, Л. С. Лифанова, Т. А. Елисеева, О. Н. Вакуленко, Л. И. Дворецкий // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 1. – С. 140-141; 1/0,2 с. DOI: 10.18087/cardio.2020.1.n995. ИФ – 1,8.

10. Тополянская, С.В. Фактор некроза опухоли-альфа у больных ИБС старческого возраста / С. В. Тополянская, Т. А. Елисеева, А. И. Санина, О. Н. Вакуленко, Л. И. Дворецкий // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 1. – С. 141; 1/0,2 с. DOI: 10.18087/cardio.2020.1.n995. ИФ – 1,8.

11. Тополянская, С.В. Роль интерлейкина 6 при старении и возраст-ассоциированных заболеваниях / С. В. Тополянская // Клиницист. – 2020. – Т. 14. – № 3–4. – С. 10-17; 8/8 с. doi: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-К-633. ИФ – 0,327.

12. Тополянская, С.В. Фактор роста соединительной ткани в норме и патологии / С. В. Тополянская // Архивь внутренней медицины. – 2020. – Т. 10. – № 4. – С. 254-261; 8/8 с. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-254-261. ИФ – 1,008.

13. Тополянская, С.В. Минеральная плотность костной ткани у долгожителей с ишемической болезнью сердца / С. В. Тополянская, И. А. Осиповская, О. Н. Вакуленко, Т. А. Елисеева, А. И. Санина, Л. И. Дворецкий // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33. – № 3. – С. 507-514; 8/1,33 с. doi: 10.34922/AE.2020.33.3.012. ИФ – 1,189.

14. Тополянская, С.В. Жировая ткань и лептин при старении / С. В. Тополянская // Клиническая геронтология. – 2020. – Т. 26. – № 7-8. – С. 57-63; 7/7 с. DOI: 10.26347/1607-2499202007-08057-06. ИФ – 0,442.

15. Тополянская, С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология / С. В. Тополянская // Архивь внутренней медицины. – 2020. – Т. 10. – № 6. – С. 414-421; 8/8 с. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421. ИФ – 1,008.

16. Тополянская, С.В. Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания / С. В. Тополянская // Терапия. – 2020. – № 7. – С. 71-82; 12/12 с. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.7.71-82>. ИФ – 0,625.

17. Тополянская, С.В. Саркопения, ожирение, остеопороз и старость / С. В. Тополянская // Сеченовский вестник. – 2020. – Т. 11. – № 4. – С. 57–69; 13/13 с. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.4.57-69>. ИФ – 0,308.

18. Тополянская, С.В. Субклиническое воспаление у больных ИБС в старческом возрасте / С. В. Тополянская // Кардиология. – 2021. – Т. 61. – № 2. – С. 137; 1/1 с. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.2.n1562>. ИФ – 1,8.
19. Тополянская, С.В. Особенности композиционного состава тела у долгожителей с ИБС / С. В. Тополянская, Т. А. Елисеева, Н. А. Балясникова, О. Н. Вакуленко, Л. И. Дворецкий // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т. 11. – № 1. – С. 11-21; 11/2,2 с. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-11-21. ИФ – 1,008.
20. Тополянская, С.В. Фактор некроза опухоли-альфа у больных ишемической болезнью сердца в старческом возрасте / С. В. Тополянская, Т. А. Елисеева, О. Н. Вакуленко, Л. И. Дворецкий // Успехи геронтологии. – 2021. – Т. 34. – № 1. – С. 64-70; 7/1,75 с. doi: 10.34922/AE.2021.34.1.008. ИФ – 1,189.
21. Тополянская, С.В. Минеральная плотность костной ткани у больных ишемической болезнью сердца в старческом возрасте / С.В. Тополянская, Т.А. Елисеева, А.И. Санина, О.Н. Вакуленко, Л.И. Дворецкий // Клиническая геронтология. – 2021. – Т. 27. – № 3-4. – С. 41-49; 9/1,8 с. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202103-04041-049>. ИФ – 0,442.
22. Тополянская, С.В. Состав тела и функциональные способности долгожителей с ишемической болезнью сердца / С.В. Тополянская, Т.А. Елисеева, Н.А.Балясникова, О.Н. Вакуленко, Е.А.Привалова, Л.И. Дворецкий // Клиническая геронтология. – 2021. – Т. 27. – № 7-8. – С. 5-12; 8/133 с. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202107-08005-012>. ИФ – 0,442.
23. Topolyanskaya, S. V. Bone mineral density and metabolism in very elderly patients with congestive heart failure / S. V. Topolyanskaya, I. A. Osipovskaya, L. S. Lifanova, T. A. Eliseeva, O. N. Vakulenko, L. I. Dvoretzky // SN Comprehensive Clinical Medicine. – 2019. – Vol. 1. – P.451-457. doi 10.1007/s42399-019-00065-6
24. Topolyanskaya, S.V. Interleukin-6 in very elderly patients with coronary artery disease / S. V. Topolyanskaya, T. A. Eliseeva, O. N. Vakulenko, L. I. Dvoretzki // SN Comprehensive Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 2. – № 10. – P. 1818-1824. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00473-z>
25. Topolyanskaya, S.V. Diabetes Mellitus in Very Elderly Russian Patients with Coronary Artery Disease // S. V. Topolyanskaya, T. M. Kolontai, O. N. Vakulenko, L. I. Dvoretzki // Journal of Biosciences and Medicines. – 2020. – № 8. – P. 167-177. <https://doi.org/10.4236/jbm.2020.89014>

26. Topolyanskaya, S.V. Hyperuricemia and cardiovascular diseases in very elderly patients with coronary artery disease / S. V. Topolyanskaya, O. N. Vakulenko, A. E. Semashkova, L. M. Kupina, L. I. Dvoretzki // SN Comprehensive Clinical Medicine. – 2020. – Vol.2. – № 2. – P. 173-180. DOI 10.1007/s42399-019-00203-0.
27. Topolyanskaya, S.V. Leptin in very elderly patients with coronary artery disease / S. V. Topolyanskaya, T. A. Eliseeva, O. N. Vakulenko, L. I. Dvoretzki // Aging Medicine and Healthcare – 2021. – Vol.12. – № 4. – P.145-151. DOI 10.33879/AMH.2020.10037
28. Topolyanskaya, S.V. Tumor Necrosis Factor-Alpha in very elderly patients with coronary artery disease / S. V. Topolyanskaya, T. A. Eliseeva, I. E. Godovkina, I. S. Vasilieva, O. N. Vakulenko, L. I. Dvoretzki // Aging Medicine and Healthcare. – 2021. – Vol.12. – № 4. – P.137-144. DOI 10.33879/AMH.2020.10036

Список сокращений

ДИ	- Доверительный интервал
ИБС	- Ишемическая болезнь сердца
ИЛ	- Интерлейкин
ИМТ	- Индекс массы тела
КДО	- Конечно-диастолический объем
КДР	- Конечно-диастолический размер
КСО	- Конечно-систолический объем
КСР	- Конечно-систолический размер
МПКТ	- Минеральная плотность костной ткани
НД	- Недостоверно
ОНМК	- Острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ	- Отношение шансов
СО	- Стандартное отклонение
СОЭ	- Скорость оседания эритроцитов
ФНО- α	- Фактор некроза опухоли- α
ФРСТ	- Фактор роста соединительной ткани
ХСН	- Хроническая сердечная недостаточность
Эхо-КГ	- Эхокардиография
IADL	- Instrumental Activity of Daily Living
M	- Mean
Me	- Median
NYHA	- New York Heart Association
Q	- Квартиль
SD	- Standard deviation