

*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- $\alpha$ , 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- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) 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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$ ) 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- $\alpha$  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- $\alpha$  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 20<sup>th</sup> 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 – 8<sup>th</sup> Asia-Pacific Osteoporosis Conference, Heart Failure Congress (online, 2021), 19<sup>th</sup> International Congress of Endocrinology (virtual, 2021), 26<sup>th</sup> 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: 22<sup>nd</sup> 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<br>Обмен        | Липидный<br>обмен | Лептин    | Углеводный<br>обмен | Состав<br>тела | Остео-<br>Пороз | ФРСТ      | ФНО- $\alpha$ | ИЛ-6      |
| <b>Пол</b>   |                           |                   |           |                     |                |                 |           |               |           |
| 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) |
| <b>Возраст, годы</b>                                 |                           |                   |           |                     |                |                 |           |               |           |
| 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) |
| $\geq 90$ 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) |
| <b>Инфаркт<br/>миокарда<br/>в<br/>анамнезе</b>       | 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) |
| <b>Хроническая<br/>сердечная<br/>недостаточность</b> | 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) |
| <b>Фибрилляция<br/>предсердий</b>                    | 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) |
| <b>ОНМК<br/>в анамнезе</b>                           | 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) |
| <b>Сахарный<br/>диабет</b>                           | 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) |
| <b>Артериальная<br/>гипертензия</b>                  | 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  $\beta$ -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- $\alpha$ , 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                                     | %    |                   |
| <b>ИБС</b>                         | 181                      | 100  | 294                                   | 100  | нд                |
| <b>Артериальная гипертензия</b>    | 181                      | 100  | 294                                   | 100  | нд                |
| <b>Инфаркт миокарда</b>            | 44                       | 24,4 | 81                                    | 27,7 | 0,4               |
| <b>ХСН</b>                         | 45                       | 25,0 | 21                                    | 10,6 | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>Фибрилляция предсердий</b>      | 77                       | 43,0 | 86                                    | 29,4 | <b>0,001</b>      |
| <b>Дилатация левого предсердия</b> | 138                      | 82,6 | 200                                   | 77,1 | <b>0,004</b>      |
| <b>ОНМК</b>                        | 33                       | 18,4 | 44                                    | 14,9 | 0,2               |
| <b>Сахарный диабет</b>             | 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

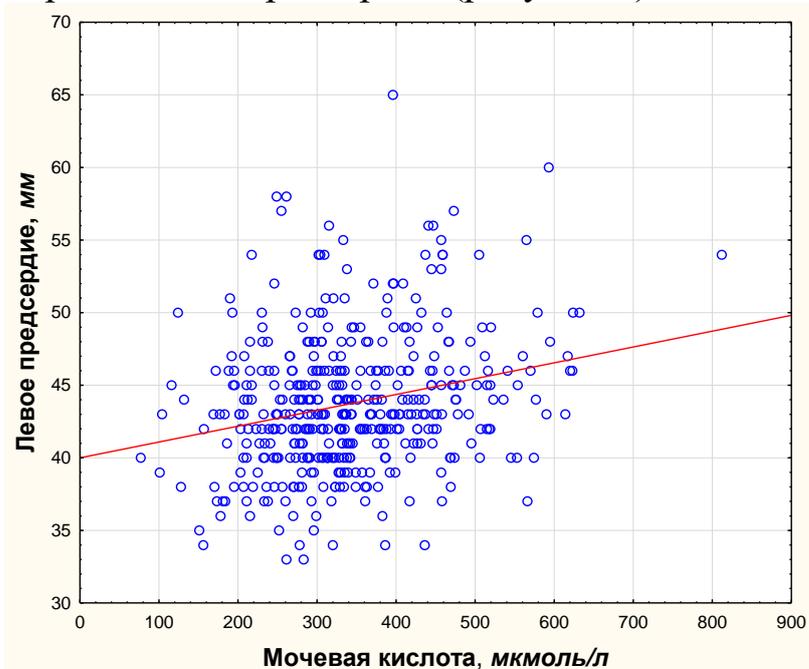
как у пациентов без выраженной сердечной недостаточности –  $333,6 \pm 99,7$  мкмоль/л ( $p=0,00001$ ). В группе больных с фибрилляцией предсердий среднее содержание мочевой кислоты в крови достигало  $368,1 \pm 114,5$  мкмоль/л, тогда как у пациентов без данного нарушения ритма –  $329,3 \pm 99,4$  мкмоль/л ( $p=0,0001$ ). При дилатации левого предсердия, по данным эхокардиографии, средние значения мочевой 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                 |
|------------------------------------|------------------|----------------------|-------------------|
| <b>ХСН</b>                         | 2,8              | 1,7-4,6              | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>Инфаркт миокарда</b>            | 0,8              | 0,5-1,3              | 0,4               |
| <b>ОНМК</b>                        | 1,3              | 0,8-2,1              | 0,2               |
| <b>Фибрилляция предсердий</b>      | 1,8              | 1,2-2,7              | <b>0,001</b>      |
| <b>Дилатация левого предсердия</b> | 1,9              | 1,2-3,1              | <b>0,004</b>      |

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



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

В наблюдавшейся нами группе больных содержание мочевой 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.

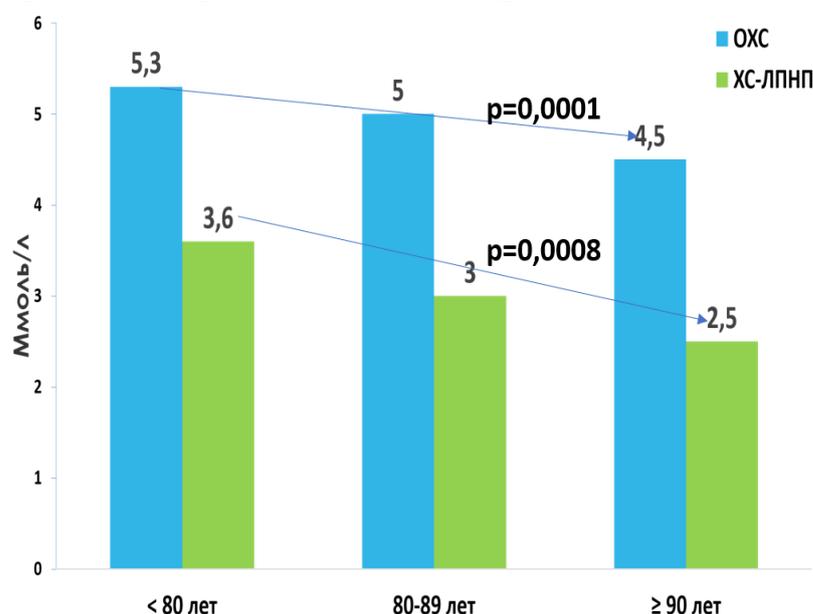
Таблица 4

## 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 ( $p=0,0002$ ).

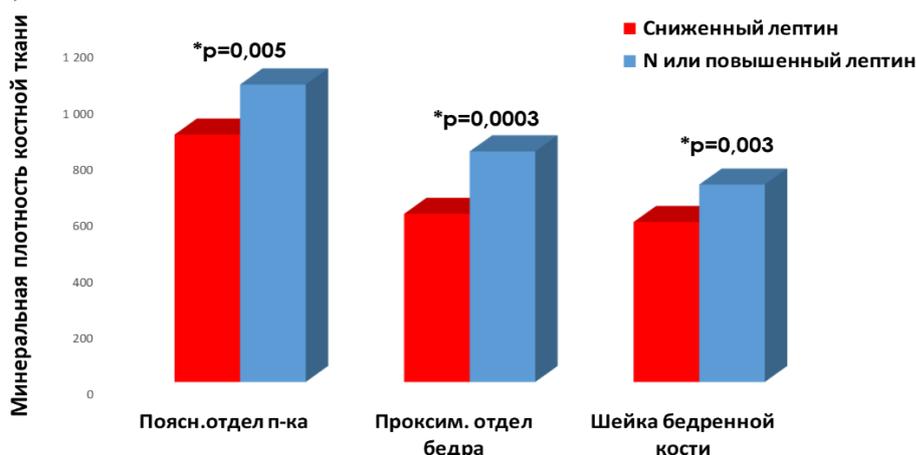
У пациентов в возрасте 75-80 лет средняя по группе концентрация лептина достигала 41,3 нг/мл, у больных 81-89 лет – 18,3 нг/мл, тогда как у долгожителей – 15,5 нг/мл, ( $p=0,003$  – для различий между первой и третьей группой,  $p=0,4$  – для различий между второй и третьей группой). У больных ИБС средняя 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 | <b>0,005</b> |
| Тощая ткань верхних конечностей, г          | -0,31 | 0,09         |
| Скелетно-мышечный индекс, кг/м <sup>2</sup> | -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 ( $\beta=0,66$ ;  $p=0,003$ ).

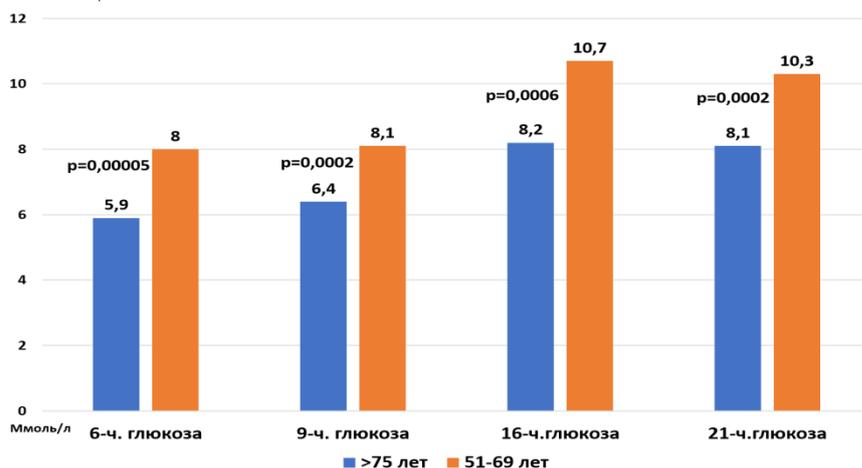
### Исследование углеводного обмена

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/м<sup>2</sup>, у лиц моложе 70 лет – 33,9±6,5 кг/м<sup>2</sup> (**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/м<sup>2</sup> (18,2-38,8 кг/м<sup>2</sup>).

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    | <b>&lt;0,0001</b> |
| Жировая ткань в туловище, г       | 12949±5316  | 13561±5270  | 0,4               |
| Жировая ткань в туловище, %       | 37,5±9,5    | 33,6±9,1    | <b>0,006</b>      |
| Жир в верхних конечностях, г      | 2149±952    | 1577±751    | <b>&lt;0,0001</b> |
| Жир в верхних конечностях, %      | 35,5±8,9    | 23,3±8,3    | <b>&lt;0,0001</b> |

|                                    |           |           |                   |
|------------------------------------|-----------|-----------|-------------------|
| <b>Жир в нижних конечностях, г</b> | 7857±2748 | 5803±2021 | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>Жир в нижних конечностях, %</b> | 39,4±8,1  | 27,3±7,3  | <b>&lt;0,0001</b> |

\* – 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/см<sup>3</sup>, 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**

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

\* – 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/см<sup>3</sup> с колебаниями от 576 до 2050 мг/см<sup>3</sup>. 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/см<sup>3</sup> (292–1278 мг/см<sup>3</sup>), 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/см<sup>3</sup> (101–1225 мг/см<sup>3</sup>), 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 ( $r=0,36$ ;  $p=0,00008$ ).

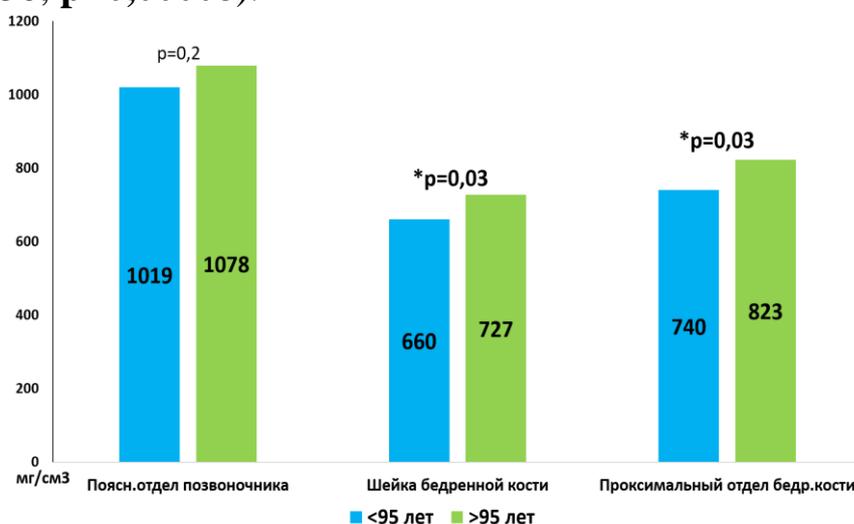


Рисунок 6. МПКТ у больных 85-95 лет и старше 95 лет

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/см<sup>3</sup>, в контрольной группе –  $797,7 \pm 161,7$  мг/см<sup>3</sup> ( $p=0,02$ ). МПКТ в шейке бедренной кости у больных ХСН достигала в среднем  $649,4 \pm 137,1$  мг/см<sup>3</sup>, а в группе контроля –  $696,2 \pm 121,8$  мг/см<sup>3</sup> ( $p=0,03$ ). 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 <sup>3</sup> )                            | 971 ( $\pm 212$ )   | 1033 ( $\pm 212$ ) | 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 <sup>3</sup> )               | 628 ( $\pm 141$ )   | 683 ( $\pm 123$ )  | 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 <sup>3</sup> ) | 680 ( $\pm 149$ )   | 776 ( $\pm 153$ )  | 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 <sup>3</sup> )              | 629 ( $\pm 130$ )   | 678 ( $\pm 115$ )  | 0,009   |

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

\* –  $M \pm SD$

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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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- $\alpha$  и МПКТ, особенно в проксимальном отделе бедра ( $r=-0,9$ ;  $p=0,03$ ). Следует отметить, что концентрация ФНО- $\alpha$  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  |

|                      |                     |                     |             |
|----------------------|---------------------|---------------------|-------------|
| <b>Пневмосклероз</b> | 190,7 (65,3; 415,4) | 34,7 (19,3; 38,9)   | <b>0,03</b> |
| <b>Остеопороз</b>    | 190,7 (15,2; 429,5) | 65,3 (36,2; 406,1)  | 0,7         |
| <b>Остеоартроз</b>   | 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

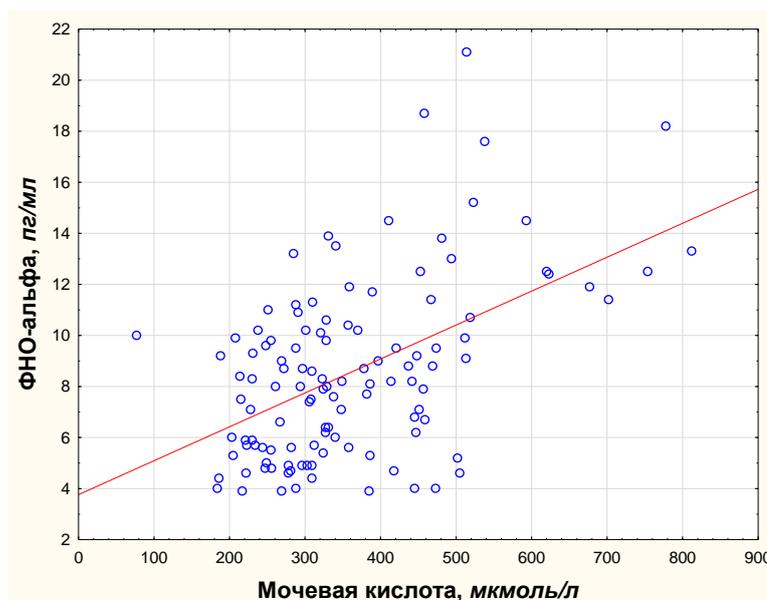
Повышенный уровень ФНО- $\alpha$  в крови обнаружен у 71 (54,6%) больного. Среднее содержание ФНО- $\alpha$  составило  $9,2 \pm 4,7$  пг/мл (от 3,9 до 31,9 пг/мл). У лиц моложе 90 лет средняя по группе концентрация ФНО- $\alpha$  достигала  $10,5 \pm 5,9$  пг/мл, тогда как у долгожителей –  $8,1 \pm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

Таблица 10

#### Сравнительная характеристика больных с повышенным и нормальным уровнем ФНО- $\alpha$

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

У больных ИБС средняя концентрация ФНО- $\alpha$  достигала  $10,0 \pm 4,9$  пг/мл, тогда как в группе пациентов без ИБС средние значения ФНО- $\alpha$  составляли  $6,1 \pm 1,8$  пг/мл ( $p=0,000001$ ). Вероятность обнаружения повышенного уровня ФНО- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  и мочевой кислотой в крови**

В группе больных с гиперурикемией средние значения ФНО- $\alpha$  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- $\alpha$  и мочевой кислоты в крови (рисунок 7).

Средние уровни креатинина у больных с повышенным ФНО- $\alpha$  достигали 113,6 мкмоль/л, в то время как у пациентов с нормальным уровнем ФНО- $\alpha$  – 96,7 мкмоль/л ( $p=0,001$ ). Концентрация мочевины в крови больных с повышенным ФНО- $\alpha$  также была достоверно выше – 8,9 ммоль/л, сравнительно с 6,9 ммоль/л в группе пациентов с нормальным содержанием ФНО- $\alpha$  ( $p=0,0009$ ). Вместе с тем существенных различий по концентрации глюкозы в крови между группами больных не обнаружено ( $p=0,37$ ). У больных с повышенным уровнем ФНО- $\alpha$  выявлены более низкие показатели общего холестерина (4,2 по сравнению с 4,8 ммоль/л у лиц с нормальным ФНО- $\alpha$ ,  $p=0,005$ ) и холестерина ЛВП (1,1 и 1,3 ммоль/л, соответственно,  $p=0,004$ ). Обнаружены достоверные корреляции между содержанием ФНО- $\alpha$  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- $\alpha$  по содержанию ИЛ-6 в крови (12,9 и 7,4 пг/мл, соответственно,  $p=0,02$ ). Найдена достоверная прямая корреляция между уровнями ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 ( $r=0,34$ ;  $p=0,01$ ). В группе больных с повышенным содержанием ФНО- $\alpha$  зафиксирован более низкий уровень лептина в крови по сравнению с пациентами, у которых отмечена нормальная концентрация ФНО- $\alpha$  (13,2 и 18,5 нг/мл, соответственно,  $p=0,05$ ). Обнаружена достоверная обратная корреляция

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

Средний диаметр левого предсердия у больных с повышенным ФНО- $\alpha$  составил 46,2 мм, тогда как при нормальном содержании ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови – 43,8 мм ( $p=0,02$ ). При дилатации левого предсердия средние значения ФНО- $\alpha$  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- $\alpha$  зарегистрировано достоверно более высокое расчетное давление в легочной артерии (44,1 мм ртст) по сравнению с пациентами, у которых концентрация ФНО- $\alpha$  в крови не выходила за пределы нормы (35,8 мм ртст,  $p=0,002$ ). При повышенном содержании ФНО- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  в крови и содержанием жировой и тощей ткани при корреляционном анализе не установлено. Однако у женщин обнаружена достоверная обратная корреляция между содержанием ФНО- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  была значительно более выражена, чем при нормальной массе тела ( $p=0,7$ ).

Между концентрацией ФНО- $\alpha$  в крови и выраженностью старческой астении никакой значимой взаимосвязи не выявлено ( $p=0,41$ ). Однако у больных моложе 90 лет с повышенным содержанием ФНО- $\alpha$  наблюдались более выраженные признаки старческой астении – средний балл по опроснику «Возраст не помеха» составил 5,5, а при нормальном уровне ФНО- $\alpha$  – 4,7 балла ( $p=0,03$ ). Достоверная взаимосвязь между концентрацией ФНО- $\alpha$  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- $\alpha$ , 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- $\alpha$  составило 21,5 месяцев, варьируя от 0 до 55 месяцев. В течение этого периода подтверждена смерть 60% пациентов с повышенным содержанием ФНО- $\alpha$  и 22,9% больных с нормальным уровнем ФНО- $\alpha$  ( $p=0,0003$ ). Различия по выживаемости в группах больных с нормальным и повышенным уровнем ФНО- $\alpha$  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- $\alpha$  ( $\beta=-0,24$ ;  $p=0,001$ ), 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                 | %    |              |
| <b>ИБС</b>                      | 39                | 84,8 | 43                | 63,2 | <b>0,01</b>  |
| <b>Инфаркт миокарда</b>         | 11                | 22,9 | 20                | 29,4 | 0,4          |
| <b>ХСН</b>                      | 24                | 50   | 16                | 24,6 | <b>0,005</b> |
| <b>Фибрилляция предсердий</b>   | 19                | 39,6 | 16                | 23,5 | 0,06         |
| <b>ОНМК</b>                     | 9                 | 18,7 | 14                | 20,6 | 0,8          |
| <b>Сахарный диабет</b>          | 20                | 41,7 | 20                | 29,4 | 0,17         |
| <b>Гиперурикемия</b>            | 15                | 45,5 | 5                 | 12,8 | <b>0,002</b> |
| <b>Артериальная гипертензия</b> | 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 мочевого 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 мочевого кислоты (ОШ=5,7; 95% ДИ=1,8-18,1; **p=0,002**). Выявлена достоверная прямая корреляция между содержанием ИЛ-6 и мочевого 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 мочевого 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- $\alpha$  ( $9,0\pm 5,5$  и  $6,1\pm 1,8$  пг/мл, соответственно,  $p=0,01$ ). У долгожителей взаимосвязь между концентрациями ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  в 54,6% и интерлейкина-6 в 41,9% наблюдений. У долгожителей концентрация фактора некроза опухоли- $\alpha$  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- $\alpha$  ( $p = 0,000001$  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- $\alpha$  ( $p = 0,001$ ), 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- $\alpha$  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/м<sup>2</sup> 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/АЕ.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- $\alpha$ | - Фактор некроза опухоли- $\alpha$          |
| 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                        |