

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Тополянская Светлана Викторовна

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

3.1.18 - Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор,
Дворецкий Леонид Иванович

Москва - 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Субклиническое воспаление при старении и возраст-ассоциированных заболеваниях	14
1.1.1 «Inflamm-aging»: воспаление и старение	14
1.1.2 Роль фактора некроза опухоли-альфа при различной патологии у лиц пожилого и старческого возраста	15
1.1.3 Роль интерлейкина-6 при различной патологии у лиц пожилого и старческого возраста	21
1.2 Мочевая кислота и сердечно-сосудистые заболевания	29
1.2.1 Мочевая кислота и ишемическая болезнь сердца	31
1.2.2 Мочевая кислота и сердечная недостаточность	33
1.2.3 Мочевая кислота и артериальная гипертензия	35
1.2.4 Мочевая кислота и фибрилляция предсердий	37
1.3 Липидный профиль у лиц пожилого и старческого возраста	38
1.4 Лептин и его роль в норме и патологии в старческом возрасте	44
1.5 Особенности сахарного диабета в пожилом и старческом возрасте	50
1.6 Саркопения и композиционный состав тела в старческом возрасте	56
1.7 Минеральная плотность и метаболизм костной ткани в старческом возрасте.....	66
1.8 Роль фактора роста соединительной ткани в норме и патологии.....	72
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	78
2.1 Характеристика больных, включенных в исследование пуринового обмена	79
2.1.1 Характеристика больных старческого возраста, включенных в исследование пуринового обмена.....	79
2.1.2 Характеристика больных моложе 60 лет, включенных в исследование пуринового обмена.....	83
2.2 Характеристика больных, включенных в исследование липидного обмена	84
2.3 Характеристика больных, включенных в исследование лептина	85
2.4 Характеристика больных, включенных в исследование углеводного обмена	88
2.5 Характеристика больных, включенных в исследование композиционного состава тела	93
2.6 Характеристика больных, включенных в исследование минеральной плотности костной ткани	95
2.6.1 Характеристика больных, включенных в исследование минеральной плотности костной ткани у долгожителей с ИБС	95
2.6.2 Характеристика больных, включенных в исследование минеральной плотности и метаболизма костной ткани у больных старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью	97
2.6.3 Характеристика больных в исследовании минеральной плотности костной ткани у больных ИБС старше 85 лет	98
2.7 Характеристика больных, включенных в исследование фактора роста соединительной ткани	99
2.8 Характеристика больных, включенных в исследование фактора некроза опухоли-альфа	101
2.9 Характеристика больных, включенных в исследование интерлейкина-6.....	105
2.10 Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.....	108

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	120
3.1 Исследование пуринового обмена	120
3.1.1 Исследование пуринового обмена у больных ИБС в старческом возрасте.....	120
3.1.2 Исследование пуринового обмена у больных ИБС моложе 60 лет.....	128
3.2 Исследование липидного обмена у больных ИБС в старческом возрасте.....	129
3.3 Исследование лептина у больных ИБС в старческом возрасте	139
3.4 Исследование углеводного обмена.....	154
3.4.1 Исследование углеводного обмена у больных ИБС в старческом возрасте.....	154
3.4.2 Сравнительная характеристика больных старческого возраста с сахарным диабетом и пациентов моложе 70 лет.....	165
3.5 Исследование композиционного состава тела у долгожителей с ИБС	167
3.6 Исследование минеральной плотности костной ткани.....	213
3.6.1 Исследование минеральной плотности костной ткани у долгожителей с ИБС	213
3.6.2 Исследование минеральной плотности и метаболизма костной ткани у больных старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью.....	227
3.6.3 Исследование минеральной плотности костной ткани у больных ИБС в возрасте старше 85 лет	232
3.7 Исследование фактора роста соединительной ткани.....	236
3.8 Исследование фактора некроза опухоли-альфа.....	242
3.9 Исследование интерлейкина-6	258
3.10 Анализ роли субклинического воспаления при различных заболеваниях	269
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	271
4.1 Исследование пуринового обмена у больных ИБС в старческом возрасте.....	271
4.2 Исследование липидного обмена у больных ИБС в старческом возрасте.....	280
4.3. Исследование лептина у больных ИБС в старческом возрасте	287
4.4 Исследование углеводного обмена у больных ИБС в старческом возрасте.....	300
4.5 Исследование композиционного состава тела у долгожителей с ИБС	307
4.6 Исследование минеральной плотности костной ткани.....	327
4.7 Исследование фактора роста соединительной ткани.....	337
4.8 Исследование фактора некроза опухоли-альфа.....	343
4.9 Исследование интерлейкина-6	351
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	359
ВЫВОДЫ	366
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	368
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	370
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	371

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная патология занимают ведущее место в общей структуре заболеваемости и смертности населения как в Российской Федерации, так и во многих странах мира. Весомый вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний вносят такие традиционные факторы риска, как артериальная гипертензия, гиподинамия и нерациональное питание, ведущие к ожирению, дислипидемии и гипергликемии.

Лекарственная и немедикаментозная коррекция основных факторов риска развития кардиоваскулярной патологии позволяет добиться определенного успеха в повышении продолжительности жизни таких больных. Тем не менее 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. За последние десятилетия в большинстве стран мира, в том числе в Российской Федерации, отмечено значительное и неуклонное увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста, а в соответствии с прогнозами Федеральной службы статистики доля граждан РФ старше трудоспособного возраста будет возрастать и далее и к 2025 году достигнет 27% [1].

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 [31,63,13]. 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. Описан также «адипокиновый парадокс»: если в молодом возрасте адипонектин обладает антиатерогенным, противовоспалительным и другими позитивными эффектами, а лептин – рядом негативных, то в пожилом возрасте повышение адипонектина сопровождается

ухудшением течения некоторых патологических процессов и увеличением смертности [66].

Вместе с тем по мере старения повышается содержание провоспалительных медиаторов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α , С-реактивного белка) даже при отсутствии более или менее заметных признаков воспаления. Такое патологическое состояние обозначают термином «Inflamm-aging» (воспаление, обусловленное старением) [268]. 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 [96,119,126,225,258,272,891].

Увеличение концентрации провоспалительных медиаторов сопровождается возрастанием риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, деменции, остеопороза и саркопении. Наличие многих возраст-ассоциированных заболеваний ведет к существенному снижению функциональных способностей пожилого человека и развитию синдрома старческой астении [82,258,891]. Провоспалительные медиаторы представляют собой независимые факторы неблагоприятного прогноза (смертности и инвалидности) в пожилом и старческом возрасте. Такие провоспалительные медиаторы, как фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) рассматривают нередко как мультифункциональные цитокины, обладающие важными регулирующими свойствами в иммунных процессах, в метаболизме жиров, белков, углеводов и в метаболизме костной и мышечной ткани, а также в индукции и прогрессировании атеросклероза [123].

Субклиническое воспаление у больных ИБС в старческом возрасте может оказывать влияние на течение и прогноз заболевания и сказываться на эффективности проводимой терапии. Достаточно актуально поэтому исследование особенностей течения и факторов риска ИБС у лиц старческого возраста, а также изучение роли субклинического воспаления при ряде патологических процессов у этой категории больных. Информация относительно особенностей течения ряда патологических состояний у больных ИБС в старческом возрасте и роли провоспалительных цитокинов в этих процессах может способствовать более адекватной помощи таким пациентам и повышению при этом их качества жизни.

Степень разработанности темы исследования

Результаты изучения особенностей различных патологических процессов в старческом возрасте достаточно противоречивы. Сведения относительно комплексного изучения особенностей метаболических нарушений у больных ИБС в старческом возрасте, а также данные о влиянии провоспалительных цитокинов на эти патологические процессы практически отсутствуют. 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.

Цель исследования: оптимизация подходов к клинической и прогностической оценке метаболических нарушений и субклинического воспаления у больных ИБС в старческом возрасте и долгожителей.

Задачи исследования:

1. Исследовать состояние пуринового обмена и патогенетическую роль гиперурикемии в развитии субклинического воспаления и прогрессировании сердечно-сосудистых расстройств у больных ИБС в старческом возрасте и долгожителей.
2. Определить особенности липидного состава крови и прогностическое значение дислипидемии в формировании кардиальной патологии у пациентов с ИБС в старческом возрасте и долгожителей.
3. Оценить клиническое значение нарушений в содержании лептина при различных патологических состояниях у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей.
4. Проанализировать особенности течения сахарного диабета у лиц старческого возраста и долгожителей с наличием ИБС.

5. Изучить клиническое и прогностическое значение особенностей композиционного состава тела при различных патологических состояниях у лиц старческого возраста и долгожителей с наличием ИБС.

6. Исследовать состояние минеральной плотности костной ткани и показателей ее метаболизма у больных ИБС в старческом возрасте и долгожителей и сопоставить параметры МПКТ с различными клинико-лабораторными показателями и функциональными способностями пациентов.

7. Определить содержание фактора роста соединительной ткани в крови больных ИБС в старческом возрасте и установить его клиническое значение при формировании различной патологии в этой группе пациентов.

8. Изучить патогенетическую взаимосвязь между содержанием провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-6) и особенностями нарушений пуринового, липидного, углеводного обмена, метаболизма костной и жировой ткани, наличием саркопении и анемии при ИБС в старческом возрасте и долгожителей.

9. Проанализировать особенности ИБС у лиц старческого возраста и у долгожителей в зависимости от имеющихся у них метаболических нарушений и субклинического воспаления.

10. На основе многофакторного анализа установить прогностическую роль провоспалительных цитокинов и метаболических нарушений при различных патологических состояниях у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей.

Научная новизна исследования

- ✓ Впервые выполнен комплексный анализ состояния пуринового, липидного и углеводного обменов, минеральной плотности и метаболизма костной ткани, содержания и метаболизма жировой ткани, мышечной ткани, а также фактора роста соединительной ткани у больных ИБС в старческом возрасте.
- ✓ Впервые на основании изучения большого клинического материала установлен ряд основных особенностей метаболических нарушений у больных ИБС в старческом возрасте:
 - высокая распространенность гиперурикемии с ее значимым влиянием на сердечно-сосудистую патологию,
 - низкий уровень атерогенных липидов в сочетании с их негативной связью с ХСН и фибрилляцией предсердий,

- частое выявление патологического содержания лептина в крови и его протективную роль при остеопорозе и анемии,
- более легкое (чем у лиц пожилого возраста) течение сахарного диабета,
- своеобразие композиционного состава тела у долгожителей с ИБС со значительным числом лиц, у которых минеральная плотность костной ткани и содержание тощей ткани остаются в пределах нормальных величин, а масса жира возрастает.
- ✓ Изучено состояние цитокинового статуса во взаимосвязи с различными метаболическими нарушениями и другими возраст-ассоциированными патологическими состояниями у больных ИБС в старческом возрасте. Продемонстрировано наличие субклинического воспаления с высокой частотой незначительного повышения содержания таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-6, при отсутствии других лабораторных и клинических признаков воспалительной реакции.
- ✓ Установлена роль субклинического воспаления в развитии ИБС, хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий в старческом возрасте. Установлена взаимосвязь между повышением уровня провоспалительных цитокинов и такими метаболическими нарушениями, как гиперурикемия и дислипидемия.
- ✓ Определены не изученные ранее особенности метаболических нарушений и клинического состояния у долгожителей с ИБС (по сравнению с больными старческого возраста):
 - более значимая роль интерлейкина-6 (в отличие от фактора некроза опухоли- α) при различных патологических процессах (в частности, при гематологических нарушениях),
 - низкое содержание атерогенных липидов, не связанное с приемом гиполипидемических препаратов, низкая концентрация лептина, невысокий уровень гликемии и глюкозурии, частое обнаружение нормального содержания тощей ткани и минеральной плотности костной ткани (особенно у мужчин старше 95 лет), более высокие функциональные способности при менее выраженной старческой астении у мужчин-долгожителей (по сравнению с женщинами-долгожителями).

Теоретическая и практическая значимость работы

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

За методологическую основу настоящего исследования взяты преимущественно труды зарубежных авторов по изучению роли субклинического воспаления в развитии различных возраст-ассоциированных заболеваний, а также значимости разнообразных метаболических нарушений (гиперурикемии, дислипидемии, нарушений углеводного обмена, ожирения), остеопороза, саркопении и старческой астении в старческом возрасте и у долгожителей. Настоящее клиническое исследование проведено в соответствии с принципами доказательной медицины и с этическими принципами Хельсинской Декларации, а также Национального стандарта РФ 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 и долгожители.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено наличие субклинического воспаления у больных ишемической болезнью сердца в старческом возрасте и у долгожителей, в отличие от пациентов, не страдавших данным заболеванием, в виде повышения содержания провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-6). Повышенное содержание провоспалительных цитокинов, не сопровождающееся другими лабораторными и клиническими признаками воспалительной реакции, позволяет говорить о важной патогенетической роли субклинического воспаления в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии.

2. Показано, что достоверные взаимосвязи между концентрациями фактора некроза опухоли- α и показателями липидов (холестерина липопротеинов высокой плотности и общего холестерина), азотемии (креатинина и мочевины) и мочевой кислоты крови, а также повышение уровня интерлейкина-6 по мере нарастания гиперурикемии и азотемии могут свидетельствовать о значении субклинического воспаления при различных метаболических нарушениях и азотемии.

3. Выявлено, что у больных ишемической болезнью сердца в старческом возрасте и у долгожителей имеются следующие особенности метаболических нарушений:

- ✓ высокая частота гиперурикемии (преимущественно при наличии хронической сердечной недостаточности и азотемии), сопровождающейся существенным повышением уровня провоспалительных цитокинов в крови, что может свидетельствовать о патогенетической роли гиперурикемии в развитии субклинического воспаления;
- ✓ частые и разнонаправленные изменения содержания лептина (повышение или снижение его концентрации) и их взаимосвязь с различными патологическими состояниями: негативное прогностическое значение при одних (сахарный диабет, ожирение) и протективная роль при развитии других (анемия, остеопороз);
- ✓ своеобразие 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.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных данных подтверждается достаточной выборкой обследованных больных, соответствием дизайна исследования поставленным целям и задачам, применением широкого спектра современных высокочувствительных лабораторных и инструментальных методов исследования, комплексной гериатрической оценки, а также использованием адекватных методов статистического анализа при обработке полученных данных.

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

Основные результаты диссертационной работы представлены на 20th European Congress of Internal Medicine (online, 2022), World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (Virtual, 2022), EUGMS e-Congress (2021), World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (Virtual, 2021), IOF Regional – 8th Asia-Pacific Osteoporosis Conference, Heart Failure Congress (online, 2021), 19th International Congress of Endocrinology (virtual, 2021), 26th Annual International AF Symposium (online, 2021), 3-rd International Conference on Gerontology and Geriatrics Medicine 2021 “Do pandemics change the way we address age and ageing” (online, 2021), EUGMS e-Congress (2020), World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (Virtual, 2020), 13-th International SCWD Digital Conference on Cachexia, Sarcopenia and muscle wasting (online, 2020), 2-nd International Conference on Gerontology and Geriatrics Medicine 2020 “Adding Holistic Quality Care for the Silver Age” (online, 2020), ICBMJD: 22nd

International Conference on Bone, Muscle and Joint Diseases (online, 2020), XII Metabolic syndrome, diabetes mellitus and atherosclerosis congress (Saint-Petersburg, 2017), Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2016), VI Российском конгрессе по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета (Казань, 2016), I Конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 2016), I Московском конгрессе кардиологов (Москва, 2017), VI Международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов (Казань, 2017), Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017), VI Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2017), VIII Международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов (Новосибирск, 2018), Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2018), III Всероссийском конгрессе «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 2018), Конгрессе «Сердечная недостаточность-2018» (Москва, 2018), XVII Ассамблее «Здоровье Москвы» (Москва, 2018), Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2019), IX Международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов (Санкт-Петербург, 2019), Первой международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2019» (Москва, 2019), Всероссийском форуме с международным участием «Продуктивное долголетие: фундаментальная медицина и трансдисциплинарный синтез» (Москва, 2019), VIII Всероссийской конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2019), Конгрессе «Сердечная недостаточность-2019» (Москва, 2019), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (online, 2020), VII Российском конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием (online, 2020), Российском национальном конгрессе кардиологов (online, 2020), Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (online, 2020), IX Всероссийской конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (online, 2020), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2021), XI Международной конференции

Евразийской ассоциации терапевтов (online, 2021), XII Международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов (online, 2021), V Всероссийском конгрессе по геронтологии и гериатрии с международным участием (Москва, 2021), IX Евразийском конгрессе кардиологов (online, 2021), Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (2021), Евразийском конгрессе внутренней медицины (online, 2021), XIII Международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов «Терапевтические аспекты кардиологической практики» (online, 2021), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2022), VI Всероссийском конгрессе по геронтологии и гериатрии с международным участием (Москва, 2022).

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс работы со студентами 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.

Публикации

Опубликовано 120 научных работ: 87 – в российской печати, 33 – в зарубежной, из них 20 – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 9 – из Перечня изданий, индексируемых в международных базах данных и системах цитирования – Scopus, WoS, PubMed.

Объем и структура 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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Субклиническое воспаление при старении и возраст-ассоциированных заболеваниях

1.1.1 «Inflamm-aging»: воспаление и старение

Понятие «Inflamm-aging» (воспаление, обусловленное старением) предложено в 2000 году Franceschi С. и соавторами; речь идет об особой роли воспаления в процессе старения [268]. Воспаление, вовлеченное в процессы старения, описывают пятью основными характеристиками: незначительное, контролируемое, бессимптомное, хроническое и системное [289,891]. В отличие от обычного воспалительного ответа на какой-либо патологический агент, воспаление по мере старения не исчезает, а стойко персистирует, приводя к различным патологическим изменениям [602,891].

Воспаление, сопровождающее старение, во многом определяет скорость старения и продолжительность жизни. Это воспаление тесно связано с такими патологическими процессами, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, возрастная макулярная дегенерация, сахарный диабет 2 типа, остеопороз, инсулинорезистентность, онкологические и другие заболевания [82,182,258,276,891].

Именно воспаление представляет собой важный независимый фактор риска заболеваемости и смертности у пожилых людей. Многие ассоциированные с возрастом заболевания вызываются или усугубляются системным воспалением, включая атеросклероз. В ряде наблюдательных исследований обнаружена связь между провоспалительными профилями цитокинов и саркопенией. С воспалением связано также с прогрессирование остеопороза и деменции. Наличие многих возраст-ассоциированных заболеваний приводит к заметному снижению функциональных способностей и формированию синдрома старческой астении [82,258,891].

К настоящему времени выраженную корреляцию между воспалительными процессами и возраст-ассоциированными заболеваниями считают достаточно сложной и не до конца ясной [891]. Предполагается, что воспаление становится следствием кумулятивного воздействия антигенной нагрузки, вызванной в течение всей жизни как клинически манифестными, так и субклиническими инфекциями, а также влиянием неинфекционных антигенов. Широкий спектр различных факторов (в частности, инфекционные агенты, нарушения микробиоты кишечника, курение, ожирение, генетические особенности и постепенно снижающаяся функция половых гормонов)

может способствовать незначительному системному воспалению у пожилых людей [10,12,109,132,139,238,271,285,904]. Стойкий воспалительный ответ, повреждение тканей и выработка активных радикалов кислорода, вызывающих окислительное повреждение, способствуют дополнительному высвобождению цитокинов, что приводит, в свою очередь, к образованию порочного круга с дальнейшей стимуляцией ремоделирования иммунной системы и развитием хронического провоспалительного состояния [82].

Особое значение в процессах воспаления, сопровождающего старение, имеют провоспалительные цитокины. Повышенное содержание таких провоспалительных цитокинов, как ФНО- α и ИЛ-6, в сыворотке крови пожилых людей напрямую связано с различными заболеваниями, инвалидизацией и смертностью [678,891]. Общий баланс провоспалительных (таких, как ИЛ-6 и ФНО- α) и противовоспалительных цитокинов играет, по всей вероятности, решающую роль в процессах старения [571,678,891]. Предполагают, что долгожители, например, способны справляться с хроническим субклиническим воспалением посредством противовоспалительного ответа [271,571]. Хотя повышение уровня провоспалительных цитокинов в старости не намного превышает соответствующие показатели у лиц молодого возраста, в ряде исследований показано, что содержание ФНО- α и ИЛ-6 связано как с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и со старческой астенией, болезнью Альцгеймера и сахарным диабетом 2 типа. ФНО- α и ИЛ-6 рассматривают нередко как мультифункциональные цитокины, обладающие важными регулирующими свойствами в иммунных процессах, метаболизме жиров, белков, углеводов и в метаболизме костной ткани, а также в индукции прокоагулянтного состояния [123].

1.1.2 Роль фактора некроза опухоли-альфа при различной патологии у лиц пожилого и старческого возраста

В иммунном ответе у пожилых людей важную роль играет такой классический провоспалительный цитокин, как ФНО- α , описанный в 1975 году как циркулирующий противоопухолевый цитокин. Прежде считали, что ФНО- α продуцируют, главным образом, активированные макрофаги и лимфоциты, но впоследствии была найдена его экспрессия в эндотелиальных и эпителиальных клетках, в гладкомышечных клетках сосудов и в кардиомиоцитах [396,836].

Позднее было обнаружено, что ФНО- α представляет собой ключевой цитокин и существенный компонент иммунной системы, стимулирующий экспрессию генов,

необходимых для контроля воспаления и повреждения тканей. Семейство ФНО- α рассматривают как группу цитокинов, обладающих важными функциями при различных иммунных реакциях, в процессе воспаления, дифференцировки, контроля пролиферации различных клеток и их апоптоза [113,856]. ФНО- α считают основным провоспалительным медиатором, ответственным за активацию иммунной системы при инфекционных процессах. Бактериальные агенты и многие другие стимулы индуцируют синтез ФНО- α , который (наряду с другими провоспалительными медиаторами) рекрутирует и активирует нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты в местах повреждения тканей и инфицирования [56,856].

Уровень ФНО- α повышается с возрастом и связан с различными возраст-ассоциированными заболеваниями. В немногочисленных исследованиях показано, что содержание ФНО- α увеличивается у пожилых людей и даже у долгожителей [123,124,678]. Увеличение уровня ФНО- α после инфаркта миокарда сопровождается повышением риска повторных сердечно-сосудистых осложнений, а при патологии почек возрастание уровня рецепторов ФНО- α способствует возникновению сердечно-сосудистых заболеваний. Не исключено, что ФНО- α оказывает влияние на метаболические изменения; не случайно повышенные уровни ФНО- α обнаружены при сахарном диабете 2 типа [34]. По данным ряда авторов, ФНО- α играет определенную роль в патогенезе атеросклероза и болезни Альцгеймера [678,866].

Повышенное содержание ФНО- α в крови пожилых людей рассматривают как прогностический фактор, позволяющий предсказывать наступление летального исхода, независимо от сопутствующей патологии [124,126,446]. Связь между ФНО- α и смертностью (независимо от деменции и сердечно-сосудистых заболеваний) позволяет предполагать, что ФНО- α оказывает влияние и помимо сердечно-сосудистой патологии [124]. Высокое содержание ФНО- α сочетается со значительно повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых осложнений у больных очень преклонного возраста [100]. Продемонстрировано также, что более высокие уровни ФНО- α связаны с повышенной смертностью среди пожилых людей [685]. Кроме того, взаимосвязь между высокой концентрацией ФНО- α в крови и смертностью среди долгожителей позволяет предположить, что этот цитокин обладает специфическими биологическими эффектами и может быть маркером старческой астении у людей очень преклонного возраста [113].

Многофункциональный провоспалительный цитокин **ФНО- α** оказывает влияние на несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, на инсулинорезистентность, дислипидемию, эндотелиальную дисфункцию и эндотелиальную активацию молекул клеточной адгезии [107,112]. Высокий уровень ФНО- α у долгожителей сопряжен с низким лодыжечно-плечевым индексом (соотношением систолического артериального давления, измеренного в нижней части голени и на плече), указывающим на периферический атеросклероз. Другие эффекты ФНО- α также могут способствовать развитию и прогрессированию атеросклероза и высокому риску тромбоэмболических осложнений. Речь идет о стимуляции ФНО- α синтеза других провоспалительных медиаторов – ИЛ-6, С-реактивного белка, фибриногена, молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) и лейкоцитов [107,383].

Уже на ранней стадии атеросклероза ФНО- α стимулирует эндотелиальную дисфункцию, увеличивает проницаемость эндотелия, способствует адгезии и миграции лейкоцитов в сосудистую стенку. Вместе с тем ФНО- α индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток и повышает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, индуцируя как экспрессию молекул клеточной адгезии (Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1), так и экспрессию эндотелиальными клетками различных цитокинов, включая интерлейкин-6 [107,383]. На более поздних этапах этот провоспалительный цитокин увеличивает апоптоз гладкомышечных клеток сосудов и макрофагов (что способствует разрыву атеросклеротической бляшки), индуцирует синтез матриксных металлопротеиназ и прокоагулянтную активность, уменьшая транскрипцию генов антикоагулянтов – тромбомодулина и протеина С [20].

ФНО- α способствует дислипидемии за счет повышения уровня триглицеридов, общего холестерина, а также холестерина липопротеидов низкой плотности и снижения концентрации липопротеидов высокой плотности. Этот цитокин участвует в метаболизме липидов, уменьшая активность 7-гидроксилазы и липопротеинлипазы и стимулируя выработку в печени триглицеридов [107].

Известный как кахектин, ФНО- α вызывает увеличение расхода базальной энергии, анорексию и потерю мышечной и костной массы in vivo. Установлена определенная взаимосвязь между содержанием ФНО- α и истощением (вплоть до кахексии) при хронических воспалительных заболеваниях, включающих в себя инфицирование вирусом иммунодефицита человека, ревматоидный артрит и

онкологические заболевания [667]. Высокие уровни ФНО- α в крови сочетаются с более низкой мышечной массой и силой у пожилых мужчин и женщин [111]. Предполагают, что повышение ФНО- α связано с развитием старческой астении, значительным снижением мышечной силы, риском цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний, а также с более быстрым снижением когнитивных способностей у пожилых людей [550].

Результаты исследования генетических полиморфизмов ФНО- α у долгожителей, 80-летних и более молодых людей свидетельствуют об отсутствии различий в распределении генотипов ФНО-308 в трех возрастных группах, однако генотип GA был связан с более низкой частотой деменции у долгожителей. У немногих долгожителей (носителей AA-генотипа) обнаружен более высокий риск смертности и, как правило, наблюдался повышенный уровень ФНО- α в крови [112]. В то же время отмечена большая продолжительность жизни женщин с генотипом ФНО- α 308AG, по сравнению с женщинами, имеющими генотип GG [131]. В генетических исследованиях обнаружено также, что аллель A гена ФНО- α 308 G/A ассоциируется с риском развития ИБС [911].

ФНО- α оказывает влияние на функцию эндотелия и взаимодействие эндотелиальных клеток с воспалительными, на вазодилатацию, гладкомышечные клетки и кардиомиоциты [823]. Как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях установлено, что в ответ на воздействие ФНО- α индуцируются процессы воспаления в эндотелиальных клетках, стимулируются адгезия лейкоцитов, трансэндотелиальная миграция, повышается проницаемость сосудов и возникают тромботические осложнения [100]. Прямое доказательство стимулированной ФНО- α сосудистой дисфункции представлено в исследовании на здоровых добровольцах: внутриартериальное введение им высокой дозы этого цитокина в течение 30 минут приводило к острому местному сосудистому воспалению. Одновременно отмечались нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации и стойкое увеличение высвобождения активатора плазминогена из эндотелиальных клеток [176]. Введение здоровым добровольцам более низкой дозы ФНО- α сопровождалось повышением базального сосудистого сопротивления, которое блокировалось предварительной обработкой неселективным ингибитором циклооксигеназы [596]. Можно полагать, что указанные эффекты ФНО- α опосредованы как снижением биодоступности оксида азота, так и увеличением циклооксигеназ-зависимой продукции вазоконстрикторов [244,836].

ФНО-α рассматривают как ключевой провоспалительный цитокин, участвующий в процессах атерогенеза и поддерживающий слабовыраженное системное воспаление в сердечно-сосудистой системе. Описаны несколько механизмов проатерогенного воздействия ФНО-α на эндотелий, в том числе, его участие в выработке активных радикалов кислорода, снижении биодоступности оксида азота и увеличении проницаемости эндотелия для клеток циркулирующей крови [836]. Повышенная сосудистая проницаемость способствует, в свою очередь, образованию атеросклеротических бляшек. Вмешиваясь в эндотелиальные пути передачи сигналов инсулина, ФНО-α вызывает инсулинорезистентность [484,921]. В то же время ФНО-α индуцирует миграцию гладкомышечных клеток сосудов и их пролиферацию [836].

У здоровых людей концентрации ФНО-α в сердце низкие и не влияют на сократительную функцию. Однако введение экзогенного ФНО-α экспериментальным животным угнетает сократительную активность кардиомиоцитов [220,836]. Этот провоспалительный цитокин способен также уменьшать поглощение ионов кальция саркоплазматическим ретикулумом и чувствительность миофиламентов к кальцию у лабораторных животных [836]. Помимо снижения сократимости кардиомиоцитов, ФНО-α в эксперименте способен индуцировать их гипертрофию [336].

Окклюзия коронарных артерий при инфаркте миокарда вызывает быстрое увеличение содержания провоспалительных цитокинов, включая ФНО-α. Хотя раннее увеличение ФНО-α после инфаркта миокарда у экспериментальных животных способствует стабилизации функции левого желудочка, длительная стимуляция ФНО-α провоцирует его дисфункцию в более поздних фазах после острого коронарного синдрома [93]. Хроническое воздействие высокой концентрации ФНО-α приводит к дисфункции левого желудочка и повышению активности матриксных металлопротеиназ, способствующих деградации матрикса и, в конечном итоге, увеличению апоптоза кардиомиоцитов у животных [777].

В целом, влияние ФНО-α на кардиомиоциты достаточно многогранно и зависит от воздействия на определенный тип рецептора и от формы цитокина (связанной с мембраной или растворимой). При воздействии на рецепторы 1 типа ФНО-α вызывает угнетение сократительной способности миокарда [732]. Такая дисфункция может возникать за счет стимуляции окислительного стресса при образовании активных форм кислорода и усиленной продукции синтазы оксида азота (сопровождающейся выработкой

оксида азота и пероксинитрита), активации фосфолипазы A₂, арахидоновой кислоты и сфингомиелиназы [574,732,836]. ФНО- α может обладать самостоятельным отрицательным инотропным эффектом и подавлять экспрессию сократительных белков (в частности, тяжелых цепей α -миозина и сердечного α -актина) [635,732]. ФНО- α может также перекрестно взаимодействовать с β -адренергическими рецепторами и угнетать сократительную способность кардиомиоцитов путем изменения передачи сигналов на эти рецепторы [732].

Помимо уменьшения сократительной способности, ФНО- α усиливает транскрипцию генов, способствующих гипертрофии миокарда при сердечной недостаточности у лабораторных животных [326]. Вместе с тем этот провоспалительный цитокин в эксперименте стимулирует апоптоз кардиомиоцитов, кардиальный фиброз, патологическое ремоделирование миокарда, что сопровождается прогрессированием сердечной недостаточности [62,932].

При стойком, но незначительном повышении уровня ФНО- α активируется множество механизмов, способствующих вазоконстрикции и, соответственно, артериальной гипертензии [836]. Содержание ФНО- α достоверно и независимо связано с артериальным давлением у практически здоровых людей. В исследовании Bautista L.E. и соавторов средний уровень ФНО- α в крови был в четыре раза выше у пациентов с артериальной гипертензией, по сравнению со здоровыми [79]. В физиологических условиях существует сложная перекрестная регуляция между ренин-ангиотензин-альдостероновой системой и передачей сигналов ФНО- α . Так, ФНО- α ингибирует экспрессию гена ренина в клетках надпочечников и в клетках юктагломерулярного аппарата [814,836]. В то же время на фоне ФНО- α отмечается сокращение продукции ангиотензиногена в клетках проксимальных канальцев почек [717]. Под влиянием ФНО- α в сердце экспериментальных животных наблюдалась активация системы ренин-ангиотензин, что сопровождалось усилением ремоделирования левого желудочка, увеличением содержания коллагена и апоптозом кардиомиоцитов [263].

Обусловленная ФНО- α индукция такого мощного вазоконстриктора, как эндотелин, обуславливает выраженный сосудосуживающий эффект [925]. Рецептор эндотелина V₂, опосредующий такую вазоконстрикцию, гладкомышечными клетками в норме не экспрессируется, однако его количество повышается при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы (например, при заболеваниях

периферических артерий, легочной гипертензии, ишемической болезни сердца и ишемическом инсульте). Такие изменения дают основание предполагать возможное вовлечение ФНО- α в развитие вышеуказанных патологических процессов [836]. Кроме того, ФНО- α индуцирует выработку тромбоксана А₂ эндотелиальными клетками и гладкомышечными клетками сосудов, а также уменьшает инсулин-опосредованную вазодилатацию [244,836].

Данные клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о важной роли ФНО- α в иммунном ответе пожилых людей и повышении его уровня по мере старения. Этот провоспалительный цитокин связан с различными возраст-ассоциированными заболеваниями и, по всей вероятности, с увеличением смертности. ФНО- α может оказывать влияние на некоторые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также способствовать развитию и прогрессированию атеросклероза. Однако данные исследований ФНО- α при ряде заболеваний в старческом возрасте достаточно противоречивы и разрозненны. Комплексных работ по изучению этого провоспалительного цитокина у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей в доступной нам литературе не встретилось. Учитывая вышесказанное, представляет интерес изучение роли ФНО- α при различной патологии у пациентов старческого возраста, страдающих ИБС.

1.1.3 Роль интерлейкина-6 при различной патологии у лиц пожилого и старческого возраста

В 1986 году Kishimoto и соавторы клонировали ДНК, кодирующую человеческий интерлейкин, который позже назвали интерлейкином-6 [529,799]. ИЛ-6 первоначально идентифицировали на основании его способности индуцировать окончательное созревание В-лимфоцитов до клеток, синтезирующих иммуноглобулины. ИЛ-6 продуцирует множество различных типов клеток (в том числе, фибробласты, эндотелиальные клетки, макрофаги, Т-лимфоциты и моноциты) в ответ на различную стимуляцию (в частности, ИЛ-1, ИЛ-17 и ФНО- α) [35,799,883]. В то же время в повышении уровня ИЛ-6 важное значение может иметь избыточная продукция свободных радикалов кислорода, стимулирующая выработку этого цитокина [713]. ИЛ-6 представляет собой многофункциональный цитокин, участвующий в регуляции иммунных реакций, в процессах кроветворения и воспаления. В обычных условиях

содержание ИЛ-6 низкое и в сыворотке крови при отсутствии воспаления этот цитокин практически не определяется [571].

Физиологическая роль ИЛ-6 изучена преимущественно в контексте острофазовых реакций, хотя накапливается все больше сведений о центральной роли этого цитокина в патогенезе хронических воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного артрита и различных онкологических процессов, включая рак толстой кишки [61,551,671]. При остром воспалении ИЛ-6 способствует активации Т-лимфоцитов и дифференцировке В-лимфоцитов, модулирует синтез острофазовых белков (С-реактивного протеина и фибриногена), индуцирует и другие проявления острого воспаления (в частности, лихорадку, анорексию, активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси) [95,396,601,799]. К одной из основных функций ИЛ-6 относится самоограничение воспалительного ответа за счет подавления продукции ФНО- α и интерлейкина-1 β , а также стимуляции синтеза антагониста рецептора ИЛ-1 и растворимого рецептора ФНО-p55. ИЛ-6 ограничивает рекрутирование нейтрофилов, способствуя их замене мононуклеарными клетками. Таким образом, ИЛ-6 регулирует одновременно как провоспалительную, так и противовоспалительную активность и способствует как развитию, так и разрешению острой воспалительной реакции [123,396].

Концентрация ИЛ-6 по мере старения возрастает, что может свидетельствовать о потере нормальной регуляции экспрессии генов этого цитокина с возрастом [257,529,571,630,706]. Уровень растворимых рецепторов ИЛ-6 может значительно увеличиваться вплоть до седьмого десятилетия жизни с последующим постепенным их снижением [288]. Содержание ИЛ-6 в крови повышается с возрастом как у здоровых мужчин, так и у женщин [477,566].

Еще в 1993 году Уильям Эршлер в своей статье «Интерлейкин-6: цитокин для геронтологов» подчеркивал, что ИЛ-6 представляет собой один из основных сигнальных путей, связанных со старением и хроническими заболеваниями [239]. Возрастное увеличение содержания ИЛ-6 не может объясняться различными полиморфизмами гена ИЛ-6 [529,857]. Повышенный уровень ИЛ-6 в сыворотке крови отражает, скорее всего, связанные с возрастом патологические процессы, развивающиеся в течение десятилетий даже у практически здоровых людей [257,706].

ИЛ-6 негативно влияет на процессы старения; поэтому его рассматривают порой как надежный маркер функционального снижения, предиктора заболеваемости и

смертности в пожилом возрасте [122,123,287]. Уровни ИЛ-6 в крови коррелируют с развитием старческой астении, ухудшением физической работоспособности, потерей мышечной силы, снижением когнитивных способностей и с возникновением сердечно-сосудистых, неврологических и онкологических заболеваний [529,563,571].

Полиморфизм генов ИЛ-6 может быть сопряжен с долгожительством. Вариабельность локуса ИЛ-6-174C/G способна изменять индивидуальную восприимчивость к таким распространенным факторам заболеваемости и смертности среди лиц старческого возраста, как сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания и деменция. Тем самым данные генетические изменения могут влиять на индивидуальную способность человека достигать максимальных пределов продолжительности жизни [50,269,283,652,817]. Те, кто генетически предрасположены к выработке более высоких уровней ИЛ-6, отличаются пониженной способностью достигать максимальной продолжительности жизни [613]. Так, в подгруппе итальянских долгожителей генотип ИЛ-6 174-GG встречался существенно реже, чем другие генотипы ИЛ-6, а его носительство негативно ассоциировалось, по-видимому, с продолжительностью жизни, вдвое уменьшая возможность для мужчин, обладающих этим генотипом, достигать столетнего возраста [104]. Связь между полиморфизмом ИЛ-6-174G/C и продолжительностью жизни обнаружена также в турецком исследовании [405].

Интерлейкин-6 играет важную роль в возникновении и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Сывороточный ИЛ-6 представляет собой основной стимулятор острофазовых реакций, сопровождающихся повышенной вязкостью крови и увеличением числа и активности тромбоцитов. Активация моноцитов посредством ИЛ-6 способствует депонированию фибриногена в сосудистой стенке, что также повышает риск развития сосудистой дисфункции и ИБС. Наряду с этим ИЛ-6 снижает активность липопротеинлипазы, повышая тем самым поглощение липидов макрофагами и ускоряя процессы атерогенеза. ИЛ-6 стимулирует также ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники, активация которой вносит свой вклад в развитие ожирения, артериальной гипертензии и инсулинорезистентности [775]. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что ИЛ-6 продуцируют кардиомиоциты и эндотелиальные клетки. Повышение уровня ИЛ-6 могут вызывать бессимптомная церебральная или миокардиальная ишемия и гипоксия. Увеличение уровня ИЛ-6 сопровождается, в свою очередь, появлением и

нестабильностью атеросклеротических бляшек в связи с активацией лейкоцитов и эндотелиальных клеток или за счет индукции синтеза различных цитокинов [748].

Содержание ИЛ-6 может повышаться локально, в атеросклеротических бляшках, тогда гладкомышечные клетки сосудов выступают в качестве основного источника гиперпродукции ИЛ-6 [516,666]. Этот цитокин способствует воспалению гладкомышечных сосудистых клеток (в том числе экспрессии белков острой фазы, пролиферации и миграции клеток) и активации клеток эндотелия (индуцируя экспрессию белков хемоаттрактанта и молекул адгезии, рекрутирующих иммунные клетки в субинтимальное пространство). Наряду с этим ИЛ-6 активирует миграцию и дифференцировку макрофагов, что может ускорять атерогенез [666]. Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови коррелирует не только со степенью субклинического атеросклероза, но и с эндотелиальной дисфункцией и жесткостью артерий. ИЛ-6 способствует также дестабилизации атеросклеротических бляшек, с дисфункцией микрососудистого кровотока и с неблагоприятными исходами в условиях острой ишемии [106,685,731]. Синтез ИЛ-6 усиливается в области коронарной окклюзии у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [533]. ИЛ-6 может также продуцироваться кардиомиоцитами в условиях локальной гипоксии в жизнеспособной пограничной зоне реперфузионных инфарктов [685].

Повышенные уровни ИЛ-6 в сыворотке сопряжены с развитием ИБС, острыми нарушениями мозгового кровообращения и смертью от сердечно-сосудистых заболеваний [206,712,804]. При длительном наблюдении увеличение концентрации ИЛ-6 тесно связано с последующими сердечно-сосудистыми событиями и смертью от них в популяции больных со стабильной ИБС [206,262]. Вместе с тем концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови здоровых людей может быть предиктором возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в будущем. Так, в одном из метаанализов показано, что при каждом увеличении на одно стандартное отклонение логарифма содержания ИЛ-6 в крови риск последующих сосудистых нарушений возрастал на 25% [397]. Уровень ИЛ-6 в крови значимо коррелирует с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний как при наличии, так и при отсутствии сахарного диабета [324].

По данным крупного метаанализа, изучавшего однонуклеотидный полиморфизм (SNP) рецептора ИЛ-6 Asp358Ala, носительство данного полиморфизма снижало риск развития ишемической болезни сердца на 3,4% для каждой копии гена [716]. Полученные

результаты могут свидетельствовать о причинно-следственной связи между передачей сигналов ИЛ-6 и ИБС. Повышение уровней м-РНК ИЛ-6 и рецептора ИЛ-6 в сердце было сопряжено с ухудшением гемодинамики при прогрессирующем течении сердечной недостаточности [277]. Утяжеление сердечной недостаточности связано также как с СG-генотипом ИЛ-6 (174G/C), так и с концентрацией ИЛ-6, независимо от фракции выброса левого желудочка [98,240].

В крупном исследовании BIOSTAT-CHF с участием 2329 пациентов более, чем у половины (56%) больных содержание ИЛ-6 в крови было выше нормы [544]. Повышение уровня N-концевого натрийуретического пептида, прокальцитонина и гепсидина, наряду с более молодым возрастом, дефицитом железа, фибрилляцией предсердий и фракцией выброса левого желудочка более 40% позволяло предсказывать увеличение содержания ИЛ-6. Этот цитокин, независимо от других показателей, давал возможность прогнозировать наступление первичной конечной точки (смерти от всех причин, наряду с госпитализациями по поводу ХСН в течение 2 лет), смерти от всех причин, а также смерти, как от сердечно-сосудистых заболеваний, так и от другой патологии [544].

Результаты исследований взаимосвязи между содержанием ИЛ-6 в сыворотке крови и смертностью больных оказались противоречивыми [775]. Так, в исследовании «Women's Health and Aging Study» было показано, что при более высоком уровне ИЛ-6 в крови риск смерти среди женщин с ИБС возрастал более чем в 4 раза, по сравнению с больными, у которых концентрация ИЛ-6 была минимальной; но влияние ИЛ-6 на смертность лиц, не страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями, в данном исследовании не обнаружено [853]. По данным других авторов, более значимыми и независимыми предикторами общей смертности среди мужчин были С-реактивный белок и ФНО- α , но не ИЛ-6 [829]. Показано также, что уровень ИЛ-6 в крови не отражается на смерти от всех причин у 285 больных в среднем возрасте 101,5 года [52]. В других исследованиях отмечено, что повышение концентрации ИЛ-6 в крови дает ценную информацию для оценки риска долгосрочной сердечно-сосудистой смертности при инфаркте миокарда и может служить значимым предиктором смертности как от сердечно-сосудистых заболеваний, так и от всех причин [206,242,287,775]. Столь разноречивые результаты могут объясняться небольшим размером выборки в нескольких работах, пожилым возрастом участников и гетерогенными группами участников [775].

Уровень ИЛ-6 в крови у больных острой сердечной недостаточностью может предсказывать наступление летального исхода как в кратковременной, так и в долгосрочной перспективе [313,528,662]. Повышенная концентрация ИЛ-6 в крови может также служить предиктором смерти пожилых больных сердечной недостаточностью [319]. Установлена положительная связь между концентрацией циркулирующего ИЛ-6 и риском смерти, в том числе, от сердечно-сосудистых заболеваний [775].

При исследовании с участием нескольких тысяч жителей Восточной Европы в возрасте старше 65 лет обнаружено, что уровень ИЛ-6 с возрастом увеличивается как у тех, кто никогда не страдал сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом 2 типа или онкологическими процессами, так и в подгруппе лиц с различными возраст-ассоциированными заболеваниями [664]. Стоит отметить, что среди «успешно стареющих» людей уровень ИЛ-6 был ниже, чем среди остальных участников исследования. Более высокие показатели ИЛ-6 обнаружены при худших физических параметрах и более низких когнитивных способностях. Более длительная выживаемость была сопряжена с более низкими концентрациями ИЛ-6. Таким образом, низкое содержание ИЛ-6 отражает в известной мере хорошие показатели физических и когнитивных способностей, а также меньший риск смерти [664].

ИЛ-6 и метаболические нарушения

Повышение концентрации ИЛ-6 при ожирении рассматривают в контексте метаболического воспаления. Более того, ИЛ-6 используют нередко в качестве маркера «мета-воспаления», обусловленного ожирением, поскольку его концентрация в сыворотке крови положительно коррелирует с увеличением жировой массы [135,487,551]. Считают, что часть циркулирующего ИЛ-6 продуцирует жировая ткань. Адипоциты и макрофаги жировой ткани рассматривают как основные источники повышения концентрации ИЛ-6 в крови при ожирении и сахарном диабете 2 типа, причем долю висцерального жира считают одним из важных регуляторов синтеза ИЛ-6. По некоторым данным, ИЛ-6, вырабатываемый жировой тканью сальника, составляет от 10% до 35% от базового уровня циркулирующего ИЛ-6 [529].

Согласно клиническим исследованиям, повышенное содержание ИЛ-6 при ожирении коррелирует с последующим развитием сахарного диабета 2 типа [75,551, 656,748]. В эксперименте показана роль ИЛ-6 в возникновении инсулинорезистентности, связанной с ожирением; причем фармакологическое вмешательство, блокирующее

выработку ИЛ-6, способно положительно влиять на гомеостаз глюкозы и инсулинорезистентность [422,434]. ИЛ-6 рассматривают в сущности как независимый предиктор возникновения у больных сахарного диабета 2 типа и связанных с ним сердечно-сосудистых нарушений [517,748,763,867].

Высказывается предположение, что ИЛ-6 ослабляет эффекты инсулина в энергоснабжающих тканях (печень, жир), но усиливает его действие в энергопотребляющих скелетных мышцах [529,876]. Активно участвуя в регуляции метаболических процессов в печени, ИЛ-6 нарушает, по-видимому, баланс между катаболическими, или глюкагон-зависимыми, процессами и анаболическими, или инсулин-зависимыми. В гепатоцитах ИЛ-6 может воздействовать на экспрессию глюкозо-6-фосфатазы – одного из ферментов глюконеогенеза [529].

Снижение синтеза и, соответственно, концентрации циркулирующих стероидных гормонов сопровождается увеличением выработки ИЛ-6 у пожилых людей. Так, дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерон-сульфат отрицательно коррелируют с концентрацией ИЛ-6 в сыворотке крови, а также ингибируют секрецию ИЛ-6 мононуклеарными клетками человека [529]. Влияние эстрогенов на синтез ИЛ-6 подтверждается выявлением повышенных уровней ИЛ-6 и его рецепторов после естественной либо хирургической менопаузы [529]. Лечение низкими дозами эстрогенов у женщин в постменопаузе приводит к снижению уровня циркулирующего ИЛ-6 и его рецепторов, что сопровождается иногда увеличением минеральной плотности костной ткани бедра и поясничного отдела позвоночника [90,204]. Среди мужчин – участников итальянского исследования InCHIANTI найдена значимая обратная связь между тестостероном и растворимыми рецепторами ИЛ-6 [530]. В другом исследовании отмечено, что применение антиандрогенных препаратов у мужчин способствует повышению концентрации ИЛ-6 и растворимых рецепторов ИЛ-6, тогда как тестостерон частично нивелирует этот эффект [419].

ИЛ-6 и старческая астения

Один из важных эффектов ИЛ-6 в процессе старения – его воздействие на развитие старческой астении и саркопении [584]. При старческой астении содержание ИЛ-6 выше, чем у лиц того же возраста без признаков астении [481]. Повышенный уровень ИЛ-6 в сыворотке крови позитивно коррелирует с такими маркерами старческой астении, как низкая скорость ходьбы и сниженная сила мышц [146]. Содержание ИЛ-6 в крови

сопряжено с инвалидизацией пожилых людей и может служить предиктором будущей инвалидизации у пока еще сохранных лиц пожилого возраста [529]. Концентрация ИЛ-6 в крови отрицательно коррелирует с мышечной массой и функцией скелетной мускулатуры у пожилых людей [72,80,118,146,253,626,633,642,806,852]. Саркопения может считаться, таким образом, связующим звеном между высоким уровнем ИЛ-6 и астенией. Не случайно предлагается использование ИЛ-6 в качестве биомаркера саркопении [725].

Как известно, ИЛ-6 вырабатывается в скелетных мышцах и его называют подчас первым «миокином» [551,637]. Его содержание увеличивается в течение нескольких часов после тренировки, хотя у лиц с постоянной физической активностью уровень ИЛ-6 ниже [233,612]. Физические упражнения способны вызывать десятикратное возрастание концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови, в основном, за счет высвобождения его из скелетных мышц [248,638]. В эксперименте показано, что ИЛ-6 может увеличивать доступность глюкозы и липидов посредством стимуляции гликогенолиза и липолиза в изолированных скелетных мышцах [410]. Установлено также, что ИЛ-6 способен оказывать катаболическое действие на мышечные белки [566].

ИЛ-6 способен также вмешиваться в передачу сигнала инсулина и торможение продукции и биологической активности инсулиноподобного фактора роста-1 [72]. Так, ИЛ-6 и низкие уровни инсулиноподобного фактора роста-1 оказались независимыми факторами риска инвалидизации как в программе «Women's Health and Aging Study», так и в исследовании InCHIANTI [133,529].

Этот цитокин может влиять на развитие остеокластов, индуцируя резорбцию кости, что обуславливает, в свою очередь, развитие остеопороза [317]. В эксперименте эстрогены ингибируют экспрессию ИЛ-6, однако его содержание и резорбция кости увеличиваются при блокаде эстрогенов. В клинических исследованиях показано, что концентрация ИЛ-6 и его рецепторов отрицательно связаны с минеральной плотностью костной ткани, а ген ИЛ-6 представляет собой независимый предиктор минеральной плотности кости и пиковой ее массы [256,529,575].

Нарушение регуляции ИЛ-6 сопряжено, скорее всего, с модуляцией различных когнитивных функций [219]. Так, в некоторых метаанализах обнаружена взаимосвязь между содержанием ИЛ-6 и развитием болезни Альцгеймера [459]. При метаанализе исследований с включением 15828 участников, не страдавших деменцией, на протяжении

периода наблюдения от 2 до 7 лет обнаружено, что у лиц с высоким содержанием циркулирующего ИЛ-6 в 1,42 раза больше шансов на глобальное снижение когнитивных способностей, чем у пациентов с низким уровнем ИЛ-6 [111].

Результаты научных исследований свидетельствуют о значимой роли ИЛ-6 в процессах старения и при различных возраст-ассоциированных заболеваниях. Этот цитокин может быть связан с сердечно-сосудистой патологией, метаболическими нарушениями, старческой астенией и саркопенией у лиц пожилого и старческого возраста. Однако данных клинических исследований ИЛ-6 при различных заболеваниях в старческом возрасте не так много, и они достаточно противоречивы. Комплексных работ по изучению этого провоспалительного цитокина у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей в доступной нам литературе не встретилось. Учитывая вышесказанное, представляет интерес изучение роли ИЛ-6 при различной патологии у такого рода больных.

1.2 Мочевая кислота и сердечно-сосудистые заболевания

Повышением концентрации мочевой кислоты в крови все чаще пытаются объяснить риск возникновения не только такого заболевания, как подагра, но и столь распространенных патологических процессов, как артериальная гипертензия, атеросклероз и хроническая болезнь почек [101,308,663,770].

Между уровнем мочевой кислоты в крови и многими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом, ожирением, неалкогольной жировой болезнью печени и хронической болезнью почек) имеется нередко отчетливая зависимость, и выявление индивидуального вклада каждого фактора может оказаться затруднительным [450,539,648,764,771]. В связи с этим повышенный уровень мочевой кислоты в крови может рассматриваться как детерминанта сердечно-сосудистого риска или как эпифеномен сопутствующих кардио-метаболических факторов риска (маркер риска) [607].

Основные эффекты, посредством которых, реализуется возможное влияние мочевой кислоты (МК) на сердечно-сосудистую патологию, представлены в Таблице 1.1.

Таблица 1.1

Основные эффекты мочевой кислоты в отношении сердечно-сосудистой системы

Проксидантное действие	Генерация активных форм кислорода и стимуляция окислительного стресса ксантиноксидазой (маркером или следствием которой выступает МК) [78].
-------------------------------	---

	<p>МК сама может превращаться в прооксидант в атеросклеротических бляшках [320].</p> <p>МК может дополнительно окислять частично окисленные липопротеиды низкой плотности [607].</p>
Эндотелиальная дисфункция	<p>МК стимулирует эндотелиальную дисфункцию и ремоделирование сосудов.</p> <p>МК способствует увеличению адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов.</p> <p>МК повышает пролиферацию гладкомышечных клеток.</p> <p>МК содействует прогрессированию атеросклероза [101,308,430,512,770,808].</p>
Влияние на оксид азота	<p>МК снижает доступность оксида азота и уменьшает его позитивное воздействие на эндотелиальную дисфункцию, вазодилатацию, адгезию и агрегацию тромбоцитов [607,661].</p>
Провоспалительное действие	<p>МК стимулирует синтез интерлейкина-1β, ИЛ-6 и ФНО-α мононуклеарными клетками, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (важного фактора в инициации атеросклероза) – гладкомышечными клетками [376,523,658,697,700,762,798,800].</p>
Потенцирование сосудосуживающих и пролиферативных стимулов	<p>МК способствует вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечных клеток [607].</p> <p>МК увеличивает экспрессию ангиотензина II в эндотелиальных клетках и активирует систему ренин-ангиотензин-альдостерон [607].</p> <p>МК стимулирует экспрессию эндотелина-1 в гладкомышечных клетках [157,171].</p> <p>МК способствует повышенной экспрессии тромбоцитарного фактора роста и циклооксигеназы-2 в гладкомышечных клетках [607,659].</p>
Метаболические нарушения	<p>МК способствует инсулинорезистентности, ожирению и дислипидемии; МК – ключевой компонент метаболического синдрома [545,770].</p> <p>МК усиливает окислительный стресс в адипоцитах, что ведет к воспалению, инсулинорезистентности и снижению синтеза адипонектина [719].</p> <p>МК ингибирует протеинкиназу, стимулирующую глюконеогенез при сахарном диабете и голодании, а также рост бета-клеток поджелудочной железы, нарушая регуляцию метаболизма глюкозы [184,927].</p>

Распространенность гиперурикемии и подагры среди населения многих стран мира постоянно растет [101,568,855]. Для объяснения такого феномена предложено множество концепций, включающих в себя изменения в диете и в образе жизни, постарение населения и все более частое применение антигипертензивных препаратов. Особенно важны при этом постепенная потеря активности уриказы (фермента, разлагающего мочевую кислоту до аллантаина) и отчетливые изменения питания и образа жизни населения за последнее столетие, способствовавшие повышению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови с 3,5 мг/дл в 1920-х годах до 6,0 мг/дл и более в 1970-х годах

[607,820]. «Западная диета» с высоким содержанием продуктов, богатых пуринами и фруктозой, внесла значительный вклад в развитие гиперурикемии и преобразование мочевой кислоты в фактор риска артериальной гипертензии, ожирения, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Как точно сформулировано Johnson R.J., мочевую кислоту можно рассматривать как физиологический сигнал тревоги, сбитый с толку западным обществом [377].

Уровень мочевой кислоты, как известно, заметно повышается с возрастом как у мужчин, так и у женщин. Постарение населения и связанная с этим множественная коморбидность делают поэтому достаточно актуальным изучение гиперурикемии и ее возможных взаимосвязей с сердечно-сосудистыми заболеваниями у лиц пожилого и старческого возраста [6, 130,787].

1.2.1 Мочевая кислота и ишемическая болезнь сердца

Связь между мочевой кислотой и ишемической болезнью сердца была продемонстрирована рядом авторов [106,243,336,491,558,615]. В исследовании NHANES I с участием 5926 лиц в возрасте от 25 до 74 лет показало, что увеличение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови повышает риск смерти от ИБС как у мужчин (в 1,77 раз), так и у женщин (в 3 раза) [243]. В исследовании AMORIS обнаружено увеличение риска инфаркта миокарда, инсульта или хронической сердечной недостаточности по мере нарастания уровня мочевой кислоты в крови у 417734 мужчин и женщин. Более значительная взаимосвязь между содержанием мочевой кислоты и острым инфарктом миокарда или ишемическим инсультом отмечена у женщин [336].

Однако в других исследованиях существенная взаимосвязь между повышенным уровнем мочевой кислоты и сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью от них не найдена. Метаанализ 15 проспективных исследований с участием свыше 164 тысяч человек показал лишь незначительное (в 1,13 раз) увеличение риска развития ИБС при повышении уровня мочевой кислоты [879]. В исследовании NHANES III с участием более 11 тысяч человек, наблюдавшихся в среднем в течение 14,5 лет, отмечено, что концентрация мочевой кислоты в крови не связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями или смертностью от ИБС [913].

В большом рандомизированном исследовании изучали причинно-следственную связь между содержанием мочевой кислоты в крови и различными заболеваниями посредством анализа 14 однонуклеотидных полиморфизмов, связанных исключительно с

гиперурикемией; при этом не удалось подтвердить значимую роль мочевой кислоты в крови при сахарном диабете 2 типа, ИБС, ишемическом инсульте и ХСН [406]. В данном исследовании показано также, что снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови не сопровождается уменьшением риска сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. В то же время в относительно недавнем обзоре наблюдательных и рандомизированных контролируемых исследований (изучавших влияние мочевой кислоты на различные показатели здоровья) найдены убедительные доказательства безусловного участия мочевой кислоты в развитии подагры и нефролитиаза, но не сердечно-сосудистых заболеваний [492].

Вместе с тем результаты двух крупных исследований в азиатской популяции выявили существенную взаимосвязь между уровнем мочевой кислоты и риском развития ИБС, а также смертностью [164,180]. В исследовании с участием 28 тысяч австрийских женщин в среднем возрасте 62,3 года обнаружено, что повышенное содержание мочевой кислоты в крови служит независимым фактором риска смерти от любых сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС, ХСН или инсульт [772]. В ряде научных работ установлена также связь между повышенным уровнем мочевой кислоты и формированием или тяжестью кальцификации коронарных артерий, что эквивалентно коронарному атеросклерозу [303,423,859]. В одном из подобных исследований по уровню мочевой кислоты можно было предсказывать прогрессирование кальцификации коронарных артерий у женщин в постменопаузе [132].

В метаанализе Braga F. и соавторов было проанализировано 12 популяционных исследований (с участием свыше 450 тысяч человек), в которых изучали взаимосвязь между уровнем мочевой кислоты и развитием ИБС, а также 7 исследований (с участием более 237 тысяч пациентов), в которых рассматривали взаимосвязь между уровнем мочевой кислоты и смертностью от ИБС [114]. В результате этого анализа обнаружено увеличение заболеваемости ИБС и смертности от ИБС в 1,2 раза при повышенном уровне мочевой кислоты. Анализ в подгруппах показал незначительную связь между повышенным уровнем мочевой кислоты и заболеваемостью или смертностью от ИБС у мужчин, но повышенный риск заболеваемости и смертности от ИБС у женщин с гиперурикемией.

В другом метаанализе с включением 29 проспективных исследований и участием 958 тысяч человек гиперурикемия также была сопряжена с повышенным риском

заболеваемости и смертности от ИБС [491]. При каждом увеличении уровня мочевой кислоты на 1 мг/дл риск смерти от ИБС повышался на 13%. В ходе данного анализа установлено, что гиперурикемия в 2,5 раза повышает риск смерти от ИБС, но, главным образом, у женщин [491]. В других исследованиях уровень мочевой кислоты также значимо коррелировал как с сердечно-сосудистой смертностью, так и со смертностью от всех причин у пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС; причем взаимосвязь мочевой кислоты со смертностью была более выражена у женщин [605,862].

Ряд авторов изучал роль мочевой кислотой при остром коронарном синдроме. Оказалось, что уровень мочевой кислоты тесно коррелирует с классом острой сердечной недостаточности и позволяет предсказывать развитие ХСН и других осложнений, а также смертности как в краткосрочном, так и в долгосрочном периоде [439,469,470].

1.2.2 Мочевая кислота и сердечная недостаточность

У больных хронической сердечной недостаточностью нередко отмечают повышенные уровни мочевой кислоты крови, что сопряжено с тяжестью ХСН и ее прогнозом [212,231,336,347,448,629,792,873]. В Фремингемском когортном исследовании (с участием почти 5 тысяч человек) обнаружено, что заболеваемость ХСН почти в 6 раз выше у больных с самым высоким содержанием мочевой кислоты в крови по сравнению с данным показателем у лиц с самыми низкими ее значениями [448].

В исследовании Cardiovascular Health Study (с участием лиц пожилого и старческого возраста без ХСН) выявлен более высокий (на 30%) риск развития ХСН у больных с гиперурикемией на протяжении 8-летнего периода наблюдения. Однако связь между гиперурикемией и частотой возникновения ХСН оказалась значимой лишь в подгруппах больных с нормальной функцией почек, у пациентов без артериальной гипертензии, без гиперинсулинемии, а также у пациентов, не принимавших тиазидные диуретики. Каждое повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови на 1 мг/дл сопровождалось увеличением риска возникновения ХСН на 12%, однако влияния гиперурикемии на риск развития инфаркта миокарда или смертности от всех причин в этом исследовании не отмечено [231].

В одном из метаанализов, включавшем в себя 28 исследований, показано, что гиперурикемия сопряжена с повышенным риском возникновения ХСН, смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХСН. При каждом увеличении концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови на 1 мг/дл риск развития

ХСН возрастал на 19% [347]. В исследовании British Regional Heart Study с участием 3440 мужчин в возрасте 60 до 79 лет без инфаркта миокарда или хронической сердечной недостаточности в анамнезе повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови сопровождался значимым увеличением риска развития ХСН, но только у лиц, получавших антигипертензивные препараты [873].

У пациентов с уже установленным диагнозом ХСН содержание мочевой кислоты в крови соответствовало тяжести заболевания. В разных исследованиях повышенные концентрации мочевой кислоты коррелировали с эхокардиографическими параметрами как систолической, так и диастолической дисфункции, классом сердечной недостаточности по NYHA, толерантностью к физической нагрузке, нарушениями гемодинамики (в том числе, с повышением давления в правом предсердии и в легочной артерии, с давлением заклинивания, с более высоким индексом легочного сосудистого сопротивления и с более низким сердечным индексом), а также с кахексией и эндотелиальной дисфункцией [187,215,432,449]. В связи с выраженной взаимосвязью между уровнем мочевой кислоты в крови и тяжестью ХСН, а также прогнозом данной патологии, мочевая кислота была включена в несколько прогностических моделей у больных с ХСН [217].

Принято считать, что повышению уровня мочевой кислоты в крови при ХСН способствуют множество факторов [217]. Особое значение среди них имеют повышенная продукция мочевой кислоты вследствие индуцированной ишемией возросшей активности фермента ксантинооксидазы при сердечной недостаточности, повышенная деградация пурина в условиях ХСН в связи с гипоксией, активация катаболических путей, инсулинорезистентность, стимуляция гибели клеток (прежде всего, развитие саркопении и кахексии в терминальных стадиях болезни), а также нарушение почечной экскреции [108,187,217,391].

Наряду с этим существуют и другие точки зрения, согласно которым мочевая кислота не становится причиной сердечно-сосудистой дисфункции и ухудшения прогноза, а служит просто маркером повышенной активности ксантинооксидазы и чрезмерного числа активных форм кислорода [92,885]. Кроме того, тесная взаимосвязь между активностью мочевой кислоты и ксантинооксидазы, артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий (важными факторами риска развития ХСН) не позволяют пока

еще определить истинную роль мочевой кислоты в патогенезе сердечной недостаточности [92,291,794].

Терапию ингибиторами ксантинооксидазы (в основном, аллопуринолом), направленную на снижение концентрации мочевой кислоты, широко используют для улучшения прогноза ХСН. Ингибирование ксантинооксидазы оказывает благотворное влияние на ряд суррогатных маркеров сердечной недостаточности, включая механическую эффективность миокарда, энергетический баланс и повышенную концентрацию высокоэнергетических фосфатов, фракцию выброса левого желудочка, ремоделирование сердца, периферический кровоток, эндотелиальную дисфункцию и снижение уровня натрийуретического пептида [188,216,234,247,279,329,832].

Результаты клинических исследований по снижению уровня мочевой кислоты у больных ХСН оказались в основном неудовлетворительными. Так, в исследовании OPT-SHF с участием 405 пациентов с систолической сердечной недостаточностью ингибитор ксантинооксидазы оксипуринол эффективно снижал уровень мочевой кислоты, но значимо не влиял на улучшение клинического состояния, заболеваемость, смертность и качество жизни больных ХСН [316]. При исследовании 253 больных с гиперурикемией и ХСН со сниженной фракцией выброса, аллопуринол значительно уменьшал уровень мочевой кислоты, но никак не влиял на клинический статус больных ХСН или фракцию выброса левого желудочка, по сравнению с плацебо [290].

1.2.3 Мочевая кислота и артериальная гипертензия

Эпидемиологические, клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о связи между повышенным уровнем мочевой кислоты и риском артериальной гипертензии. При анализе 16 исследований отмечено, что гиперурикемия повышает риск развития артериальной гипертензии в течение 5 лет, независимо от других факторов риска [250]. Результаты других исследований также свидетельствуют о повышенном риске артериальной гипертензии, вызванном увеличением концентрации мочевой кислоты [454,455]. Хотя связь между гиперурикемией и артериальной гипертензией взаимна, существуют наблюдения, согласно которым гиперурикемия предшествует развитию артериальной гипертензии, а не появляется вследствие гипертензии как таковой. Гиперурикемия чаще встречается при первичной артериальной гипертензии, чем при вторичной и наблюдается у 25–60% пациентов с гипертензией, не получающих антигипертензивных препаратов [250].

Снижение уровня мочевой кислоты с помощью ингибиторов ксантиноксидазы способствовало уменьшению артериального давления у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией, не получавших гипотензивную терапию [251,759]. Препараты, уменьшающие уровень мочевой кислоты (аллопуринол и пробенецид), значительно понижали также системное сосудистое сопротивление [759]. Метаанализ, включавший 10 исследований, показал, что аллопуринол значимо (по сравнению с контрольной группой) снижал, как систолическое, так и диастолическое артериальное давление у больных артериальной гипертензией [28]. Несмотря на преимущества снижения мочевой кислоты у пациентов с артериальной гипертензией, в Кокрейновском обзоре подчеркнуто, что нет достаточных доказательств для использования аллопуринола или других препаратов, снижающих уровень мочевой кислоты, в качестве стартовой терапии артериальной гипертензии [295].

Согласно Российскому Консенсусу по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском, у такого рода больных рекомендовано назначение аллопуринола в стартовой дозе 100 мг/сут с возможным последующим ее титрованием до 300-600 мг/сут (до достижения целевого уровня мочевой кислоты менее 300 мг/сут) [18].

Изменение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови можно рассматривать как предсказание ответа на антигипертензивную терапию при артериальной гипертензии. При исследовании систолической артериальной гипертензии у пожилых людей с участием более 4 тысяч пациентов в возрасте 60 лет и старше изменение сывороточного уровня мочевой кислоты меньше, чем 0,06 ммоль/л сочеталось с 42%-ным снижением частоты эпизодов коронарной недостаточности по сравнению с больными, у которых концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови повысилась на 0,06 ммоль/л и более [273]. В исследовании LIFE обнаружено, что лозартан превосходит атенолол в уменьшении риска сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с артериальной гипертензией; этот эффект частично связан с урикозурическим действием лозартана, ингибирующего транспортер мочевой кислоты URAT1 [310,333].

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов и в Российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии, гиперурикемию считают независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В соответствии с рекомендациями всем больным артериальной гипертензией необходимо

определять уровень мочевой кислоты, поскольку при данной патологии гиперурикемия часто встречается, а также выступает в качестве самостоятельного фактора риска [17].

1.2.4 Мочевая кислота и фибрилляция предсердий

Повышенный уровень мочевой кислоты в крови сочетается с риском фибрилляции предсердий, причем этот риск выше у женщин и у больных сахарным диабетом [168,181,345,404,793,794,838,874]. Точные механизмы взаимосвязи между мочевой кислотой и риском фибрилляции предсердий остаются не вполне ясными. Тем не менее в качестве одного из возможных факторов, повышающих риск данной аритмии, рассматривают связь гиперурикемии с классическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, с артериальной гипертензией). Определенную роль могут играть также индуцированный мочевой кислотой окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция и воспаление [532]. Предложена также электрофизиологическая гипотеза, согласно которой мочевая кислота поступает в клетки предсердия через специальные транспортеры мочевой кислоты и индуцирует экспрессию белка Kv1.5, что приводит к увеличению активности ионов Kv1.5 и сокращает продолжительность потенциала действия предсердных кардиомиоцитов, предрасполагающих к фибрилляции предсердий [532].

Мочевая кислота играет, как известно, важную роль в окислительном стрессе, что содействует внутриклеточной перегрузке кальцием с уменьшением плотности натриевых каналов и усугублением повреждения клеток. Эти патологические процессы способствуют электрическому ремоделированию левого предсердия [224,440]. Кроме того, мочевая кислота обладает провоспалительными эффектами, усиливая высвобождение провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и белка хемоаттрактанта моноцитов), а также локальной активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон [392,394]. Хроническое воспаление приводит, как известно, к активации и повреждению эндотелия, выработке тканевого фактора моноцитами, увеличению активации тромбоцитов и повышению уровня фибриногена [307]. Воспаление, в свою очередь, усиливает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышает уровень ангиотензина II, который активирует янус-киназы и сигнальные преобразователи и активаторы транскрипции (STAT). Путь ангиотензин II/STAT3 представляет собой важный сигнальный механизм, способствующий возникновению фибрилляции предсердий [822]. Как STAT, так и ренин-ангиотензин-альдостероновая система играют

важную роль в структурном ремоделировании левого предсердия с последующим возникновением и прогрессированием фибрилляции предсердий [441].

Результаты многочисленных исследований, проведенных, главным образом, в последнее десятилетие, свидетельствуют о значительной распространенности гиперурикемии у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и о важной роли мочевой кислоты в развитии и прогрессировании этих патологических состояний. Однако подавляющее большинство этих работ, включая крупномасштабные эпидемиологические проекты, проведено с участием лиц среднего и пожилого возраста, тогда как роль гиперурикемии в старческом возрасте и особенно у долгожителей изучена мало. Единственное крупное исследование по распространенности и факторам риска гиперурикемии у долгожителей было опубликовано совсем недавно, значительное позднее окончания нашей работы [315]. Данное китайское исследование было популяционным и изучение особенностей сердечно-сосудистой патологии не входило в его задачи. Следует отметить, что большинство известных нам исследований по распространенности гиперурикемии и ее связи с кардиоваскулярными заболеваниями проведено в Юго-Восточной Азии, на совершенно иных (чем в РФ) этнических группах, с другими генетическими особенностями, образом жизни и диетическими пристрастиями. Немногочисленность и противоречивость данных в отношении роли гиперурикемии у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей, особенно в европейской популяции, делают актуальным изучение данной проблемы у пациентов с ИБС в старческом возрасте и у долгожителей.

1.3 Липидный профиль у лиц пожилого и старческого возраста

К наиболее существенным факторам риска возникновения и прогрессирования атеросклероза и обусловленных им заболеваний сердечно-сосудистой системы относят дислипидемию [254]. Соответствующие исследования проводили, как правило, с участием лиц среднего или пожилого возраста. Однако в старческом возрасте роль дислипидемии оказалась не столь однозначна [77,131,790]. Более того, накапливается все больше сведений об уменьшении негативного влияния холестерина в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности по мере старения [31,77,254]. Показано даже, что у лиц пожилого и старческого возраста повышенное содержание общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) сопровождается нередко не ростом, а снижением смертности [36,137,609,729,835]. Такое,

казалось бы, неожиданное позитивное воздействие гиперхолестеринемии на прогноз жизни у лиц старческого возраста получило название «холестериновый парадокс» [31,63].

Концентрация холестерина в крови у мужчин повышается с периода полового созревания до 45-55 лет, а затем снижается. Однако у женщин этот показатель продолжает увеличиваться еще примерно в течение 10 лет, после чего снижается в последние десятилетия жизни. Такое понижение может объясняться уменьшением синтеза холестерина ЛНП вследствие снижения функции печени, но может быть также результатом того, что до глубокой старости доживают, в первую очередь, лица с изначально с более низкими уровнем общего холестерина и ХС ЛНП. По сравнению с холестерином ЛНП, уровни холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) подвержены менее значительным сдвигам, особенно у мужчин; указанные колебания ХС ЛВП у женщин в постменопаузе не столь однозначны [29,137,254,304,321,418,660].

Липиды и прогноз в старческом возрасте

Хотя гиперхолестеринемия рассматривают как общепризнанный фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди населения в целом, связь общего холестерина с клиническими исходами меняется, по всей вероятности, с возрастом [31]. Так, обнаружен повышенный риск летальных исходов у пожилых людей с низким уровнем общего холестерина [117,140,729,733,860]. Ряд авторов полагает, что связь между содержанием общего холестерина в сыворотке крови и смертностью у пожилых людей можно описать в виде J-образной кривой. Низкий уровень общего холестерина у пожилых людей, связанный с повышенным риском смертности, может быть следствием коморбидности и старческой астении [254].

Взаимосвязь уровня общего холестерина в сыворотке крови со смертностью, не обусловленной сердечно-сосудистыми заболеваниями, проанализирована в последовательных возрастных подгруппах из 5750 участников Роттердамской когорты в возрасте 55–99 лет [609]. Отмечено, что увеличение уровня общего холестерина на каждый 1 ммоль/л сопряжено примерно с 12%-ным снижением риска смертности от причин, не обусловленных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Анализ по возрастным подгруппам показал, что эта взаимосвязь достигала степени статистической значимости у лиц старше 65 лет и увеличивалась в течение каждого последующего десятилетия. Данные взаимоотношения были связаны отчасти со смертностью от онкологических заболеваний [609]. Влияние холестерина ЛНП на риск возникновения сердечно-

сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, было изучено в исследовании с участием более 2600 человек старше 75 лет, за которыми наблюдали в течение 5 лет. В итоге не было обнаружено никакой взаимосвязи между содержанием холестерина ЛНП и сердечно-сосудистыми заболеваниями, даже при наличии других факторов риска [599].

Крупные эпидемиологические исследования подтверждают «парадокс холестерина» в гериатрической популяции. Так, в проспективном исследовании с участием более 2,5 тысяч пациентов в возрасте от 65 до 103 лет самые низкие уровни холестерина ЛНП и общего холестерина сочетались с более высокой смертностью [36]. В длительном проспективном исследовании с участием 3120 больных в возрасте 65 лет более высокий исходный уровень холестерина ЛНП был связан с более низкой смертностью от всех причин среди женщин. Показатели холестерина ЛНП, близкие к 150 мг/дл, сочетались не только с минимальной смертностью от всех причин среди мужчин, но также и с минимальной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний как среди мужчин, так и среди женщин [810].

Липиды и сердечно-сосудистые заболевания в старческом возрасте

Результаты исследования с участием более 4 тысяч человек в возрасте 65 лет свидетельствуют о том, что уровни общего холестерина $\leq 4,15$ ммоль/л сопряжены с повышенным риском смерти от ишемической болезни сердца [31]. Согласно данным проспективного исследования с участием 490 лиц в возрасте 75 лет, более высокие показатели общего холестерина сопровождалась лучшей выживаемостью даже у лиц с кардиальной патологией или артериальной гипертензией; причем каждое повышение уровня общего холестерина на 1 ммоль/л было связано с 18%-ным снижением риска смерти [826]. По данным крупного проспективного исследования с участием 4128 человек в возрасте 70 лет, при высоких или нормальных (пограничных) значениях общего холестерина выживаемость была лучше, чем у лиц с низким общим холестерином [854]. В систематическом обзоре Petersen L.K. и соавторы проанализировали результаты 21 наблюдательного исследования и четырех рандомизированных клинических исследований. Авторы пришли к выводу, что наиболее высокий риск смерти связан с самым низким уровнем общего холестерина. В этой ситуации гиполипидемическая терапия не способствовала лучшей выживаемости при сердечно-сосудистых заболеваниях; не исключено и то, что она была пагубной для пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний [647].

Статины в старческом возрасте

В одном из ключевых исследований по проблеме дислипидемии (JUPITER) влияние розувастатина на смертность не достигало степени статистической значимости в подгруппе из 5695 участников в возрасте 70 лет и старше [292]. В метаанализе восьми рандомизированных клинических исследований с участием почти 25 тысяч пациентов старше 65 лет, не страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями, но принимавших статины или плацебо, гиполипидемическая терапия снижала риск инсульта либо инфаркта миокарда, но не уменьшала общую смертность или смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [720].

Влияние терапии статинами на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, обусловленных атеросклерозом, проанализировано в крупном исследовании с участием почти 47 тысяч человек старше 75 лет [669]. Оказалось, что применение статинов не сопровождалось снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у лиц старше 75 лет, не страдавших сахарным диабетом. Однако у больных сахарным диабетом 2 типа статины существенно уменьшали частоту возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, а также показатели смертности от всех причин. Этот положительный эффект существенно снижался в группе больных старше 85 лет и полностью исчезал у лиц 90-летнего возраста [669]. По-видимому, сам по себе возраст может быть основной причиной смерти у такого рода больных, а на смерть, ассоциированную со старостью, статины, как известно, не влияют. Кроме того, в этом исследовании у пациентов с сахарным диабетом старше 85 лет отмечен относительно низкий исходный уровень холестерина ЛНП (по сравнению с лицами более молодого возраста), что также может объяснять отсутствие эффекта статинов в этой группе.

В недавнем крупном метаанализе с участием более 60 тысяч пожилых больных, получавших статины в качестве первичной профилактики, гиполипидемическая терапия способствовала уменьшению риска развития ИБС, однако никак не влияла на смертность (как сердечно-сосудистую, так и от всех причин). Вместе с тем статины оказались высокоэффективными препаратами для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [653]. В итоге, в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению дислипидемии рутинное назначение статинов для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных атеросклерозом, не

рекомендовано у лиц старше 75 лет без клинически значимой сердечно-сосудистой патологии [527].

Липиды и другие патологические процессы

Для объяснения, почему низкие значения липидов сопряжены с повышенной смертностью, выдвигается обратная причинно-следственная взаимосвязь, согласно которой серьезные заболевания сопровождаются низким уровнем холестерина. Однако с этой гипотезой согласны далеко не все исследователи. Так, Ravnskov U. и соавторы считают это объяснение маловероятным, поскольку в большинство исследований не включали больных с тяжелыми, неизлечимыми патологическими процессами; в течение первых лет наблюдения за включенными в исследования пациентами смертность практически отсутствовала [77,522,614,673].

Согласно одной из гипотез, трактующих обратную связь между холестерином ЛНП и смертностью, низкий уровень данного холестерина повышает восприимчивость к смертельным заболеваниям. Эту гипотезу подтверждают результаты ряда экспериментов. В соответствии с полученными данными, холестерин ЛНП инактивирует широкий спектр микроорганизмов и их токсичных продуктов. В итоге заболевания, вызываемые или усугубляемые микроорганизмами, могут чаще возникать у лиц с низким уровнем холестерина [673,674].

В метаанализе 19 когортных исследований, включавших 68 тысяч смертельных исходов, уровень общего холестерина был обратно пропорционален смертности от респираторных и желудочно-кишечных заболеваний, преимущественно инфекционного генеза [673]. Маловероятно, что указанные заболевания способствовали понижению уровня общего холестерина, поскольку указанная выше обратно пропорциональная зависимость сохранялась и после исключения случаев смерти в течение первых 5 лет наблюдения. В исследовании Iribarren C. и соавторов более 100 тысяч здоровых людей находились под наблюдением в течение 15 лет; при последующем мониторинге тех, у кого исходный уровень холестерина был самым низким, госпитализировали значительно чаще из-за инфекционных заболеваний, возникавших позднее в течение 15-летнего периода наблюдения [361].

Можно полагать также, что обратная связь между холестерином (в том числе холестерином ЛНП) и смертностью объясняется тем, что высокий уровень холестерина способен защищать организм от онкологических заболеваний. В 9 когортных исследо-

ваниях с участием свыше 140 тысяч человек, наблюдавшихся на протяжении 10–30 лет, обнаружена обратная зависимость между онкологическими заболеваниями и уровнем общего холестерина, измеренного в начале исследования, даже после исключения смертельных случаев в течение первых 4 лет наблюдения [675]. Установлено также, что в группах лиц, страдавших онкологическими заболеваниями, число больных, получавших гиполипидемическую терапию, превышало аналогичный показатель в контрольных группах. С этими данными согласуется и тот факт, что смертность от онкологических заболеваний среди лиц с семейной гиперхолестеринемией значительно ниже [673,674].

Предложена еще одна концепция обратной взаимосвязи между уровнем холестерина ЛНП и смертностью лиц старческого возраста [553]. Не исключено, что снижение уровня холестерина ЛНП по мере старения обусловлено как возрастными нарушениями гомеостаза холестерина, так и теорией свободных радикалов. Нарушение гомеостаза холестерина в печени у лиц пожилого возраста характеризуется двумя различными метаболическими состояниями.

Первое из них встречается у пожилых людей с повышенным уровнем холестерина ЛНП в крови. В этом случае активные формы кислорода (образующиеся в избытке вследствие возрастного уменьшения антиоксидантных механизмов) индуцируют активацию HMG-CoA редуктазы (ключевого фермента в биосинтезе холестерина). Увеличение синтеза холестерина обуславливает соответствующее повышение уровня ХС ЛНП из-за подавления синтеза рецепторов ЛНП и ЛОНП [553]. При втором состоянии дисрегуляция активных форм кислорода активирует (как и при первом состоянии) HMG-CoA редуктазу. Однако из-за возрастного снижения активности холестерин-этерифицирующего фермента, ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, ограничивается конверсия избыточного свободного холестерина в эфиры холестерина и, соответственно, снижается ХС ЛНП [553].

Наиболее вероятна концепция, объясняющая снижение уровня общего холестерина и холестерина ЛНП наличием такого гериатрического синдрома, как старческая астения. Это состояние связывают обычно с уменьшением концентрации общего холестерина и холестерина ЛНП в крови, причем низкий уровень холестерина предшествует снижению функциональных способностей пожилых людей и развитию инвалидности [621,728,774]. По некоторым данным у лиц старше 80 лет наблюдается отрицательная корреляция между содержанием общего холестерина и холестерина ЛНП с одной стороны, и

концентрацией С-реактивного белка в сыворотке крови – с другой. В то же время можно зарегистрировать положительную корреляцию между уровнями холестерина и альбумина; такое соотношение свидетельствует, вероятно о том, что мальнутриция представляет собой детерминанту низкого содержания холестерина [340]. Распространенность старческой астении с возрастом увеличивается; поскольку это состояние сопровождается нередко снижением концентрации общего холестерина и более высоким риском смерти, не исключено, что высокий уровень общего холестерина у лиц преклонного возраста может выступать в качестве маркера долголетия [117,733,810].

Несмотря на ряд проведенных (в том числе, популяционных) исследований липидного профиля у лиц пожилого и старческого возраста, результаты их очень противоречивы. В настоящее время нет убедительных данных, ни доказывающих «холестериновый парадокс» в старческом возрасте, ни его опровергающих. Остается открытым и вопрос о необходимости первичного назначения статинов больным старческого возраста и долгожителям, особенно при наличии старческой астении и ожидаемой малой продолжительности жизни. Кроме того, до конца не ясна роль гиполипидемической терапии при ХСН, особенно у пациентов старческого возраста. Достаточно противоречивые данные мировой литературы об особенностях липидного профиля у лиц старческого возраста делают целесообразным проведение дальнейших исследований роли липидов при различной патологии у больных ИБС в старческом возрасте и долгожителей.

1.4 Лептин и его роль в норме и патологии в старческом возрасте

В старческом возрасте меняется, как известно, течение ряда патологических процессов. Так, для пожилых людей с избыточной массой тела показательны более высокая продолжительность жизни и более благоприятный прогноз, чем для лиц молодого и среднего возраста, страдающих ожирением («парадокс ожирения») [31,159,644,865,881,903].

По мере старения постепенно возрастает (отчасти за счет уменьшения мышечной массы) общее содержание жировой ткани в организме. В целом же при одной и той же массе тела у лиц пожилого возраста содержание жира выше, чем у молодых. Такое накопление жировой ткани сопровождается не только давно известными негативными влияниями, но и рядом так называемых защитных (протективных) воздействий.

Позитивный эффект жира и повышенного индекса массы тела включает в себя более значительный метаболический резерв, протективные влияния ряда цитокинов, синтезируемых жировой тканью, сниженную активность симпатической нервной системы и более низкие уровни циркулирующих натрийуретических пептидов [467,573].

Жировая ткань обладает способностью секретировать целый ряд различных биологически активных веществ – так называемых адипокинов. Такие адипокины, как лептин, адипонектин, ФНО- α и ИЛ-6, обладают различными паракринными и эндокринными влияниями; их дисрегуляция способствует развитию артериальной гипертензии, дислипидемии, инсулинорезистентности [213].

Один из ключевых адипокинов, секретируемых жировой тканью, лептин первоначально обнаружили у мышей, используемых в качестве модели ожирения. В результате мутации у экспериментальных животных возникал полный дефицит лептина с гиперфагией, выраженным ожирением, диабетом, нейроэндокринными нарушениями и бесплодием [207,408]. Лептин секретируется преимущественно белой жировой тканью и его содержание положительно коррелирует с количеством жира в организме. Как и многие гормоны, лептин секретируется пульсирующим образом и отличается значительными суточными колебаниями с более высоким уровнем в вечерние и ранние утренние часы. Содержание циркулирующего лептина отражает, в первую очередь, количество энергии, накопленной в жире, а вторично – изменения в потреблении калорий [207,408].

Секрецию лептина стимулируют избыточные энергетические запасы, сохраненные в виде жира (ожирение), переизбыток глюкозы, инсулин, глюкокортикоиды, эстрогены, провоспалительные цитокины (в том числе ФНО- α и ИЛ-6 – их «непосредственное» влияние). К факторам, ингибирующим секрецию лептина, относят похудание (вплоть до кахексии), голодание, катехоламины и другие адреностимуляторы, гормоны щитовидной железы, агонисты рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR- γ), провоспалительные цитокины (включая ФНО- α – «продолженное» влияние) [103,207,408,594].

Лептин опосредует свои эффекты, связываясь со специфическими рецепторами лептина, находящимися в головном мозге и в некоторых периферических тканях. Существует несколько изоформ рецепторов лептина. Полагают, что короткая изоформа рецептора лептина играет важную роль в транспортировке лептина через

гематоэнцефалический барьер, а длинная изоформа обеспечивает передачу сигнала и присутствует, главным образом, в гипоталамусе – важной области регуляции энергетического гомеостаза и нейроэндокринных функций [207,408].

Эффекты лептина

У подавляющего большинства больных с ожирением находят высокий, а не низкий, уровень циркулирующего лептина; такие лица устойчивы к эффектам лептина по снижению веса. Гомозиготные мутации гена лептина, приводящие к полному дефициту этого адипокина, у лиц с ожирением встречаются крайне редко. Предполагаемые гипоталамические механизмы, лежащие в основе резистентности к лептину, включают в себя: дефекты рецепторного аппарата, индукцию ингибиторов передачи сигналов лептина и изменения в транспорте лептина через гематоэнцефалический барьер [207,408,587,593,594]. Наиболее важные функции лептина включают в себя регуляцию энергетического гомеостаза, нейроэндокринных функций и обмена веществ, однако данный адипокин обладает и множеством других эффектов (Таблица 1.2) [207].

Таблица 1.2.

Основные эффекты лептина в отношении внутренних органов и систем [207]

Иммунная система	Хемоаттрактант для макрофагов Индукция продукции провоспалительных медиаторов макрофагами и Т-лимфоцитами Пролиферация и дифференцировка клеток-предшественников
Сердечно-сосудистая система	Агрегация тромбоцитов Ангиогенез Заживление ран Повышение уровня артериального давления Ускорение частоты сердечных сокращений
Скелетные мышцы	Триггер β -окисления Ослабление инсулин-опосредованных липогенных эффектов
Печень	Ингибирование связывания инсулина Ингибирование активированной глюкозой продукции цАМФ Повышение чувствительности к воспалительным изменениям в печени Профибротический эффект
Белая жировая ткань	Ингибирование связывания инсулина Ингибирование инсулин-опосредованных влияний на транспорт глюкозы, липогенез Стимулирование липолиза Стимулирование синтеза провоспалительных цитокинов
Бурая жировая ткань	Увеличение инсулин-стимулированной утилизации глюкозы
Репродуктивная сфера	Ингибирование инсулин-индуцированной продукции эстрадиола Влияние на рост и созревание фолликулов
Головной мозг	Нейроэндокринные/нейропротективные эффекты Снижение потребления пищи

	Повышение расхода энергии Стимуляция липолиза
--	--

Уровень циркулирующего лептина (как индикатор энергетических запасов) регулирует потребление пищи и расход энергии. Воздействуя на головной мозг, лептин оказывает непосредственное влияние на регуляцию аппетита. Связываясь с рецепторами в гипоталамусе, лептин активирует сложную цепь, состоящую из анорексигенных (снижающих аппетит) и орексигенных (стимулирующих аппетит) нейропептидов для контроля потребления пищи. Лептин взаимодействует также с мезолимбической дофаминовой системой, участвующей в мотивации и поощрении питания [207,408,594,690]. Лептин обладает комплексной катаболической активностью, вызывая анорексию и увеличивая скорость метаболизма. Этот адипокин оказывает катаболическое действие, изменяя, главным образом, экспрессию нейропептидов в дугообразном ядре гипоталамуса [91]. Наряду с этим лептин воздействует на разные участки блуждающего нерва, передавая информацию в ствол мозга и в ядро одиночного тракта [67].

Лептин сигнализирует о снижении потребления пищи и увеличивает расход энергии. В ответ на голодание уровень лептина падает непропорционально любым изменениям жировой массы, вызывая нейроэндокринный ответ на острую энергетическую недостаточность. Такой ответ включает в себя снижение уровня половых стероидов и гормонов щитовидной железы, повышение уровня гормона роста и снижение инсулиноподобного фактора роста-1 [150-152,207,408,541]. Лептин снижает инсулинорезистентность, уменьшая массу тела и жировую массу, а также активируя чувствительные к инсулину ткани, включая жировую ткань и ткань печени [67,138,429,581]. Вместе с тем лептин активирует общие для лептина и инсулина сигнальные пути, что дает основания предполагать общий патогенез резистентности к лептину и инсулину при ожирении [207,408,429].

Лептин вырабатывается преимущественно (но не исключительно) подкожной жировой тканью и, в меньшей степени, висцеральным жиром вместе с другими адипокинами [138]. Синтез лептина стимулируют инсулин, глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы и эстрогены, а ингибируют андрогены. При низких уровнях лептина возникает повышенная чувствительность к нему, наряду со снижением липолиза и усиленным окислением жирных кислот; уровни триглицеридов в крови при этом уменьшаются [138]. На периферии лептин может влиять на распределение жира в

организме, а также на функции жировой ткани. Все эти эффекты обычно меняются в процессе старения [67,138].

Лептин в старческом возрасте

Чувствительность к лептину снижается (с одновременной гиперлептинемией) в процессе прибавки массы тела с возрастом, а также при ожирении любого происхождения в любом возрасте [592]. Сочетание старения и ожирения (иными словами, связанное с возрастом ожирение) отличается тенденцией к прогрессирующему увеличению массы тела уже в более раннем возрасте. Такое повышение массы тела сопровождается прогрессирующей периферической и центральной резистентностью к лептину. Однако, у лиц очень преклонного возраста отмечается тенденция к потере массы тела (например, в связи с анорексией и саркопенией), что никак не связано с резистентностью к лептину [67].

Для массы тела и композиционного состава тела человека характерны, как известно, изменения с возрастом: увеличение массы тела или ожирение в среднем возрасте, за которыми следует потеря массы тела и саркопение в более позднем возрасте. Возрастные сдвиги уровня и активности лептина вносят, вероятно, свой вклад в такие изменения. Не исключено, что из-за связанного с возрастом ожирения резистентность к лептину связана нередко с увеличением жировой ткани и постоянно высоким уровнем лептина. Содержание лептина в крови обычно не изменяется или немного снижается с возрастом, но при повышенном индексе массы тела уровень лептина остается увеличенным в любом возрасте [363]. У лиц пожилого возраста с нормальной массой тела уровни лептина в крови ниже, чем у людей среднего возраста, страдающих ожирением; они еще больше уменьшаются (вместе с массой тела) у долгожителей [71]. Этот феномен может объясняться как гиперпродукцией лептина из-за высокого содержания жировой ткани, так и компенсаторной его гиперпродукцией вследствие одновременной резистентности к нему. При низком индексе массы тела уровни лептина не зависят от возраста [67].

По мере увеличения содержания жировой ткани в организме (при ожирении или в процессе старения) меняется и ее распределение с повышением уровня висцерального жира. Лептин высвобождается из висцерального жира и его уровень дополнительно повышается. В качестве провоспалительного адипокина лептин, наряду с другими медиаторами (ФНО- α и ИЛ-6), меняет нормальную дифференцировку преадипоцитов,

снижает чувствительность адипоцитов к инсулину, уменьшает их размер, усиливает липолиз [138]. В этих условиях возникает инсулинорезистентность и связанное с ней подавление поглощения глюкозы и снижение бета-окисления. Такие изменения приводят к продолжающемуся перераспределению и патологическому отложению жира в различных тканях и органах (липотоксичности) [67]. Высокие уровни триглицеридов в крови ингибируют транспорт лептина через гематоэнцефалический барьер [70]. В качестве одного из возможных последствий данного феномена возникает центральный дефицит лептина, что вызывает снижение симпатической активации, подавление термогенеза бурого жира и низкую общую метаболическую способность; таким образом не избыток, а дефектная функция центрального лептина обуславливает патологические последствия [67].

Лептин и иммунная система

В эксперименте показано, что лептин усиливает фагоцитарную активность макрофагов; способствует выработке провоспалительных цитокинов (в частности, ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-12) и стимулирует хемотаксис полиморфно-ядерных клеток. Лептин содействует выживанию лимфоцитов *in vitro*, подавляя апоптоз. В целом же лептин способствует дифференцировке Th1-лимфоцитов и продукции цитокинов [116,138,207,549]. При врожденном дефиците лептина отмечается более высокая частота инфицирования, чем у населения в целом, из-за сниженной пролиферации и функции CD4+ Т-лимфоцитов. Эти нарушения снимаются при введении экзогенного лептина [246].

Лептин и сердечно-сосудистая патология

Повышение уровня циркулирующего лептина при ожирении коррелирует с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, в частности, с артериальной гипертензией, инфарктом миокарда и инсультом. Лептин усиливает и ускоряет атеросклероз посредством различных механизмов, включая агрегацию тромбоцитов, рекрутирование моноцитов интимы, трансформацию макрофагов в пенистые клетки, пролиферацию клеток гладких мышц сосудов и дальнейшую секрецию проатерогенных цитокинов [148].

Лептин способен также стимулировать агрегацию тромбоцитов и развитие артериальных тромбозов, однако только высокая концентрация этого адипокина оказывает протромботическое действие [99]. Вместе с тем лептин участвует в

ангиогенезе, модулирует воспалительные и иммунологические реакции, нарушает растяжимость стенки артерий и индуцирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов. Как известно, все эти патологические процессы участвуют в развитии и прогрессировании атеросклероза [148,344,381,754,893].

Несмотря на большой интерес к лептину и его роли при различных патологических процессах в последние годы, клинических исследований по изучению этого адипокина у лиц старческого возраста и долгожителей очень мало. Подавляющее большинство научных работ проведено с участием лиц среднего и пожилого возраста и посвящено анализу эффектов лептина при ожирении, сахарном диабете и других метаболических нарушениях. Непосредственное значение данного адипокина в развитии и прогрессировании ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний остается не до конца ясным. В доступной нам литературе не встретилось результатов исследований содержания лептина и его роли при различной патологии у больных ИБС старческого возраста и долгожителей, а также о влиянии процессов иммунного старения на этот адипокин. Единичные работы по изучению адипокинов у долгожителей свидетельствуют об «адипокиновом парадоксе» в этом возрасте, но относительно адипонектина, убедительных данных по лептину пока нет [54]. Немногочисленность и противоречивость данных в отношении эффектов лептина у больных ИБС, особенно в старческом возрасте и у долгожителей, делают целесообразным его изучение у такого рода пациентов.

1.5 Особенности сахарного диабета в пожилом и старческом возрасте

Хроническое метаболическое заболевание сахарный диабет характеризуется гипергликемией и повышенным уровнем гликированного гемоглобина. Патологические изменения углеводного обмена развиваются вследствие дефекта секреции инсулина поджелудочной железой либо нарушенного воздействия инсулина на периферические ткани (инсулинорезистентности) или под влиянием обоих процессов [170]. Хроническая гипергликемия приводит к повреждению и недостаточности различных систем и органов (в первую очередь сердца, сосудов, глаз, почек и периферических нервов) с формированием микро- и макроангиопатии [172,191,210].

В XXI столетии заболеваемость сахарным диабетом приобретает характер всемирной эпидемии с возрастающей социальной и экономической нагрузкой на общество [385,461]. По данным Международной диабетической федерации, в 2019 году

сахарным диабетом страдали 463 млн взрослых жителей планеты. Согласно прогнозам, к 2045 году сахарный диабет в мире будет диагностирован у 700 млн взрослых [359].

Распространенность сахарного диабета у лиц пожилого возраста существенно выше, чем у молодых [756]. В среднем около 20% пожилых людей больны сахарным диабетом и примерно столько же – не диагностированным диабетом. Данные по распространенности диабета у пожилых варьируют от 18 до 33%; такой разброс может отражать возрастные различия, различия в образе жизни и генетические особенности изучаемых популяций. Число больных сахарным диабетом среди жителей США старше 65 лет составляет 10,9 миллионов человек [141]. Предполагают, что к 2050 году этот показатель может вырасти до 26,7 миллионов человек [141]. По данным тех же авторов, примерно у 8 из 10 пожилых американцев развиваются те или иные формы дисгликемии (нарушений углеводного обмена) при выполнении различных тестов [141]. В то же время почти у 30% пожилых людей отмечается нарушение толерантности к глюкозе, что предрасполагает, в свою очередь, к возникновению сахарного диабета. Таким образом, сахарный диабет можно рассматривать как одну из наиболее значимых проблем современной медицины [141,172,756].

Возникновение сахарного диабета 2 типа у пожилых людей обусловлено несколькими механизмами. Среди них можно выделить генетическую предрасположенность, увеличение продолжительности жизни (с уменьшением секреции инсулина), а также изменение некоторых факторов окружающей среды, вследствие чего развивается ожирение. В основе сахарного диабета у пожилых людей лежит, в первую очередь, инсулинорезистентность. Определенное значение имеет и снижение секреции инсулина по мере старения. Свою патогенную роль играет и саркопеническое ожирение у многих пожилых людей, что усугубляет инсулинорезистентность. Большое значение имеет снижение физической активности и нарушения питания, характерные для современного образа жизни [172].

По современным представлениям, в развитии сахарного диабета у пожилых людей участвуют и другие факторы, особенно аргинин-вазопрессин и его с-терминальный фрагмент под названием копептин, снижающий чувствительность периферических тканей к инсулину [872]. Аргинин-вазопрессин влияет также на гликогенолиз в печени и секрецию глюкагона [235]. К дополнительным факторам возникновения сахарного диабета у пожилых людей относят дефицит витамина D как связующее звено между

инсулинорезистентностью, остеопорозом, ожирением, сахарным диабетом и когнитивными нарушениями (прежде всего, болезнью Альцгеймера) [7,407,493,778]. Существуют экспериментальные подтверждения того, что витамин D ингибирует накопление жира, предохраняет клетки поджелудочной железы, стимулирует синтез инсулина, уменьшает инсулинорезистентность и чувство голода [7,172]. Однако научных доказательств в поддержку использования витамина D для профилактики или лечения сахарного диабета и ожирения пока еще недостаточно [172]. Определенную роль в возникновении сахарного диабета у пожилых людей и неудовлетворительном гликемическом контроле может играть и дефицит магния и калия. Так, гипомагниемия сопряжена с плохим гликемическим контролем и повышенным риском ретинопатии, нефропатии и диабетических язв нижних конечностей [208].

Диагноз сахарного диабета у пожилых людей (так же, как и у более молодых) устанавливают при уровне гликемии натощак больше или равно 7 ммоль/л или $\geq 11,1$ ммоль/л после перорального глюкозотолерантного теста. Больные с уровнем постпрандиальной гликемии между 7,7 и 11,1 ммоль/л страдают от нарушенной толерантности к глюкозе [74,172,190,210,413,730]. Для ранней диагностики сахарного диабета у лиц пожилого и старческого возраста целесообразно регулярное определение постпрандиальной гликемии или гликемии после нагрузки с глюкозой (особенно у лиц с ожирением и другими факторами риска сахарного диабета). Гликированный гемоглобин у пожилых людей не всегда позволяет точно диагностировать и контролировать течение сахарного диабета, так как по мере старения нередко возникают ситуации, уменьшающие продолжительность жизни эритроцитов. К ним относятся анемии разного генеза, трансфузии компонентов крови, а также хронические заболевания печени [23,74,172,413,559,576,730].

Проявления сахарного диабета у пожилых людей порой отличаются от симптомов заболевания в более молодом возрасте. Так как ренальный порог экскреции глюкозы с возрастом повышается, а механизмы жажды изменяются, типичные признаки сахарного диабета (например, полиурия и полидипсия) у лиц пожилого возраста могут отсутствовать, а наиболее частыми симптомами болезни становятся ее осложнения – нефропатия или нейропатия, сердечно-сосудистые расстройства, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей или изменения кожи. Первыми симптомами сахарного диабета могут оказаться утомляемость и снижение объема функциональной активности,

артериальная гипотензия и когнитивные нарушения, депрессивные расстройства и недержание мочи, но эти проявления расценивают обычно как результат старения. Признаки прогрессирующего обезвоживания (сухость во рту, ощущение сухости в глазах и сухость кожи) должны, казалось бы, привлекать к себе внимание врачей, однако у пожилых людей с сахарным диабетом диагностируют в ряде случаев уже позднюю стадию обезвоживания со спутанностью сознания, возбуждением, признаками делирия или гиперосмолярной комой [172].

Сахарному диабету у пожилых людей часто сопутствуют артериальная гипертензия, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные нарушения, патология щитовидной железы (в первую очередь, субклинический гипотиреоз), саркопения и склонность к падениям. Указанные нарушения приводят нередко к полипрагмазии. Течение сахарного диабета усугубляет нередкий для этих больных дефицит витамина D, что способствует возникновению и прогрессированию инсулинорезистентности [172].

Риск развития макро- и микроангиопатий у пожилых людей, страдающих сахарным диабетом, такой же, по сути, как и в более молодом возрасте. Однако у лиц пожилого возраста, заболевших сахарным диабетом, гораздо выше абсолютный риск сердечно-сосудистой патологии, чем у людей того же возраста без сахарного диабета. У пожилых больных сахарным диабетом чаще всего возникают кардиоваскулярные заболевания вследствие более быстрого прогрессирования атеросклероза [40]. Нередко встречаются у пожилых людей, страдающих сахарным диабетом, и такие гериатрические синдромы, как когнитивные нарушения, депрессия и болезнь Альцгеймера [172]. Связующим звеном между сахарным диабетом и когнитивными нарушениями у пожилых людей становится, по-видимому, инсулинорезистентность и дефицит некоторых витаминов. Препараты витамина D и четкий гликемический контроль у больных сахарным диабетом улучшают умственную деятельность. Следует отметить, что у пожилых больных сахарным диабетом чаще встречаются зрительные расстройства, что может быть связано с дегенеративной макулопатией, гипертонической ретинопатией, катарактой и глаукомой [172,788]. У таких больных возможно также более частое недержание мочи (по сравнению с пациентами без диабета) вследствие нейропатии или приема некоторых лекарственных препаратов (в частности, диуретиков) [69]. В целом, у пожилых больных сахарным диабетом чаще возникают эпизоды гипогликемии и затруднен контроль

гликемии [172].

Международная ассоциация по сахарному диабету (IDA) подразделяет пожилых людей на 3 группы:

1. В *первую* группу включают функционально независимых людей, у которых сахарный диабет становится единственным заболеванием или сочетается с другими, не угрожающими жизни патологическими процессами.

2. Во *вторую* группу входят функционально зависимые пациенты. Среди них выделяют подгруппу больных с признаками старческой астении (повышенной утомляемостью, потерей массы тела, выраженным снижением мышечной силы и функциональных способностей, что способствует увеличению риска падений и госпитализаций) и подгруппу лиц с выраженными когнитивными нарушениями и неспособностью к самообслуживанию. Пациенты второй подгруппы не способны к адекватному гликемическому контролю, риск гипергликемии или гипогликемии у них достаточно высок.

3. *Третью* группу составляют пациенты в конце жизни с короткой ожидаемой ее продолжительностью [194].

Лечение сахарного диабета у пожилых людей осуществляют по принципу: «*start low and go slow*»; иначе говоря, терапию начинают с низких доз с последующим тщательным их титрованием каждые 3 месяца. Целевые значения гликированного гемоглобина у пожилых людей зависят от функциональных и когнитивных особенностей каждого пациента. Для функционально независимых людей целевые значения гликированного гемоглобина должны находиться в пределах 7%-7,5%. Для иных категорий пожилых больных гликемический контроль должен быть менее жестким и достаточно индивидуализированным, чтобы избежать опасных осложнений гипогликемии. У функционально зависимых лиц уровень гликированного гемоглобина должен быть в диапазоне от 7% до 8%, тогда как у лиц со старческой астенией и деменцией – до 8,5%. В терминальной стадии желательно достижение индивидуального уровня гликированного гемоглобина, позволяющего избегать угрозы симптоматической гипергликемии [194,559].

Модификация образа жизни с адекватной физической активностью, снижением массы тела при ожирении и ограничением потребления жиров и углеводов столь же важна для пожилых больных, как и для лиц более молодого возраста [559]. Целенаправленное

снижение массы тела не должно превышать 5% от исходного уровня, поскольку более значительная потеря массы тела у пожилых людей сопровождается ростом заболеваемости и смертности вследствие недостаточности питания. Соблюдение строгой диеты в пожилом возрасте при сахарном диабете далеко не всегда возможно, а подчас не только не нужно, но и затруднительно по финансовым соображениям, из-за нередкой социальной изоляции и неспособности самих больных приготовить разнообразные диетические блюда. Необходимо учитывать и возможные изменения вкусовых ощущений, и определенные проблемы с зубами [172].

Медикаментозная терапия сахарного диабета у лиц пожилого и старческого возраста представлена в Таблице 1.3.

Таблица 1.3

Пероральные сахароснижающие препараты, используемые для лечения сахарного диабета у лиц пожилого и старческого возраста
(по F.Chently, 2015, с изменениями) [172]

Препарат	Положительные эффекты	Ограничения к применению	Противопоказания
<i>Метформин</i>	эффективное уменьшение инсулинорезистентности, низкая цена, замедление старения (геропротектор?)	желудочно-кишечные расстройства, клиренс креатинина <30мл/мин, использование рентген контрастных веществ	лактат ацидоз, сердечная недостаточность, почечная недостаточность, инфаркт миокарда, острая недостаточность мозгового кровообращения
<i>Препараты сульфонилмочевины</i>	эффективность, низкая цена, низкий риск гипогликемии	гипогликемия, увеличение массы тела, избегать при алкоголизме, когнитивных нарушениях, диарее	гиперчувствительность, острый коронарный синдром
<i>Тиазолидиндионы</i>	низкий риск гипогликемии, снижение риска развития диабета при нарушенной толерантности к глюкозе	задержка жидкости (отеки), увеличение риска переломов, высокая цена	застойная сердечная недостаточность
<i>Ингибиторы альфа-глюкозидазы</i>	эффективны при постпрандиальной гипергликемии	диарея, вздутие живота, отсутствие долгосрочных исследований у пожилых	
<i>Ингибиторы дипептидил-пептидазы-4</i>	низкий риск гипогликемии, отсутствие влияния на массу тела	высокая стоимость, отсутствие долгосрочных исследований у пожилых	
<i>Агонисты рецепторов глюкагон-подобного пептида-1</i>	низкий риск гипогликемии, снижение массы тела, нейропротективное действие	высокая стоимость, титрование дозы	
<i>Ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2 типа</i>	низкий риск гипогликемии, положительное влияние при сердечно-сосудистых заболеваниях	риск мочеполовых инфекций, гиповолемия, риск ухудшения почечной недостаточности	Противопоказаны у функционально зависимых лиц и в терминальной стадии болезни

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что у лиц старческого возраста сахарный диабет имеет свои особенности и зачастую является малосимптомным. Вместе с тем старение ассоциируется с высокой частотой коморбидных заболеваний и риском старческой астении, способных повлиять на ухудшение течения сахарного диабета. Однако опубликованные в медицинской литературе данные имеют противоречивый характер, как относительно распространенности сахарного диабета у лиц старческого возраста и долгожителей, так и о степени его тяжести. Единичные исследования у долгожителей говорят об очень незначительной частоте патологии углеводного обмена и о легком ее течении, однако эти работы проведены на других популяциях (афро-американцы и итальянцы) [209,585]. Результаты комплексного изучения сахарного диабета и его влияния на различные патологические процессы у больных ИБС в старческом возрасте и долгожителей недостаточно, а оценка роли субклинического воспаления у такого ряда пациентов практически не проводилась. Все вышесказанное свидетельствует о целесообразности продолжения исследований по изучению особенностей углеводного обмена у больных ИБС старческого возраста и долгожителей.

1.6 Саркопения и композиционный состав тела в старческом возрасте

Процессы старения неизбежно сочетаются с многообразными изменениями состава тела. Эту возрастную эволюцию можно описать тремя основными процессами: уменьшение роста и минеральной плотности костной ткани (остеопения и остеопороз); прогрессирующее снижение мышечной массы; нарастание жировой ткани (саркопения и саркопеническое ожирение) с ее перераспределением в сторону центрального и висцерального накопления жира. По мере старения компоненты тощей ткани (в частности, скелетные мышцы и масса внутренних органов) сокращаются, тогда как содержание жировой ткани увеличивается. Такие сдвиги не сопровождаются зачастую соответствующими изменениями массы и индекса массы тела [83,192,367,709].

Под саркопенией (*греч sarx* – плоть, тело и *греч penia* – утрата) понимают обычно снижение мышечной массы и силы мышц у лиц пожилого и старческого возраста. Первоначально под этим термином, предложенным Rosenberg (1989), подразумевали прогрессирующую по мере старения потерю массы скелетных мышц. Позднее в данное понятие стали включать также снижение мышечной силы и функции мышц [86,2011,259]. Согласно определению Европейской рабочей группы (2010) по изучению саркопении у

пожилых (EWGSOP), этот процесс представляет собой прогрессирующую и генерализованную потерю массы скелетных мышц, а также их силы или функции, что приводит к инвалидности, ухудшению качества жизни и летальному исходу [201]. В новых рекомендациях EWGSOP по саркопении (2018) на первый план выступает не столько мышечная масса, сколько мышечная сила, поскольку она точнее позволяет предсказать развитие неблагоприятного исхода [203,482,726,727]. Поскольку мышечную силу в настоящее время рассматривают в качестве наиболее надежной оценки мышечной функции, EWGSOP2 использует низкую мышечную силу как основной параметр саркопении [203]. В соответствии с указанными рекомендациями диагноз саркопении вероятен при наличии низкой мышечной силы. Диагноз саркопении подтверждают на основании сниженного количества или ухудшения качества скелетной мускулатуры. При наличии трех критериев – низкой мышечной силы, сокращения количества или изменения качества мышц, а также низкой физической активности – саркопению считают тяжелой [203].

Саркопения представляет собой один из важнейших гериатрических синдромов и важный фактор наступления летальных исходов у больных пожилого и старческого возраста. Снижение мышечной массы и мышечной силы как закономерный биологический феномен, связанный со старением, создает немалые трудности не только для самих пожилых людей, но и для общества в целом [81,102,201,858].

Это патологическое состояние повышает риск падений и переломов; ухудшает способность заниматься повседневной деятельностью; оно сопряжено с сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями, а также когнитивными нарушениями; приводит к нарушению подвижности и снижению качества жизни; создает условия для потери независимости и обуславливает необходимость в длительном уходе [65,102,154,536,565,726]. В конечном счете саркопения увеличивает частоту госпитализаций и стоимость стационарного лечения [51,766]. По данным американских исследователей, саркопения обходится государству более чем в 40 миллиардов долларов в год [293].

В зависимости от возраста, пола, сопутствующей патологии и исследуемой популяции саркопения встречается в среднем у 7-52 % лиц старше 60 лет [85,202]. По данным других авторов распространенность саркопении увеличивается с 13–24% среди лиц моложе 70 лет до более чем 50% среди людей старше 80 лет [583,699]. Пик мышечной

массы приходится на третье-четвертое десятилетие жизни, после чего она постепенно снижается и к восьмому десятилетию жизни достигает 30–50 % от исходных значений [409,858]. Посредством компьютерной томографии у пожилых мужчин обнаружено постепенное, на протяжении 12 лет, уменьшение площади поперечного сечения скелетных мышц на 14,7% [274].

Потеря мышечной массы, составляющей более половины всей массы тела, вызывает тяжелые и необратимые последствия, существенно ухудшающие прогноз пожилых людей. Именно саркопения определяет зачастую снижение функциональных способностей с развитием инвалидности у пожилых людей, представляя собой краеугольный камень в развитии феномена так называемой старческой астении (frailty). Вместе с тем саркопения сопряжена нередко с различными патологическими состояниями от повышенной инсулинорезистентности до депрессии [203,583,858].

Физиологические и патологические изменения скелетной мускулатуры по мере старения характеризуются снижением объема и числа мышечных волокон, а также инфильтрацией скелетных мышц фиброзной и жировой тканью [409]. Хотя возрастные изменения мышечных волокон составляют, безусловно, основу саркопении, в ее развитии и прогрессировании важную роль играют также ожирение и жировая инфильтрация скелетной мускулатуры. Этот феномен определяют термином «саркопеническое ожирение» [384,542,657,858]. Саркопению объясняют уменьшением как количества, так и размера мышечных волокон [409]. Волокна II типа («быстрые») более подвержены возрастной атрофии, чем волокна I типа («медленные») [409]. Степень саркопении различается также в зависимости от определенных мышц; так, в мышцах бедра и голени наблюдается значительное снижение мышечной массы по мере старения [809].

Саркопению вызывают не только различные заболевания, воспалительные состояния, патологические изменения митохондрий, снижение числа нейромышечных соединений и гормональные нарушения, но и экзогенные факторы (Рисунок 1.1) [19,409,583].

Двигательная активность человека с возрастом снижается, в частности, из-за большого числа хронических заболеваний, сопровождающихся астенией или различными болевыми синдромами. В развитии саркопении участвуют, кроме того, неадекватное потребление белковой и высококалорийной пищи, низкий уровень витамина D и другие

факторы. Накладываясь на неизбежные возрастные изменения мышечной ткани, эти факторы усугубляют потерю мышечной массы и мышечной силы [409,583,723].



Рисунок 1.1 Причины саркопии (по J.E. Morley, с изменениями) [583]

Особое место в уменьшении мышечной массы у пожилых людей занимают нарушения иннервации миофибрил на любом уровне – от центральной нервной системы до мышечных клеток непосредственно в самой мышечной ткани. При таких патологических изменениях часть мотонейронов погибает, а функции оставшихся – снижаются, происходит демиелинизация аксонов с исчезновением терминалей. Накопление активных форм кислорода в пожилом возрасте может провоцировать окислительный стресс, повреждающий биомолекулы и способствующий снижению мышечной массы и мышечной силы. Необратимое окисление макромолекул (в том числе белков и липидов) сопровождается накоплением пигмента липофусцина, или так называемого пигмента старения [409,583,723,858].

Существенную роль в развитии и прогрессировании саркопии играет и уменьшение уровня гормонов, участвующих в метаболизме мышечной ткани, в частности, инсулиноподобного фактора роста-1, дегидроэпиандростерон-сульфата, тестостерона и эстрогенов [409,583,723,858]. Активация провоспалительных механизмов вследствие различных хронических заболеваний и возрастных изменений в иммунной системе также способствует прогрессированию саркопии [374,409,858]. Между повышением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α и других) и

снижением мышечной силы и функциональных способностей организма существует отчетливая взаимосвязь. Многие хронические заболевания или синдромы (в частности, хроническую сердечную и почечную недостаточность) рассматривают как наиболее распространенные триггеры активации различных провоспалительных медиаторов. О взаимосвязи воспаления и саркопении свидетельствуют также мышечная атрофия, дегенерация мышечных волокон и даже кахексия при таких хронических воспалительных процессах, как ревматоидный артрит. Не вызывает сомнения и другой возможный фактор развития саркопении: утрата с возрастом способности к регенерации и замещению скелетных мышц. Стволовые мышечные клетки – ключевой фактор регенерации мышц – с возрастом изменяются, а скорость их миграции значительно замедляется [195,858].

Таким образом, саркопению можно считать отчасти результатом уменьшения анаболических стимулов (половых стероидов, гормонов роста, физической активности, пищевых белков, действия инсулина) при увеличении катаболических стимулов (субклинического воспаления, синтеза катаболических цитокинов, в частности, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1) [409]. Определенное значение в развитии саркопении имеют, кроме того, патология митохондрий и возрастные изменения в системе ангиотензина [129,378,858]. Апоптоз или программируемая гибель клеток также способен участвовать в развитии саркопении; ускорение этого процесса может быть связано с более выраженным снижением мышечной массы и более медленной скоростью ходьбы у пожилых людей [57].

В клинической практике подразделяют саркопению на первичную (связанную только с возрастом) и вторичную при наличии каких-либо патологических состояний, способных повлиять на состояние мышечной ткани (например, при системных воспалительных заболеваниях) [201,203]. К развитию саркопении приводит недостаточная физическая активность вследствие сидячего образа жизни или заболеваний, ограничивающих подвижность человека [564]. Саркопения может развиваться и в результате неадекватного потребления энергии или белка, в частности, при анорексии, нарушении всасывания, ограничении доступа к здоровой пище [203,591].

В соответствии с классификацией EWGSOP выделяют следующие виды саркопении:

1. саркопению, вызванную низкой физической активностью;
2. саркопению, вызванную каким-либо заболеванием;

3.саркопению, обусловленную недостаточным поступлением в организм белковых продуктов в результате заболеваний желудочно-кишечного тракта или применения препаратов с анорексигенным действием [201].

Саркопения у лиц пожилого и старческого возрастов обусловлена, очевидно, многими факторами – от возрастных изменений мышечной ткани до гиподинамии, нарушений питания, различных хронических заболеваний. Практически невозможно поэтому точно определить в каждом конкретном случае первичный или вторичный характер саркопии [201]. В рекомендациях EWGSOP2 выделены еще два варианта саркопии – острая и хроническая. Саркопию продолжительностью менее 6 месяцев (при острых заболеваниях либо травмах) считают острой, а при хронических и прогрессирующих патологических состояниях – хронической [203].

Для распознавания данной патологии применяют диагностический подход, предложенный Европейской рабочей группой по изучению саркопии у пожилых людей; причем желательно использовать алгоритм «F-A-C-S», который означает «Найти (Find) – Оценить (Assess) – Подтвердить (Confirm) – Серьезность (Severity)» [203]. В этих рекомендациях предложено использовать опросник «SARC-F», чтобы найти лиц с вероятной саркопией. Мышечную силу оценивают посредством теста для определения силы сжатия кисти или теста вставания со стула. Снижение количества мышечных волокон или их качества в обычной клинической практике целесообразно определять с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии или биоимпедансного анализа. Для оценки тяжести саркопии рекомендуют анализ физической активности (тест «Встань и иди», ходьба на 400 м и батарея тестов SPPB) [203].

Использование компьютерной и магнитно-резонансной томографии для оценки состояния мышечной ткани не получило широкого распространения. Их применение ограничивают высокая стоимость исследования, отсутствие соответствующих программ для анализа и неподготовленность соответствующих специалистов [86,203]. Для исследования мышечной ткани применяют чаще всего двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, позволяющую достоверно определить не только состояние минеральной плотности костной ткани (что широко используют в РФ), но и содержание жировой и тощей (включающей в себя и мышечную) ткани в организме. Для данного анализа применяют специальную программу «Состав тела» (Body composition). Точность оценки состояния мышечной ткани с помощью этой методики меняется в

зависимости от возраста пациента и различных патологических состояний. В отличие от компьютерной или магнитно-резонансной томографии, с помощью этого метода нельзя визуализировать внутримышечные отложения жировой ткани, которые также могут влиять на нормальное функционирование мышц. Однако, несмотря на некоторые ограничения, двухэнергетическая абсорбциометрия остается основной методикой, позволяющей в рутинной практике достаточно точно оценить состав тела и мышечную массу [127,203].

При невозможности проведения двухэнергетической абсорбциометрии можно использовать биоимпедансный анализ или антропометрические методики [203,298]. В клинической практике для диагностики саркопении опираются чаще всего на антропометрические методики с определением окружности голени, окружности средней трети плеча и толщины складки, индекса массы тела [5,20,86]. Однако у пожилых людей антропометрические методики создают условия для неправильной интерпретации результатов [198]. Потеря эластичности кожи и перераспределение жировой ткани с возрастом (в том числе в рамках саркопенического ожирения) приводят к неправильной трактовке данных, полученных при измерении окружностей конечностей или толщины складки у людей старческого возраста [86]. Тем не менее антропометрические методики представляют собой самые простые, недорогие, неинвазивные способы оценки размеров, пропорций и состава тела человека; не требуя дополнительного оборудования, эти методики могут применяться в качестве скрининговых инструментов диагностики саркопении [5,86,636].

Биоимпедансный анализ рассматривают как недорогую и не требующую специально обученного персонала методику оценки объема жировой и тощей ткани в организме, основанную на разнице в электрическом сопротивлении различных сред. Этот анализ может легко применяться в обычной клинической практике и даже в ее амбулаторном звене, несмотря на некоторые ограничения и недостаточную точность оценки, а именно переоценку объема тощей ткани и недооценку жировой ткани в организме [86,203,298].

Для измерения мышечной силы чаще всего используют динамометрию с оценкой силы сжатия кисти. Критерии снижения мышечной силы составляют обычно менее 16 кг для женщин и 27 кг для мужчин [203]. Физическую активность оценивают посредством различных методик, но чаще всего измеряют скорость ходьбы. Ее замедление менее 0,8

м/с свидетельствует о снижении функциональной способности скелетной мускулатуры и становится одним из критериев диагноза саркопении. Можно использовать также тест «Встань и иди» и более развернутые функциональные тесты, например, Short Physical Performance Battery Test [86, 203].

К наиболее простым скрининговым методикам для диагностики саркопении относят тест «Встань и иди», а также динамометрию. При снижении мышечной силы (по результатам динамометрии), скорости ходьбы или при невозможности самостоятельно встать со стула больных целесообразно направлять на исследование состава тела, включающего в себя оценку мышечной ткани с помощью двухэнергетической абсорбциометрии или биоимпедансного анализа [259].

Помимо саркопении, старение связано с увеличением общего содержания жировой ткани в организме вплоть до глубокой старости, когда масса жира может уменьшаться [540,709,802]. Последствия утраты жировой ткани в конце жизни не совсем понятны, но этот фактор можно расценивать как важное свидетельство ухудшения здоровья [170,589].

Предполагают, что увеличение жировой массы по мере старения связано отчасти с дисбалансом между потреблением энергии и ее расходом, обусловленным избыточной продолжительностью сидячего образа жизни. Некоторые нарушения зависят также от сопряженной с возрастом перестройки эндокринной системы и процессов метаболизма.[540] Увеличение содержания общего жира при старении происходит нередко вне зависимости от изменений массы тела, так что количество жира может меняться на протяжении жизни из-за сопутствующего уменьшения мышечной ткани. Таким образом, стабильная или уменьшенная масса тела в пожилом возрасте способна маскировать увеличение содержания жира в организме [709].

Увеличение жировой ткани в организме пожилых людей играет важную роль в повышении уровня провоспалительных цитокинов. По данным ряда авторов, жировая ткань секретирует ИЛ-6 и ФНО- α [505,676,802]. В то же время относительное содержание жировой ткани в туловище по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии коррелирует с уровнями ФНО- α и ИЛ-6 в крови [639].

Повышение содержания жировой ткани по мере старения различается у мужчин и у женщин. Согласно результатам ряда исследований, абсолютная масса жира и его процентное содержание нередко остаются относительно стабильными у пожилых мужчин, но могут уменьшаться с возрастом у пожилых женщин [540]. Накопление

абдоминального и висцерального жира с возрастом (как у мужчин, так и у женщин) происходит, главным образом, в среднем возрасте, в то время как общая масса жира остается примерно постоянной или слегка увеличивается в последующие десятилетия [540]. По другим данным, у мужчин наблюдается постепенная эволюция жировой ткани с заметным ее повышением после 60 лет и вплоть до 80-летнего возраста [83,366]. У женщин содержание жировой ткани увеличивается до 60-74 лет, а после 75 лет – снижается [457]. При наблюдении за составом тела у пожилых людей обнаружено общее увеличение жировой ткани в старшей когорте, но этот возрастной прирост был ослаблен у женщин, тогда как у мужчин этот эффект не отмечался [348].

Старение связано не только с повышением, но и с перераспределением жировой ткани в организме от подкожных депо к другим отложениям, включая мышцы и внутренние органы [620]. Увеличение висцерального жира, внутриклеточное накопление липидов в печени и мышцах связано в известной мере с возрастной дисрегуляцией метаболизма липидов в подкожных адипоцитах [465,538]. К централизации жира в организме приводит, очевидно, сочетание нескольких возрастных факторов, в том числе изменения уровня половых гормонов и потребления жирных кислот, снижение физической активности и резистентность к лептину [538].

Висцеральная жировая ткань менее эффективна в хранении жирных кислот и поэтому наблюдается сопутствующее увеличение циркулирующих свободных жирных кислот, что способствует инсулинорезистентности, повышению концентрации глюкозы в крови и в итоге развитию сахарного диабета 2 типа [312,631]. При висцеральном накоплении жира повышение уровня свободных жирных кислот в крови сопровождается увеличением факторов риска смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний [676,695,710]. Именно увеличение висцерального жира, а не старение как таковое вызывает, скорее всего, инсулинорезистентность [803].

Соотношение интраабдоминального и подкожного жира передней брюшной стенки повышается с возрастом как у лиц с избыточной, так и с нормальной массой тела. Внутриабдоминальный жир увеличивается с возрастом как количественно, так и пропорционально (по сравнению с массой подкожного жира) даже при отсутствии ожирения. Площадь интраабдоминального жира, измеренная с помощью компьютерной томографии, точно так же линейно увеличивается с возрастом при ожирении, даже без значительных изменений всей жировой массы [352,540].

Основные параметры, характеризующие распределение жира по «центральному типу», у мужчин и женщин (особенно во второй половине жизни) различны. У мужчин прогрессивно нарастает содержание жировой ткани, распределенной по андроидному типу, а также доля висцерального жира, в то время как в популяции здоровых женщин наблюдается тенденция к менее выраженному андроидному или висцеральному распределению жира даже в более поздние десятилетия жизни [83].

У женщин депо подкожного жира значительно выше в молодом и среднем возрасте и почти сравнивается с содержанием подкожного жира у мужчин в последние два десятилетия жизни [83]. По некоторым данным, масса абдоминального жира увеличивается у мужчин до 55 лет, оставаясь затем стабильной, в то время как у женщин она постоянно увеличивается до 70-летнего возраста [323]. Как уже отмечалось, «центральное» (абдоминальное или андроидное) ожирение сопряжено с более высоким риском развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний.

По данным Coin A. и соавторов, по мере старения обнаружено снижение тощей ткани и в верхних, и в нижних конечностях, но у женщин сохранялось более благоприятное соотношение жировой и тощей ткани в руках. Снижение тощей ткани в конечностях связано, прежде всего, с увеличением доли жира. Обеднение тощей ткани начиналось у мужчин после 40 лет (особенно заметно после 50 лет), тогда как у женщин – после 50 лет [193]. По некоторым данным, содержание жировой ткани в конечностях прогрессивно увеличивается до 60–74 лет, когда наблюдается пик жировой массы (как у мужчин, так и у женщин), а затем снижается. Тощая ткань конечностей сохраняется стабильной до 35–59 лет с последующим снижением и у мужчин, и у женщин [457].

Хотя пристальное внимание к особенностям состава тела и саркопении в различных группах больных было привлечено относительно недавно, к настоящему времени уже проведено много исследований по изучению данной проблемы как у лиц пожилого и старческого возраста, так и у пациентов с рядом хронических заболеваний. Однако изучением композиционного состава тела у долгожителей занимаются лишь единицы [223, 641]. В доступной нам литературе не встретились работы с применением двухэнергетической абсорбциометрии для исследования особенностей состава тела у долгожителей (тем более с ИБС), а упомянутые выше исследования проведены с применением менее чувствительной методики – биоимпедансного анализа. Как с научной, так и с практической точки зрения представляется интересным анализ состава

тела у лиц, перешагнувших 90-летний рубеж, в связи с чем данная проблема стала одной из сфер нашего научного интереса.

1.7 Минеральная плотность и метаболизм костной ткани в старческом возрасте

Одно из наиболее распространенных патологических состояний, остеопороз, относят к так называемым возраст-ассоциированным заболеваниям у лиц пожилого и старческого возраста. По оценкам российских специалистов остеопороз можно диагностировать примерно у 14 миллионов жителей РФ (около 10% популяции), а остеопению – еще у 20 миллионов человек [2,21]. Остеопороз как системное заболевание костной ткани со снижением ее массы и нарушением ее качества обуславливает хрупкость костей и повышенный риск переломов даже при отсутствии какой-либо травмы [2].

Костная ткань очень активна и меняется на протяжении жизни. Ремоделирование кости расценивают как следствие совместного действия остеокластов и остеобластов. Остеобласты, равно как адипоциты, фибробласты, хондробласты и миобласты, происходят из мезенхимальных стволовых клеток, тогда как остеокласты – из кроветворных клеток и могут генерироваться из мононуклеарных предшественников. Координированная связь между клетками, формирующими кость, и разрушающими ее, необходима для поддержания костного гомеостаза [651]. Для генерации остеокластов нужны два основных цитокина: макрофагальный колоние-стимулирующий фактор и лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL). Экспрессию RANKL подавляют эстрогены, трансформирующий фактор роста- β и механические воздействия. В результате уменьшаются синтез и дифференцировка остеокластов, а в конечном счете снижается резорбция костной ткани [421].

Остеопороз возникает вследствие любого дисбаланса между активностью остеобластов и остеокластов, что приводит к избыточной деградациии костной ткани. В большинстве исследований зарегистрировано уменьшение остеопрогениторных клеток и активности остеобластов в костном мозге по мере старения. Характерной особенностью старения костного мозга считают переход от остеобластогенеза к адипогенезу, что обуславливает накопление жира в костном мозге и переход от «красного» к «желтому» костному мозгу [651]. При использовании гистоморфометрии костей обнаружено снижение костеобразования с возрастом. У женщин в постменопаузе отмечено

увеличение маркеров и формирования, и резорбции кости, по сравнению с женщинами в менопаузе; этот процесс свидетельствует о высокой скорости ремоделирования, подтвержденной данными гистоморфометрии. Деграция костей, выявленная с помощью биохимических маркеров, у пожилых мужчин также увеличивается [651].

Предполагается существование двух различных типов инволютивного остеопороза – постменопаузальный, или тип 1, и сенильный, или тип 2. Первый тип остеопороза относят к быстрой фазе потери костной массы; он наблюдается примерно в течении 5–10 лет после наступления менопаузы и затрагивает в основном трабекулярную кость, что проявляется клинически переломами дистального отдела лучевой кости и позвонков [401]. Если постменопаузальный остеопороз обусловлен дефицитом эстрогенов, то сенильный остеопороз сопряжен с процессами старения и, в первую очередь, с дисфункцией остеобластов. В целом многофакторные изменения костной ткани при старении спровоцированы не только гормональными изменениями, но и недостаточностью витамина D с вторичным гиперпаратиреозом, усиливающим остеокластическую резорбцию костной ткани. Остеопороз 2 типа поражает как трабекулярную, так и кортикальную кость; для него характерны переломы позвонков и бедренной кости [401,402].

Основной причиной потери костной массы и в раннем, и в позднем постменопаузальном периоде считают дефицит эстрогенов. Резкое снижение функции яичников ведет к быстрому уменьшению секреции эстрадиола, что способствует повышенной секреции цитокинов, активирующих остеокласты, включая RANKL, интерлейкин-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α [229,651,786]. Следует иметь в виду, что эстрогены оказывают многогранное влияние на костную ткань и минеральный обмен. Эстрадиол ингибирует синтез и активность остеокластов посредством стимуляции остеопротегерина. Дефицит эстрогенов вызывает также дисрегуляцию Т-лимфоцитов с преимущественной их активацией, за счет чего увеличивается синтез RANKL и ФНО- α , и в конечном счете стимулируется остеокластогенез [651]. Увеличение резорбции кости сопровождается потерей костной ткани и ухудшением ее микроархитектоники.

Потеря костной массы с возрастом более заметна у женщин. В первые годы после менопаузы костная масса теряется быстрее, в основном в трабекулярном отделе, что сопровождается перфорацией трабекул с последующей потерей всей трабекулы [786]. Когда трабекулы исчезают, метаболически активная поверхность, доступная для

резорбции, уменьшается и потеря губчатой кости замедляется. Потеря кортикальной кости также возрастает по мере старения и проявляется истончением кортикальной кости и увеличением ее пористости. За быстрой фазой потери костной массы примерно через 5–10 лет после наступления менопаузы начинается более медленная фаза непрерывной потери костной ткани. К 80 годам количество трабекулярной и кортикальной кости у женщин существенно уменьшается и составляет около 40% от предменопаузальной минеральной плотности костной ткани [686,786].

Медленная потеря костной массы у мужчин начинается вскоре после достижения пика минеральной плотности костной ткани, а затем ускоряется экспоненциально после 70 лет [143,402,786]. Потеря трабекулярной кости у мужчин проявляется, главным образом, ее истончением, что в меньшей степени снижает прочность кости, по сравнению с потерей всей трабекулы, как у женщин. Механизм потери кортикальной кости одинаков для обоих полов, но в меньшей степени наблюдается у мужчин [109]. Потеря как трабекулярной, так и кортикальной костной ткани на протяжении всей жизни у мужчин составляет от 20 до 25%. Таким образом, пиковая минеральная плотность костной ткани у мужчин больше, а потеря костной ткани, связанная со старением, меньше по величине и структурно менее вредна для прочности костей. Соответственно возрастная частота переломов, обусловленных остеопорозом, у мужчин ниже, чем у женщин [786].

Функция гонад у мужчин снижается медленно. Даже в преклонном возрасте средняя концентрация общего тестостерона только на 20% ниже, чем у молодых, причем у многих пожилых мужчин общий уровень тестостерона остается в пределах нормы [403]. Остеопороз у мужчин может развиваться на фоне гипогонадизма. В специальном исследовании мужчин, проживавших в домах престарелых, у 66% больных с переломами бедра выявлялся гипогонадизм. Снижение уровня тестостерона оказывает прямое влияние на кортикальную и трабекулярную костную массу, что вызывает уменьшение минеральной плотности костной ткани у лиц с гипогонадизмом [402]. Хотя дефицит тестостерона явно связан с потерей костной массы, основным половым стероидом, регулирующим обмен костной ткани у мужчин, становится эстрадиол и, особенно, его биодоступная фракция [420]. У мужчин с самыми низкими уровнями биодоступного эстрадиола минеральная плотность костной ткани меньше, тогда как уровни биохимических маркеров костного метаболизма выше, потеря костной массы происходит быстрее, а переломы позвонков и бедер встречаются чаще [44,420,785]. Можно сказать,

что эстрогены имеют решающее значение для нормальной функции костей как у женщин, так и у мужчин. Однако, в отличие от резкого прекращения функции яичников во время менопаузы, при старении у мужчин отмечается устойчивое, но небольшое, снижение уровня эстрадиола и тестостерона [640].

Помимо снижения уровня половых гормонов, одним из ключевых факторов уменьшения минеральной плотности костной ткани у пожилых людей становится дефицит витамина D [651,786]. Низкое содержание витамина D у пожилых людей возникает в результате недостатка солнечного света, неадекватного питания или различных заболеваний, например, почечной недостаточности [651]. К снижению синтеза активной формы витамина D (1,25-дигидроксихолекальциферола) предрасполагает также возрастное уменьшение активности фермента 1α -гидроксилазы в почках [786]. Одним из основных эффектов активного метаболита витамина D становится, как известно, увеличение кишечной абсорбции кальция. При дефиците витамина D снижается всасывание кальция в кишечнике, что может способствовать гипокальциемии и соответственно повышению уровня паратиреоидного гормона. Вторичному гиперпаратиреозу способствуют также дефицит кальция в потребляемых продуктах питания и снижение всасывания кальция на фоне дефицита эстрогенов. Высокое содержание паратгормона обуславливает, в свою очередь, усиление резорбции кости и потере костной массы (преимущественно кортикальной кости) [651,786].

Эпидемиологические исследования выявляют несколько факторов, повышающих риск переломов; наиболее значимыми из них считают низкую минеральную плотность костной ткани, пожилой и старческий возраст, женский пол, европеоидную расу и наличие переломов в анамнезе [786]. Риск последующих переломов заметно (в 2-4 раза) возрастает у лиц, уже перенесших низкотравматические переломы, вне зависимости от возраста и минеральной плотности костной ткани [145].

Низкая костная масса представляет собой далеко не единственный фактор, способствующий переломам у лиц пожилого и старческого возраста. Поскольку при одной и той же плотности костной ткани риск переломов увеличивается с возрастом, следует учитывать и другие факторы, обуславливающие риск возникновения низкотравматических переломов, – общий состав кости (доля минералов, коллагена, жидкости и матриксных белков), физические и биохимические характеристики этих

компонентов (например, степень минерализации), морфология и архитектура кости (ее размер, геометрия, трабекулярная микроархитектура) [264,453,735].

Не менее, если не более важны в качестве факторов риска переломов падения. Как минимум, у одной трети лиц старше 65 лет случается не менее одного падения в год [40]. Чем чаще человек падает, тем скорее возникает риск переломов. Так, переломы бедренной кости почти всегда связаны с падениями, причем максимальный риск таких переломов характерен для бокового падения с повреждением большого вертела. В таких случаях риск перелома бедра возрастает в 6 раз [48,651]. Риск переломов повышается обычно при всевозможных патологических состояниях, ведущих к увеличению риска падений (гемипарез, дисфункция нижних конечностей, болезнь Паркинсона, сердечно-сосудистые заболевания с ортостатической гипотензией), а также у больных, получающих нейролептики, антидепрессанты и антигипертензивные препараты [786,849]. Следует отметить, что к падениям предрасполагает и низкий уровень витамина D. Рецепторы витамина D экспрессируются не только в кости, но и в других тканях, в том числе, в скелетных мышцах; поэтому дефицит витамина D может уменьшать мышечную силу и способствовать увеличению частоты падений [48].

Для остеопороза типичны компрессионные переломы позвонков, переломы дистального отдела предплечья и проксимального отдела бедренной кости [2]. Частота возникновения таких переломов, связанных остеопорозом, неизбежно увеличивается с возрастом. В самой старшей возрастной группе частота переломов снижается, что обусловлено, по всей вероятности, конкурирующим эффектом смертности [689].

В США и в Западной Европе риск развития любого перелома, связанного с остеопорозом, составляет 40-50% для женщин и 13-22% для мужчин. Свыше 2 миллионов переломов (в том числе 550 тысяч переломов позвонков и 300 тысяч переломов бедра) ежегодно в США приписывают остеопорозу [485]. В странах Европейского союза ежегодно регистрируют более 3,5 миллионов низкотравматических переломов, включая 610 тысяч переломов бедра и 520 тысяч переломов позвонков [325].

Кумулятивная частота переломов бедра у женщин 80 лет и старше составляет около 30%. Переломы позвонков встречаются еще чаще, причем распространенность их достигает примерно 20% у женщин моложе 75 лет и более 40% у женщин старше 80 лет. По мере старения резко возрастает и число иных переломов, не связанных с повреждением позвоночника. На долю женщин старше 80 лет приходится свыше 30%

всех переломов, обусловленных остеопорозом, и более 60% всех переломов позвонков [300,736,841].

По данным Российской ассоциации по остеопорозу, частота патологических переломов позвонков достигает примерно 10% у мужчин и 12,7% у женщин [21]. Переломы проксимального отдела бедра составляют 239 случаев на 100 000 населения (276 и 175 случаев у женщин и мужчин, соответственно); у женщин 75 лет и старше переломы возникают вдвое чаще. Переломы дистального отдела предплечья в 3-7 раз превышают частоту переломов бедра у мужчин и в 4-8 раз – у женщин [2]. Переломы бедренной кости (наиболее грозного осложнения остеопороза) приводят к летальному исходу у 12-40% пострадавших в течение первого года после перелома, причем этот показатель выше у мужчин [2]. Среди лиц, перенесших патологические переломы, качество жизни достоверно снижается и лишь частично восстанавливается в среднем через 1-2 года после перелома в зависимости от того, проводилось ли оперативное вмешательство. Около трети выживших остается навсегда прикованным к постели; почти у половины больных резко ограничивается двигательная активность и только каждый десятый способен вернуться к своей повседневной жизнедеятельности [2,21].

В европейских странах свыше 50% больных, госпитализированных с переломами бедренной кости, находились в возрастной группе старше 80 лет [173]. Среди выживших отмечался высокий риск повторного перелома. Риск смертности после перелома бедра примерно вдвое выше у мужчин. Более того, у мужчин после перелома бедра чаще отмечается заметная потеря мышечной массы [26,395]. Суммарная смертность у мужчин, и женщин за 12 месяцев после перелома бедра достигает примерно 30% [395].

У лиц старческого возраста остеопороз сочетается, как правило, с высокой частотой других заболеваний. Важно отметить, что остеопороз и связанные с ним переломы встречаются преимущественно у лиц с выраженной старческой астенией, способствующей увеличению смертности, снижению функциональных способностей организма и ухудшению качества жизни [285]. Старческая астения связана со значительно более высоким риском повторных падений и переломов, причем этот риск не зависит по сути от возраста [815].

Старческую астению и саркопению, наряду с остеопорозом, рассматривают как одну из наиболее важных проблем в пожилом и старческом возрасте [285]. Снижение минеральной плотности костной ткани и сокращение мышечной массы называют нередко

остеосаркопенией. Так, по данным Reiss J. и соавторов в выборке из 148 больных старшего возраста (средн.80,6 лет) у 15,6% из них выявлялся только остеопороз, у 13,5% – только саркопения, тогда как у 14,2% – сочетание того и другого (остеосаркопения). Частота остеопороза заметно повышалась при саркопении. Авторы пришли к выводу, что остеосаркопению надо рассматривать как распространенное явление, более связанное с мальнутрицией, нежели изолированный остеопороз или саркопения [681].

Остеопороз в старческом возрасте остается важной проблемой здравоохранения всех стран мира [841]. Значимость этой проблемы может лишь возрасти вследствие неуклонного постарения населения. Тем не менее диагностике и лечению остеопороза у лиц старческого возраста по-прежнему уделяют недостаточно внимания, что объясняется отчасти тем, что большинство ключевых исследований по остеопорозу проведено с участием женщин не старше 70 лет в постменопаузе [252,841]. В доступной литературе нам встретились лишь единичные исследования, недостаточно полно отражающие данные по распространенности и особенностям остеопороза у долгожителей [222,708,751]. Результаты исследований по изучению состояния МПКТ у больных ИБС в старческом возрасте и долгожителей практически нет, также как и по роли субклинического воспаления при остеопорозе у такого рода пациентов. Учитывая вышесказанное, необходимо продолжение исследований по изучению особенностей течения остеопороза у больных ИБС старческого возраста и долгожителей.

1.8 Роль фактора роста соединительной ткани в норме и патологии

Фактор роста соединительной ткани (ФРСТ), известный также как CCN2, представляет собой небольшой секретируемый белок семейства CCN, названному так по трем первоначальным членам, включающим белки Cysteine-rich 61 (Cyr61/CCN1), CTGF/CCN2, Nephroblastoma overexpressed (Nov/CCN3) [58,655]. ФРСТ представляет собой богатый цистеином белок внеклеточного матрикса, состоящий из четырех доменов или модулей [677]. Синтез ФРСТ, открытого в 1991 году, стимулирует такой профибротический цитокин, как трансформирующий фактор роста- β [470].

ФРСТ регулирует разнообразные клеточные функции, в том числе, пролиферацию, миграцию, адгезию, дифференцировку и синтез белков внеклеточного матрикса в клетках различных типов, а также участвует в более сложных биологических процессах ангиогенеза, хондрогенеза, остеогенеза, заживления ран, фиброза и онкогенеза [58].

Повышенная экспрессия ФРСТ наблюдается, прежде всего, при патологических состояниях, связанных с фиброзом [470].

ФРСТ активно экспрессируется при развитии сердечно-сосудистой системы, тогда как эмбрионы с дефицитом этого фактора погибают вскоре после рождения из-за сложных дефектов развития. У взрослых людей ФРСТ играет, по-видимому, определенную роль при развитии некоторых патологических процессов, в том числе, сердечной недостаточности, кардиосклероза и образовании рубцов после перенесенного инфаркта миокарда [655]. Повышенная экспрессия ФРСТ в сосудах связана с атерогенезом, апоптозом гладкомышечных клеток и формированием сосудистых аневризм [115,186,560,588,703]. В эксперименте ангиотензин II, повышенное артериальное давление и напряжение сосудистой стенки усиливают экспрессию ФРСТ, что способствует изменениям гладкомышечных клеток [115]. В результате такого ремоделирования нарушается структурная целостность сосудистой стенки, что способствует, по всей видимости, образованию аневризм и расслоению или разрыву аорты [560,588].

Стимуляция ФРСТ может участвовать в развитии индуцированных артериальной гипертензией церебральных микрокровоизлияний за счет нарушения целостности сосудистой стенки [833]. ФРСТ экспрессируется, кроме того, в атеросклеротических бляшках, играя, как полагают, определенную роль в регуляции их стабильности, и может стимулировать миграцию моноцитов в атеросклеротические бляшки [186,655]. В экспериментальных условиях показано, что ФРСТ может играть роль в процессе атерогенеза. При введении мышам препарата, блокирующего ФРСТ, уменьшались скопления макрофагов в атеромах и размеров бляшки [903].

При гипертрофической кардиомиопатии отмечено повышение как тканевой экспрессии ФРСТ, так и циркулирующей в крови концентрации этого белка, начиная с самых ранних стадий заболевания. На экспериментальных моделях продемонстрировано, что ФРСТ представляет собой мощный стимулятор экспрессии генов, кодирующих белки внеклеточного матрикса [825]. По некоторым данным, подавление ФРСТ посредством передачи сигналов инсулиноподобного фактора роста-1 при дилатационной кардиомиопатии тоже уменьшает фиброз миокарда и улучшает функции сердца [819]. В Тайваньском регистре с участием 125 пациентов с диастолической сердечной недостаточностью обнаружена существенная корреляция между уровнем ФРСТ в крови

и эхокардиографическими параметрами диастолической дисфункции. Выраженность фиброза сердца, оцененная посредством магнитно-резонансной томографии, также коррелировала с концентрацией ФРСТ в крови [887]. В другом исследовании проанализирована экспрессия ФРСТ у больных сердечной недостаточностью, перенесших трансплантацию сердца. В ткани левого желудочка пациентов как с ишемической, так и с дилатационной кардиомиопатией, обнаружена повышенная экспрессия ФРСТ, наряду с гиперэкспрессией трансформирующего фактора роста- $\beta 1$, коллагена и матриксных металлопротеиназ, что коррелировало со степенью выраженности интерстициального фиброза миокарда [443].

В одном из наиболее крупных клинических исследований ФРСТ с участием 1227 пациентов с сердечно-сосудистой патологией установлено, что повышенный уровень этого фактора в крови увеличивает риск возникновения новых сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин. Содержание ФРСТ в крови позитивно коррелировало при этом с уровнем общего холестерина и холестерина ЛНП и негативно – со скоростью клубочковой фильтрации. При цереброваскулярной патологии концентрация ФРСТ была значительно ниже. Уровень ФРСТ в крови, как полагают авторы этого исследования, связан с повышенным риском новых сердечно-сосудистых заболеваний, ишемических осложнений и смертности от всех причин [280].

При сахарном диабете 2 типа высокие уровни ФРСТ позволяют, очевидно, предсказывать возникновение в будущем инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. В этом исследовании у больных с высокими уровнями ФРСТ отмечен более высокий риск развития инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, а также смерти от всех причин, сравнительно с лицами, у которых найдена низкая концентрация этого фактора. ФРСТ является, как известно, мощным индуктором хемотаксиса и образования внеклеточного матрикса, что способствует прогрессированию воспалительных, пролиферативных и фиброзных изменений при сердечно-сосудистой патологии [351]. При диабетической ретинопатии ФРСТ способствует утолщению капиллярной базальной пластинки сетчатки и принимает участие в гибели перицитов [433].

Экспрессия ФРСТ повышена при многих нефропатиях. В эксперименте ингибирование ФРСТ замедляло прогрессирование заболевания при диабетической нефропатии, односторонней обструкции мочеточника и у мышей, подвергшихся

нефрэктомии. ФРСТ и его фрагменты деградации, обнаруженные в различных биологических жидкостях, были предложены в качестве биомаркеров риска при нескольких нефропатиях [483,755]. В культуре клеток фрагмент ФРСТ CCN2 IV регулировал клеточную миграцию и пролиферацию, увеличивал выработку хемокинов и внеклеточного матрикса и участвовал в процессах почечного воспаления [677].

Показано, что ФРСТ представляет собой ключевой фактор развития и прогрессирования диабетического нефросклероза. При диабетической нефропатии избыточная экспрессия ФРСТ, обнаруженная при биопсии почек, связана также с тубулоинтерстициальным фиброзом, протеинурией и нарушением функции почек, тогда как уровни ФРСТ в моче коррелируют с альбуминурией и нарушением функции почек [286,610]. Содержание ФРСТ в крови может предсказывать наступление терминальной стадии почечной недостаточности и летальный исход при диабетической нефропатии [368,611]. Это положение подтверждается эффективностью ингибирования ФРСТ в эксперименте [755].

Определенную роль ФРСТ можно выявить и при недиабетической хронической болезни почек. Содержание ФРСТ в крови и моче значительно повышалось у пациентов с хронической болезнью почек и протеинурией, но без сахарного диабета. Снижение уровня протеинурии под влиянием соответствующей терапии сопровождалось ступенчатым уменьшением показателя ФРСТ в моче пропорционально снижению уровня протеинурии, но не отражалось на повышенном содержании ФРСТ в крови [755]. Причинами повышения уровня ФРСТ в моче может быть локальный синтез этого белка в почках, например, за счет активации синтеза ангиотензина II или избыточного потребления натрия. Локальная продукция ФРСТ в почках отмечена в экспериментальных условиях и по результатам биопсии почек у человека [286,393,610,611,693,789,864,906]. Помимо локального синтеза ФРСТ в почках увеличению негативного воздействия ФРСТ на нефрон могут способствовать усиленная ультрафильтрация ФРСТ и нарушение его реабсорбции в канальцах, что дополнительно вносит свой вклад в стимуляцию процессов фиброза в почках [755]. Экспрессия ФРСТ (как в мезангии, так и экстракапиллярно) повышается при гломерулонефритах. Помимо вовлечения в процессы фиброза, ФРСТ индуцирует экспрессию медиаторов воспаления, способствует увеличению числа макрофагов и клеточной адгезии. Стимулируя процессы воспаления ФРСТ может играть важную роль в развитии гломерулонефрита [812,813].

Обнаружено, что ФРСТ выступает в качестве важного регулятора скелетогенеза. Исследования показали, что ФРСТ важен для конденсации мезенхимальных клеток на участках будущих костей и для регуляции пролиферации и дифференцировки хондроцитов и остеобластов. Правильная регуляция экспрессии ФРСТ необходима для нормального протекания процессов мезенхимальной конденсации, хондрогенеза и остеогенеза. Способность ФРСТ взаимодействовать с другими факторами роста скелета и модулировать их эффекты также играет решающую роль в возможности ФРСТ регулировать развитие скелета [58,791]. ФРСТ выступает в качестве матричного белка, который может служить своеобразным молекулярным мостом между другими белками внеклеточного матрикса [58].

Кроме того, фактор роста соединительной ткани активно участвует в формировании хряща. ФРСТ существенно увеличивает выработку белков хрящевого матрикса, таких как коллаген II типа и агрекан, а также стимулирует пролиферацию хондроцитов, дифференцировку и созревание хондроцитов в физиологических условиях [451,816]. ФРСТ также повышает адгезию хондроцитов к фибронектину, а также ангиогенез путем усиления адгезии и миграции эндотелиальных клеток в естественных условиях [364]. Результаты экспериментальных исследований указывают на то, что ФРСТ является ключевым регулятором образования внеклеточного хрящевого матрикса [353]. Полагают, что ФРСТ может играть роль своеобразного антивозрастного фактора путем стабилизации суставного хряща [364].

Содержание ФРСТ заметно увеличивается также при многочисленных патологических состояниях, сопровождающихся фиброзом, при которых, как полагают, стимулируется избыточная выработка коллагена. ФРСТ экспрессируется в нормальной дерме человека, что позволяет предположить, что этот белок является физиологическим регулятором экспрессии коллагена. Было показано, что содержание ФРСТ значительно снижено в дермальных фибробластах, основных коллаген-продуцирующих клетках, в коже людей старше 80 лет. Напротив, избыточная экспрессия ФРСТ стимулировала синтез проколлагена I типа [667].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что старение ассоциируется с повышенной экспрессией ФРСТ как в сосудах, так и в сердце, что может способствовать возрастному ремоделированию внеклеточного матрикса [833]. Путем уменьшения экспрессии некоторых видов микро-РНК ФРСТ участвует в возрастных изменениях

кардиомиоцитов и клеток сосудистой стенки [39,833]. Обнаружена также повышенная экспрессия ФРСТ в «стареющих» фибробластах [380,425]. В связи с этими данными ФРСТ рассматривают порой в качестве возможного маркера процессов старения. (Рисунок 1.2) Однако клинических исследований ФРСТ у лиц старческого возраста и долгожителей практически нет. В доступной нам литературе не встретилось данных по содержанию и эффектам ФРСТ при различных патологических состояниях у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей. Учитывая предположение о возможной роли ФРСТ в качестве маркера старения, но практически полное отсутствие клинических данных по этой проблеме, представляется целесообразным изучение данного фактора роста у лиц старческого возраста и долгожителей.



Рисунок 1.2 Фактор роста соединительной ткани в норме и патологии

По данным изученной литературы, в старческом возрасте нередко меняется течение и прогноз ряда патологических процессов, в том числе метаболических нарушений. Вместе с тем старение ассоциируется с повышением уровня провоспалительных медиаторов, даже при отсутствии явных признаков воспаления. Увеличение содержания провоспалительных медиаторов сопровождается возрастанием риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, а также потерей мышечной массы и старческой астенией, что в конечном итоге приводит к росту смертности и инвалидности лиц старческого возраста. В связи с этим достаточно актуально изучение особенностей течения ряда заболеваний в старческом возрасте, а также роли субклинического воспаления при некоторых патологических состояниях с целью оптимизации тактики ведения больных этой возрастной категории.

Глава 2. 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 представляла собой одномоментное, поперечное (cross-sectional) исследование. В исследование включали больных старческого возраста и долгожителей с подтвержденным диагнозом хронической ИБС.

Основные критерии включения больных в данное исследование:

1. Диагноз хронической ишемической болезни сердца;
2. Стабильное течение заболевания (отсутствие острого коронарного синдрома в течение не менее 4 недель до включения в исследование);
3. Возраст 75 лет и старше.

При включении в исследование использовали классификацию ВОЗ, в соответствии с которой старческим считается возраст от 75 до 90 лет, а люди старше 90 лет рассматриваются как долгожители [931].

Критерии невключения пациентов в данное исследование:

1. Злокачественные новообразования в активной фазе;
2. Любые хронические воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, хронические заболевания кишечника, иные воспалительные заболевания).

Критерии исключения пациентов из исследования:

Данные критерии не применимы, поскольку настоящее исследование было одномоментным, поперечным (cross-sectional).

Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.1. Как показано на рисунке 2.1, в 8 из 9 разделов исследования были предусмотрены группы сравнения. Исследование мочевой кислоты было проведено у 475 больных ИБС старческого возраста и у 50 пациентов с ИБС моложе 60 лет. В работу по изучению лептина дополнительно были включены 20 пациентов старческого возраста без клинических признаков ИБС (группа сравнения). В исследовании углеводного обмена в качестве группы сравнения принимали участие 37 больных сахарным диабетом и ИБС в возрасте 51-69 лет. Содержание ФРСТ в крови дополнительно было определено у здоровых молодых людей (группа сравнения). В исследование по изучению ФНО- α в качестве группы сравнения было включено 28 больных старческого возраста без клинических признаков ИБС, в исследование ИЛ-6 – 32 пациента без ИБС (группа сравнения).

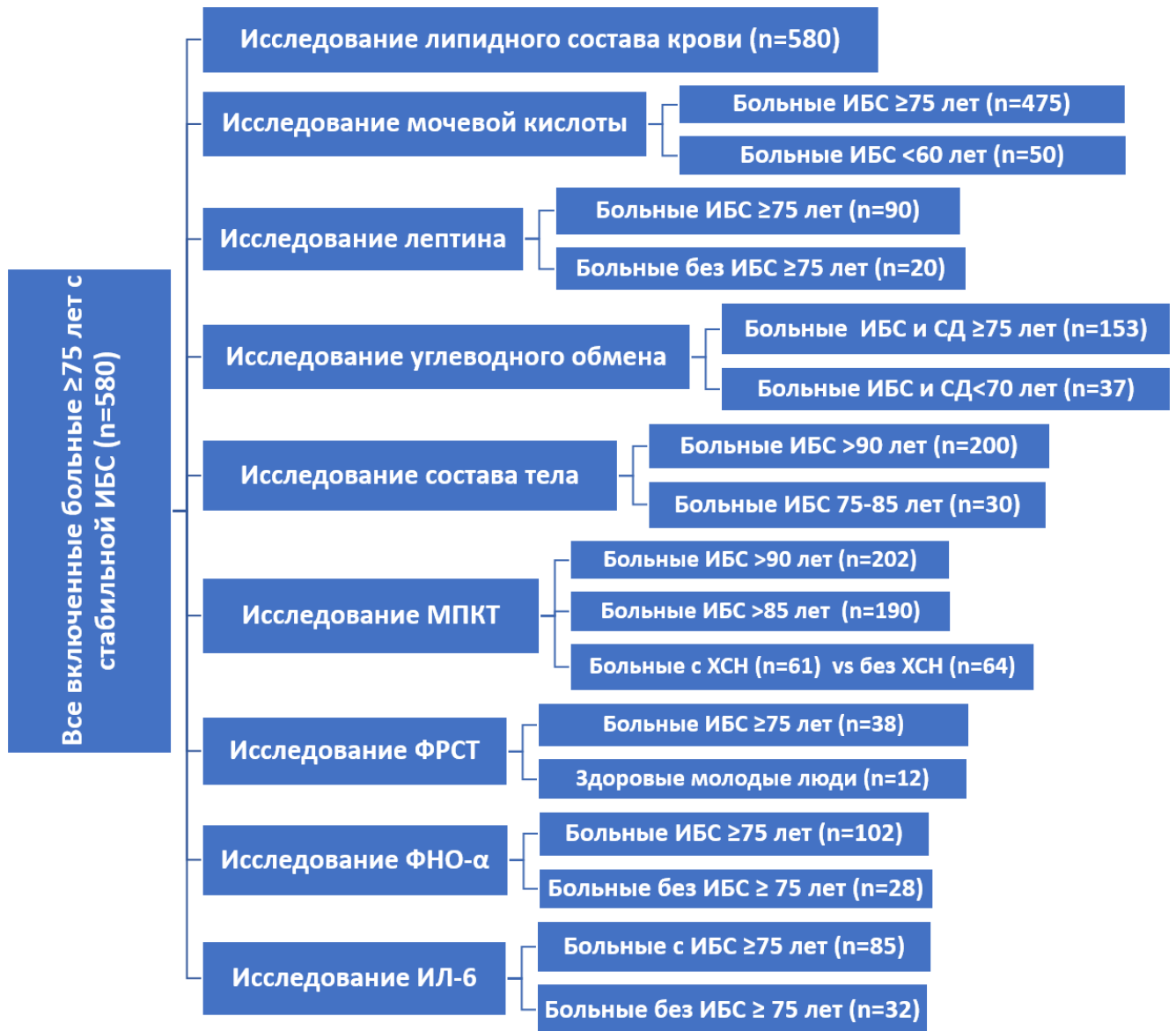


Рисунок 2.1 Общий дизайн исследования

2.1. Характеристика больных, включенных в исследование пуринового обмена

2.1.1. Характеристика больных старческого возраста, включенных в исследование пуринового обмена

В исследование были включены 475 больных старческого возраста, страдавших хронической ишемической болезнью сердца. В данную работу не включали пациентов с подагрой и хронической болезнью почек IV-V стадии.

Клинико-демографическая характеристика пациентов приведена в Таблице 2.1. Как видно из таблицы 2.1, три четверти больных (74,1%) составляли женщины и, соответственно, одну четверть (25,9%) – мужчины в возрасте от 75 до 106 лет. В среднем по группе возраст пациентов составил $88,3 \pm 5,1$ лет; почти половина больных (47%) была старше 90 лет.

Таблица 2.1

Общая характеристика больных старческого возраста, включенных в исследование пуринового обмена

Параметры	Количество больных	
	n	%
Пол		
Мужской	123	25,9
Женский	352	74,1
Возраст, годы		
75-80 лет	43	9
81-89 лет	209	44
≥ 90 лет	223	47
Инфаркт миокарда в анамнезе	128	27
Хроническая сердечная недостаточность	76	16
Фибрилляция предсердий	163	34
Острое нарушение мозгового кровообращения	77	16,2
Сахарный диабет	112	23,6
Артериальная гипертензия	475	100

Помимо ИБС и артериальной гипертензии включенные в исследование пациенты старческого возраста отличались множественной коморбидной патологией, достаточно типичной для лиц данного возраста. Инфаркт миокарда в прошлом зарегистрирован у 128 (27%) больных, острое нарушение мозгового кровообращения – у 77 (16,2%) пациентов. Клинически значимая хроническая сердечная недостаточность, соответствующая III-IV функциональному классу по классификации NYHA и II-III стадии по Стражеско-Василенко, диагностирована у 16% больных. Сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе были выявлены у 112 (23,6%) больных. Ожирение отмечено у 112 пациентов. Индекс массы тела в среднем по группе составил $28,9 \pm 4,9$ кг/м² (16,1– 47,2 кг/м²). Наиболее распространенной патологией в группе больных старческого возраста была фибрилляция предсердий, зарегистрированная более чем у трети (34%) пациентов.

Исходные эхокардиографические параметры представлены в Таблице 2.2. Как видно из таблицы 2.2, средний диаметр левого предсердия превышал нормальные показатели почти на 4 мм; у подавляющего большинства больных (75,4%) обнаружена дилатация левого предсердия. У 18,3% больных была выраженная дилатация левого предсердия с диаметром его, равным или более 50 мм. Фракция выброса у абсолютного большинства пациентов находилась в пределах нормальных величин. Лишь у 19 больных (4%) фракция выброса была ниже 50%, у 82 пациентов (17,2%) она находилась в диапазоне от 50 до 60%. У оставшихся 78,2% фракция выброса достигала 60% и выше.

Таблица 2.2

**Эхокардиографические параметры у больных, включенных в исследование
пуринового обмена**

Параметры	Среднее\pmСО	Min-Max
Фракция выброса, %	59,9 \pm 4,7	30-67
Диаметр левого предсердия, мм	43,7 \pm 4,7	33-65
Конечно-диастолический размер левого желудочка, мм	51,9 \pm 4,6	41-68
Конечно-систолический размер левого желудочка, мм	35,2 \pm 4,2	27-53
Конечно-диастолический объем левого желудочка, мл	130,1 \pm 29,1	53-267
Конечно-систолический объем левого желудочка, мл	52,5 \pm 16,5	26-138
Правый желудочек, мм	29,3 \pm 2,7	21-48
Расчетное давление в легочной артерии, мм рт ст.	35,1 \pm 11,8	16-78

Средние значения конечно-диастолического размера левого желудочка не превышали нормальные параметры, составляя 51,9 мм (при норме 55 мм). У значительного числа больных (76,6%) конечно-диастолический размер левого желудочка оставался в пределах нормальных показателей. Конечно-систолический размер левого желудочка был в норме у 270 пациентов (56,8%), тогда как у остальных пациентов он был выше нормы (35 мм), варьируя от 36 до 53 мм и составляя в среднем 35,2 мм. Конечно-диастолический объем левого желудочка оставался в пределах нормы (120 мл) у 193 (40,6%) больных и превышал нормальные показатели у 59,4% пациентов, колеблясь от 124 до 267 мл. Показатели конечно-систолического объема, составляющие в норме максимум 45 мл, достигали в среднем 52,5 мл. У 170 пациентов (35,8%) конечно-систолический объем оставался в пределах нормы, тогда как у 64,2% пациентов он превышал нормальные значения (с колебаниями от 47 до 138 мл).

Нормальные размеры правого желудочка зарегистрированы у 48,2% пациентов (229 человек), тогда как у 51,8% они превышали норму, варьируя от 29 до 48 мм. Расчетное давление в легочной артерии, не превышающее в норме 30 мм рт ст, составляло в среднем 35 мм рт ст. У 38,3% больных (182 человека) расчетное давление в легочной артерии не выходило за пределы нормальных величин, в то время как у 61,7% – было выше нормы, колеблясь от 31 до 78 мм рт ст.

Исходные лабораторные показатели у включенных в исследование больных представлены в Таблице 2.3.

У всех включенных в исследование больных (кроме одного) обнаружены признаки старческой астении; лишь в 4,9% наблюдений диагностирована пре-астения, во всех

оставшихся случаях – астения. Среднее значение опросника «Возраст не помеха» составляло $4,3 \pm 1,3$ баллов (с колебаниями от 0 до 7 баллов).

Таблица 2.3

Характеристика лабораторных показателей у больных, включенных в исследование пуринового обмена

Показатели	Среднее \pm СО	Min-Max
Глюкоза, ммоль/л	6,1 \pm 2,3	3,2-18,5
Креатинин, мкмоль/л	107,4 \pm 29,6	64-199
Мочевина, ммоль/л	7,7 \pm 2,8	2,2-16,7
Общий холестерин, ммоль/л	4,8 \pm 1,1	1,7-8,7
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 \pm 0,4	0,4-2,4
ХС ЛНП, ммоль/л	2,6 \pm 0,8	0,9-5,0
Триглицериды, ммоль/л	1,5 \pm 0,8	0,3-5,1

Больные, включенные в исследование, получали стандартное лечение ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Фармакотерапия сердечно-сосудистой патологии в исследуемой группе больных представлена в Таблице 2.4.

Таблица 2.4

Применение сердечно-сосудистых препаратов в исследуемой группе больных

Класс лекарственных препаратов	Количество больных	
	n	%
Ацетилсалициловая кислота, 100 мг	300	63,2
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	138	29,1
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	190	40
Бета-адреноблокаторы	302	63,6
Диуретики	236	49,7
Спиронолактон	70	14,7

Значительное большинство больных (63,2%) принимало низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента назначали 29,1% пациентов. Среди ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента наиболее часто (у 105 больных) использовали эналаприл (в дозе от 2,5 до 20 мг/сут). У 14 пациентов применяли лизиноприл (в дозе от 5 до 20 мг/сут), у 2 – периндоприл (в дозе от 4 до 8 мг/сут), у 6 – фозиноприл (в дозе от 5 до 20 мг/сут) и в одном наблюдении был назначен рамиприл (в дозе 20 мг/сут). Чаще ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента использовали антагонисты рецепторов ангиотензина II; эти препараты применяли у 40% больных. Наиболее часто, 179 больным, назначали лозартан (в дозе от 12,5 до 100 мг/сут).

У 63,6% больных применяли β -адреноблокаторы. Чаще всего, у 286 пациентов, использовали бисопролол (в дозе от 2,5 до 10 мг/сут), у 6 больных – атенолол (в дозе от 12,5 до 50 мг/сут), у 6 пациентов – метопролол (в дозе от 12,5 до 100 мг/сут). Диуретики назначали практически половине больных (49,7%). Наиболее распространенным диуретиком, применявшимся у 148 больных, был индапамид (в дозе от 1,5 до 2,5 мг/сут). У 47 пациентов проводили лечение фуросемидом (в виде монотерапии или в комбинации с индапамидом). Торасемид назначали 55 больным. Гидрохлортиазид (в дозе 12,5 мг/сут) получал только один пациент. Спиринолактон (в дозе от 25 до 100 мг/сут) использовали у 14,7% (70) больных. Статины принимали лишь 12,6% больных, практически во всех случаях это был аторвастатин в невысоких дозах.

2.1.2. Характеристика больных моложе 60 лет, включенных в исследование пуринового обмена

В данную группу включены 50 больных с диагнозом атеросклероз венечных артерий, доказанным посредством коронароангиографии, и клиническими признаками ИБС в форме стенокардии и/или перенесенного ранее инфаркта миокарда. В отличие от пациентов старческого возраста, подавляющее большинство (82%) больных ИБС моложе 60 лет составляли мужчины, на долю женщин приходилось лишь 18%. Возраст пациентов в этой группе варьировал от 36 до 59 лет, достигая в среднем $52,1 \pm 5,9$ лет. Основные характеристики больных ИБС моложе 60 лет представлены в Таблице 2.5.

Как видно из представленной ниже таблицы, у больных моложе 60 лет значительно чаще, чем у лиц старческого возраста, отмечался в прошлом инфаркт миокарда. Среди больных старческого возраста инфаркт миокарда зарегистрирован в прошлом в 27% наблюдений, тогда как у пациентов моложе 60 лет – в 58% наблюдений. Клинически значимая хроническая сердечная недостаточность диагностирована у 27% больных моложе 60 лет и у 16% пациентов старческого возраста. Однако фибрилляция предсердий гораздо чаще встречалась среди больных старческого возраста (у 34%), по сравнению с более молодыми пациентами, у которых данное нарушение ритма зафиксировано только в 12% наблюдений. Острое нарушение мозгового кровообращения в прошлом также намного чаще встречалось у лиц старческого возраста, по сравнению с более молодыми пациентами (в 16% и 4% наблюдений, соответственно). Сахарный диабет у больных старческого возраста и лиц моложе 60 лет был диагностирован примерно с одинаковой частотой (в 23% и 22% наблюдений, соответственно).

Характеристика больных ИБС моложе 60 лет, включенных в исследование пуринового обмена

Параметры	Значение
Возраст, лет	52,1±5,9
ИБС	100%
Инфаркт миокарда в анамнезе	58%
Артериальная гипертензия	76%
ХСН	48%
Фибрилляция предсердий	12%
ОНМК	4%
Сахарный диабет	22%
Индекс массы тела, кг/м ²	30,9±5,9
Глюкоза, ммоль/л	6,2±1,2
Креатинин, мкмоль/л	91,2±12,8
Мочевина, ммоль/л	5,0±1,2
Общий холестерин, ммоль/л	5,4±1,3
Триглицериды, ммоль/л	1,9±0,9
Фракция выброса, %	61,5±10,2
Диаметр левого предсердия, мм	43,7±6,6
КДО левого желудочка, мл	138,7±42,2
КСО левого желудочка, мл	53,9±32,9

2.2. Характеристика больных, включенных в исследование липидного обмена

В исследование были включены 580 больных старческого возраста с хронической ишемической болезнью сердца. Общая характеристика больных представлена в таблице 2.6. Как видно из таблицы 2.6, почти три четверти больных (73,6%) составляли женщины, оставшуюся часть (26,4%) – мужчины. Возраст пациентов варьировал от 75 до 106 лет и в среднем по группе составил 87,2±5,2 лет. Более трети больных (37,2%) были в возрасте 90 лет и старше, лиц в возрасте от 75 до 80 лет было всего 11,9%.

Инфаркт миокарда в прошлом зарегистрирован у четверти (25,2%) больных, острое нарушение мозгового кровообращения – у 16,6% пациентов. Клинически значимая хроническая сердечная недостаточность, соответствующая III-IV функциональному классу по классификации NYHA и II-III стадии по Стражеско-Василенко, диагностирована у 15,7% больных. Фибрилляция предсердий зарегистрирована у трети (32,6%) больных. Сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе выявлены у 129 (22,2%) больных. Индекс массы тела в среднем по группе составил 29,1±5,3 кг/м² (от 15 до 47,2 кг/м²). Систолическое артериальное давление в исследуемой группе больных

составило в среднем $143,9 \pm 18,5$ мм рт ст. (с колебаниями от 100 до 210 мм рт ст.). Диастолическое артериальное давление составило в среднем $79,7 \pm 10,2$ мм рт ст. (с колебаниями от 50 до 130 мм рт ст.). Фракция выброса левого желудочка составила в среднем $60,2 \pm 4,7\%$, а диаметр левого предсердия – $43,7 \pm 4,7$ мм. Дилатация левого предсердия обнаружена у 75,2% больных.

Таблица 2.6

Общая характеристика больных, включенных в исследование липидного обмена

Параметры	Количество больных	
	n	%
Пол		
Мужской	153	26,4
Женский	427	73,6
Возраст, годы		
75-80 лет	69	11,9
81-89 лет	295	50,9
≥ 90 лет	216	37,2
Инфаркт миокарда в анамнезе	146	25,2
Хроническая сердечная недостаточность	91	15,7
Фибрилляция предсердий	189	32,6
Острое нарушение мозгового кровообращения	96	16,6
Сахарный диабет	129	22,2
Артериальная гипертензия	580	100

Практически у всех включенных в исследование больных обнаружены признаки старческой астении; лишь 4,2% пациентов были «крепкими». Среднее значение опросника «Возраст не помеха» составляло $3,2 \pm 1,5$ баллов (с колебаниями от 0 до 7 баллов).

Основные лабораторные показатели у включенных в исследование больных представлены в Таблице 2.7.

Таблица 2.7

Характеристика лабораторных показателей у больных, включенных в исследование липидного обмена

Показатели	Среднее \pm СО	Min-Max
Глюкоза, ммоль/л	$6,0 \pm 2,1$	3,2-18,5
Креатинин, мкмоль/л	$106,6 \pm 32,9$	55-199
Мочевина, ммоль/л	$7,7 \pm 3,1$	2,2-18,1
Мочевая кислота, мкмоль/л	$350,9 \pm 115,9$	77-833

Больные, включенные в исследование, получали стандартное лечение ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. На момент включения в исследование статины принимали лишь 77 больных (13,3%), причем, 47 из них (8,1%)

получали аторвастатин (в дозе от 10 до 20 мг/сут). Лишь в двух наблюдениях (0,3%) аторвастатин применяли в дозе 40 мг/сут. У 3,7% применяли симвастатин (в дозе 10-20 мг/сут) и лишь один больной получал этот препарат в дозе 40 мг/сут. Лишь 2 больных (0,3%) получали розувастатин (в дозе 10-15 мг/сут). Затруднились назвать конкретный препарат из группы статинов 0,8% пациентов.

2.3. Характеристика больных, включенных в исследование лептина

В исследование по изучению роли лептина при различной патологии у лиц старческого возраста было включено 110 больных, причем, 90 пациентов страдали ишемической болезнью сердца и вошли в основную группу, 20 человек без клинических проявлений ИБС – в контрольную группу. Средний возраст включенных в исследование больных достигал $88,5 \pm 4,5$ лет, варьируя от 75 до 98 лет. Почти половина пациентов (45,5%) была в возрасте 90 лет и старше, лиц в возрасте от 75 до 80 лет было всего 5,4%. Большинство больных (66,3%) составляли женщины; среди участников исследования на долю мужчин приходилась треть (33,7%). Сравнительная характеристика больных с ИБС и без данной патологии представлена в Таблице 2.8 и на Рисунке 2.2.

Как видно из представленных ниже данных, все больные как в основной, так и в контрольной группе страдали артериальной гипертензией. Инфаркт миокарда в прошлом зарегистрирован у трети (34,4%) больных в основной группе. Клинически значимая хроническая сердечная недостаточность, соответствующая III-IV функциональному классу по классификации NYHA и II-III стадии по Стражеско-Василенко, диагностирована более чем у половины (58,9%) пациентов в основной группе и ни в одном наблюдении среди лиц контрольной группы. Индекс массы тела в среднем по группе больных ИБС составил $29,6 \text{ кг/м}^2$, в контрольной группе – $27,9 \text{ кг/м}^2$.

Таблица 2.8

Сравнительная характеристика больных ИБС и без ИБС, включенных в исследование лептина

Параметры	Больные ИБС	Больные без ИБС	p
Возраст, годы	$88,3 \pm 4,6$	$89,4 \pm 4,4$	0,32
Женщины	66,7%	65%	0,89
Мужчины	33,3%	35%	
Артериальная гипертензия	100%	100%	нд
ОНМК	17,9%	10%	0,3
Сахарный диабет	20%	35%	0,12

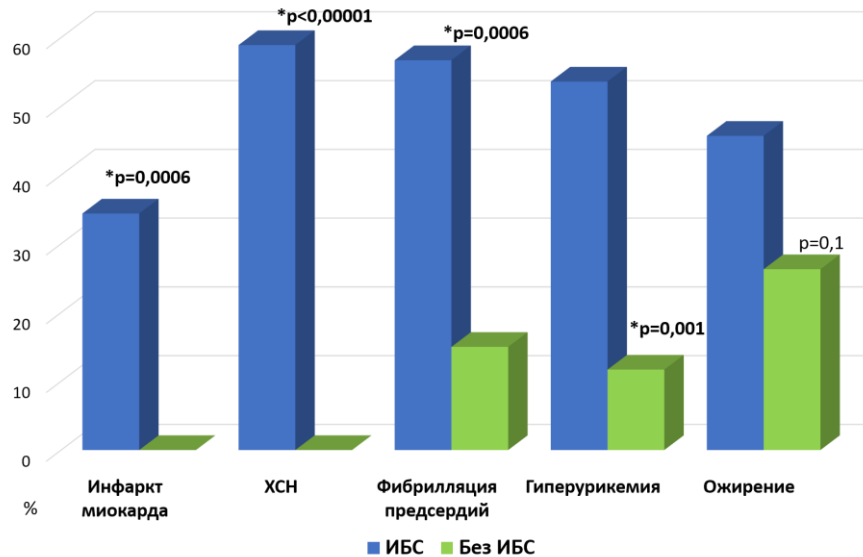


Рисунок 2.2 Сравнительная характеристика больных ИБС, включенных в исследование лептина, и группы контроля

Основные лабораторные показатели у включенных в исследование лептина больных представлены в таблице 2.9.

Таблица 2.9

Сравнительная характеристика лабораторных показателей у больных ИБС и без ИБС, включенных в исследование лептина

Показатели	Больные ИБС	Больные без ИБС	p
Общий холестерин, ммоль/л	4,6±1,4	5,0±1,2	0,20
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,2±0,2	0,80
Холестерин ЛНП, ммоль/л	2,7±0,8	3,3±1,0	0,03
Триглицериды, ммоль/л	1,6±1,6	1,4±0,5	0,64
Индекс атерогенности	2,9±1,1	3,4±1,1	0,20
Глюкоза, ммоль/л	5,9±1,7	6,9±3,3	0,06
Креатинин, мкмоль/л	109,3±29,7	99,3±18,4	0,16
Мочевая кислота, мкмоль/л	375,1±129,7	299,4±50,5	0,01
Гемоглобин, г/л	122,3±21,3	121,3±17,1	0,83
СОЭ, мм/ч	19,0±13,7	18,6±7,3	0,89

Представленные выше данные свидетельствуют о более высоком уровне мочевой кислоты у больных ИБС ($p=0,01$ по сравнению с контролем), тогда как у пациентов контрольной группы установлены более высокие показатели холестерина ЛНП ($p=0,03$) и глюкозы ($p=0,06$).

Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров у включенных в исследование лептина больных ИБС и лиц без данной патологии, приведена на Рисунке 2.3. Как и следовало ожидать, у больных ИБС зарегистрированы достоверно более высокие значения диаметра левого предсердия, КДР и КСР левого желудочка, КДО

($p=0,005$) и КСО ($p=0,001$) левого желудочка, а также размера правого желудочка и величины расчетного давления в легочной артерии. В то же время фракция выброса у больных ИБС была достоверно меньше, по сравнению с пациентами без данной патологии ($p=0,003$). Дилатация левого предсердия обнаружена у 86% больных ИБС и у 60% лиц контрольной группы ($p=0,01$).

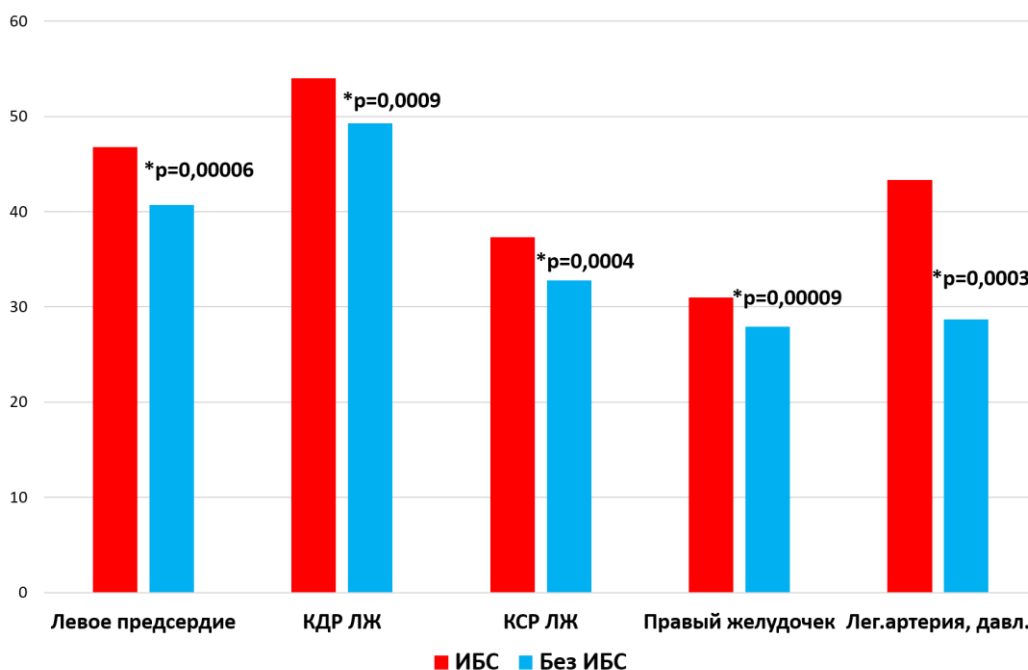


Рисунок 2.3 Эхокардиографические параметры у больных ИБС, включенных в исследование лептина, и в группе контроля

У всех включенных в исследование больных констатированы признаки старческой астении. Среднее значение опросника «Возраст не помеха» составляло $4,9 \pm 0,8$ баллов (с колебаниями от 3 до 7 баллов). Среднее значение шкалы инструментальной активности в повседневной жизни (IADL) составило $4,4 \pm 2,7$ балла (с колебаниями от 0 до 8 баллов). Среднее значение шкалы базовой активности в повседневной жизни (Индекса Бартела) составило $82,0 \pm 17,6$ баллов. У больных ИБС и в контрольной группе средние баллы по опроснику «Возраст не помеха» достоверно не различались и составляли $4,7 \pm 0,9$ и $5,1 \pm 0,7$ баллов, соответственно ($p=0,44$). Средние показатели индекса Бартела у больных ИБС достигали 80,5 баллов, а в группе контроля – 83,5 баллов ($p=0,29$). Однако показатели инструментальной активности различались между группами: у больных ИБС средние значения шкалы IADL равнялись 3 баллам, тогда как у пациентов без ИБС – 5,8 баллам ($p=0,05$).

Все пациенты, включенные в данное исследование, получали стандартное лечение ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, включавшее в себя назначение

β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ или сартанов, блокаторов кальциевых каналов и диуретиков (главным образом, индапамида).

2.4 Характеристика больных, включенных в исследование углеводного обмена

В исследование включены 580 больных старческого возраста с хронической ишемической болезнью сердца. Сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе обнаружены у 22,2% обследованных больных. Сравнительная характеристика группы больных ИБС старческого возраста с нарушениями углеводного обмена и без данной патологии приведена в Таблице 2.10.

Таблица 2.10

Сравнительная характеристика больных ИБС старческого возраста с нарушениями углеводного обмена и без этой патологии

Параметры	Больные с СД или НТГ	Больные с нормальным углеводным обменом	<i>p</i>
Возраст, <i>годы</i>	87,3 \pm 5,2	86,9 \pm 5,0	0,44
Женщины	25,3%	74,7%	0,01
Мужчины	15,5%	84,5%	
ИБС	100%	100%	нд
Артериальная гипертензия	100%	100%	нд
Инфаркт миокарда в анамнезе	38,0%	22,1%	0,0003
ХСН	20,9%	14,6%	0,08
Фибрилляция предсердий	38,0%	32,0%	0,2
ОНМК	21,7%	15,5%	0,1
Гиперурикемия	48,7%	36,4%	0,01
Индекс массы тела, <i>кг/м²</i>	30,7 \pm 4,7	28,5 \pm 5,4	0,01
АДсист, <i>мм рт ст</i>	147,3 \pm 17,4	143,0 \pm 18,8	0,02
АДдиаст, <i>мм рт ст</i>	81,5 \pm 9,8	79,2 \pm 10,4	0,02
Общий холестерин, <i>ммоль/л</i>	4,8 \pm 1,1	4,9 \pm 1,2	0,65
Холестерин ЛВП, <i>ммоль/л</i>	1,2 \pm 0,3	1,2 \pm 0,4	0,68
Холестерин ЛНП, <i>ммоль/л</i>	2,8 \pm 0,9	2,8 \pm 1,0	0,62
Триглицериды, <i>ммоль/л</i>	1,6 \pm 1,1	1,4 \pm 0,7	0,01
Индекс атерогенности	3,2 \pm 1,1	3,1 \pm 1,2	0,64
Креатинин, <i>мкмоль/л</i>	104,7 \pm 24,9	107,4 \pm 35,1	0,41
Мочевина, <i>ммоль/л</i>	7,9 \pm 2,8	7,7 \pm 3,2	0,46
Мочевая кислота, <i>ммоль/л</i>	361,3 \pm 113,7	348,8 \pm 117,1	0,32

Как видно из представленной выше таблицы 2.10, наибольшие различия между группами касались перенесенного инфаркта миокарда; это осложнение было зарегистрировано более чем у трети (у 38,0%) больных с сахарным диабетом и лишь у 22,1% пациентов с нормальным углеводным обменом (***p*=0,0003**). Установлена тенденция к более частому развитию выраженной сердечной недостаточности у больных с

нарушениями углеводного обмена (20,9% и 14,6%, соответственно). Аналогичная тенденция отмечена и в отношении перенесенного в прошлом ОНМК (21,7% и 15,5%, соответственно). Данные различия не достигали, однако, степени статистической достоверности.

При сахарном диабете и нарушении толерантности к глюкозе у больных чаще, чем у лиц без нарушений углеводного обмена, встречался повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (у 48,7% по сравнению с 36,4%, $p=0,01$). Индекс массы тела больных с нарушениями углеводного обмена был достоверно выше – 30,7 кг/м² по сравнению с 28,5 у лиц без нарушений углеводного обмена ($p=0,01$). Наряду с этим обнаружено, что у пациентов с нарушениями углеводного обмена регистрировались более высокие цифры как систолического (147,3 по сравнению с 143,0 мм рт ст, $p=0,02$), так и диастолического (81,5 и 79,2 мм рт ст, соответственно, $p=0,02$) артериального давления.

Кроме того, в группе больных с нарушениями углеводного обмена выявлены более высокие значения триглицеридов, по сравнению с пациентами, не страдавшими сахарным диабетом (1,6 и 1,4 ммоль/л, соответственно; $p=0,01$). Достоверных различий в содержании общего холестерина, холестерина ЛНП, холестерина ЛВП, креатинина, мочевины, а также других лабораторных и эхокардиографических параметров у пациентов с сахарным диабетом и нарушением толерантности к глюкозе и лиц с нормальным углеводным обменом не найдено.

В исследование особенностей течения сахарного диабета у лиц старческого возраста было включено 190 больных ИБС с сахарным диабетом. Основную группу составили 153 пациента старческого возраста, а группу сравнения – 37 больных моложе 70 лет. Подавляющее большинство больных в основной группе составляли женщины (84,3%), на долю мужчин приходилось лишь 15,7% (таблица 2.11). Возраст пациентов в этой группе колебался от 75 до 96 лет, составляя в среднем $85,7 \pm 4,7$ лет. Большинство включенных в исследование больных старческого возраста (63,4%) находились в возрастной группе 85 лет и старше, в группе пациентов 75-79 лет насчитывалось лишь 16,3% обследованных. Время от момента установления диагноза «Сахарный диабет» до включения в настоящее исследование варьировало от 0 до 40 лет, составляя в среднем – $11,2 \pm 8,3$ года. Медиана данного показателя достигала 10 лет. Вместе с тем 36,3% лиц старческого возраста не смогли точно назвать длительность сахарного диабета. Возраст

на момент установления диагноза «Сахарный диабет» колебался от 40 до 92 лет, составляя в среднем $73,8 \pm 8,8$ года. Медиана данного показателя достигала 75 лет.

Включенные в исследование пациенты старческого возраста отличались, помимо ИБС и сахарного диабета, множественной коморбидной патологией. Инфаркт миокарда в прошлом зарегистрирован у 37,2% больных, острое нарушение мозгового кровообращения – у 25,5% пациентов. Клинически значимая хроническая сердечная недостаточность, соответствующая III-IV функциональному классу по классификации NYHA и II-III стадии по Стражеско-Василенко, диагностирована у 20,3% больных, а фибрилляция предсердий – у 30,7% пациентов. (Таблица 2.11)

Таблица 2.11

Общая характеристика больных старческого возраста с сахарным диабетом

Параметры	Количество больных	
	n	%
Пол		
Мужской	24	15,7
Женский	129	84,3
Возраст, годы		
75-80 лет	25	16,3
81-89 лет	91	59,5
≥ 90 лет	37	24,2
Инфаркт миокарда в анамнезе	57	37,2
Хроническая сердечная недостаточность	31	20,3
Фибрилляция предсердий	47	30,7
Острое нарушение мозгового кровообращения	39	25,5
Гиперурикемия	67	53,2
Гипотиреоз	23	18,5
Артериальная гипертензия	153	100

Индекс массы тела в среднем по группе составил $30,9 \pm 5,8$ кг/м² (от 17 до 50 кг/м²). У 56,4% обследованных больных значения индекса массы тела составляли 30 кг/м² и выше, что соответствовало ожирению. Ожирение I степени отмечено у 32,2% обследованных, ожирение II степени – у 22,6%, ожирение III степени – всего у двух пациентов. Систолическое артериальное давление в исследуемой группе больных составило в среднем $146,7 \pm 19,1$ мм рт ст. (с колебаниями от 100 до 220 мм рт ст.). Диастолическое артериальное давление составило в среднем $83,0 \pm 10,2$ мм рт ст. (с колебаниями от 60 до 120 мм рт ст.).

Основные лабораторные показатели у включенных в исследование больных старческого возраста представлены в Таблице 2.12.

Таблица 2.12

Характеристика лабораторных показателей у больных старческого возраста с сахарным диабетом

Показатели	Среднее \pm СО	Min-Max
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 \pm 1,2	1,7-7,7
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,1 \pm 0,3	0,4-2,0
Холестерин ЛНП, ммоль/л	3,0 \pm 1,0	0,6-5,3
Триглицериды, ммоль/л	1,6 \pm 0,8	0,5-5,2
Индекс атерогенности	3,4 \pm 1,2	0,8-6,9
Креатинин, мкмоль/л	102,9 \pm 25,5	55-187
Мочевина, ммоль/л	8,0 \pm 2,3	3,7-16,7
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	42,1 \pm 13,6	30-70
Мочевая кислота, мкмоль/л	370,3 \pm 120,0	77-747

В исследуемой группе больных старческого возраста с сахарным диабетом 5,9% пациентов не принимали никаких препаратов и не соблюдали строгую диету, 12,4% старались не нарушать диету. Монотерапию инсулинами проводили у 10,4%, комбинированную терапию инсулинами и пероральными сахароснижающими препаратами – у 7,8%. Остальные 63,5% больных принимали различные пероральные лекарственные средства, чаще всего препараты сульфонилмочевины (в 38% наблюдений) и метформин (в 10,4% наблюдений), а также их комбинации (в 13,7% наблюдений) (Таблица 2.13). Из новых классов лекарственных средств лишь 1 пациент (0,65%) получал онглизу (саксаглиптин).

Включенные в исследование пациенты получали также стандартную терапию препаратами, предназначенными для лечения ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Следует отметить, что в данной группе статины получали лишь 14,9% больных, причем значительное большинство из них (77,3%) – аторвастатин (в дозе от 10 до 40 мг/сут).

Таблица 2.13

Применение пероральных сахароснижающих препаратов у больных старческого возраста с сахарным диабетом

Лекарственный препарат (МНН)	Количество больных	
	n	%
Гликлазид, монотерапия	42	27,5
Глибенкламид, монотерапия	11	7,2
Глимепирид, монотерапия	5	3,3
Метформин, монотерапия	16	10,4
Гликлазид+Метформин	9	5,9
Глибенкламид+Метформин	8	5,2
Глимепирид+Метформин	4	2,6

Группу сравнения составили 37 больных моложе 70 лет с ИБС и сахарным диабетом. В отличие от пациентов старческого возраста, подавляющее большинство больных ИБС и сахарным диабетом моложе 70 лет составили мужчины (64,9%), на долю женщин приходилось 35,1%. Возраст пациентов в этой группе колебался от 51 до 69 лет, составляя в среднем $60,0 \pm 5,4$ лет. Различия между больными старческого возраста и пациентами моложе 70 лет с сахарным диабетом и ИБС представлены в разделе «Результаты».

2.5 Характеристика больных, включенных в исследование композиционного состава тела

В исследование включены 200 пациентов в возрасте 90 лет и старше с хронической ишемической болезнью сердца. Основными критериями невключения пациентов в данное исследование было наличие каких-либо заболеваний, способных отчетливо повлиять на изменение композиционного состава тела:

- злокачественных новообразований в активной фазе;
- хронических обструктивных заболеваний легких;
- синдрома мальабсорбции;
- ревматоидного артрита и иных хронических иммуновоспалительных заболеваний;
- хронической болезни почек IV–V стадии.

Большинство больных (69,8%) составили женщины, на долю мужчин пришлось лишь 30,2%. Возраст пациентов колебался от 90 до 106 лет, составляя в среднем $92,4 \pm 2,3$ лет. (Таблица 2.14)

ИБС и артериальная гипертензия диагностированы у всех включенных в данное исследование больных. Вместе с тем у пациентов данной возрастной группы обнаружены и другие коморбидные заболевания. Так, инфаркт миокарда в прошлом перенесли 48 (23,8%) больных, острое нарушение мозгового кровообращения – 30 (14,9%) пациентов. Клинически значимая хроническая сердечная недостаточность, соответствующая III-IV функциональному классу по классификации NYHA и IIБ-III стадии по Стражеско-Василенко, диагностирована у 41 больного (20,3%). Фибрилляция предсердий зарегистрирована у трети (33,7%) больных. Сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе были выявлены у 31 больного (15,3%). Индекс массы тела в среднем по группе составил $27,6 \pm 4,6$ кг/м² (от 18,2 до 38,8 кг/м²).

Таблица 2.14

Общая характеристика больных, включенных в исследование композиционного состава тела

Параметры	Мужчины (среднее±СО)	Женщины (среднее±СО)	p
Возраст, <i>годы</i>	92,6±2,8	92,3±2,1	0,5
Индекс массы тела, <i>кг/м²</i>	27,3±3,8	27,6±4,8	0,6
Вес, <i>кг</i>	73,0±10,6	64,0±11,8	0,000001
Рост, <i>см</i>	165,3±14,6	152,1±6,8	<0,000001
Минеральная плотность костной ткани (общ.), <i>мл/см³</i>	1130,6±136,2	957,6±107,6	<0,000001
T-критерий, <i>SD</i>	-0,9±1,7	-2,1±1,3	<0,000001
Z-критерий, <i>SD</i>	0,5±1,6	-0,1±1,1	0,002
Жировая ткань, общ.: <i>грамм</i>	21493±7690	23725±8451	0,08
<i>%</i>	29,9±8,0	37,1±8,3	<0,000001
Тощая ткань (общ.), <i>грамм</i>	48845±6326	38454±4653	<0,000001
Старческая астения, <i>%</i>	44,4	74	<0,000001
Пре-астения, <i>%</i>	44,4	25,2	0,0002
Без астении, <i>%</i>	11,1	0,8	0,0003

Средние показатели мышечной силы кисти, измеренной с помощью динамометрии, у мужчин составили 28,4±7,6 кг, а у женщин – 15,4±6,1 кг (**p<0,000001**). Снижение мышечной силы зарегистрировано у 74,2% больных в соответствии с прежними рекомендациями, у 43,9% - по новым рекомендациям. Снижение мышечной силы отмечено у 48,2% женщин и у 32,5% мужчин. Среднее значение теста 6-минутной ходьбы составило 169,5±74,7 метров у мужчин и 132,5±63,2 метра у женщин (**p=0,002**). 25,5% больных не в состоянии были ходить или максимально могли пройти несколько шагов по палате. Средние показатели функциональной активности больных составили 5,3±0,9 (от 1 до 6) баллов, а инструментальной активности – 18,7±4,4 (от 9 до 27) баллов. Основные лабораторные показатели, оцениваемые у включенных в исследование больных, представлены в Таблице 2.15.

Таблица 2.15

Характеристика лабораторных показателей у больных, включенных в исследование композиционного состава тела

Показатели	Среднее±СО	Min-Max
Общий холестерин, <i>ммоль/л</i>	4,7±1,1	1,8-7,3
Триглицериды, <i>ммоль/л</i>	1,2±0,5	0,4-3,4
Холестерин ЛНП, <i>ммоль/л</i>	2,8±0,9	0,6-5,3
Холестерин ЛВП, <i>ммоль/л</i>	1,2±0,3	0,4-2,5
Индекс атерогенности	2,9±1,0	0,95-6,35
Мочевая кислота, <i>мкмоль/л</i>	362,3±111,1	124-712

Больные, включенные в исследование, получали стандартную терапию для лечения ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. (Таблица 2.16)

Таблица 2.16

Применение сердечно-сосудистых препаратов в исследуемой группе больных

Класс лекарственных препаратов	Количество больных	
	n	%
Ацетилсалициловая кислота, <i>низкие дозы</i>	75	39,7
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	79	41,6
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	37	19,5
Бета-адреноблокаторы	80	42,3
Блокаторы кальциевых каналов	39	20,6
Диуретики	62	32,8
Статины	15	7,9

Группу сравнения составили 30 пациентов с ИБС в возрасте 75-85 лет. Подавляющее большинство больных в этой группе также составляли женщины (74%), на долю мужчин приходилось 26%. Средний возраст пациентов в этой группе достигал 80,1±2,7 лет. Различия между долгожителями и более молодыми больными с ИБС представлены в разделе «Результаты».

2.6 Характеристика больных, включенных в исследование минеральной плотности костной ткани

Основными критерии не включения пациентов в исследование были:

- Наличие каких-либо заболеваний, способных повлиять на минеральную плотность костной ткани и привести к развитию вторичного остеопороза:
 - тиреотоксикоз и другая эндокринная патология,
 - хроническая болезнь почек IV-V ст.,
 - хронические обструктивные заболевания легких,
 - клинически значимые хронические заболевания печени,
 - синдром мальабсорбции,
 - ревматические и иные хронические воспалительные заболевания,
 - онкогематологические и другие злокачественные новообразования в активной фазе.
- Применение лекарственных средств, снижающих минеральную плотность костной ткани (прежде всего, глюкокортикостероидов).

2.6.1 Характеристика больных, включенных в исследование минеральной плотности костной ткани у долгожителей с ИБС

В данное исследование включены 202 пациента, госпитализированных с диагнозом «ИБС». Большинство больных (64,4%) составили женщины, на долю мужчин пришлось лишь 35,6%. Возраст пациентов колебался от 90 до 101 года, составляя в среднем 92,5 ($\pm 2,0$) лет. Клинико-демографическая характеристика включенных в исследование больных представлена в Таблице 2.17.

Таблица 2.17

Общая характеристика больных, включенных в исследование МПКТ у долгожителей

Параметры	Количество больных	
	n	%
Пол		
Мужской	72	35,6
Женский	130	64,4
Ишемическая болезнь сердца	202	100
Артериальная гипертензия	202	100
Инфаркт миокарда в анамнезе	49	27,8
Хроническая сердечная недостаточность	29	14,9
Фибрилляция предсердий	71	40,3
Острое нарушение мозгового кровообращения	34	18,7
Сахарный диабет	35	17,6
Гиперурикемия	59	36,6

Помимо ИБС, в исследуемой группе больных регистрировали множественную коморбидную патологию (артериальную гипертензию, фибрилляцию предсердий, хроническую сердечную недостаточность и др.). Среднее число заболеваний в группе исследования составило 15,4 (от 6 до 31 заболевания на одного пациента). Все включенные в исследование больные страдали артериальной гипертензией. Инфаркт миокарда в прошлом перенесли 27,8% больных. Клинически значимая хроническая сердечная недостаточность, соответствующая III-IV функциональному классу по классификации NYHA и ПБ-III стадии по Стражеско-Василенко, диагностирована у 14,9% пациентов. Фибрилляция предсердий зарегистрирована у 40,3% больных. Сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе были выявлены у 17,6% участников исследования, а гиперурикемия – у 36,6% пациентов. Индекс массы тела в среднем по группе составил $27,7 \pm 4,4$ кг/м².

Основные лабораторные показатели, оцениваемые у включенных в исследование больных, представлены в Таблице 2.18.

Таблица 2.18

Характеристика лабораторных показателей у больных, включенных в исследование МПКТ у долгожителей

Показатели	Среднее±СО	Min-Max
Общий холестерин, ммоль/л	4,6±1,2	1,6-8,9
Триглицериды, ммоль/л	1,27±0,6	0,37-3,4
Холестерин ЛНП, ммоль/л	2,6±0,99	0,86-6,85
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,3±0,3	0,54-2,53
Индекс атерогенности	2,6±1,0	0,75-5,3
Мочевая кислота, мкмоль/л	351,2±103,8	156-632
Креатинин, мкмоль/л	104,6±24,4	65-184
Глюкоза, ммоль/л	6,0±2,0	4,1-18,5
Гемоглобин, г/л	119,2±16,8	55-157
СОЭ, мм/ч	20,7±12,5	2-71

У всех включенных в исследование больных отмечены признаки старческой астении. Среднее значение опросника «Возраст не помеха» составляло 4,3±1,28 баллов (с колебаниями от 1 до 7 баллов). Среднее значение шкалы инструментальной активности в повседневной жизни (IADL) составило 4,0±2,2 балла (с колебаниями от 0 до 8 баллов). Среднее значение шкалы базовой активности в повседневной жизни (Индекса Бартела) достигало 74,9±17,3 баллов (с колебаниями от 30 до 100 баллов). Больные, включенные в исследование, получали стандартную терапию для лечения ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии.

2.6.2 Характеристика больных, включенных в исследование минеральной плотности и метаболизма костной ткани у больных старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью

В исследование включены 125 пациентов (38 мужчин и 87 женщин) в возрасте от 75 до 98 лет. Большинство больных (74%) были старше 85 лет. Основную группу составил 61 больной с ХСН (в среднем возрасте 86,9±4,6 лет), контрольную группу – 64 пациента без ХСН (в среднем возрасте 86,3±4,6 лет). (Таблица 2.19) Больные обеих групп были сопоставимы по основным демографическим показателям, индексу массы тела и сопутствующим заболеваниям. Однако в группе больных ХСН достоверно чаще регистрировали инфаркт миокарда в прошлом (у 42% пациентов с ХСН, по сравнению с 19% в контрольной группе, **p=0,005**) и фибрилляцию предсердий (диагностированную у 62% в группе ХСН и 39% - в контрольной группе; **p=0,009**).

Почти у всех пациентов основной группы диагностирована ХСН с сохраненной фракцией выброса, в то время как только у 25% больных ХСН фракция выброса левого

желудочка была на уровне 50% и ниже (со средней по группе фракцией выброса – 55%). У подавляющего большинства (86%) больных ХСН обнаружена бивентрикулярная сердечная недостаточность III-IV функционального класса (по NYHA) и II-III стадии (по Стражеско-Василенко). Средний балл по Шкале оценки клинического состояния ХСН (по Марееву В.Ю.) составил $7,2 \pm 2,1$ балла, варьируя от 4 до 12 баллов. Тест 6-минутной ходьбы из-за тяжести соматического состояния больных удалось провести лишь у небольшого числа пациентов; его среднее значение составило 73 м (0-300 м), причем, 79% больных не могли пройти без остановки 100 м (некоторые из них – даже несколько шагов). Средние значения шкалы одышки Борга достигали $5,0 \pm 1,8$ баллов (с колебаниями от 2 до 9 баллов). У всех включенных в исследование (как в основную, так и в контрольную группу) больных обнаружены признаки старческой астении.

Таблица 2.19

Характеристика больных в исследовании МПКТ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Параметры	Больные ХСН	Больные без ХСН	p
Возраст, годы	86,9±4,6	86,3±4,6	0,43
Мужчины, %	34,4	26,6	0,34
Женщины, %	65,6	73,4	
ИБС, %	100%	100%	нд
Артериальная гипертензия, %	100%	100%	нд
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	42%	19%	0,005
Фибрилляция предсердий, %	62%	39%	0,009
Креатинин, мкмоль/л	111,5	104,5	0,3
Глюкоза, ммоль/л	5,5	5,8	0,3
Индекс массы тела, кг/м ²	29,5	28,9	0,52

2.6.3 Характеристика больных в исследовании минеральной плотности костной ткани у больных ИБС старше 85 лет

В данное исследование включены 190 пациентов, госпитализированных с диагнозом «ИБС». Большинство больных (64,7%) составили женщины, на долю мужчин пришлось лишь 35,3%. Возраст пациентов колебался от 85 до 101 года, составляя в среднем $89,5 (\pm 3,2)$ лет. Почти половина (47,9%) больных была в возрасте 90 лет и старше. У всех включенных в исследование больных регистрировалась ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия. Средние значения индекса массы тела составляли $27,9 \pm 4,1$ кг/м² (с колебаниями от 19,5 до 39,3 кг/м²). Больные, включенные в исследование, получали стандартное лечение ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии.

2.7 Характеристика больных, включенных в исследование фактора роста соединительной ткани

В исследование по изучению фактора роста соединительной ткани включены 50 человек; 38 из них, вошедших в основную группу, страдали ИБС, а 12 здоровых лиц без ИБС молодого возраста (в среднем 22,9 года) составили группу контроля. Критерии невключения пациентов в исследование отсутствовали, поскольку данная работа была пилотным проектом, в котором критерии невключения были не предусмотрены.

Общая характеристика больных старческого возраста с ИБС, включенных в настоящее исследование, представлена в Таблице 2.20. Как видно из таблицы 2.20, 71% больных составляли женщины и, соответственно, 29% – мужчины. В среднем по группе возраст пациентов достигал $87,8 \pm 5,1$ года (с колебаниями от 75 до 96 лет); более половины больных (52,6%) были старше 90 лет.

Таблица 2.20

Общая характеристика больных ИБС, включенных в исследование фактора роста соединительной ткани

Параметры	Количество больных	
	n	%
Пол		
Мужской	11	29,0
Женский	27	71,0
Возраст, годы		
75-80 лет	5	13,2
81-89 лет	13	34,2
≥ 90 лет	20	52,6
Инфаркт миокарда в анамнезе	12	31,6
Хроническая сердечная недостаточность	9	23,7
Фибрилляция предсердий	15	39,5
Острое нарушение мозгового кровообращения	6	15,8
Сахарный диабет	15	39,5
Артериальная гипертензия	38	100

Помимо ИБС и артериальной гипертензии включенные в исследование пациенты старческого возраста страдали множеством заболеваний. Инфаркт миокарда в прошлом зарегистрирован почти у трети (31,6%) больных, острое нарушение мозгового кровообращения – у 15,8% пациентов. Клинически значимая хроническая сердечная недостаточность, соответствующая III-IV функциональному классу по классификации NYHA и IIБ-III стадии по Стражеско-Василенко, диагностирована у 23,7% больных. Сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе выявлены у 39,5% пациентов. Фибрилляция предсердий зарегистрирована также у 39,5% пациентов. Индекс массы тела

в среднем по группе составил $28,5 \pm 5,6$ кг/м² (с колебаниями от 20 до 44 кг/м²). Ожирение отмечалось у 40,5% больных изучаемой группы. Систолическое артериальное давление в исследуемой группе больных составило в среднем $141,6 \pm 18,8$ мм рт ст. (с колебаниями от 110 до 170 мм рт ст.). Диастолическое артериальное давление составило в среднем $80,5 \pm 10,8$ мм рт ст. (с колебаниями от 60 до 100 мм рт ст.).

Характеристика эхокардиографических параметров у включенных в исследование больных ИБС представлена в Таблице 2.21. Как видно из таблицы 2.21, средний диаметр левого предсердия превышал нормальные показатели на 3 мм; у большинства больных (77,8%) обнаружена дилатация левого предсердия. Фракция выброса у абсолютного большинства пациентов находилась в пределах нормальных величин. Лишь в одном наблюдении фракция выброса была ниже 50%. Средние значения конечно-диастолического объема левого желудочка превышали норму (120 мл) и достигали 127,5 мл. Показатели конечно-систолического объема, составляющие в норме максимум 45 мл, достигали в среднем 51,6 мл. Размеры правого желудочка тоже превышали нормальные параметры (до 28 мм), составляя в среднем 29,4 мм. Расчетное давление в легочной артерии, не превышающее в норме 30 мм рт ст, составляло в среднем 35,1 мм рт ст.

Таблица 2.21

Характеристика эхокардиографических параметров у больных ИБС, включенных в исследование фактора роста соединительной ткани

Параметры	Среднее \pm СО	Min-Max
Фракция выброса, %	59,5 \pm 4,1	44-64
Диаметр левого предсердия, мм	43,4 \pm 4,0	35-54
Конечно-диастолический объем левого желудочка, мл	127,5 \pm 25,7	88-202
Конечно-систолический объем левого желудочка, мл	51,6 \pm 14,2	35-102
Правый желудочек, мм	29,4 \pm 1,6	25-33
Расчетное давление в легочной артерии, мм рт ст	35,1 \pm 8,5	25-59

Исходные лабораторные показатели у включенных в исследование больных ИБС в старческом возрасте представлены в Таблице 2.22.

В анализе мочи у 68,4% больных эритроциты отсутствовали, у остальных больных в моче присутствовало не более 10 эритроцитов в поле зрения и лишь в двух наблюдениях число эритроцитов составляло 80 и 120 эритроцитов, соответственно. Протеинурия отсутствовала у 40% больных, тогда как у остальных пациентов она колебалась от следовой протеинурии до 0,31 г/л белка.

Таблица 2.22

Характеристика лабораторных показателей у больных ИБС, включенных в исследование фактора роста соединительной ткани

Показатели	Среднее \pm СО	Min-Max
Глюкоза, ммоль/л	7,2 \pm 2,6	4,0-13,4
Креатинин, мкмоль/л	100,9 \pm 25,7	65-178
Мочевина, ммоль/л	7,6 \pm 2,4	4,4-15,0
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	47,5 \pm 11,7	21-82
Мочевая кислота, мкмоль/л	309,7 \pm 89,8	206-576
Общий холестерин, ммоль/л	4,7 \pm 1,2	1,5-7,1
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 \pm 0,3	0,45-2,4
ХС ЛНП, ммоль/л	2,7 \pm 0,9	0,75-4,7
Триглицериды, ммоль/л	1,3 \pm 0,7	0,6-3,2
Индекс атерогенности	2,7 \pm 1,0	0,75-5,2
Гемоглобин, г/л	127,0 \pm 14,6	81-164
СОЭ, мм/ч	19,6 \pm 11,7	2-60

У всех включенных в исследование больных имелись признаки старческой астении. Среднее значение опросника «Возраст не помеха» составляло 4,2 \pm 0,9 баллов, варьируя от 3 до 6 баллов. Среднее значение шкалы инструментальной активности в повседневной жизни (IADL) составило 4,5 \pm 2,5 балла (с колебаниями от 0 до 8 баллов). Среднее значение шкалы базовой активности в повседневной жизни (Индекса Бартела) составило 79,6 \pm 20,9 баллов. Больные, включенные в исследование, получали стандартное лечение ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии.

2.8 Характеристика больных, включенных в исследование фактора некроза опухоли-альфа

В данное исследование по изучению фактора некроза опухоли-альфа были включены 130 больных. 102 пациента страдали ишемической болезнью сердца и составили основную группу, 28 больных без ИБС – контрольную группу. Основными критериями невключения пациентов в исследование были следующие: злокачественные новообразования в активной фазе; любые хронические воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, хронические заболевания кишечника, хронические обструктивные заболевания легких и иные воспалительные заболевания); признаки инфекционного заболевания на момент включения больного в исследование. С целью соответствия критериям невключения все пациенты были тщательно обследованы с применением развернутого лабораторного обследования, визуализационных методов исследования органов грудной клетки, брюшной полости (при необходимости – и другой

локализации), а также консультированы соответствующими специалистами (отоларингологом, гинекологом, урологом, онкологом, инфекционистом, фтизиатром/пульмонологом и другими.).

Средний возраст включенных в исследование больных достигал $89,3 \pm 4,6$ лет, варьируя от 77 до 101 года. Более половины пациентов (56,2%) были в возрасте 90 лет и старше, лиц в возрасте от 75 до 80 лет было всего 5 (3,8%). Большинство больных (65,4%) составляли женщины, на долю мужчин приходилось 34,6%. Сравнительная характеристика больных с ИБС и без данной патологии представлена в Таблице 2.23 и на Рисунке 2.4.

Таблица 2.23

Сравнительная характеристика больных ИБС и без ИБС, включенных в исследование ФНО- α

Параметры	Больные ИБС	Больные без ИБС	p
Возраст, годы	$89,4 \pm 4,6$	$89,0 \pm 4,8$	0,67
Женщины	65,7%	64,3%	0,9
Мужчины	34,3%	35,7%	
Артериальная гипертензия	100%	100%	нд
Сахарный диабет	27,7%	33,3%	0,36

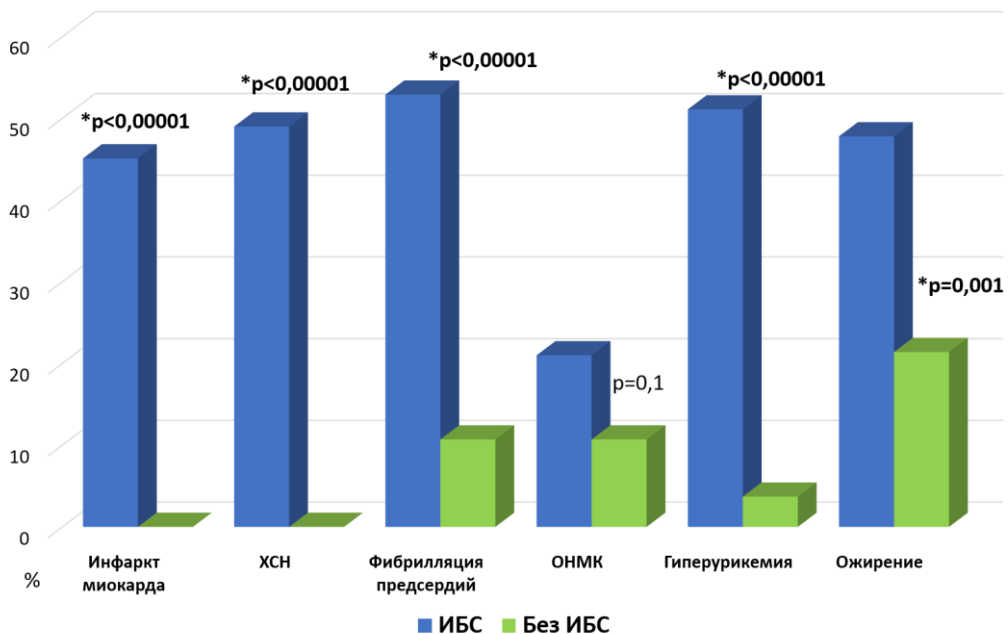


Рисунок 2.4 Сравнительная характеристика больных ИБС, включенных в исследование ФНО- α , и группы контроля

Как видно из представленных выше данных, все больные как в основной, так и в контрольной группе страдали артериальной гипертензией. Инфаркт миокарда в прошлом зарегистрирован у 45,1% больных основной группы. Клинически значимая хроническая сердечная недостаточность, соответствующая III-IV функциональному классу по

классификации NYHA и II-III стадии по Стражеско-Василенко, диагностирована почти у половины (49,0%) пациентов в основной группе и ни у кого в контрольной группе. Индекс массы тела у больных ИБС составлял в среднем $29,5 \pm 5,1$ кг/м², а в группе контроля – $28,2 \pm 4,2$ кг/м² ($p=0,21$).

Основные лабораторные показатели у включенных в исследование больных представлены в Таблице 2.24. Представленные ниже данные свидетельствуют о более низком уровне общего холестерина (4,3 и 5,1 ммоль/л, соответственно) и холестерина ЛНП (2,6 и 3,0 ммоль/л) у больных ИБС по сравнению с контрольной группой. Вместе с тем у пациентов с ИБС отмечались более высокие показатели азотемии (креатинина и мочевины), а также мочевой кислоты ($p=0,0003$ по сравнению с контролем).

Таблица 2.24

Сравнительная характеристика лабораторных показателей у больных ИБС и без ИБС, включенных в исследование ФНО-α

Показатели	Больные ИБС	Больные без ИБС	p
Общий холестерин, ммоль/л	$4,3 \pm 1,2$	$5,1 \pm 1,2$	0,004
Холестерин ЛВП, ммоль/л	$1,17 \pm 0,3$	$1,29 \pm 0,3$	0,10
Холестерин ЛНП, ммоль/л	$2,6 \pm 0,9$	$3,0 \pm 1,0$	0,04
Триглицериды, ммоль/л	$1,39 \pm 1,0$	$1,36 \pm 0,5$	0,85
Глюкоза, ммоль/л	$6,4 \pm 2,7$	$6,6 \pm 2,6$	0,71
Креатинин, мкмоль/л	$109,2 \pm 37,1$	$94,2 \pm 16,5$	0,04
Мочевина, ммоль/л	$8,4 \pm 3,7$	$6,8 \pm 1,4$	0,04
Мочевая кислота, мкмоль/л	$384,6 \pm 139,4$	$283,4 \pm 50,8$	0,0003
Гемоглобин, г/л	$120,2 \pm 19,9$	$121,5 \pm 16,5$	0,76
СОЭ, мм/ч	$19,7 \pm 13,1$	$16,8 \pm 7,6$	0,26
Лейкоциты, $10^9/л$	$5,8 \pm 1,4$	$5,7 \pm 1,3$	0,68
Нейтрофилы, $10^9/л$	$4,1 \pm 1,2$	$4,1 \pm 1,2$	0,98
Лимфоциты, $10^9/л$	$1,43 \pm 0,5$	$1,38 \pm 0,4$	0,63
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	$3,1 \pm 1,3$	$3,2 \pm 1,1$	0,72

Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров у включенных в исследование ФНО-α больных ИБС и без данной патологии представлена на Рисунке 2.5. У больных ИБС ожидаемо регистрировались достоверно более высокие значения диаметра левого предсердия, КДР и КСР левого желудочка, КДО ($141,1$ и $115,2$ мм, соответственно, $p=0,002$) и КСО ($60,1$ и $48,9$ мл, соответственно, $p=0,03$) левого желудочка, а также размера правого желудочка и величины давления в легочной артерии. Напротив, фракция выброса у больных ИБС была достоверно меньше, по сравнению с пациентами без данной патологии ($57,4$ и $61,6\%$, соответственно, $p=0,003$). Дилатация левого предсердия была выявлена у $85,4\%$ больных ИБС, а в группе контроля – у $59,1\%$ пациентов ($p=0,005$).

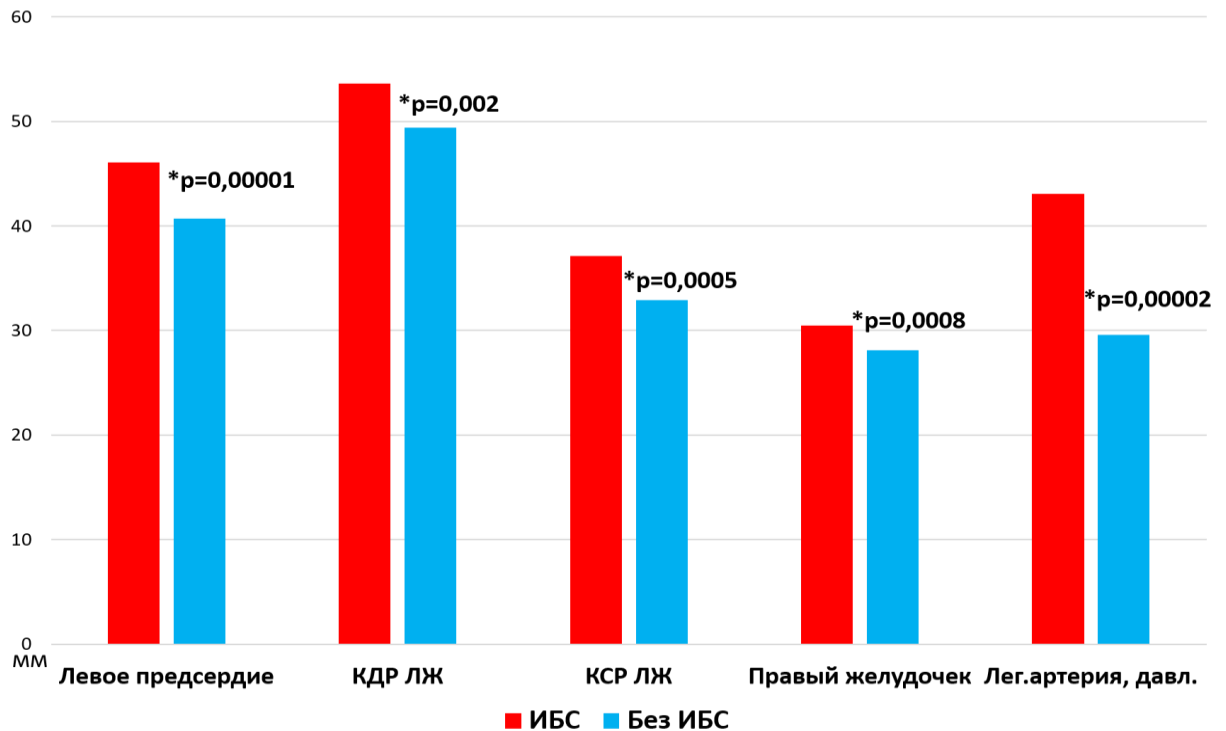


Рисунок 2.5 Эхокардиографические параметры у больных ИБС, включенных в исследование ФНО-α, и в группе контроля

У всех включенных в исследование больных имелись признаки старческой астении. Среднее значение опросника «Возраст не помеха» составляло $5,1 \pm 0,7$ баллов, варьируя от 3 до 7 баллов. Среднее значение шкалы инструментальной активности в повседневной жизни (IADL) составило $3,8 \pm 2,2$ балла, с колебаниями от 0 до 8 баллов. Среднее значение шкалы базовой активности в повседневной жизни (Индекса Бартела) составило $74,8 \pm 18,3$ баллов. У больных ИБС и в контрольной группе средние баллы по опроснику «Возраст не помеха» были идентичными и составляли $5,0 \pm 0,6$ и $5,1 \pm 0,8$ баллов, соответственно ($p=0,5$). Средние показатели индекса Бартела у больных ИБС достигали 74,3 баллов, а в группе контроля – 76,0 баллов ($p=0,7$). Однако показатели инструментальной активности различались между группами: у больных ИБС средние значения шкалы IADL составляли 3,3 балла, а у пациентов без ИБС – 4,7 баллов ($p=0,02$). У пациентов с ИБС сила кисти (измеренная с помощью динамометрии) составляла в среднем $15,7 \pm 7,1$ кг, а в контрольной группе – $18,2 \pm 9,9$ кг ($p=0,33$).

Все больные, включенные в исследование, получали стандартную терапию для лечения ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. (Таблица 2.25)

Таблица 2.25

Применение сердечно-сосудистых препаратов в исследуемой группе больных

Класс лекарственных препаратов	Количество больных	
	n	%
Ацетилсалициловая кислота, <i>низкие дозы</i>	46	36,2
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	49	38,6
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	24	18,9
Бета-адреноблокаторы	65	51,2
Блокаторы кальциевых каналов	38	29,9
Диуретики	46	36,2
<i>Тиазидные и тиазидоподобные</i>	16	12,6
<i>Петлевые</i>	30	23,6
Спиронолактон	16	12,6
Статины	17	13,0

2.9 Характеристика больных, включенных в исследование интерлейкина-6

В данное исследование по изучению интерлейкина-6 было включено 117 больных. 85 больных страдали ишемической болезнью сердца и составили основную группу, 32 пациента без ИБС – контрольную группу. Основными критериями невключения пациентов в исследование были следующие: злокачественные новообразования в активной фазе; любые хронические воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, хронические заболевания кишечника, хронические обструктивные заболевания легких и иные воспалительные заболевания); признаки инфекционного заболевания на момент включения больного в исследование. С целью соответствия критериям невключения все пациенты были тщательно обследованы с применением развернутого лабораторного обследования, визуализационных методов исследования органов грудной клетки, брюшной полости (при необходимости – и другой локализации), а также консультированы соответствующими специалистами (отоларингологом, гинекологом, урологом, онкологом, инфекционистом, фтизиатром/пульмонологом и др.).

Средний возраст включенных в исследование больных достигал $87,7 \pm 5,3$ года, варьируя от 76 до 98 лет. Около половины пациентов (44,4%) были в возрасте 90 лет и старше, лиц в возрасте 76-80 лет было всего пятеро (4,3%). Большинство больных (68,4%) составляли женщины, на долю мужчин приходилось 31,6%. Сравнительная характеристика больных с ИБС и без данной патологии представлена в Таблице 2.26 и на Рисунке 2.6.

Сравнительная характеристика больных ИБС и без ИБС, включенных в исследование интерлейкина-6

Параметры	Больные ИБС	Больные с без ИБС	р
Возраст, <i>годы</i>	88,1±5,4	86,6±5,1	0,15
Женщины	70,7%	65,6%	0,6
Мужчины	29,3%	34,4%	
Артериальная гипертензия	100%	100%	нд
ОНМК	20,7%	15,6%	0,5
Сахарный диабет	35,3%	34,3%	0,9

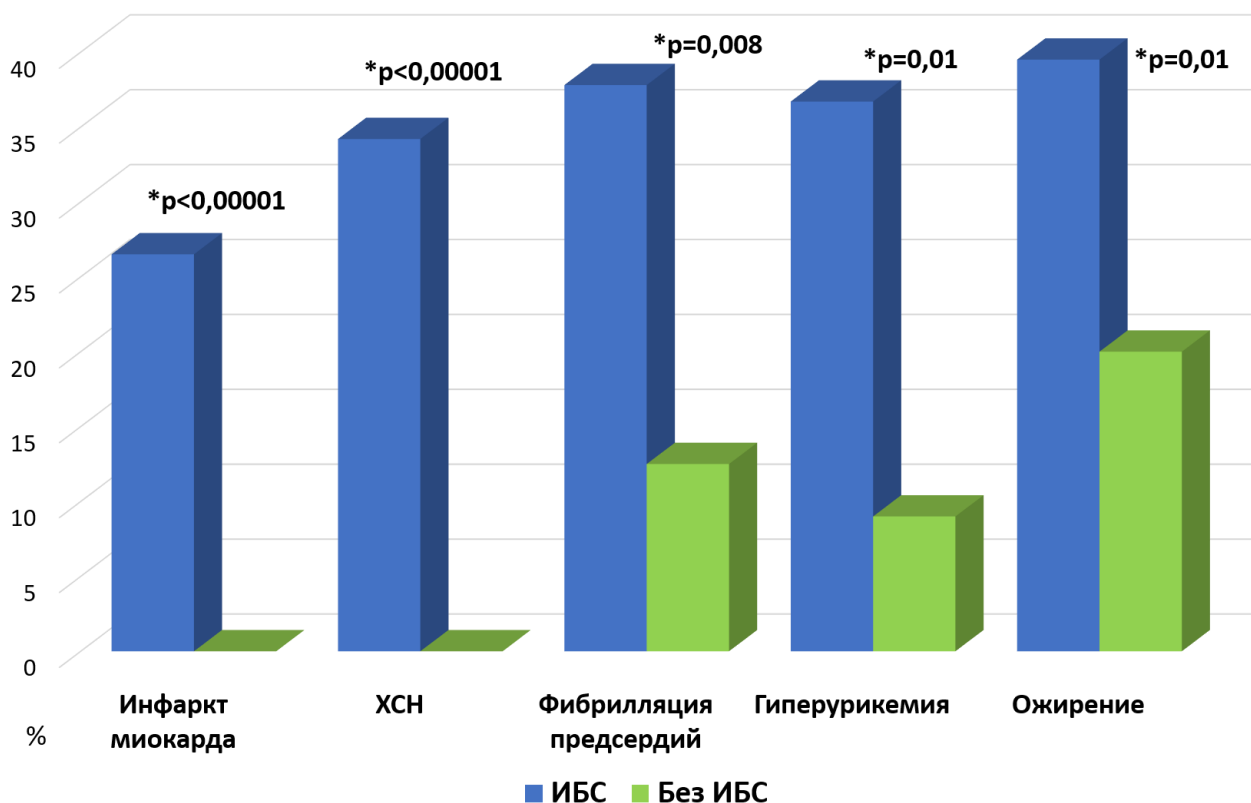


Рисунок 2.6 Сравнительная характеристика больных ИБС, включенных в исследование интерлейкина-6, и группы контроля

Как видно из представленных выше данных, все больные как в основной, так и в контрольной группе страдали артериальной гипертензией. Инфаркт миокарда в прошлом зарегистрирован у 26,5% больных основной группы. Клинически значимая хроническая сердечная недостаточность, соответствующая III-IV функциональному классу по классификации NYHA и II-III стадии по Стражеско-Василенко, диагностирована у 34,2% пациентов в основной группе и ни у кого в контрольной группе.

Индекс массы тела у больных ИБС составлял в среднем 28,7±4,9 кг/м², а в группе контроля – 26,6±4,7 кг/м² (p=0,04).

Основные лабораторные показатели у включенных в исследование больных представлены в Таблице 2.27.

Таблица 2.27

Сравнительная характеристика лабораторных показателей у больных ИБС и без ИБС, включенных в исследование интерлейкина-6

Показатели	Больные ИБС	Больные без ИБС	p
Общий холестерин, ммоль/л	4,7±1,3	4,8±1,2	0,64
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,2±0,4	1,2±0,3	0,88
Холестерин ЛНП, ммоль/л	2,6±0,9	3,0±1,0	0,19
Триглицериды, ммоль/л	1,3±0,6	1,2±0,7	0,42
Глюкоза, ммоль/л	7,0±3,1	6,3±1,5	0,21
Креатинин, мкмоль/л	94,8±25,7	92,3±18,2	0,62
Мочевина, ммоль/л	7,5±2,7	6,5±1,4	0,14
Мочевая кислота, мкмоль/л	346,0±112,9	293,9±54,6	0,04
Гемоглобин, г/л	119,6±13,9	126,2±12,9	0,02
СОЭ, мм/ч	23,3±13,7	16,8±8,3	0,02
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,0±1,4	5,5±1,5	0,09
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,7±1,2	3,5±1,4	0,37
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,6±0,5	1,5±0,5	0,25

Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров у больных ИБС и без данной патологии приведена в Таблице 2.28.

Таблица 2.28

Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров у больных ИБС и без ИБС, включенных в исследование интерлейкина-6

Параметры	Больные ИБС	Больные без ИБС	p
Фракция выброса, %	55,8±6,9	60,5±2,4	0,02
Диаметр левого предсердия, мм	44,5±3,6	40,2±5,1	0,002
Конечно-диастолический размер левого желудочка, мм	51,7±6,1	49,4±4,0	0,27
Конечно-систолический размер левого желудочка, мм	36,4±5,8	33,1±2,4	0,08
Конечно-диастолический объем левого желудочка, мл	135,9±39,3	115,6±23,2	0,1
Конечно-систолический объем левого желудочка, мл	60,0±24,7	45,1±7,8	0,05
Правый желудочек, мм	30,1±3,4	28,6±1,6	0,1
Расчетное давление в легочной артерии, мм рт ст	43,0±11,3	29,6±5,0	0,0005

Как видно из таблицы выше, у больных ИБС ожидаемо регистрировались достоверно более высокие значения диаметра левого предсердия, КСО левого желудочка, а также величины расчетного давления в легочной артерии. Напротив, фракция выброса

у больных ИБС была достоверно меньше, по сравнению с пациентами без данной патологии ($p=0,02$). Различия по другим эхокардиографическим параметрам не достигали степени статистической достоверности. Дилатация левого предсердия была выявлена у 82,8% больных ИБС, а в группе контроля – у 58,3% пациентов.

У всех включенных в исследование больных имелись признаки старческой астении. Среднее значение опросника «Возраст не помеха» составляло $5,1 \pm 0,6$ баллов, варьируя от 3 до 7 баллов. Среднее значение шкалы инструментальной активности в повседневной жизни (IADL) составило $4,4 \pm 2,3$ балла, с колебаниями от 0 до 8 баллов. Среднее значение шкалы базовой активности в повседневной жизни (Индекса Бартела) составило $77,3 \pm 19,6$ баллов. У больных ИБС и в контрольной группе средние баллы по опроснику «Возраст не помеха» достоверно не различались и составляли $5,1 \pm 0,6$ и $4,9 \pm 0,7$ баллов, соответственно ($p=0,26$). Средние показатели индекса Бартела у больных ИБС достигали $76,1 \pm 20,0$ баллов, а в группе контроля – $82,4 \pm 14,9$ баллов ($p=0,11$). Однако показатели инструментальной активности различались между группами: у больных ИБС средние значения шкалы IADL составляли 4,3 балла, а у пациентов без ИБС – 5,2 баллов ($p=0,05$). У пациентов с ИБС сила кисти (измеренная с помощью динамометрии) составляла в среднем $16,7 \pm 6,1$ кг, а в контрольной группе – $18,2 \pm 7,6$ кг ($p=0,3$).

2.10 Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования

В рамках данного исследования всем больным проводили полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов обследования лиц, страдающих ИБС и артериальной гипертензией.

В исследование включались больные с уже установленным диагнозом ИБС. Диагностика ИБС основывалась: на наличии инфаркта миокарда в анамнезе, чрескожных коронарных вмешательств или коронарного шунтирования в прошлом, а также данных коронарографии. При отсутствии вышеуказанных критериев диагноз ИБС подтверждался на основании диагностического алгоритма, предложенного Европейской ассоциацией кардиологов [435,577].

В настоящее исследование включались только больные с наличием типичной стенокардии, поэтому с учетом возраста (все больные старше 70 лет, абсолютное большинство – старше 80 лет) пациенты имели высокую пре-тестовую вероятность наличия ИБС (Таблица 2.30, зеленая заливка). Кроме того, во всех случаях зарегистрированы соответствующие электрокардиографические изменения (патология

зубца Q, T и/или сегмента ST). У подавляющего числа больных обнаружены также эхокардиографические признаки дисфункции левого желудочка или диффузного кардиосклероза. В дополнение у всех больных был установлен такой фактор риска, как артериальная гипертензия.

Таблица 2.30

Пре-тестовая вероятность ИБС

Возраст	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Не-ангинозная боль		Одышка	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
30-39 лет	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

Диагноз сердечной недостаточности устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями ОССН–РКО–РНМОТ по сердечной недостаточности [4]. Согласно этим рекомендациям для постановки диагноза сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка необходимо выявление 3-х компонентов: 1 – симптомы, типичные для сердечной недостаточности, 2 – клинические признаки, типичные для сердечной недостаточности, 3 – низкая фракция выброса левого желудочка. Для постановки диагноза сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка необходимо выполнение 4 условий: 1 – симптомы, типичные для сердечной недостаточности, 2 – клинические признаки, типичные для сердечной недостаточности, 3 – нормальная или слегка сниженная фракция выброса левого желудочка и отсутствие расширения левого желудочка, 4 – соответствующие структурные изменения сердца (гипертрофия левого желудочка/расширение левого предсердия) и/или диастолическая дисфункция левого желудочка [4].

Уровень систолического и диастолического артериального давления у больных измеряли в положении сидя. Наряду с этим определяли массу тела и рост пациентов, а по формуле $Вес(кг)/Рост(м)^2$ рассчитывали Индекс Массы Тела (ИМТ). За нормальные показатели принимали массу тела при значениях ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м². Избыточной считали массу тела при ИМТ от 25 до 29,9 кг/м²; диагноз ожирения устанавливали при ИМТ равном или выше 30 кг/м² (I степень ожирения при ИМТ=30-34,9 кг/м², II степень – при ИМТ=35-39,9 кг/м² и III степень – при ИМТ≥40 кг/м²).

Вместе с тем оценивали стандартные лабораторные показатели общего и биохимического анализов крови и анализов мочи. Определяли содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в сыворотке крови и рассчитывали индекс атерогенности. Гиперхолестеринемию диагностировали, если показатели общего холестерина превышали верхнюю границу нормы для данной лаборатории (6,2 ммоль/л), а гипертриглицеридемию – если уровень триглицеридов увеличивался более 2,28 ммоль/л. Уровень ХС ЛВП считали пониженным при его содержании меньше 0,9 ммоль/л, а уровень ХС ЛНП высоким – при его увеличении более 3,5 ммоль/л.

Определяли также содержание мочевой кислоты в сыворотке крови. По данным локальной лаборатории, нормальные значения уровня мочевой кислоты у женщин находятся в пределах от 140 до 340 мкмоль/л, у мужчин – от 200 до 420 мкмоль/л. Показатели, превышающие 340 мкмоль/л у женщин и 420 мкмоль/л у мужчин, рассматривали как гиперурикемию.

Исследование липидов, мочевой кислоты и других биохимических показателей проводили на биохимическом анализаторе Konelab 60i (Финляндия), используя реагенты производства компании «BioSystems» (Испания). Уровень общего холестерина и триглицеридов определяли ферментативным методом, холестерина ЛНП и холестерина ЛВП – посредством прямого ферментного метода.

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ.

Формула СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м²):

Для мужчин: $СКФ^* = 141 \times \min(Scr^{**}/0,9, 1) - 0,411 \times \max(Scr^{**}/0,9, 1) - 1,209 \times 0,993 \text{Возраст}$

Для женщин: $СКФ^* = 144 \times \min(Scr^{**}/0,7, 1) - 0,329 \times \max(Scr^{**}/0,7, 1) - 1,209 \times 0,993 \text{Возраст}$

**креатинин сыворотки, мг/дл

Исследование стандартных показателей общего и биохимического анализов крови, а также анализов мочи осуществляли в клинко-диагностической лаборатории «Госпиталя для ветеранов войн №3» (заведующая – Купина Л.М.).

Концентрацию лептина в сыворотке крови изучали посредством иммуноферментного анализа с использованием конкурентного связывания. Набор реагентов для определения лептина – Diagnostics Biochem Canada Inc., иммуноферментный набор для количественного определения лептина (LEPTIN). Оборудование – Personal Lab. Нормальный уровень лептина в сыворотке крови женщин составлял 3,6-11,1 нг/мл, мужчин – 2,0-5,6 нг/мл.

Содержание фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови измеряли посредством иммуноферментного анализа. Набор реагентов для определения фактора некроза опухоли- α – IMMULITE/IMMULITE 1000 (ФНО- α)/TNF- α , Siemens. Оборудование – Immulite One Siemens, Germany. Нормальные показатели сывороточной концентрации ФНО- α составляли менее 8,1 пг/мл.

Концентрацию интерлейкина-6 в сыворотке крови определяли посредством электрохемилюминесцентного анализа. Набор реагентов для определения интерлейкина-6 – Elecsys IL-6, Roche Diagnostics GmbH, Анализатор – Cobas 6000, Roche Diagnostics, Switzerland. Нормальные показатели сывороточного уровня интерлейкина-6 составляли менее 7,0 пг/мл.

Содержание ФНО- α , интерлейкина-6 и лептина в сыворотке крови определяли в лаборатории «Центр молекулярной диагностики НИИ эпидемиологии».

Концентрацию остеокальцина в сыворотке крови измеряли иммунохемилюминесцентным методом (нормальные значения: 0-22 нг/мл), уровень beta-CrossLaps (продуктов деградации коллагена I типа) – электрохемилюминесцентным методом (норма – менее 1,008 нг/мл). Содержание остеокальцина и beta-CrossLaps в сыворотке крови определяли в лаборатории «ДиаЛаб».

Концентрацию фактора роста соединительной ткани в сыворотке крови определяли посредством иммуноферментного анализа в клинко-диагностической лаборатории «Госпиталя для ветеранов войн №3». Использовались тест-системы производства компании «BCM Diagnostics», поставщик ЗАО «БиоХимМак». Диапазон нормальных значений для данного фактора роста пока не установлен, диапазон возможных измерений варьировал от 62,5 до 4000 пг/мл.

Электрокардиографическое и эхокардиографическое исследование, а также ультразвуковое исследование состояния внутренних органов выполняли в отделении функциональной диагностики «Госпиталя для ветеранов войн №3» (заведующий – Полянский А.В.).

Стандартная электрокардиография: запись ЭКГ покоя выполнялась в 12 стандартных отведениях со скоростью лентопротяжного механизма 25 мм/сек. По данным ЭКГ проводился анализ источника водителя ритма и его регулярность, подсчет частоты сердечных сокращений, определение электрической оси сердца, характеристика зубцов, интервалов и сегментов, наличие нарушений ритма и проводимости. Далее полученные сведения были сопоставлены с физиологическими особенностями пациентов и клинической картиной заболевания для верификации сердечно-сосудистых заболеваний.

Эхокардиография: эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате «TOSHIBA arlio 500» (Япония) секторальным фазированным датчиком PST-25BT 1-5 МГц. При анализе изображений, полученных из парастернальной позиции, осуществлялось измерение конечно-систолического (КСР) и конечно-диастолического (КДР) размеров левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, размер правого желудочка, диаметр аорты, а также линейный размер левого предсердия. Из апикальной четырехкамерной позиции производился расчет конечно-систолического (КСО) и диастолического объемов (КДО), фракции выброса (ФВ) по методу Simpson. Была проведена оценка состояния клапанного аппарата, учитывались форма и скоростные показатели потоков, наличие и степень выраженности патологической регургитации. Особенное внимание уделялось анализу сократимости миокарда левого желудочка (выявление зон гипо- и акинеза), наличию диастолической дисфункции, легочной гипертензии и жидкости в полости перикарда.

Лабораторное, электрокардиографическое, эхокардиографическое и ультразвуковое исследование внутренних органов в рамках изучения пуринового обмена у больных моложе 60 лет осуществляли на базе Московского научно-исследовательского клинического института имени М.Ф.Владимирского.

Оценку минеральной плотности костной ткани и анализ композиционного состава тела выполняли в отделении рентгенологии «Госпиталя для ветеранов войн №3» (заведующий – к.м.н.Кошурников Д.С.).

Композиционный состав тела анализировали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Lunar Prodigy Advance (GE, США) в режиме «Body composition». Анализ композиционного состава тела включал в себя оценку содержания жировой ткани (в граммах и в процентах), тощей ткани (в граммах), костного минерального компонента (в граммах) и общей массы тела (в килограммах). Анализ производили в левой верхней конечности, левой нижней конечности, левой половине туловища и суммарно в левой половине тела, правой верхней конечности, правой нижней конечности, правой половине туловища и суммарно в правой половине тела, в обеих верхних конечностях, обеих нижних конечностях, туловище и суммарно во всем теле.

Определяли абсолютные показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) (в мг/см³), T-критерий и Z-критерий. T-критерий представляет собой отклонение МПКТ от пиковых значений костной массы в молодом возрасте, а Z-критерий – отклонение МПКТ пациента от средних значений МПКТ людей того же возраста. Для диагностики остеопороза и остеопении использовали критерии ВОЗ, согласно которым МПКТ оценивают по T-критерию: 1 – норма (значения МПКТ, сниженные не более, чем на 1SD); 2 – остеопения (снижение МПКТ более, чем на 1SD, но не достигающее –2,5SD); 3 – остеопороз (снижение МПКТ на 2,5SD и более). Кроме того, минеральную плотность костной ткани (в мг/см³) измеряли в каждом участке скелета: в голове, левой верхней конечности, левой нижней конечности, левой половине туловища и суммарно в левой половине тела, в правой верхней конечности, правой нижней конечности, правой половине туловища и суммарно в правой половине тела, в обеих верхних конечностях, обеих нижних конечностях, в туловище, ребрах, костях таза и позвоночнике.

По результатам анализа композиционного состава тела дополнительно подсчитывали так называемую аппендикулярную мышечную массу и скелетно-мышечный индекс. Аппендикулярная мышечная масса представляет собой сумму тощей ткани в двух верхних и двух нижних конечностях, а скелетно-мышечный индекс – отношение аппендикулярной мышечной массы к росту тела в квадрате. При проведении исследования саркопению диагностировали при уменьшении скелетно-мышечного индекса ниже 5,67 кг/м² у женщин и ниже 7,25 кг/м² у мужчин [85]. После завершения данной работы нормы скелетно-мышечного индекса были изменены в соответствии с новыми рекомендациями по диагностике саркопении (саркопения диагностируется при

снижении этого индекса у женщин ниже $6,0 \text{ кг/м}^2$, у мужчин – ниже $7,0 \text{ кг/м}^2$) и результаты были пересчитаны [203].

В исследовании минеральной плотности костной ткани у больных старческого возраста с ИБС показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости измеряли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Lunar Prodigy Advance (GE). Определяли абсолютное значение МПКТ (в мг/см^3), Т- и Z-критерии. Т-критерий – отклонение МПКТ от значения пиковой костной массы в молодом возрасте, Z – отклонение МПКТ пациента от средних значений МПКТ лиц того же возраста. Для диагностики остеопороза и остеопении использовали критерии ВОЗ, согласно которым МПКТ оценивают по Т-критерию: 1 – норма (значения МПКТ, сниженные не более, чем на 1SD); 2 – остеопения (снижение МПКТ более, чем на 1SD, но не достигающее $-2,5\text{SD}$); 3 – остеопороз (снижение МПКТ на $2,5\text{SD}$ и более) [884].

Помимо того, определяли риск переломов по FRAX (расчетный показатель, позволяющий оценить вероятность перелома в течение ближайших 10 лет) [22]. Алгоритм FRAX применяют у женщин в постменопаузе и у мужчин 50 лет и старше. Этот алгоритм позволяет определить вероятность перелома в течение ближайших 10 лет. Результатом подсчета являются 10-летняя вероятность перелома проксимального отдела бедра и 10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов (клинически значимого перелома позвоночника, перелома дистального отдела предплечья, перелома проксимального отдела бедра или перелома плеча). При расчете FRAX учитывают следующие показатели: возраст, пол, вес, рост, предшествующие переломы, перелом бедра у родителей, курение в настоящее время, прием глюкокортикоидов, наличие ревматоидного артрита, вторичный остеопороз, приема алкоголя (3 единицы в день и более), а также минеральную плотность костной ткани в шейке бедра (в г/см^2). При исследовании минеральной плотности костной ткани у долгожителей с ИБС расчет FRAX не проводили, поскольку в данном алгоритме заложен максимальный возраст в 90 лет.

В рамках исследования минеральной плотности костной ткани анализировали также факторы риска остеопороза (предшествующие переломы, склонность к падениям, наследственность, ранняя менопауза у женщин, низкий индекс массы тела, длительная иммобилизация и низкая физическая активность, недостаточное потребление кальция). Для оценки риска падений использовали тест «Встань и иди». При выполнении данного

теста пациент садится в свободной позе на стул стандартной высоты. Затем он должен встать со стула, пройти 3 метра вперед обычным шагом без посторонней помощи, повернуться назад, подойти к стулу и сесть. Время, в течение которого больной выполняет данный тест, измеряют секундомером. Продолжительность выполнения данного теста более 10 секунд свидетельствует о высоком риске падений [3,15].

В рамках исследования минеральной плотности и метаболизма костной ткани у больных хронической сердечной недостаточностью применяли шкалу оценки клинического состояния больного ХСН и шкалу одышки Борга, а также определяли дистанцию шестиминутной ходьбы [4].

Кроме определения дистанции 6-минутной ходьбы, в рамках исследований по изучению минеральной плотности костной ткани и композиционного состава тела применяли динамометрию (для оценки мышечной силы), шкалы оценки функциональной активности и инструментальной функциональной активности в повседневной жизни. Мышечную силу определяли по силе сжатия с помощью медицинского кистевого динамометра «ДМЭР-120»; проводили по 2 измерения на каждой руке и фиксировали лучший результат. При проведении исследования снижение мышечной силы регистрировали при уменьшении этого показателя ниже 30 кг у мужчин и ниже 20 кг у женщин [85]. После завершения данной работы нормы мышечной силы были изменены в соответствии с новыми рекомендациями по диагностике саркопении (16 кг у женщин и 27 кг у мужчин) и результаты были пересчитаны [203].

Для скрининговой диагностики синдрома старческой астении использовали опросник «Возраст не помеха» (Таблица 2.31) [3,14,15]. Данная шкала включает в себя 7 вопросов о снижении веса, сенсорных дефицитах, падениях, симптомах депрессии и когнитивных нарушениях, о недержании мочи и снижении двигательной активности. За каждый ответ «да» присваивается 1 балл, за ответ «нет» - 0 баллов. Максимальное число баллов в данном опроснике – 7. Число баллов от 3 и выше свидетельствует о наличии старческой астении, 1 или 2 балла – о преастении; «крепкие» больные набирают 0 баллов по данному опроснику.

Таблица 2.31

Опросник «Возраст не помеха»

№	Вопросы	Ответ
1	Похудели ли вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев?	Да/Нет

2	Испытываете ли Вы какие ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха?	Да/Нет
3	Были ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением?	Да/Нет
4	Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель?	Да/Нет
5	Есть ли у Вас проблемы с памятью, понимание, ориентацией или способностью планировать?	Да/Нет
6	Страдаете ли вы недержанием мочи?	Да/Нет
7	Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? (Ходьба до 100 м/ подъем на 1 лестничный пролет)	Да/Нет

В рамках исследования минеральной плотности костной ткани и композиционного состава тела у долгожителей, а также исследований фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6, фактора роста соединительной ткани у больных старческого возраста с ИБС 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), а также тест «Встань и иди» [3,15].

Индекс Бартела (Barthel Activities Of Daily Living Index) предназначен для оценки базовой функциональной активности. (Таблица 2.32) Широко используемый для оценки независимости в повседневной жизни, данный тест является одним из ключевых для анализа функциональной способности человека в пожилом и старческом возрасте при комплексной гериатрической оценке. Тест прост и понятен, его выполняют обычно за несколько минут. Опросник заполняют, расспрашивая пациента при непосредственном контакте с ним (возможно заполнение опросника во время телефонного контакта).

Таблица 2.32

Индекс Бартел (Barthel Activities Of Daily Living Index)

Прием пищи	10 - не нуждаюсь в помощи, способен самостоятельно пользоваться всеми необходимыми столовыми приборами; 5 - частично нуждаюсь в помощи, например, при разрезании пищи; 0 - полностью зависим от окружающих (необходимо кормление с посторонней помощью)
Личная гигиена	5 - не нуждаюсь в помощи (умывание, чистка зубов, бритье) 0 - нуждаюсь в помощи
Одевание	10 - не нуждаюсь в посторонней помощи; 5 - частично нуждаюсь в помощи, например, при одевании обуви, застегивании пуговиц; 0 - полностью нуждаюсь в посторонней помощи
Прием ванны	5 - принимаю ванну без посторонней помощи; 0 - нуждаюсь в посторонней помощи

Контроль мочеиспускания	10 - контроль над мочеиспусканием 5 - случайные инциденты недержания мочи 0 - недержание мочи или катетеризация
Контроль дефекации	10 - контроль над дефекацией; 5 - случайные инциденты 0 - недержание кала (или необходимость постановки клизм)
Посещение туалета	10 - не нуждаюсь в помощи; 5 - частично нуждаюсь в помощи (удержание равновесия, использование туалетной бумаги, снятие и надевание брюк и т.д.); 0 - нуждаюсь в использовании судна, утки
Вставание с постели (передвижение с кровати на стул и обратно)	15 - не нуждаюсь в помощи; 10 - нуждаюсь в наблюдении или минимальной поддержке; 5 - могу сесть в постели, но чтобы встать, нужна физическая поддержка 1 или 2-х людей 0 - не способен встать с постели даже с посторонней помощью, не удерживает баланс в положении сидя
Передвижение (на ровной поверхности)	15 - могу без посторонней помощи передвигаться на расстояние более 50 метров; 10 - могу передвигаться с посторонней помощью (вербальной или физической) на расстояние более 50 метров; 5 - могу передвигаться с помощью инвалидной коляски на расстояние более 50 метров; 0 - не способен к передвижению или передвигается на расстояние менее 50 метров;
Подъем по лестнице	10 - не нуждаюсь в помощи; 5 - нуждаюсь в наблюдении или поддержке; 0 - не способен подниматься по лестнице даже с поддержкой
Общий балл:	/100

Индекс Бартела охватывает десять пунктов, оценивающих способность человека к самообслуживанию и его мобильность. Уровень повседневной активности оценивают по сумме баллов, определенных у больного по каждому разделу теста. Итоговый суммарный балл по индексу Бартела равен 100. Показатели от 0 до 20 баллов соответствуют полной зависимости, 25-60 баллов – выраженной зависимости, 65-90 баллов – умеренной зависимости, 95 – легкой зависимости и 100 – полной независимости в повседневной жизни [3,15].

Для оценки инструментальной активности в повседневной жизни (IADL) или инструментальной функциональной активности применяли Шкалу Лоутона (Таблица 2.33). Под инструментальной функциональной активностью подразумевают расширенные функции повседневной жизнедеятельности. В рамках Шкалы Лоутона оценивают способность больного самостоятельно пользоваться телефоном, совершать мелкие покупки без посторонней помощи, готовить пищу, работать по дому, стирать, пользоваться транспортом, самостоятельно принимать лекарства, использовать личные финансы без посторонней помощи. Для каждой категории активности выбирают уровень,

соответствующий выполняемым пациентом действиям, и начисляют балл – 0 или 1. Общий результат может варьировать от 0 баллов (зависимость от посторонней помощи, нуждаемость в значительной помощи при выполнении инструментальной функциональной активности) до 8 баллов (независимость от посторонней помощи) [3,15].

Таблица 2.33

Шкала Лоутона (Lawton Instrumental Activities Of Daily Living Scale)

Телефонные звонки	1	Пользуется телефоном по собственной инициативе, набирает номера
	1	Набирает несколько известных номеров
	1	Отвечает на телефонные звонки, но сам номера не набирает
	0	Не пользуется телефоном вообще
Покупки	1	Совершает самостоятельно все необходимые покупки
	0	Совершает самостоятельно небольшие покупки
	0	Требуется сопровождение при любом посещении магазина
	0	Полностью не в состоянии делать покупки
Приготовление пищи	1	Планирует, готовит и подает необходимую пищу самостоятельно
	0	Готовит необходимую пищу, если ингредиенты были предоставлены
	0	Подогревает и подает пищу или готовит пищу, но не соблюдает необходимую диету
	0	Нуждается, чтобы кто-то приготовил и подал пищу
Ведение домашнего быта	1	Поддерживает дом в одиночку за исключением редкой помощи при необходимости выполнения тяжелой работы
	1	Выполняет простые повседневные дела, такие как мытье посуды или заправка кровати
	1	Выполняет простые повседневные дела, но не в состоянии поддерживать необходимый уровень чистоты в доме
	1	Нужна помощь при выполнении всех домашних дел
	0	Не участвует ни в каких хозяйственных делах
Стирка	1	Самостоятельно стирает все необходимые вещи
	1	Стирает мелкие вещи, такие как носки, чулки
	0	Вся стирка должна осуществляться кем-то
Пользование транспортом	1	Самостоятельно пользуется общественным транспортом или водит машину
	1	Организует собственную поездку на такси, но не пользуется общественным транспортом
	1	Пользуется общественным транспортом если кто-то при этом помогает или сопровождает
	0	Перемещается на такси или машине в сопровождении другого лица
	0	Не перемещается
Прием лекарств	1	Самостоятельно принимает необходимые лекарства в правильных дозировках и в правильное время
	0	Принимает лекарство, если оно было кем-то приготовлено для приема в необходимой дозе
	0	Не способен самостоятельно принимать лекарства
Финансовые операции	1	Самостоятельно контролирует финансовые вопросы (бюджет, проверка чеков, оплата за жилье, посещение банка), контролирует доходы
	1	Занимается ежедневными покупками, но нуждается в помощи с банковскими операциями и при осуществлении крупных покупок
	0	Не способен самостоятельно распоряжаться деньгами

Статистическая обработка результатов

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica (версия 13.0). Для предоставления полученных данных использовали методы описательной статистики (среднее, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значение – для количественных переменных; число и долю – для качественных переменных). Выборки на принадлежность к нормальному распределению проверяли путем применения критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В том случае, если распределение не соответствовало критериям нормальности, для сравнительного анализа использовали методы непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса, критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера). Для сравнения количественных признаков между двумя независимыми группами применяли критерий Манна-Уитни, для нескольких групп – критерий Краскела-Уоллиса. Критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера использовали для сравнения частот бинарного признака. Зависимость между различными показателями изучали посредством корреляционного и регрессионного анализа; рассчитывали критерий ранговой корреляции Спирмена (r). Связь оценивали как сильную при коэффициенте корреляции от $\pm 0,7$ до ± 1 ; среднюю – от $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$, слабую – от 0 до $\pm 0,299$. Вероятность риска тех или иных сердечно-сосудистых заболеваний оценивали с помощью Отношения шансов; полученные значения представляли с соответствующими двусторонними 95% доверительными интервалами. Уровень статистической значимости для всех видов анализа расценивали как $p < 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Исследование пуринового обмена

3.1.1. Исследование пуринового обмена у больных ИБС в старческом возрасте

Повышенное содержание мочевой кислоты в сыворотке крови обнаружено у 181 (38,1%) больного старческого возраста с ИБС и артериальной гипертензией. 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. Медиана данного показателя равнялась 331 мкмоль/л. Среди больных с гиперурикемией средний уровень мочевой кислоты в сыворотке крови достигал $447,6 \pm 78,9$ мкмоль/л, тогда как у пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты – $279,6 \pm 61,5$ мкмоль/л.

Гиперурикемию значительно чаще выявляли у женщин – в 41,8 % наблюдений, чем у мужчин – в 27,6% наблюдений ($p=0,005$). Найденные различия представлены на Рисунке 3.1. В среднем по группе уровень мочевой кислоты у женщин находился практически на верхней границе нормы, составляя $335,1 \pm 104,7$ мкмоль/л (при верхней границе нормы – 340), в то время как у мужчин этот показатель равнялся $366,1 \pm 104,7$ мкмоль/л (при верхней границе нормы – 420).



Рисунок 3.1 Распространенность гиперурикемии у женщин и мужчин

Средний возраст больных с гиперурикемией составлял $88,2 \pm 5,0$ лет, у пациентов с нормальным содержанием мочевой кислоты в сыворотке крови – $88,3 \pm 5,3$ лет ($p=0,8$).

Сравнительная характеристика групп больных старческого возраста с повышенным уровнем мочевой кислоты и с нормальными ее значениями отражена в Таблице 3.1. Как видно из таблицы 3.1, наибольшие различия между группами отмечались при клинически значимой хронической сердечной недостаточности; это осложнение зарегистрировано у 25% больных с гиперурикемией и лишь у 10,6% больных с нормальным уровнем мочевой кислоты ($p < 0,0001$). Следует отметить, при наличии гиперурикемии фибрилляцию предсердий диагностировали значительно чаще, а именно у 43% больных против 29,4% пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты ($p = 0,001$). По нашим наблюдениям достоверных различий в частоте встречаемости сахарного диабета ($p = 0,25$) и острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе ($p = 0,2$) между группами больных с гиперурикемией и нормальным содержанием мочевой кислоты в сыворотке крови не обнаружено. Не установлено также различий в частоте перенесенного инфаркта миокарда у лиц с гиперурикемией и с нормальными показателями мочевой кислоты в сыворотке крови ($p = 0,4$).

Таблица 3.1

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

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

Среди больных с гиперурикемией ожирение отмечено у 48,2% пациентов, тогда как среди лиц с нормальной концентрацией мочевой кислоты ожирение встречалось в 34,5% наблюдений ($p = 0,01$). При наличии гиперурикемии средние значения индекса массы тела составляли $29,5 \pm 5,3$ кг/м², тогда как у пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты – $28,4 \pm 4,7$ кг/м² ($p = 0,08$). При проведении корреляционного анализа обнаружена слабая достоверная взаимосвязь между концентрацией мочевой кислоты и значениями индекса массы тела ($r = 0,13$; $p = 0,03$). У женщин достоверной корреляции между уровнем мочевой кислоты и показателями ИМТ не выявлено ($r = 0,1$; $p = 0,11$), в то время как у мужчин эта взаимосвязь достигала степени статистической достоверности ($r = 0,25$; $p = 0,02$).

В группе с гиперурикемией средние значения систолического артериального давления достигали $141,8 \pm 16,7$ мм рт ст., тогда как у пациентов с нормальными показателями мочевой кислоты – $145,8 \pm 18,8$ мм рт ст. ($p=0,1$). Средние значения диастолического артериального давления при повышенном содержании мочевой кислоты в сыворотке крови составили $78,7 \pm 10,2$ мм рт ст., а при нормальном уровне мочевой кислоты – $79,6 \pm 10,4$ мм рт ст. ($p=0,5$).

В группе больных, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, средние значения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови составили $343,2 \pm 112$ мкмоль/л, тогда как в группе пациентов без инфаркта миокарда в прошлом средние значения мочевой кислоты были идентичными и составляли $343,2 \pm 104,7$ мкмоль/л ($p=0,99$).

У больных с клинически значимой хронической сердечной недостаточностью средние значения мочевой кислоты в сыворотке 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 ($p=0,00001$). Среди больных с фибрилляцией предсердий средние значения мочевой кислоты в сыворотке крови составляли $368,1 \pm 114,5$ мкмоль/л, в то время как у пациентов без данного нарушения ритма – $329,3 \pm 99,4$ мкмоль/л ($p=0,0001$).

В группе пациентов, перенесших в прошлом острое нарушение мозгового кровообращения, средние показатели мочевой кислоты в сыворотке крови составляли $344,7 \pm 119,6$ мкмоль/л, тогда как у больных без данной патологии – $342,2 \pm 103,7$ мкмоль/л ($p=0,8$). Среди больных, страдавших сахарным диабетом, средние значения мочевой кислоты в сыворотке крови составляли $345,2 \pm 113,6$ мкмоль/л, в то время как у пациентов без нарушений углеводного обмена – $342,1 \pm 104,2$ мкмоль/л ($p=0,8$).

У пациентов с дилатацией левого предсердия (по данным эхокардиографии) средние значения мочевой кислоты в сыворотке крови составили $352,3 \pm 106,4$ мкмоль/л, в то время как у больных с нормальными размерами левого предсердия – $307,7 \pm 95,4$ мкмоль/л ($p=0,0001$).

Сравнительная характеристика лабораторных показателей у больных с гиперурикемией и с нормальным уровнем мочевой кислоты представлена в Таблице 3.2. 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, в то время 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, тогда как у лиц с гиперурикемией этот показатель составил лишь 38,4 мл/мин ($p = 0,00005$). Среди женщин различия по скорости клубочковой фильтрации при гиперурикемии и нормальном содержании мочевой кислоты были более значимы (38,1 и 45,9 мл/мин, $p = 0,0003$), чем у мужчин (39,7 и 49,0 мл/мин, $p = 0,01$).

Таблица 3.2

Сравнительная характеристика лабораторных показателей при гиперурикемии и нормальном уровне мочевой кислоты

Показатель	Больные с гиперурикемией	Больные с нормальной мочевой кислотой	p
Глюкоза, ммоль/л	6,0±1,9	6,3±2,5	0,17
Общий холестерин, ммоль/л	4,8±1,1	4,9±1,1	0,2
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3±0,4	1,3±0,3	0,3
ХС ЛНП, ммоль/л	2,6±0,9	2,7±0,8	0,7
Триглицериды, ммоль/л	1,78±1,16	1,82±0,81	0,3
Креатинин, мкмоль/л	121,4±36,8	99,6±24,3	<0,0001
Мочевина, ммоль/л	9,2±3,5	6,9±1,9	<0,0001
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	38,4±12,1	47,2±13,7	0,00005

Вместе с тем существенных различий по концентрации глюкозы в крови между группами больных не обнаружено ($p = 0,17$). Не найдено также достоверных различий в содержании общего холестерина ($p = 0,2$), холестерина липопротеидов высокой плотности ($p = 0,3$), холестерина липопротеидов низкой плотности ($p = 0,7$) и триглицеридов ($p = 0,3$) у пациентов с гиперурикемией и у больных с нормальным уровнем мочевой кислоты.

Клинические взаимоотношения между гиперурикемией и сердечно-сосудистой патологией, выявленные в настоящем исследовании, представлены в Таблице 3.3.

Таблица 3.3

Относительный риск сердечно-сосудистой патологии в зависимости от наличия гиперурикемии

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

При проведении анализа ANOVA ХСН ($F=28,9$; $p<0,000001$) и гиперурикемия ($F=4,3$; $p=0,03$) оказались наиболее значимыми предикторами возникновения фибрилляции предсердий. Вместе с тем перенесенный в прошлом инфаркт миокарда ($F=3,30$; $p<0,000001$) и гиперурикемия ($F=3,35$; $p<0,000001$) были наиболее значимыми предикторами развития ХСН.

В целом по группе дилатация левого предсердия выявлена у 75,4% больных. Гиперурикемия дополнительно повышала вероятность дилатации левого предсердия. Так, при Эхо-КГ дилатация левого предсердия установлена у 82,6% больных с гиперурикемией, тогда как у пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты данную патологию регистрировали реже – в 77,1% случаев ($p=0,004$).

Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров у больных с гиперурикемией и с нормальным содержанием мочевой кислоты представлена в Таблице 3.4. Как следует из приведенных ниже данных, средний диаметр левого предсердия у больных с гиперурикемией составил $44,6\pm 4,8$ мм, тогда как при нормальном содержании мочевой кислоты в сыворотке крови – $43,2\pm 4,6$ мм ($p=0,002$). При дилатации левого предсердия, по данным эхокардиографии, средние значения мочевой кислоты в сыворотке крови составляли $352,3\pm 106,4$ мкмоль/л, в то время как среди больных с нормальными размерами левого предсердия – $307,7\pm 95,4$ мкмоль/л ($p=0,0001$).

Таблица 3.4

Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров при гиперурикемии и нормальном уровне мочевой кислоты

Параметр	Больные с гиперурикемией	Больные с нормальной мочевой кислотой	p
Фракция выброса, %	$59,6\pm 5,3$	$60,1\pm 4,4$	0,2
Диаметр левого предсердия, мм	$44,6\pm 4,8$	$43,2\pm 4,6$	0,002
КДР левого желудочка, мм	$52,2\pm 4,9$	$51,6\pm 4,4$	0,2
КСР левого желудочка, мм	$35,5\pm 4,4$	$35,0\pm 4,0$	0,2
КДО левого желудочка, мл	$133,2\pm 32,6$	$128,3\pm 26,7$	0,09
КСО левого желудочка, мл	$53,6\pm 17,4$	$51,9\pm 15,9$	0,3
Правый желудочек, мм	$29,5\pm 2,6$	$29,2\pm 2,8$	0,2
Расчетное давление в легочной артерии, мм рт ст	$37,1\pm 12,7$	$33,8\pm 11,1$	0,009

Вместе с тем установлено, что у больных с гиперурикемией регистрировалось достоверно более высокое расчетное давление в легочной артерии (37,1 мм рт ст) по сравнению с пациентами, у которых концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови не выходила за пределы нормы (33,8 мм рт ст, $p=0,009$). При наличии гиперурикемии наблюдалась также тенденция к более высоким показателям конечно-диастолического

объема левого желудочка, однако эти различия не достигали степени статистической достоверности ($p=0,09$). Других различий эхокардиографических параметров у больных с гиперурикемией и лиц с нормальной концентрацией мочевой кислоты не выявлено.

При проведении корреляционного анализа обнаружена высоко достоверная позитивная корреляция между уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови и диаметром левого предсердия ($r=0,22$; $p=0,000004$), иными словами, в изучаемой группе больных старческого возраста диаметр левого предсердия увеличивался пропорционально повышению содержания мочевой кислоты в сыворотке крови. (Рисунок 3.2)

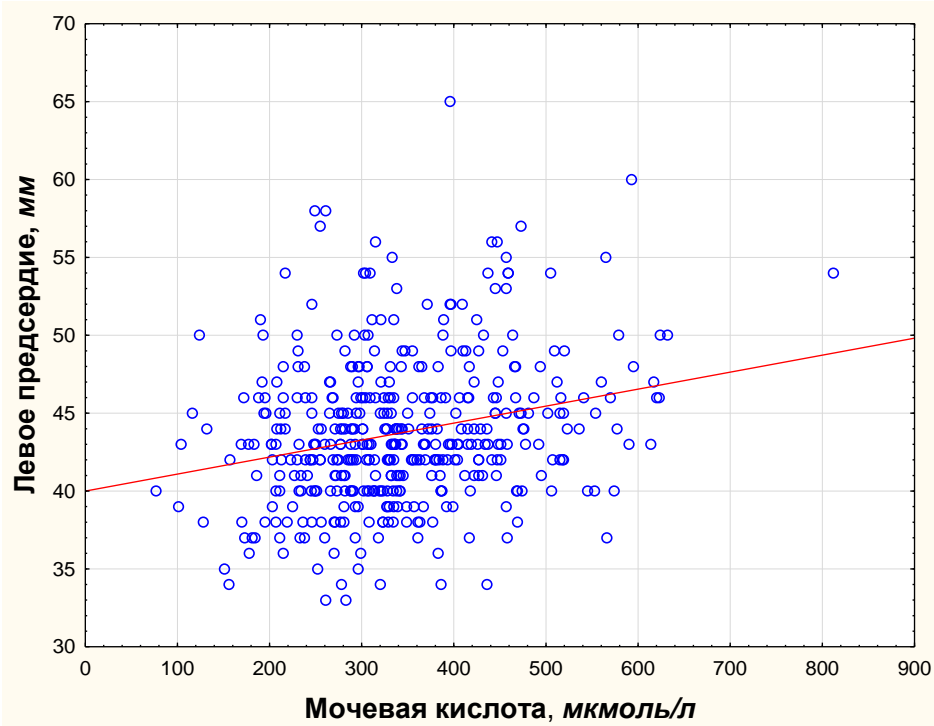


Рисунок 3.2 Корреляция между уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови и диаметром левого предсердия

Однако при проведении регрессионного анализа наиболее значимым итоговым фактором, определяющим диаметр левого предсердия, оказалась только ХСН (β -коэффициент – 0,63; $p<0,000001$). Корреляционные взаимосвязи между содержанием мочевой кислоты в сыворотке крови и другими эхокардиографическими параметрами отражены в Таблице 3.5.

Другие результаты корреляционного анализа свидетельствуют о высоко достоверной взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты и содержанием креатинина и мочевины, свидетельствующими о степени азотемии ($r=0,5$; $p<0,000001$). (Таблица 3.6) Кроме того, выявлена выраженная отрицательная корреляция между скоростью клубочковой фильтрации и концентрацией мочевой кислоты в крови ($p=0,000008$). У

долгожителей взаимосвязь между гиперурикемией и СКФ была более значимой ($r=-0,4$; $p=0,000001$), чем у лиц моложе 90 лет ($r=-0,1$; $p=0,4$). Среди больных ХСН позитивные корреляции между уровнем мочевой кислоты, с одной стороны, и показателями креатинина ($r=0,59$; $p<0,000001$) и мочевины ($r=0,69$; $p<0,000001$) – с другой, были более значимыми, чем при отсутствии ХСН ($r=0,47$ и $r=0,39$, соответственно).

Таблица 3.5

Корреляционные взаимосвязи между концентрацией мочевой кислоты и эхокардиографическими параметрами

Параметры	r (коэффициент корреляции)	p
Фракция выброса	-0,05	0,25
КДР левого желудочка	0,13	0,005
КСР левого желудочка	0,13	0,006
КДО левого желудочка	0,13	0,005
КСО левого желудочка	0,11	0,01
Правый желудочек	0,18	0,0001
Расчетное давление в легочной артерии	0,18	0,0005

Таблица 3.6

Корреляционные взаимосвязи между концентрацией мочевой кислоты и другими лабораторными показателями

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Креатинин	0,5	<0,000001
Мочевина	0,5	<0,000001
СКФ	-0,31	0,000008
Глюкоза	-0,02	0,6
Общий холестерин	-0,07	0,2
ХС ЛВП	-0,08	0,3
ХС ЛНП	-0,05	0,5
Триглицериды	-0,02	0,7

Наряду с этим установлена достоверная обратная корреляция между концентрацией мочевой кислоты в крови и выраженностью старческой астении, оцененной с помощью опросника «Возраст не помеха» ($r=-0,24$; $p=0,004$). Среди женщин найдена достоверная обратная корреляция между двумя этими показателями ($r=-0,3$; $p=0,002$), тогда как у мужчин никакой значимой взаимосвязи не обнаружено ($r=-0,03$; $p=0,85$). У больных с гиперурикемией средние значения опросника «Возраст не помеха» составляли $3,98 \pm 1,3$ балла, в то время как у лиц с нормальным уровнем мочевой кислоты – $4,5 \pm 1,3$ балла ($p=0,02$). В группе женщин данные различия были высоко достоверными (3,8 и 4,8 балла, соответственно, $p=0,0005$), тогда как у мужчин никакой существенной

разницы по выраженности старческой астении не отмечено (4,4 и 4,0 балла, соответственно, $p=0,4$).

Достоверной взаимосвязи между содержанием мочевой кислоты в крови и другими изучаемыми показателями не зарегистрировано. Значимой корреляции между содержанием мочевой кислоты и уровнями систолического ($r=-0,05$; $p=0,5$) и диастолического ($r=-0,02$; $p=0,7$) артериального давления также не обнаружено.

Результаты регрессионного анализа значимых взаимосвязей мочевой кислоты с другими параметрами представлены в Таблице 3.7. Как следует из приведенных ниже данных, наиболее значимыми факторами, ассоциированными с уровнем мочевой кислоты у наших больных, было содержание мочевины в крови ($p=0,000003$) и наличие ХСН ($p=0,02$).

Таблица 3.7

Регрессионный анализ взаимосвязей между концентрацией мочевой кислоты и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Мочевина	0,47	0,000003
ХСН	0,22	0,02
Пол	0,16	0,07
Фибрилляция предсердий	0,14	0,1
Триглицериды	0,19	0,05

Уровни мочевой кислоты в зависимости от применяемых в стационаре и в амбулаторных условиях классов лекарственных препаратов представлены в Таблицах 3.8-3.9. Однако следует отметить, что в связи с выраженными когнитивными нарушениями адекватно оценить регулярность приема, дозы и конкретное название принимаемых в амбулаторных условиях препаратов очень часто было невозможно.

Таблица 3.8

Уровень мочевой кислоты в зависимости от применения в стационаре разных классов лекарственных препаратов

Класс лекарственных препаратов	Мочевая кислота, $\mu\text{моль/л}$ (среднее \pm СО)		
	принимают препарат	не принимают	p
Ацетилсалициловая кислота, 100мг	346,9 \pm 101,7	338,8 \pm 116,1	0,5
Ингибиторы АПФ	342,6 \pm 104,3	345,3 \pm 107,1	0,8
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	344,6 \pm 99,1	344,4 \pm 111,7	0,99
Бета-адреноблокаторы	345,6 \pm 110,3	341,8 \pm 95,9	0,7
Диуретики (петлевые и тиазидоподобные)	350,8 \pm 109,0	336,8 \pm 102,3	0,17
Спиронолактон	405,0 \pm 122,9	332,6 \pm 98,4	<0,0001

Таблица 3.9

Уровень мочевой кислоты в зависимости от применения в амбулаторных условиях разных классов лекарственных препаратов

*	Мочевая кислота, <i>мкмоль/л</i> (среднее±СО)		
	принимают препарат	не принимают	p
Ацетилсалициловая кислота, <i>100мг</i>	359,4±95,8	325,1±116,9	0,02
Ингибиторы АПФ	362,2±102,1	336,3±144,8	0,34
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	346,6±84,5	336,3±144,8	0,74
Бета-адреноблокаторы	344,9±123,2	357,7±99,6	0,56
Блокаторы кальциевых каналов	358,9±111,0	345,9±114,9	0,56
Диуретики			
<i>Тиазидные и тиазидоподобные</i>	382,0±120,7	319,5±89,2	0,01
<i>Петлевые</i>	408,5±142,9	319,5±89,2	0,001
Спиронолактон	368,0±115,2	319,5±89,2	0,3

Особенности изучаемой группы больных и, в частности, наличие у них существенных интеллектуально-мнестических нарушений, не позволили также достоверно оценить влияние таких факторов риска, как злоупотребление алкоголем, курение и диетические погрешности.

3.1.2. Исследование пуринового обмена у больных ИБС моложе 60 лет

Распространенность гиперурикемии у больных ИБС моложе 60 лет составила 42,0%. Сравнительная характеристика групп больных моложе 60 лет с повышенным содержанием мочевой кислоты в сыворотке крови и с нормальными значениями этого показателя представлена в Таблице 3.10.

В отличие от пациентов старческого возраста, наиболее значимой у лиц моложе 60 лет была взаимосвязь между гиперурикемией и перенесенным в прошлом инфарктом миокарда. Отношение шансов в этой ситуации достигало 8,8 (ОШ=8,8; 95% ДИ=2,0-38,9; **p=0,002**). У лиц моложе 60 лет, равно как у больных старческого возраста обнаружена достоверная взаимосвязь между наличием гиперурикемии и клинически значимой хронической сердечной недостаточности (ОШ=6,9; 95% ДИ=1,8-26,3; **p=0,003**).

Среди больных моложе 60 лет не выявлено также значимых соотношений между гиперурикемией и сахарным диабетом (ОШ=1,2; 95% ДИ 0,3-4,9; p=0,8). Стоит отметить, кроме того, что взаимосвязи между повышенным уровнем мочевой кислоты и развитием фибрилляции предсердий у больных моложе 60 лет не найдено (p=0,8), однако важно

подчеркнуть немногочисленность больных с фибрилляцией предсердий в этой группе пациентов (всего 6 наблюдений). Установлены также статистически достоверные различия в диаметре левого предсердия среди больных с гиперурикемией и с нормальным уровнем мочевой кислоты (46,2 мм и 41,4 мм, соответственно; $p=0,02$). Анализ взаимосвязи между гиперурикемией и острым нарушением мозгового кровообращения в прошлом не проводился, поскольку инсульт перенесли когда-то лишь двое больных ИБС моложе 60 лет.

Таблица 3.10

Сравнительная характеристика больных моложе 60 лет с гиперурикемией и с нормальной концентрацией мочевой кислоты

Показатели	Больные с гиперурикемией	Больные с нормальной мочевой кислотой	p
Возраст, годы	51,5±4,8	53,7±5,5	0,1
Инфаркт миокарда	89,5%	41,4%	0,0009
Хроническая сердечная недостаточность	78,9%	31,0%	0,001
Фибрилляция предсердий	15,8%	10,3%	0,5
ОНМК	5,2%	3,4%	0,7
Сахарный диабет	26,3%	20,6%	0,4
Систолическое артериальное давление, мм рт ст	133,8±20,8	133,9±14,0	0,9
Диастолическое артериальное давление, мм рт ст	83,7±9,6	84,7±8,3	0,7
Глюкоза, ммоль/л	6,4±1,6	6,0±0,9	0,3
Общий холестерин, ммоль/л	5,5±1,3	5,4±1,4	0,8
Триглицериды, ммоль/л	1,9±1,0	1,8±0,9	0,9
Креатинин, мкмоль/л	94,1±12,7	88,8±12,9	0,16
Мочевина, ммоль/л	5,0±1,1	4,9±1,4	0,9
Диаметр левого предсердия, мм	46,2±7,2	41,4±5,2	0,02
Фракция выброса левого желудочка, %	59,0±11,2	63,6±9,1	0,1
КСО левого желудочка, мл	62,7±39,3	44,5±21,7	0,1
КДО левого желудочка, мл	152,3±47,8	124,3±30,5	0,04

3.2. Исследование липидного обмена у больных ИБС в старческом возрасте

Средняя концентрация общего холестерина (ОХС) в сыворотке крови в целом по группе составила 4,8±1,1 ммоль/л. Повышенный уровень ОХС обнаружен у 12,6% больных старческого возраста с ИБС. Содержание триглицеридов в сыворотке крови достигало в среднем 1,5 ммоль/л; гипертриглицеридемия обнаружена у 10% пациентов исследуемой группы. Уменьшение концентрации ХС ЛВП ниже 0,9 ммоль/л отмечено у 5% больных. Увеличение уровня ХС ЛНП выше 3,5 ммоль/л наблюдалось у 9,8%

пациентов. Увеличение индекса атерогенности найдено у 6,7% участников исследования. Значения показателей липидного состава крови приведены в Таблице 3.11.

Таблица 3.11

Показатели липидного состава крови в исследуемой группе больных

Показатель	Среднее значение \pm CO	Min—max
Общий холестерин, ммоль/л	4,8 \pm 1,1	1,6—8,9
Триглицериды, ммоль/л	1,5 \pm 0,8	0,3—5,7
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 \pm 0,3	0,5—4,5
ХС ЛНП, ммоль/л	2,8 \pm 1,0	0,6—5,4
Индекс атерогенности	3,1 \pm 1,1	0,7—6,7

У женщин средние значения всех липидных показателей были выше, чем у мужчин. (Рисунок 3.3) 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 ($p = 0,0004$). Средний индекс атерогенности у женщин составил 3,2, а у мужчин – 2,9, однако эти различия не достигали степени достоверности ($p = 0,1$).

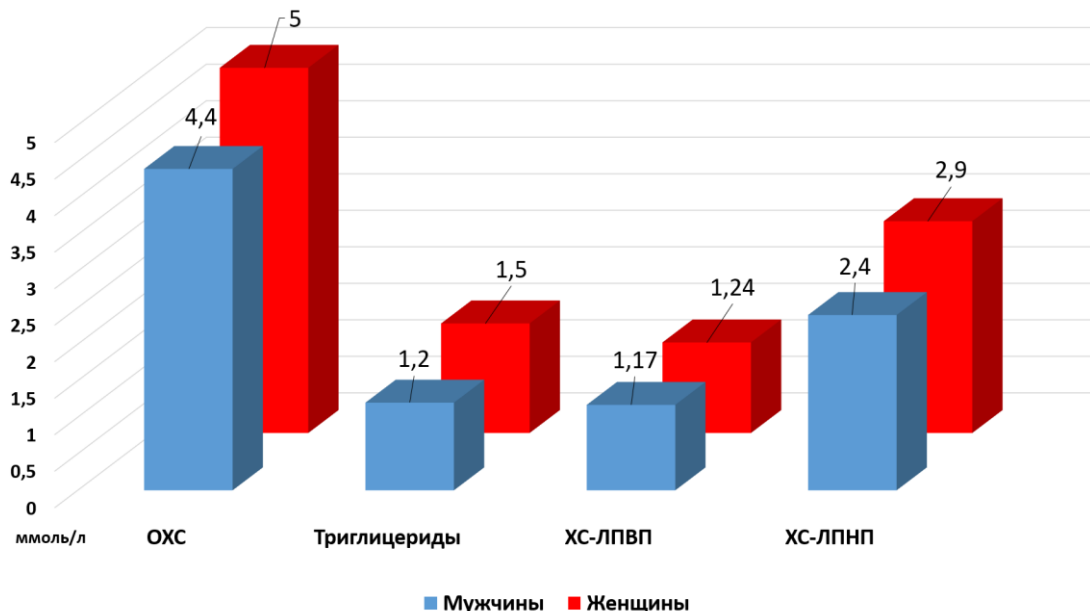


Рисунок 3.3 Липидный состав крови у мужчин и женщин

При анализе особенностей липидного состава крови в группах пациентов с различными заболеваниями выявлено следующее. Пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе и пациенты без этой патологии статистически значимо не различались по

уровню общего холестерина (4,8 и 4,88 ммоль/л, соответственно; $p=0,9$), триглицеридов (1,4 и 1,5 ммоль/л; $p=0,8$), холестерина ЛВП (1,2 и 1,2 ммоль/л; $p=0,8$) и холестерина ЛНП (2,9 и 2,7 ммоль/л; $p=0,2$). У больных, перенесших инфаркт миокарда, средние значения индекса атерогенности составляли 3,4, тогда как как у лиц без инфаркта миокарда в анамнезе – 3,0, однако эти различия не достигали статистической достоверности ($p=0,08$).

Показатели липидного состава крови у больных ХСН представлены в Таблице 3.12.

Таблица 3.12

Липидный состав крови у больных ХСН и при ее отсутствии

Показатель	ХСН	Без ХСН	p
Общий холестерин, ммоль/л	4,1±1,2	5,0±1,1	<0,0001
Триглицериды, ммоль/л	1,2±0,6	1,5±0,8	0,01
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,2±0,3	0,006
Холестерин ЛНП, ммоль/л	2,2±0,9	3,0±0,9	<0,0001
Индекс атерогенности	2,7±1,1	3,2±1,1	0,01

Уровень всех исследованных липидов у пациентов с фибрилляцией предсердий был статистически значимо ниже, чем у больных без данной аритмии (Таблица 3.13). Наибольшие различия касались концентрации общего холестерина; его среднее содержание составляло у лиц с фибрилляцией предсердий 4,4 ммоль/л, а без данной аритмии – 5,1 ммоль/л ($p<0,0001$). Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении триглицеридов, уровень которых составил 1,2 и 1,6 ммоль/л, соответственно ($p=0,00002$). Средний уровень холестерина ЛНП у пациентов с фибрилляцией предсердий достигал 2,4 ммоль/л, а в ее отсутствие – 3,0 ммоль/л ($p=0,0007$).

Таблица 3.13

Липидный состав крови у больных с фибрилляцией предсердий и при ее отсутствии

Показатель	Фибрилляция	Без фибрилляции	p
Общий холестерин, ммоль/л	4,4±1,1	5,1±1,1	<0,0001
Триглицериды, ммоль/л	1,2±0,5	1,6±0,8	0,00002
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,2±0,4	0,04
Холестерин ЛНП, ммоль/л	2,4±1,0	3,0±0,9	0,0007
Индекс атерогенности	2,9±1,1	3,2±1,1	0,2

В группе больных, перенесших в прошлом острое нарушение мозгового кровообращения, существенных особенностей липидного состава крови не обнаружено. Так, средний уровень общего холестерина у пациентов с ОНМК в анамнезе составил 4,8 ммоль/л, без ОНМК – 4,8 ммоль/л ($p=0,9$). Средняя концентрация холестерина ЛВП у больных с ОНМК была несколько выше – 1,3 ммоль/л, по сравнению с пациентами без ОНМК (1,2 ммоль/л), однако эти различия не достигали степени статистической

достоверности ($p=0,05$). Уровень холестерина ЛНП у больных с ОНМК в анамнезе достигал 2,9 ммоль/л, без ОНМК – 2,8 ммоль/л ($p=0,4$). Индекс атерогенности у больных с ОНМК был несколько ниже – 3,0, по сравнению с показателем 3,2 в группе без ОНМК ($p=0,6$). Средняя концентрация триглицеридов в группах больных, перенесших ОНМК и при отсутствии этого осложнения, была идентичной (1,4 ммоль/л; $p=0,8$).

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; $p=0,01$). Достоверных различий в содержании других липидов у больных сахарным диабетом и при отсутствии этой патологии не обнаружено. Так, уровень общего холестерина в обеих группах пациентов был 4,8 ммоль/л ($p=0,8$), уровень холестерина ЛВП – 1,2 ммоль/л ($p=0,8$), а уровень холестерина ЛНП – 2,8 ммоль/л ($p=0,4$). Значения индекса атерогенности у больных диабетом составили в среднем 3,2, тогда как у лиц без этой патологии – 3,1 ($p=0,6$).

Показатели липидного состава у больных с гиперурикемией и нормальным содержанием мочевой кислоты в сыворотке крови отражены в Таблице 3.14. Как видно из Таблицы 3.14, у больных с повышенным уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови зарегистрировано более высокое содержание триглицеридов в сыворотке крови (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; $p=0,01$).

Таблица 3.14

Липидный состав крови у больных с гиперурикемией и нормальным содержанием мочевой кислоты

Показатель	Гиперурикемия	Нормальный уровень мочевой кислоты	p
Общий холестерин, ммоль/л	4,8±1,2	4,8±1,1	0,9
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,9	1,3±0,7	0,00008
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,3±0,4	0,0002
ХС ЛНП, ммоль/л	2,7±0,9	2,7±0,9	0,8
Индекс атерогенности	3,4±1,2	2,9±1,0	0,01

В группе пациентов, принимавших статины, обнаружены более низкие, чем у больных, не получавших эти препараты, показатели общего холестерина в сыворотке крови (4,3 и 4,9 ммоль/л соответственно; $p=0,000003$, а также более низкие уровни холестерина ЛНП (2,3 и 2,9 ммоль/л соответственно; $p=0,001$). Содержание холестерина ЛВП в обеих группах больных было сопоставимо – 1,2 ммоль/л ($p=0,5$), также, как и

концентрация триглицеридов (1,3 и 1,5 ммоль/л, соответственно; $p=0,1$). Средние значения индекса атерогенности у пациентов, получавших статины, составляли 2,9, в то время как у больных, не принимавших эти препараты, – 3,1 ($p=0,3$).

По мере увеличения возраста больных уровень общего холестерина в сыворотке крови снижался вне зависимости от применения статинов (Рисунок 3.4). При корреляционном анализе обнаружена статистически значимая отрицательная корреляция между содержанием общего холестерина в сыворотке крови и возрастом больных ($r=-0,2$; $p=0,000002$).

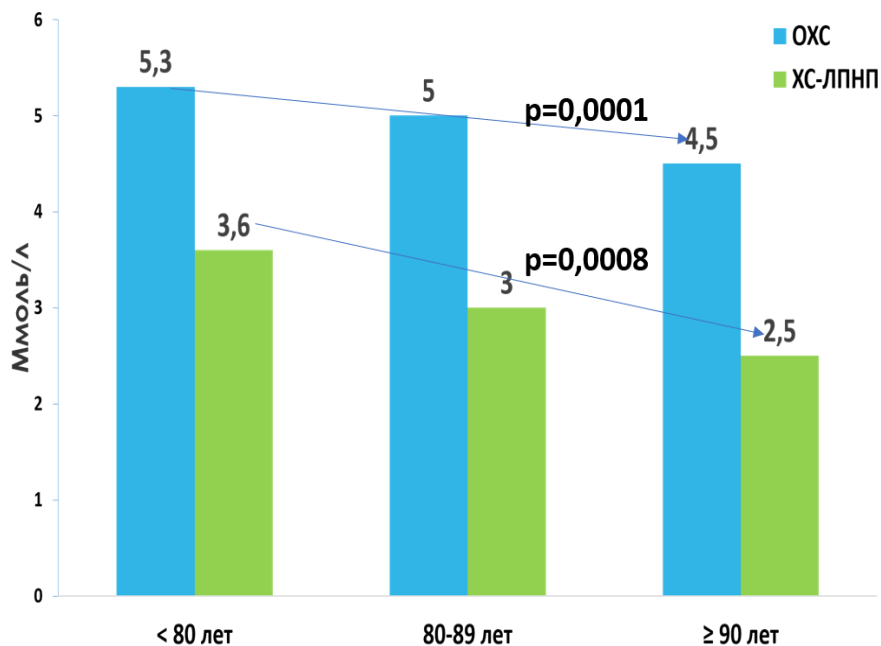


Рисунок 3.4 Содержание общего холестерина и ХС ЛНП в разных возрастных группах

При разделении больных на 3 возрастные группы (первая – моложе 80 лет, вторая – от 80 до 89 лет, третья – 90 лет и старше) получены следующие результаты. Средний уровень общего холестерина в первой группе пациентов (<80 лет) составил $5,3 \pm 1,0$ ммоль/л, во второй группе (80-89 лет) – $5,0 \pm 1,2$ ммоль/л, в третьей группе (90 лет и старше) – $4,5 \pm 1,1$ 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). У женщин моложе 80 лет средний уровень общего холестерина составлял $5,2 \pm 1,0$ ммоль/л, тогда как старше 90 лет

– $4,7 \pm 1,1$ ммоль/л ($p=0,01$). Среди мужчин моложе 80 лет средний уровень общего холестерина достигал $5,4 \pm 1,0$ ммоль/л, старше 90 лет – $4,09 \pm 1,0$ ммоль/л ($p=0,0001$).

Аналогичные результаты получены и в отношении холестерина ЛНП ($r=-0,2$; $p=0,0002$ – для корреляции с возрастом больных). Средний уровень холестерина ЛНП в первой группе составил $3,6 \pm 1,0$ ммоль/л, во второй группе $3,0 \pm 1,0$ ммоль/л, а в третьей группе – $2,5 \pm 0,9$ 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 ($p=0,01$ для различий между 1-й и 3-й группами; $p=0,1$ — между 2-й и 3-й группами; $p=0,1$ – 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; $p=0,07$ — между 2-й и 3-й группами; $p=0,98$ – между 1-й и 2-й группами). У женщин моложе 80 лет средний уровень холестерина ЛНП достигал $3,4 \pm 1,1$ ммоль/л, тогда как старше 90 лет – $2,7 \pm 1,0$ ммоль/л ($p=0,03$). Среди мужчин моложе 80 лет средний уровень холестерина ЛНП составлял $4,0 \pm 0,8$ ммоль/л, старше 90 лет – $2,3 \pm 0,8$ ммоль/л ($p=0,0003$).

Возрастных различий по уровню холестерина ЛВП в исследуемой группе больных не отмечено. Не зарегистрировано также значимой корреляции между уровнем холестерина ЛВП и возрастом больных – $r=-0,07$; $p=0,3$. Средний уровень холестерина ЛВП в первой группе составил $1,2 \pm 0,2$ ммоль/л, во второй группе $1,2 \pm 0,4$ ммоль/л, а в третьей группе – $1,18 \pm 0,3$ ммоль/л ($p=0,5$ для различий между 1-й и 3-й группами; $p=0,7$ — между 2-й и 3-й группами; $p=1,0$ – между 1-й и 2-й группами). Вместе с тем у мужчин моложе 80 лет средний уровень холестерина ЛВП составлял $1,45 \pm 0,2$ ммоль/л, а старше 90 лет – $1,1 \pm 0,3$ ммоль/л ($p=0,01$). У женщин возрастных различий в содержании холестерина ЛВП не установлено: в возрасте моложе 80 лет его средний уровень составлял $1,2$ ммоль/л, старше 90 лет – $1,25$ ммоль/л ($p=0,65$).

Не обнаружено также корреляции между показателями индекса атерогенности и возрастом больных – $r=-0,1$; $p=0,1$. Средние значения индекса атерогенности в первой группе составили $3,45 \pm 1,0$ ммоль/л, во второй группе $3,15 \pm 1,1$ ммоль/л, а в третьей группе – $3,0 \pm 1,2$ ммоль/л ($p=0,3$ для различий между 1-й и 3-й группами; $p=0,9$ — между 2-й и 3-й группами; $p=0,8$ – между 1-й и 2-й группами).

Найдена слабая отрицательная корреляция между уровнем триглицеридов и возрастом больных – $r=-0,13$; $p=0,006$. Среднее содержание триглицеридов в первой

группе составило $1,48 \pm 0,6$ ммоль/л, во второй группе $1,54 \pm 0,8$ ммоль/л, а в третьей группе – $1,35 \pm 0,7$ ммоль/л ($p=0,3$ для различий между 1-й и 3-й группами; **$p=0,02$** — между 2-й и 3-й группами; $p=1,0$ – между 1-й и 2-й группами).

При корреляционном анализе достоверной взаимосвязи между индексом массы тела больных и уровнем липидов не получено, за исключением триглицеридов ($r=0,16$; **$p=0,04$**). Показатели корреляционной связи для общего холестерина – $r=0,001$; $p=0,99$; для холестерина ЛВП – $r=0,03$; $p=0,8$; для холестерина ЛНП – $r=0,04$; $p=0,7$; для индекса атерогенности – $r=-0,06$; $p=0,7$.

При анализе взаимосвязей между уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови и показателями липидного состава крови установлена достоверная отрицательная корреляция между содержанием холестерина ЛВП и мочевой кислоты ($r=-0,3$; **$p=0,00004$**). Наряду с этим выявлена корреляция между концентрациями мочевой кислоты и триглицеридов ($r=0,15$; **$p=0,005$**), а также с показателями индекса атерогенности ($r=0,2$; **$p=0,02$**).

В данной группе больных зарегистрирована слабая, но достоверная, корреляция между уровнем систолического артериального давления и концентрацией триглицеридов ($r=0,12$; **$p=0,01$**), а также общего холестерина ($r=0,09$; **$p=0,04$**). При анализе ассоциации уровня диастолического давления с липидным профилем пациентов найдена прямая корреляция данного показателя с концентрацией холестерина ЛНП ($r=0,2$; **$p=0,002$**), общего холестерина ($r=0,14$; **$p=0,0007$**), триглицеридов ($r=0,2$; **$p=0,00004$**) и значениями индекса атерогенности ($r=0,2$; **$p=0,01$**). Достоверной корреляции между диастолическим артериальным давлением и содержанием холестерина ЛВП не найдено – $r=0,03$; $p=0,6$).

Корреляционные взаимосвязи между параметрами липидного состава крови и показателями азотемии представлены в Таблице 3.15.

Таблица 3.15

Корреляционные взаимосвязи между липидами и показателями азотемии

Показатель	Креатинин	Мочевина
Общий холестерин, ммоль/л	$r=-0,15$; $p=0,0004$	$r=-0,2$; $p<0,0001$
Триглицериды, ммоль/л	$r=0,07$; $p=0,1$	$r=-0,03$; $p=0,5$
Холестерин ЛВП, ммоль/л	$r=-0,32$; $p<0,0001$	$r=-0,3$; $p=0,00008$
Холестерин ЛНП, ммоль/л	$r=-0,13$; $p=0,07$	$r=-0,2$; $p=0,01$
Индекс атерогенности	$r=0,1$; $p=0,18$	$r=-0,009$; $p=0,9$

Следует отметить гендерные различия взаимосвязей показателей липидного состава крови и азотемии. У мужчин какой-либо ассоциации между уровнями общего холестерина и креатинина не зарегистрировано ($r=-0,03$; $p=0,77$); вместе с тем у них

отмечалась достоверная взаимосвязь между креатинином и триглицеридами ($r=0,28$; $p=0,004$), а также индексом атерогенности ($r=0,32$; $p=0,01$). Напротив, у женщин отмечалась слабая, но достоверная, взаимосвязь между уровнями креатинина и общего холестерина в сыворотке крови ($r=-0,11$; $p=0,02$), связь с триглицеридами была на грани уровня статистической достоверности ($p=0,05$), а с индексом атерогенности в этой группе больных достоверной ассоциации не отмечено ($r=0,09$; $p=0,31$). Обратная связь креатинина с холестерином ЛВП у женщин была достоверной ($r=-0,23$; $p=0,005$), но менее значимой, чем у мужчин ($r=-0,42$; $p=0,0003$).

При изучении взаимосвязи углеводного и липидного обмена обнаружена высоко достоверная прямая корреляция между концентрацией глюкозы в сыворотке крови и уровнем триглицеридов ($r=0,3$; $p<0,0001$). Достоверной корреляции между содержанием глюкозы и другими показателями липидного профиля не зарегистрировано (для общего холестерина – $r=0,06$; $p=0,2$; для холестерина ЛНП – $r=0,03$; $p=0,6$; для индекса атерогенности – $r=0,1$; $p=0,1$). Наряду с этим в нашем исследовании отмечена тенденция к более низким значениям холестерина ЛВП у лиц с гипергликемией, однако эта взаимосвязь не достигала степени статистической достоверности ($r=-0,12$; $p=0,07$).

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 ($r=-0,25$; $p<0,0001$) (Рисунок 3.5), а также холестерина ЛНП ($r=-0,22$; $p=0,01$) и холестерина ЛВП ($r=-0,25$; $p=0,003$).

В группе больных с дилатацией левого предсердия зарегистрированы более низкие показатели всех изучаемых липидов сравнительно с пациентами, у которых диаметр левого предсердия не выходил за пределы нормы. Наиболее достоверные различия обнаружены в отношении уровня общего холестерина (4,6 и 5,2 ммоль/л, соответственно; $p<0,0001$) и холестерина ЛНП (2,5 и 3,0 ммоль/л, соответственно; $p=0,01$). Различия в показателях триглицеридов (1,4 и 1,6 ммоль/л; $p=0,2$) и холестерина ЛВП (1,1 и 1,25 ммоль/л; $p=0,1$) не достигали степени статистической достоверности. Выявлена также прямая корреляция между фракцией выброса левого желудочка и концентрацией холестерина ЛНП ($r=0,24$; $p=0,003$), а также общего холестерина ($r=0,15$; $p=0,001$).

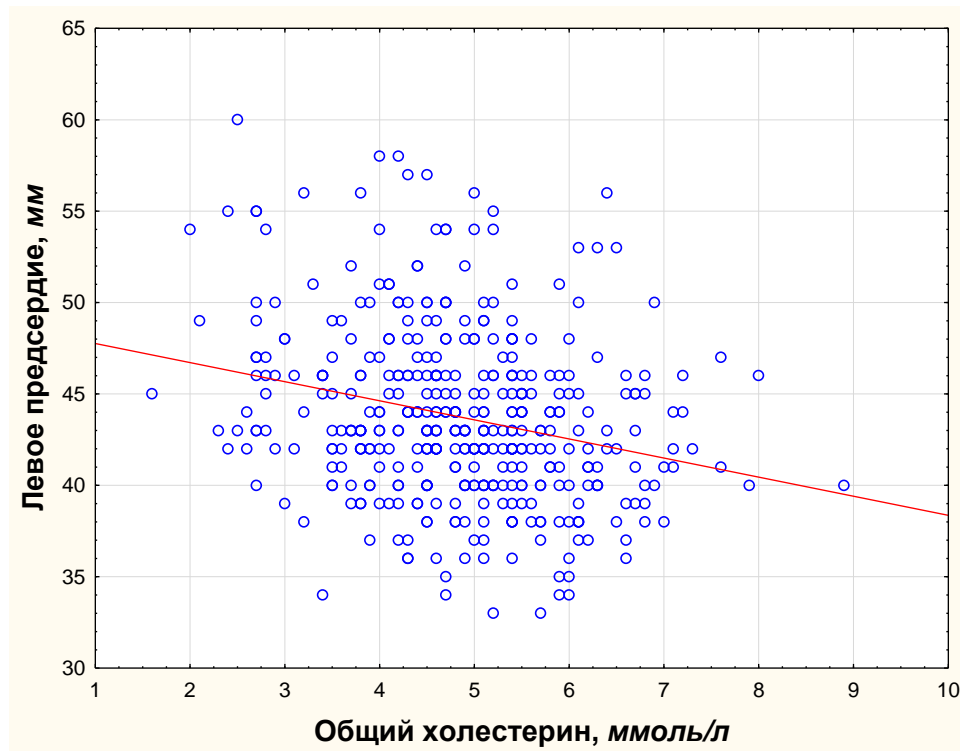


Рисунок 3.5 Корреляция между уровнем общего холестерина и диаметром левого предсердия

При корреляционном анализе значимых взаимосвязей между показателями липидного состава крови и выраженностью старческой астении не установлено: $r=0,2$ – для общего холестерина, $r=0,8$ – для триглицеридов, $r=0,4$ – для ХС ЛВП и ХС ЛНП, $r=0,7$ – для индекса атерогенности. Однако у мужчин обратные корреляции между содержанием липидов и выраженностью старческой астении были значимы: $r=-0,3$, $r=0,01$ – для общего холестерина; $r=-0,2$, $r=0,1$ – для ХС ЛВП и ХС ЛНП. Кроме того, у долгожителей данные обратные взаимосвязи были более выражены, чем у лиц моложе 90 лет, однако не достигали степени статистической достоверности (для общего холестерина – $r=0,1$ и $r=0,7$, соответственно).

Результаты регрессионного анализа представлены в Таблицах 3.16-3.20.

Таблица 3.16
Регрессионный анализ взаимосвязей между концентрацией общего холестерина и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Пол	-0,25	0,001
Возраст	-0,2	0,02
ХСН	-0,13	0,09
Фибрилляция предсердий	-0,24	0,002
Мочевина	-0,26	0,04
Терапия статинами	-0,18	0,02

Как следует из приведенных выше данных, значимыми факторами, ассоциированными с уровнем общего холестерина, были пол, возраст, фибрилляция предсердий, ХСН, содержание мочевины и терапия статинами. Итоговыми значимыми факторами, оказавшими наибольшее влияние на концентрацию общего холестерина среди наших больных, оказались пол ($\beta=-0,3$; $p=0,00009$), возраст ($\beta=-0,26$; $p=0,0008$) и фибрилляция предсердий ($\beta=-0,31$; $p=0,00005$).

Таблица 3.17

Регрессионный анализ взаимосвязей между концентрацией триглицеридов и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Пол	-0,19	0,04
Возраст	-0,92	0,02
Мочевая кислота	0,37	0,005
Фибрилляция предсердий	-0,25	0,01
Глюкоза	0,3	0,02
Сахарный диабет	0,2	0,1

Таблица 3.18

Регрессионный анализ взаимосвязей между концентрацией холестерина ЛВП и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Пол	0,05	0,75
Возраст	0,04	0,87
ИМТ	0,0007	0,99
Глюкоза	-0,22	0,39
Сахарный диабет	0,17	0,5
Мочевина	-0,16	0,55

Таблица 3.19

Регрессионный анализ взаимосвязей между концентрацией холестерина ЛНП и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Пол	-0,26	0,05
Возраст	-0,21	0,2
ИМТ	-0,23	0,1
Терапия статинами	-0,18	0,2
ХСН	-0,26	0,09
Сахарный диабет	0,24	0,2
Креатинин	-0,2	0,2

Таблица 3.20

Регрессионный анализ взаимосвязей между индексом атерогенности и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Пол	-0,1	0,6
Возраст	-0,02	0,93

ИМТ	-0,24	0,3
Мочевая кислота	0,71	0,05
ХСН	-0,18	0,49
Сахарный диабет	0,02	0,96
Креатинин	-0,34	0,4

3.3 Исследование лептина у больных ИБС в старческом возрасте

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. (Рисунок 3.6) Среднее содержание лептина составило $16,5 \pm 16,3$ нг/мл (от 0,49 до 100 нг/мл). Медиана данного показателя равнялась 12,2 нг/мл. Среди больных с повышенной концентрацией лептина средний уровень данного адипокина в сыворотке крови достигал $26,0 \pm 15,1$ нг/мл, у пациентов с нормальным содержанием лептина – $5,1 \pm 2,3$ нг/мл, а у пациентов с низким лептином – $1,5 \pm 0,8$ нг/мл.

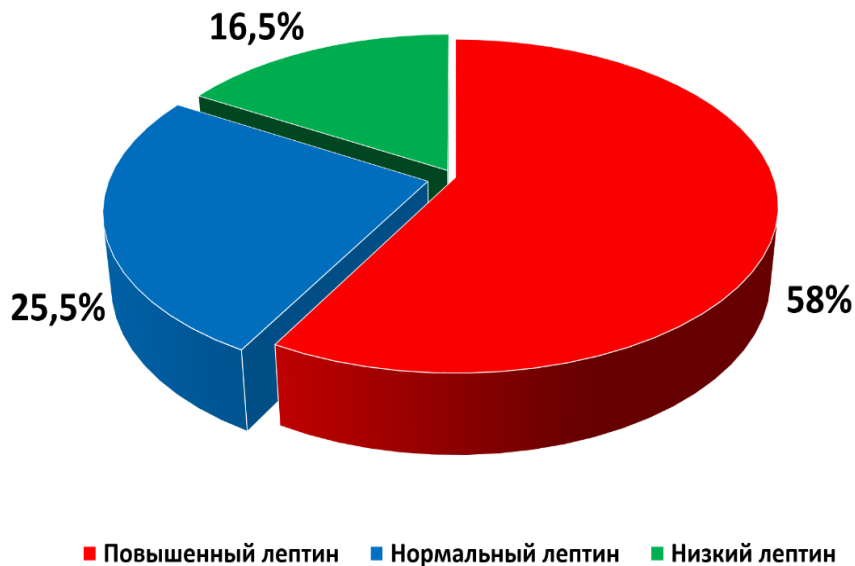


Рисунок 3.6 Доля больных с различной концентрацией лептина

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 ($p=0,0002$). Наряду с этим низкий уровень лептина был обнаружен у 18,9% мужчин и у 15,1% женщин ($p=0,19$).

Средний возраст больных с повышением лептина составлял $87,4 \pm 4,7$ года, у пациентов с нормальным или низким содержанием данного адипокина в сыворотке крови – $89,5 \pm 4,1$ лет ($p=0,04$). В процессе корреляционного анализа обнаружена слабая, но достоверная, обратная корреляция между уровнем лептина и возрастом больных ($r=-0,21$;

$p=0,02$). 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). (Рисунок 3.7)

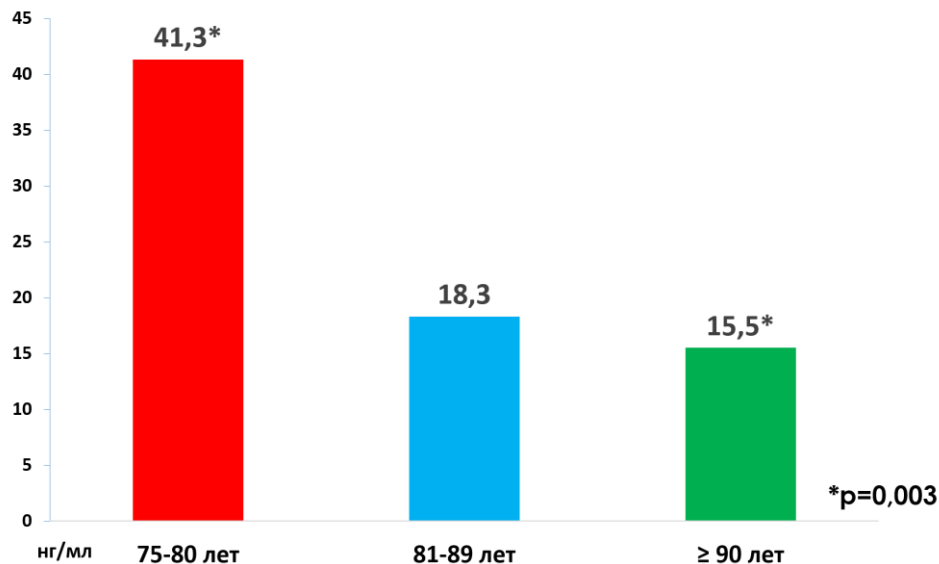


Рисунок 3.7 Уровень лептина в зависимости от возраста

Сравнительная характеристика больных с повышенным, нормальным и низким уровнем лептина представлена в Таблице 3.21.

Таблица 3.21

Сравнительная характеристика с повышенным, нормальным и низким уровнем лептина

Показатель	Больные с повышенным лептином		Больные с нормальным лептином		Больные с низким лептином		p
	n	%	n	%	n	%	
ИБС	54	84,4	22	78,6	14	77,8	$p=0,34$ –для различий между 1 и 2 гр, $p=0,61$ – между 2 и 3
Инфаркт миокарда	17	26,6	9	32,1	5	27,8	$p=0,38$ –для различий между 1 и 2 гр., $p=0,51$ – между 2 и 3
ХСН	31	48,4	11	39,3	11	61,1	$p=0,28$ –для различий между 1 и 2 гр., $p=0,05$ – между 2 и 3
Фибрилляция предсердий	33	51,6	11	39,3	10	55,6	$p=0,19$ –для различий между 1 и 2 гр., $p=0,22$ – между 2 и 3
ОНМК	8	13,1	4	16,6	3	17,6	$p=0,22$ –для различий между 1 и 2 гр., $p=0,63$ – между 2 и 3

Сахарный диабет	20	31,2	3	10,7	2	11,1	p=0,02 —для различий между 1 и 2 гр., p=0,65— между 2 и 3
Гиперурикемия	26	47,3	7	41,2	6	42,8	p=0,44—для различий между 1 и 2 гр., p=0,61— между 2 и 3
Артериальная гипертензия	64	100	28	100	18	100	нд

Как видно из таблицы выше, частота встречаемости ИБС в группах больных с повышенным, нормальным и низким содержанием лептина практически не различалась. 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 концентрация лептина при ИБС и при отсутствии этого заболевания была идентична (22,8 и 22,1 нг/мл, $p=0,91$). В группе больных, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, средние значения концентрации лептина в сыворотке крови составляли $16,2 \pm 14,9$ нг/мл, тогда как в группе пациентов без инфаркта миокарда в прошлом средние значения лептина достигали $16,6 \pm 16,5$ нг/мл ($p=0,89$).

У пациентов с клинически значимой хронической сердечной недостаточностью средние значения лептина в сыворотке крови составили $16,0 \pm 17,0$ нг/мл, в то время как у больных без выраженной сердечной недостаточности – $16,9 \pm 15,3$ нг/мл ($p=0,4$). Медиана данного показателя в группе сердечной недостаточности составила 10,3 нг/мл, а у больных без ХСН – 13,7 нг/мл. В изученной группе больных отмечена взаимосвязь между хронической сердечной недостаточностью и низким уровнем 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; **$p=0,03$**).

В группе больных с фибрилляцией предсердий средние значения лептина в сыворотке крови составляли $16,5 \pm 16,3$ нг/мл, в то время как у пациентов без данного нарушения ритма – $16,5 \pm 15,9$ нг/мл ($p=0,99$). Медиана данного показателя в группе фибрилляции предсердий составила 11,5 нг/мл, а у больных без аритмии – 12,2 нг/мл.

Среди пациентов, перенесших в прошлом острое нарушение мозгового кровообращения, средние показатели лептина в сыворотке крови равнялись $15,9 \pm 15,2$

нг/мл, тогда как у пациентов без данной патологии – $16,8 \pm 16,3$ нг/мл ($p=0,8$). Медиана данного показателя в группе ОНМК составила 10,7 нг/мл, а у больных без этого осложнения – 12,2 нг/мл.

У больных, страдавших сахарным диабетом, средние значения лептина в сыворотке крови составляли $26,3 \pm 17,9$ нг/мл, в то время как у пациентов без нарушений углеводного обмена – 13,5 нг/мл ($p=0,0003$). Медиана данного показателя в группе сахарного диабета составила 23,0 нг/мл, а у больных без диабета – 8,3 нг/мл. В изученной группе больных отмечена взаимосвязь между сахарным диабетом и высоким уровнем лептина. Вероятность обнаружения повышенной концентрации лептина у больных сахарным диабетом повышалась в 3,7 раз, по сравнению с соответствующими показателями у больных без сахарного диабета (Отношение шансов (ОШ)=3,7; 95%ДИ=1,3-10,8; $p=0,009$).

При повышенном уровне лептина средние значения индекса массы тела достигали $31,2 \pm 5,0$ кг/м² при нормальном – $26,9 \pm 3,4$ кг/м², при низком – $25,1 \pm 3,8$ кг/м² ($p=0,00003$ – для различий между первой и третьей группой; $p=0,001$ – между второй и третьей группой; $p=0,5$ – между первой и второй группой). При корреляционном анализе обнаружена существенная взаимосвязь между содержанием лептина и значениями индекса массы тела ($r=0,57$; $p<0,000001$) (Рисунок 3.8). 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 ($p=0,00002$).

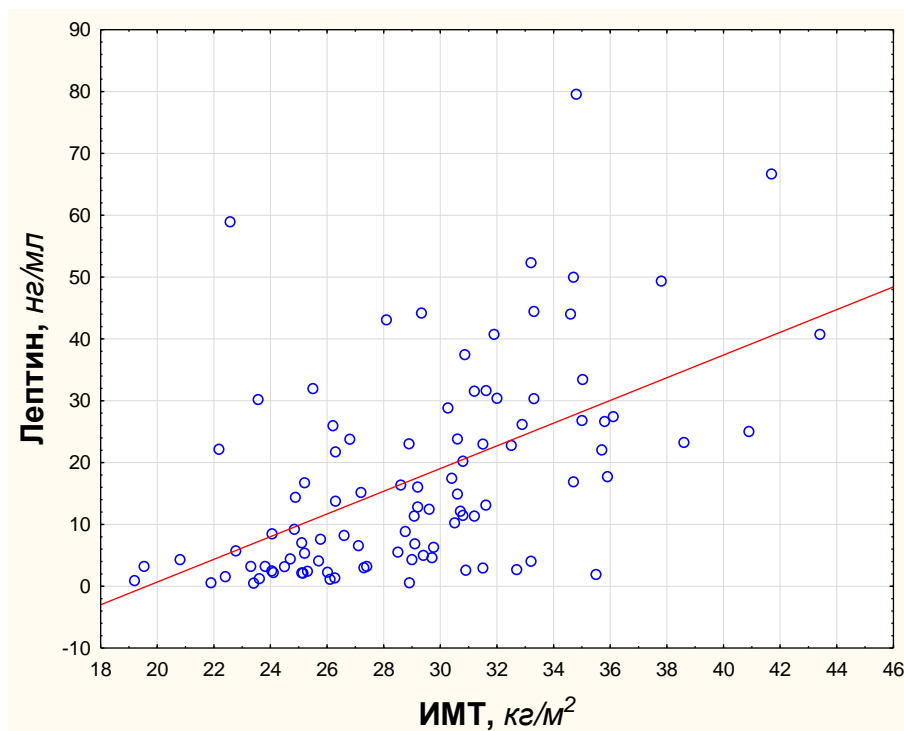


Рисунок 3.8 Корреляционная взаимосвязь между индексом массы тела и лептином

При проведении анализа ANOVA наличие ожирения ($F=8,6$; $p=0,004$) и пол ($F=12,9$; $p=0,0005$) оказались наиболее значимыми предикторами повышения уровня лептина.

Среди больных с гиперурикемией средние значения лептина крови составили $18,4 \pm 17,0$ нг/мл, в то время как у пациентов с нормальным уровнем мочевого кислоты – $19,1 \pm 17,1$ нг/мл ($p=0,85$). Медиана данного показателя в группе гиперурикемии составила $14,1$ нг/мл, а у больных с нормальным содержанием мочевого кислоты – $14,9$ нг/мл.

Сравнительная характеристика лабораторных показателей при повышенном, нормальном и низком уровне лептина представлена в Таблице 3.22. Представленные в Таблице 3.22 данные свидетельствуют о том, что никаких достоверных различий по концентрации глюкозы, креатинина и мочевого кислоты в сыворотке крови между группами больных с повышенным, нормальным и низким лептином не обнаружено.

Таблица 3.22

Сравнительная характеристика лабораторных показателей при повышенном, нормальном и низком уровне лептина

Показатель	Больные с повышенным лептином	Больные с нормальным лептином	Больные с низким лептином	p
Глюкоза, <i>ммоль/л</i>	$6,3 \pm 1,7$	$5,8 \pm 2,2$	$6,1 \pm 3,5$	$p=1,0$ – для различий между 1-й и 2 гр., $p=0,06$ – между 1 и 3; $p=0,17$ – между 2 и 3
Креатинин, <i>мкмоль/л</i>	$108,8 \pm 28,3$	$103,2 \pm 23,7$	$107,0 \pm 33,3$	$p=0,08$ – для различий между 1-й и 2 гр., $p=0,5$ – между 1 и 3; $p=0,7$ – между 2 и 3
Мочевая кислота, <i>мкмоль/л</i>	$361,7 \pm 108,9$	$343,5 \pm 121,9$	$367,9 \pm 176,6$	$p=0,3$ – для различий между 1-й и 2 гр., $p=0,17$ – между 1 и 3; $p=0,6$ – между 2 и 3

Однако при проведении дополнительного анализа у мужчин с повышенной концентрацией лептина средний уровень мочевого кислоты составлял 434 ± 116 мкмоль/л, тогда как при нормальном и низком содержании данного адипокина – 338 ± 92 мкмоль/л ($p=0,03$). Вместе с тем, у женщин с повышенным содержанием лептина средний уровень мочевого кислоты был 342 мкмоль/л, а при нормальном и низком – 364 мкмоль/л ($p=0,78$). У мужчин с гиперурикемией средняя концентрация лептина достигала $15,98$ нг/мл, тогда как при нормальном содержании мочевого кислоты – $6,7$ нг/мл ($p=0,03$). В группах женщин с повышенным и нормальным уровнем мочевого кислоты средняя концентрация лептина была идентична (24 нг/мл, $p=0,97$).

Показатели липидного состава крови у больных с повышенным, нормальным и низким уровнем лептина представлены в Таблице 3.23 и на Рисунке 3.9. Как видно из представленных ниже данных, у больных с повышенным уровнем лептина наблюдались более высокие показатели общего холестерина (4,9 по сравнению с 4,0 ммоль/л у лиц с низким лептином), триглицеридов (1,7 и 1,3 ммоль/л, соответственно) и холестерина ЛНП (3,1 и 2,7 ммоль/л, соответственно).

Таблица 3.23

Сравнительная характеристика показателей липидного состава крови при повышенном, нормальном и низком уровне лептина

Показатель	Больные с повышенным лептином	Больные с нормальным лептином	Больные с низким лептином	p
Общий холестерин, ммоль/л	4,9±1,5	4,4±1,2	4,0±1,1	p=1,0 – для различий между 1 и 2 гр, p=0,06 – между 1 и 3; p=0,4 – между 2 и 3
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,1±0,2	1,3±0,3	p=0,5 – для различий между 1 и 2 гр, p=1,0 – между 1 и 3; p=0,4 – между 2 и 3
ХС ЛНП, ммоль/л	3,1±1,0	2,9±0,8	2,7±1,1	p=0,5 – для различий между 1 и 2 гр, p=0,6 – между 1 и 3; p=0,04 – между 2 и 3
Триглицериды, ммоль/л	1,7±1,7	1,3±0,7	1,3±1,0	p=1,0 – для различий между 1 и 2 гр, p=0,03 – между 1 и 3; p=0,2 – между 2 и 3
Индекс атерогенности	3,2±1,1	3,3±1,0	2,6±1,0	p=0,8 – для различий между 1 и 2 гр, p=1,0 – между 1 и 3; p=1,0 – между 2 и 3

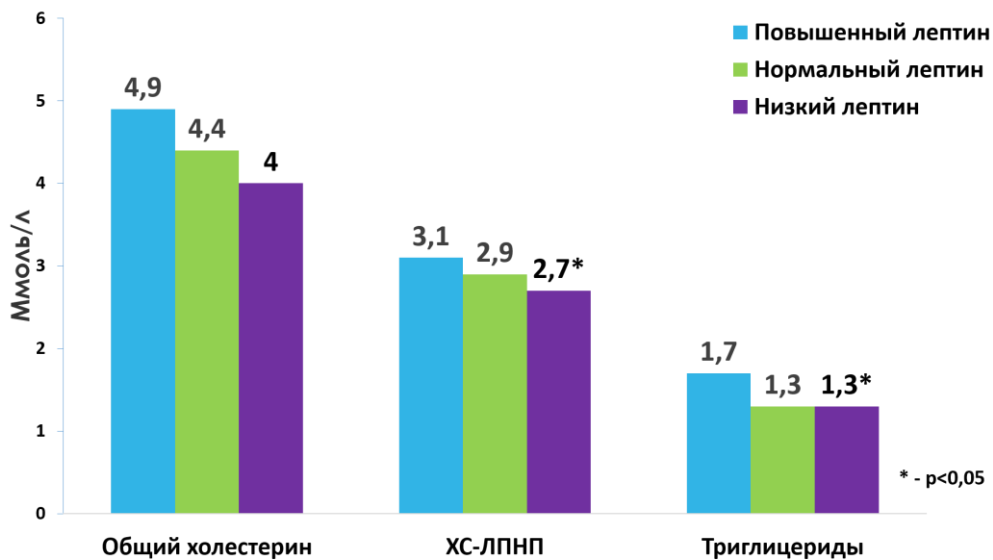


Рисунок 3.9 Показатели липидного профиля у больных с повышенным, нормальным и низким уровнем лептина

Среди больных с высоким, нормальным и низким содержанием лептина выявлены различия по уровню гемоглобина, достигавшие степени статистической достоверности

между пациентами с высоким и низким содержанием лептина. У больных с повышенным содержанием лептина в сыворотке крови среднее значение гемоглобина составило $126,9 \pm 18,3$ г/л, при нормальной концентрации лептина – $118,6 \pm 21,9$ г/л, тогда как при низком лептине – $112,2 \pm 21,7$ г/л ($p=1,0$ – для различий между первой и второй группой; $p=0,03$ – между 1-й и 3-й группой; $p=0,2$ – между 2-й и 3-й группой). При корреляционном анализе обнаружена достоверная прямая корреляция между уровнем лептина и гемоглобина ($r=0,28$; $p=0,005$).

По содержанию ФНО- α в сыворотке крови различий между группами больных с повышенной, нормальной и низкой концентрацией лептина не обнаружено. Среднее содержание ФНО- α у больных с повышенным уровнем лептина составило $10,9 \pm 14,5$ пг/мл, с нормальным – $11,1 \pm 6,1$ пг/мл, а с низким – $9,8 \pm 3,6$ пг/мл ($p=1,0$ – для различий между первой и второй группой; $p=0,57$ – между 1-й и 3-й группой; $p=0,37$ – между 2-й и 3-й группой). Наряду с этим средняя концентрация лептина у пациентов с повышенным ФНО- α составляла $13,2 \pm 15,4$ нг/мл, а у больных с нормальным ФНО- α – $18,5 \pm 16,7$ нг/мл ($p=0,05$). При корреляционном анализе обнаружена достоверная обратная корреляция между показателями ФНО- α и лептина в сыворотке крови ($r=-0,24$; $p=0,02$). В группе больных с повышенной концентрацией ИЛ-6 среднее содержание лептина в сыворотке крови составляло $18,9 \pm 18,3$ нг/мл, а у пациентов с нормальными показателями ИЛ-6 – $25,0 \pm 23,5$ нг/мл ($p=0,5$). При корреляционном анализе не обнаружено каких-либо значимых взаимосвязей между уровнями лептина и ИЛ-6 ($r=-0,06$; $p=0,77$).

Средняя концентрация β -Cross Laps (продуктов деградации коллагена) у больных с повышенным уровнем лептина составила $0,52 \pm 0,3$ нг/мл, с нормальным – $0,63 \pm 0,4$ нг/мл, а с низким – $0,72 \pm 0,3$ нг/мл ($p=0,4$ – для различий между первой и второй группой; $p=0,1$ – для различий между первой и третьей группой). При сравнении по уровню β -Cross Laps пациентов с высоким и нормальным содержанием лептина с одной стороны и больных с низким содержанием лептина – с другой, получены следующие результаты. Средняя концентрация β -Cross Laps в группе больных с повышенным и нормальным содержанием лептина составляла $0,5 \pm 0,3$ нг/мл, а в группе с низким лептином – $0,71 \pm 0,3$ нг/мл ($p<0,00001$). Вместе с тем в группе больных с повышенным содержанием лептина средний уровень β -Cross Laps составлял $0,52 \pm 0,3$ нг/мл, а у пациентов с нормальным и низким лептином – $0,68 \pm 0,43$ нг/мл ($p<0,00001$). При корреляционном анализе установлена достоверная обратная корреляция между уровнями лептина и β -Cross Laps в

сыворотке крови ($r=-0,3$; $p=0,04$). Содержание остеокальцина в сыворотке крови существенно не различалось между больными с повышенной, нормальной и низкой концентрацией лептина: 1,1 нг/мл, 0,9 и 1,1 нг/мл, соответственно ($p=0,7$ – для различий между первой и второй группой; $p=0,99$ – для различий между первой и третьей группой). При корреляционном анализе не выявлено каких-либо значимых взаимосвязей между уровнями лептина и остеокальцина в сыворотке крови ($r=-0,09$; $p=0,56$).

Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров у больных с повышенным, нормальным и низким уровнем лептина приведена в Таблице 3.24.

Таблица 3.24

**Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров
при повышенном, нормальном и низком уровне лептина**

Параметр	Больные с повышенным лептином	Больные с нормальным лептином	Больные с низким лептином	р
Фракция выброса, %	58,7±5,6	58,8±4,8	57,2±7,1	$p=0,4$ –для различий между 1 и 2 гр, $p=0,6$ –между 1 и 3; $p=0,2$ –между 2 и 3
Диаметр левого предсердия, мм	45,4±5,7	46,9±5,7	45,3±5,9	$p=0,9$ –для различий между 1 и 2 гр, $p=0,2$ –между 1 и 3; $p=0,9$ –между 2 и 3
КДР левого желудочка, мм	53,2±5,6	53,9±4,9	52,4±5,3	$p=0,5$ –для различий между 1 и 2 гр, $p=0,09$ –между 1 и 3; $p=0,7$ –между 2 и 3
КСР левого желудочка, мм	36,5±5,0	37,0±4,6	36,2±4,3	$p=0,5$ –для различий между 1 и 2 гр, $p=0,1$ –между 1 и 3; $p=0,9$ –между 2 и 3
КДО левого желудочка, мл	138,2±35,4	142,3±29,8	137,0±27,2	$p=0,18$ –для различий между 1 и 2 гр, $p=0,6$ –между 1 и 3; $p=0,9$ –между 2 и 3
КСО левого желудочка, мл	57,4±19,6	58,8±18,5	58,1±15,2	$p=0,05$ –для различий между 1 и 2 гр, $p=0,7$ –между 1 и 3; $p=0,9$ –между 2 и 3
Правый желудочек, мм	30,2±2,7	31,3±3,9	30,3±2,4	$p=0,4$ –для различий между 1 и 2 гр, $p=0,3$ –между 1 и 3; $p=0,9$ –между 2 и 3
Расчетное давление в легочной артерии, мм рт ст	38,8±12,7	42,3±15,7	46,0±16,0	$p=1,0$ –для различий между 1 и 2 гр, $p=0,4$ –между 1 и 3; $p=1,0$ –между 2 и 3

Как следует из приведенных выше данных, по всем эхокардиографическим параметрам никаких значимых различий между группами больных с повышенным, нормальным и низким уровнем лептина не обнаружено. Средний диаметр левого предсердия у больных с повышенным содержанием лептина составил $45,4 \pm 5,7$ мм, с нормальным лептином – $46,9 \pm 5,7$ мм, а с низким – $45,3 \pm 5,9$ мм ($p=0,25$ – для различий между первой и второй группой; $p=0,98$ – для различий между первой и третьей группой). При дилатации левого предсердия, по данным эхокардиографии, средние значения лептина в сыворотке крови составляли $15,7 \pm 16,3$ нг/мл, в то время как среди больных с нормальными размерами левого предсердия – $19,8 \pm 9$ нг/мл ($p=0,3$).

Корреляционные взаимосвязи между содержанием лептина в сыворотке крови и эхокардиографическими параметрами отражены в Таблице 3.25. Как видно из Таблицы 3.25, корреляция между уровнем лептина и диаметром левого предсердия в общей группе больных была незначимой ($r=-0,06$; $p=0,56$). Среди мужчин отмечалась высоко достоверная прямая взаимосвязь между уровнем лептина и диаметром левого предсердия ($r=0,54$; $p=0,0006$), тогда как у женщин – обратная ($r=-0,28$; $p=0,02$). В общей группе пациентов корреляция между уровнем лептина и фракцией выброса левого желудочка была незначимой ($r=0,07$; $p=0,4$). Однако у мужчин наблюдалась достоверная обратная корреляция ($r=-0,39$; $p=0,01$), в то время как у женщин – прямая ($r=0,3$; $p=0,01$).

Таблица 3.25

Корреляционные взаимосвязи между концентрацией лептина и эхокардиографическими параметрами

Параметры	r (коэффициент корреляции)	p
Фракция выброса	0,07	0,4
Диаметр левого предсердия	-0,06	0,56
КДР левого желудочка	-0,21	0,03
КСР левого желудочка	-0,17	0,09
КДО левого желудочка	-0,25	0,01
КСО левого желудочка	-0,23	0,02
Правый желудочек	-0,12	0,25
Расчетное давление в легочной артерии	-0,14	0,2

Другие результаты корреляционного анализа свидетельствуют о высоко достоверной взаимосвязи между содержанием лептина и глюкозы ($p=0,0003$), триглицеридов ($p=0,001$) и общего холестерина ($p=0,01$). (Таблица 3.26) У мужчин выявлены более значимые взаимосвязи между повышением уровня лептина и содержанием общего холестерина ($r=0,42$; $p=0,02$), холестерина ЛНП ($r=0,52$; $p=0,06$),

холестерина ЛВП ($r=-0,44$; $p=0,1$), индекса атерогенности ($r=0,73$; $p=0,004$) и триглицеридов ($r=0,34$; $p=0,1$). У женщин данные показатели составляли для общего холестерина – $r=0,2$; $p=0,1$; холестерина ЛНП – $r=-0,12$; $p=0,57$; холестерина ЛВП – $r=0,16$; $p=0,43$; индекса атерогенности – $r=-0,11$; $p=0,6$; триглицеридов – $r=0,24$; $p=0,06$. Кроме того, у мужчин обнаружена тенденция к достоверной прямой корреляции между концентрацией лептина и мочевой кислоты в сыворотке крови ($r=0,33$; $p=0,1$), в то время как у женщин никакой взаимосвязи между двумя этими показателями выявлено не было ($r=0,009$; $p=0,94$).

Таблица 3.26

Корреляционные взаимосвязи между концентрацией лептина и другими лабораторными показателями

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Глюкоза	0,37	0,0003
Креатинин	0,07	0,48
Мочевая кислота	-0,03	0,74
Общий холестерин	0,25	0,01
ХС ЛВП	0,06	0,71
ХС ЛНП	0,05	0,75
Триглицериды	0,34	0,001
Индекс атерогенности	0,06	0,69

При анализе минеральной плотности костной ткани у больных с повышенным, нормальным и низким содержанием лептина обнаружены различия всех показателей МПКТ у больных с высокой и низкой концентрацией лептина в сыворотке крови. (Таблица 3.27)

Таблица 3.27

Сравнительная характеристика показателей МПКТ при повышенном, нормальном и низком уровне лептина

Показатели МПКТ	Больные с повышенным лептином	Больные с нормальным лептином	Больные с низким лептином	p
L2-L4, T-критерий	-1,2 ($\pm 1,5$)	0,03 ($\pm 2,5$)	-2,7 ($\pm 1,4$)	$p=0,39$ -для различий между 1 и 2 гр.; $p=0,007$ – между 1 и 3г
L2-L4, МПКТ	1045 (± 199)	1084 (± 245)	880 (± 155)	$p=0,47$ -между 1 и 2гр.; $p=0,01$ –между 1 и 3-й
Шейка левой бедренной кости, T-критерий	-2,1 ($\pm 0,8$)	-1,9 ($\pm 0,8$)	-3,2 ($\pm 1,0$)	$p=0,35$ -между 1 и 2гр.; $p=0,002$ –между 1 и 3
Шейка левой бедренной кости, МПКТ	689 (± 118)	735 (± 137)	569 (± 149)	$p=0,2$ -между 1 и 2 гр.; $p=0,01$ – между 1 и 3

Проксимальный отдел левой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	-1,6 ($\pm 1,6$)	-1,3 ($\pm 1,3$)	-3,1 ($\pm 1,2$)	p=0,56-между 1 и 2гр.; p=0,009 – между 1 и 3
Проксимальный отдел левой бедренной кости, <i>МПКТ</i>	811 (± 154)	849 (± 212)	598 (± 171)	p=0,46-между 1 и 2гр.; p=0,0008 – между 1 и 3
Шейка правой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	-2,0 ($\pm 1,0$)	-2,0 ($\pm 1,0$)	-3,2 ($\pm 0,8$)	p=0,98-между 1 и 2гр.; p=0,001 – между 1 и 3
Шейка правой бедренной кости, <i>МПКТ</i>	705 (± 137)	717 (± 151)	573 (± 134)	p=0,78-между 1 и 2гр.; p=0,01 – между 1 и 3-й
Проксимальный отдел правой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	-1,4 ($\pm 1,2$)	-1,2 ($\pm 1,2$)	-2,7 ($\pm 1,4$)	p=0,36-между 1 и 2гр.; p=0,01 – между 1 и 3-й
Проксимальный отдел правой бедренной кости, <i>МПКТ</i>	800 (± 159)	847 (± 196)	660 (± 199)	p=0,59-между 1 и 2гр.; p=0,04 – между 1 и 3-й

При сравнении показателей МПКТ у больных с нормальной и повышенной концентрацией лептина с одной стороны и низким лептином – с другой различия минеральной плотности костной ткани оказались еще более выраженными. (Таблица 3.28, Рисунок 3.10)

Таблица 3.28

**Сравнительная характеристика показателей МПКТ
при повышенном/нормальном лептине по сравнению с низким лептином**

Показатели МПКТ	Больные с повышенным и нормальным лептином	Больные с низким лептином	p
L2-L4, <i>T-критерий</i>	-0,9 ($\pm 1,8$)	-2,7 ($\pm 1,4$)	0,004
L2-L4, <i>МПКТ</i>	1058 (± 215)	880 (± 155)	0,005
Шейка левой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	-2,1 ($\pm 0,9$)	-3,2 ($\pm 1,0$)	0,0006
Шейка левой бедренной кости, <i>МПКТ</i>	702 (± 125)	569 (± 149)	0,003
Проксимальный отдел левой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	-1,5 ($\pm 1,5$)	-3,1 ($\pm 1,2$)	0,002
Проксимальный отдел левой бедренной кости, <i>МПКТ</i>	820 (± 172)	598 (± 171)	0,0003
Шейка правой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	-2,0 ($\pm 1,0$)	-3,2 ($\pm 0,8$)	0,001
Шейка правой бедренной кости, <i>МПКТ</i>	708 (± 141)	573 (± 134)	0,009
Проксимальный отдел правой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	-1,4 ($\pm 1,2$)	-2,7 ($\pm 1,4$)	0,007

Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ	810 (± 170)	660 (± 199)	0,02
--	-------------------	-------------------	------

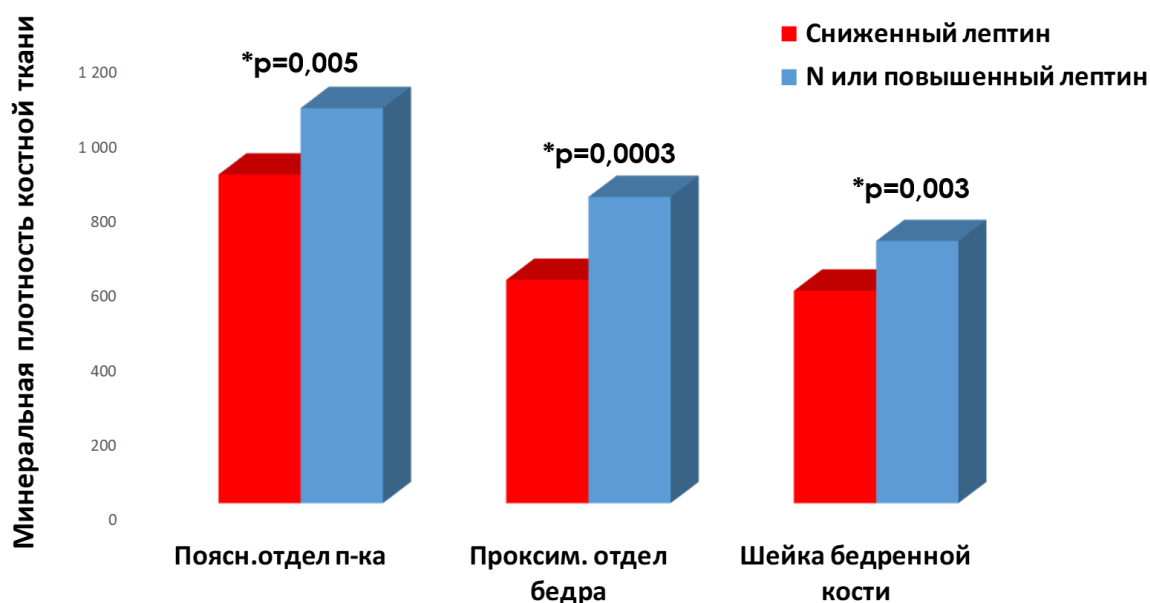


Рисунок 3.10 Зависимость МПКТ от концентрации лептина

При корреляционном анализе отмечена тенденция к более высоким показателям МПКТ при повышенной концентрации лептина в сыворотке крови, однако данная взаимосвязь была слабой и не достигала степени статистической достоверности. (Таблица 3.29)

Таблица 3.29

Корреляционные взаимосвязи между лептином и показателями МПКТ

Показатели МПКТ	r (коэффициент корреляции)	p
L2-L4, T-критерий	0,17	0,17
L2-L4, МПКТ	0,14	0,20
Шейка левой бедренной кости, T-критерий	0,17	0,17
Шейка левой бедренной кости, МПКТ	0,13	0,28
Проксимальный отдел левой бедренной кости, T-критерий	0,24	0,05
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ	0,22	0,07
Шейка правой бедренной кости, T-критерий	0,24	0,05
Шейка правой бедренной кости, МПКТ	0,18	0,17
Проксимальный отдел правой бедренной кости, T-критерий	0,14	0,28
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ	0,1	0,43

При анализе композиционного состава тела обнаружена достоверная прямая корреляция между концентрацией лептина в сыворотке крови и содержанием жировой ткани (как в граммах, так и в процентах). (Таблица 3.30)

Таблица 3.30

Корреляционные взаимосвязи между лептином и показателями композиционного состава тела

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общее содержание жировой ткани, <i>грамм</i>	0,66	0,00007
Общее содержание жировой ткани, %	0,77	0,000001
Жировая ткань в туловище, <i>грамм</i>	0,64	0,0001
Жировая ткань в туловище, %	0,70	0,00001
Жировая ткань в верхних конечностях, <i>грамм</i>	0,49	0,005
Жировая ткань в верхних конечностях, %	0,62	0,0002
Жировая ткань в нижних конечностях, <i>грамм</i>	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/общее содержание жира	-0,27	0,15
Жир конечностей/жир туловища	-0,22	0,25
Общее содержание тощей ткани, <i>грамм</i>	-0,35	0,05
Тощая ткань туловища, <i>грамм</i>	-0,17	0,37
Тощая ткань нижних конечностей, <i>грамм</i>	-0,50	0,005
Тощая ткань верхних конечностей, <i>грамм</i>	-0,31	0,09
Скелетно-мышечный индекс, <i>кг/м²</i>	-0,32	0,08

Сравнительная характеристика показателей композиционного состава тела при повышенном, нормальном и низком уровне лептина отражена в Таблице 3.31.

Таблица 3.31

Сравнительная характеристика показателей композиционного состава тела при повышенном, нормальном и низком уровне лептина

Показатели	Больные с повышенным лептином	Больные с нормальным лептином	Больные с низким лептином	p
Общее содержание жировой ткани, <i>гр.</i>	28252 (± 6285)	21171 (± 5974)	13892 (± 3591)	0,2 – между 1 и 2-й; 0,0009 – между 1 и 3; 0,05 – между 2 и 3 гр
Общее содержание жировой ткани, %	39,8 ($\pm 5,7$)	31,5 ($\pm 6,0$)	34,0 ($\pm 6,5$)	0,3 – между 1 и 2-й; 0,0007 – между 1 и 3;

				0,03 – между 2 и 3 гр
Жировая ткань в туловище, гр.	16882 (± 4172)	12563 (± 4400)	7072 (± 1991)	0,1 – между 1 и 2-й; 0,0005 – между 1 и 3; 0,1 – между 2 и 3 гр
Жировая ткань в туловище, %	42,2 ($\pm 5,9$)	33,9 ($\pm 7,4$)	24,3 ($\pm 6,6$)	0,3 – между 1 и 2-й; 0,001 – между 1 и 3; 0,04 – между 2 и 3 гр
Жировая ткань в верхних конечностях, гр.	2231 (± 940)	1779 (± 827)	1175 (± 661)	0,9 – между 1 и 2-й; 0,06 – между 1 и 3; 0,3 – между 2 и 3 гр
Жировая ткань в верхних конечностях, %	36,1 ($\pm 6,7$)	28,2 ($\pm 9,8$)	20,2 ($\pm 10,7$)	0,7 – между 1 и 2-й; 0,01 – между 1 и 3; 0,1 – между 2 и 3 гр
Жировая ткань в нижних конечностях, гр.	8281 (± 2795)	5589 (± 2488)	5122 (± 1363)	1,0-между 1 и 2-й; 0,02 – между 1 и 3; 0,06 – между 2 и 3 гр
Жировая ткань в нижних конечностях, %	39,4 ($\pm 7,8$)	30,6 ($\pm 6,2$)	26,6 ($\pm 6,7$)	1,0 – между 1 и 2-й; 0,01 – между 1 и 3; 0,02 – между 2 и 3 гр
Жир туловища/общее содержание жира	0,59 ($\pm 0,06$)	0,58 ($\pm 0,07$)	0,51 ($\pm 0,05$)	0,1 – между 1 и 2-й; 0,09 – между 1 и 3; 1,0 – между 2 и 3 гр
Жир нижних конечностей/общее содержание жира	0,29 ($\pm 0,06$)	0,30 ($\pm 0,07$)	0,37 ($\pm 0,05$)	0,1 – между 1 и 2-й; 0,07 – между 1 и 3; 1,0 – между 2 и 3 гр
Жир конечностей/жир туловища	0,65 ($\pm 0,2$)	0,68 ($\pm 0,2$)	0,91 ($\pm 0,2$)	0,2 – между 1 и 2-й; 0,1 – между 1 и 3; 1,0 – между 2 и 3 гр
Общее содержание тощей ткани, гр.	40808 (± 5537)	43984 (± 6707)	42598 (± 5717)	1,0 – между 1 и 2-й; 1,0 – между 1 и 3; 0,39 – между 2 и 3 гр
Тощая ткань туловища, гр.	22163 (± 3296)	23281 (± 3375)	21658 (± 2477)	1,0 – между 1 и 2-й; 1,0 – между 1 и 3; 0,99 – между 2 и 3 гр
Тощая ткань нижних конечностей, гр.	11885 (± 2135)	13169 (± 2179)	13589 (± 2468)	1,0 – между 1 и 2-й; 0,3 – между 1 и 3; 0,3 – между 2 и 3 гр
Тощая ткань верхних конечностей, гр.	3972 (± 1090)	4285 (± 1031)	4365 (± 630)	1,0 – между 1 и 2-й; 1,0 – между 1 и 3; 1,0 – между 2 и 3 гр
Скелетно-мышечный индекс, кг/м²	6,6 $\pm 0,6$	6,9 $\pm 0,6$	7,1 $\pm 0,8$	1,0 – между 1 и 2-й; 0,6 – между 1 и 3; 0,9 – между 2 и 3 гр

Как свидетельствуют представленные выше данные, у больных с повышенной концентрацией лептина в сыворотке крови обнаружено достоверно большее содержание жировой ткани в целом, а также жировой ткани в туловище и конечностях. Значимых различий по распределению жировой ткани, а также по содержанию тощей ткани между пациентами с высоким, низким и нормальным уровнем лептина не выявлено.

При корреляционном анализе значимой взаимосвязи между содержанием лептина в крови и выраженностью старческой астении не найдено. (Таблица 3.32)

Таблица 3.32

Корреляционные взаимосвязи между лептином, выраженностью старческой астении и функциональными способностями

Показатели	г (коэффициент корреляции)	р
«Возраст не помеха»	0,05	0,84
Индекс Бартела	-0,48	0,03
Шкала IADL	-0,33	0,1

Наблюдалась тенденция к худшим функциональным способностям у больных с высоким уровнем лептина, достигавшая статистической достоверности для взаимосвязи между лептином и показателями базовой активности в повседневной жизни. Не обнаружено значимых различий по выраженности старческой астении и функциональным способностям у больных с повышенным, нормальным и низким уровнем лептина в сыворотке крови. (Таблица 3.33)

Таблица 3.33

Сравнительная характеристика показателей функциональных способностей и выраженности старческой астении при повышенном, нормальном и низком уровне лептина

Показатели	Больные с повышенным лептином	Больные с нормальным лептином	Больные с низким лептином	р
«Возраст не помеха», баллы	5,1±0,9	5,0±0	4,2±0,9	р=0,8-между 1 и 2 гр.; р=0,1-между 1 и 3 гр., р=1,0-между 2 и 3 гр.
Индекс Бартела, баллы	80,4±10,9	73,7±33	95,0±10	р=0,5-между 1 и 2 гр.; р=0,03 -между 1 и 3 гр.; р=1,0-между 2 и 3 гр.
Шкала IADL, баллы	3,7±2,8	4,5±3,7	6,2±0,5	р=0,7- между 1 и 2 гр.; р=0,1-между 1 и 3 гр., р=1,0-между 2 и 3 гр.

Результаты регрессионного анализа значимых взаимосвязей между содержанием лептина и другими параметрами представлены в Таблице 3.34. Как следует из приведенных ниже данных, наиболее значимыми факторами, ассоциированными с концентрацией лептина среди наших больных, был женский пол (**р=0,002**), индекс массы тела (**р=0,0003**), содержание жировой ткани в нижних конечностях (**р=0,03**) и уровень общего холестерина ($p=0,05$). Итоговым наиболее значимым фактором оказался индекс массы тела ($\beta=0,66$; **р=0,003**).

Таблица 3.34

Регрессионный анализ взаимосвязей между уровнем лептина и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	P
Пол	-0,58	0,002
ИМТ	0,78	0,0003
Жир нижние конечности (гp)	-0,46	0,03
Общий холестерин	0,34	0,05

3.4 Исследование углеводного обмена

3.4.1 Исследование углеводного обмена у больных ИБС в старческом возрасте

Показатели гликемического профиля у больных сахарным диабетом в старческом возрасте представлены в Таблице 3.35.

Уровень глюкозы в 23 часа был определен лишь у 8 больных. Средние значения гликемии в этой временной точке составили $8,0 \pm 2,4$ ммоль/л (от 5,2 до 12,7 ммоль/л).

Таблица 3.35

Показатели гликемического профиля у больных старческого возраста

Временная точка	Натощак	6-час	9-час	12-час	16-час	18-час	21-час
Среднее \pm СО (Min-Max), ммоль/л	6,9\pm2,6 3,2-18,5	5,9\pm1,8 4,0-14,6	6,4\pm1,9 3,4-13,9	9,2\pm3,5 3,8-21,4	8,2\pm2,9 3,9-17,3	7,8\pm2,6 3,8-17	8,0\pm2,7 3,6-16,3

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). Медиана данного показателя – 0 ммоль/л. Средний уровень гликированного гемоглобина у больных старческого возраста составил $7,3 \pm 1,4\%$ (от 5,3 до 10,9%). Медиана данного показателя – 7,1%.

При проведении корреляционного анализа в группе больных старческого возраста выявлена отрицательная корреляция между возрастом пациентов и уровнем глюкозы в 6 часов утра ($r=-0,25$; $p=0,01$) и 9 часов утра ($r=-0,2$; $p=0,01$). Обнаружена также обратная корреляция между уровнем гликированного гемоглобина и возрастом больных ($r=-0,3$; $p=0,04$). Других значимых взаимосвязей между возрастом пациентов и показателями гликемии не найдено. При включении в корреляционный анализ больных моложе 70 лет обратная взаимосвязь между возрастом больных и показателями углеводного обмена оказалась еще более достоверной. (Таблица 3.36)

Таблица 3.36

Корреляционные взаимосвязи между показателями углеводного обмена и возрастом больных

Показатель	r (коэффициент корреляции)	p
------------	----------------------------	---

Уровень глюкозы натощак	-0,27	0,0006
6-час. глюкоза	-0,4	0,00002
9-час. глюкоза	-0,31	0,00004
12-час. глюкоза	-0,09	0,2
16-час. глюкоза	-0,19	0,02
18-час. глюкоза	-0,14	0,25
21-час. глюкоза	-0,2	0,01
Глюкозурия	-0,18	0,01
Гликированный гемоглобин	-0,4	0,002

При анализе взаимосвязи между уровнем гликемии и длительностью сахарного диабета у лиц старческого возраста установлена достоверная позитивная корреляция между длительностью заболевания и уровнем гликемии в 12 часов ($r=0,27$; $p=0,009$) и в 21 час ($r=0,30$; $p=0,009$). Наряду с этим обнаружена достоверная прямая корреляция между длительностью сахарного диабета и уровнем глюкозурии ($r=0,25$; $p=0,01$). Значимой взаимосвязи между длительностью сахарного диабета и уровнем гликированного гемоглобина не найдено ($r=0,01$; $p=0,95$). У больных с длительностью сахарного диабета более 10 лет отмечены более высокие показатели гликемии, чем у пациентов с меньшей давностью заболевания: в 9 часов утра (7,1 и 6,1 ммоль/л, соответственно; $p=0,03$), в 12 часов (10,3 и 8,1 ммоль/л, $p=0,008$), в 16 часов (8,8 и 7,1 ммоль/л, $p=0,01$) и в 21 час (8,9 и 7,4 ммоль/л, $p=0,02$).

Корреляционные взаимосвязи между возрастом, когда начался сахарный диабет, и показателями углеводного обмена представлены в Таблице 3.37.

Таблица 3.37

Корреляционные взаимосвязи между возрастом дебюта сахарного диабета и показателями углеводного обмена

Показатель	г (коэффициент корреляции)	р
Уровень глюкозы натощак	-0,12	0,27
6-час. глюкоза	-0,18	0,16
9-час. глюкоза	-0,24	0,02
12-час. глюкоза	-0,25	0,01
16-час. глюкоза	-0,23	0,04
18-час. глюкоза	0,03	0,86
21-час. глюкоза	-0,29	0,01
Глюкозурия	-0,16	0,13

Гликированный гемоглобин	-0,18	0,3
--------------------------	-------	-----

Выявлена достоверная прямая корреляция между индексом массы тела больных и уровнем гликированного гемоглобина ($r=0,45$; $p=0,01$), а также обратная корреляция с концентрацией глюкозы в 18 часов ($r=-0,55$; $p=0,02$). Других значимых взаимосвязей с ИМТ не найдено.(Таблица 3.38)

Таблица 3.38

Корреляционные взаимосвязи между индексом массы тела больных и показателями углеводного обмена

Показатель	г (коэффициент корреляции)	р
Уровень глюкозы натощак	-0,10	0,44
6-час. глюкоза	0,09	0,59
9-час. глюкоза	0,16	0,22
12-час. глюкоза	0,0004	0,99
16-час. глюкоза	-0,12	0,42
18-час. глюкоза	-0,55	0,02
21-час. глюкоза	-0,01	0,9
Глюкозурия	0,05	0,71
Гликированный гемоглобин	0,45	0,01

При анализе взаимосвязи показателей углеводного и пуринового обмена установлена достоверная обратная корреляция между уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови и гликированным гемоглобином ($r=-0,34$; $p=0,03$), а также концентрацией глюкозы в сыворотке крови в 12 часов дня ($r=-0,2$; $p=0,03$). Других значимых взаимосвязей не обнаружено.(Таблица 3.39)

Таблица 3.39

Корреляционные взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты и показателями углеводного обмена

Показатель	г (коэффициент корреляции)	р
Уровень глюкозы натощак	-0,002	0,98
6-час. глюкоза	0,04	0,71
9-час. глюкоза	-0,06	0,53
12-час. глюкоза	-0,2	0,03
16-час. глюкоза	-0,05	0,58
18-час. глюкоза	0,01	0,93
21-час. глюкоза	-0,15	0,14

Глюкозурия	-0,13	0,17
Гликированный гемоглобин	-0,34	0,03

Достоверной взаимосвязи между показателями углеводного обмена и уровнем общего холестерина также не найдено. (Таблица 3.40).

Таблица 3.40

Корреляционные взаимосвязи между уровнем общего холестерина и показателями гликемии

Показатель	г (коэффициент корреляции)	р
Уровень глюкозы натощак	0,11	0,21
6-час. глюкоза	-0,03	0,77
9-час. глюкоза	0,06	0,46
12-час. глюкоза	-0,03	0,69
16-час. глюкоза	-0,10	0,30
18-час. глюкоза	-0,05	0,76
21-час. глюкоза	-0,07	0,42
Глюкозурия	0,003	0,96
Гликированный гемоглобин	0,08	0,6

Значимых корреляций между уровнем триглицеридов в крови и показателями углеводного обмена не обнаружено, за исключением содержания глюкозы в крови натощак ($r=0,23$; $p=0,02$). (Таблица 3.41).

Таблица 3.41

Корреляционные взаимосвязи между уровнем триглицеридов и показателями гликемии

Показатель	г (коэффициент корреляции)	р
Уровень глюкозы натощак	0,23	0,02
6-час. глюкоза	0,14	0,23
9-час. глюкоза	0,18	0,06
12-час. глюкоза	0,02	0,84
16-час. глюкоза	0,02	0,82
18-час. глюкоза	0,09	0,69
21-час. глюкоза	0,12	0,23
Глюкозурия	0,09	0,35
Гликированный гемоглобин	0,14	0,42

Наряду с этим не выявлено значимых корреляций между уровнем холестерина ЛВП и показателями углеводного обмена (Таблица 3.42). Не обнаружено также значимых

корреляций между уровнем холестерина ЛНП и показателями углеводного обмена (Таблица 3.43).

Таблица 3.42

Корреляционные взаимосвязи между уровнем холестерина ЛВП и показателями углеводного обмена

Показатель	г (коэффициент корреляции)	р
Уровень глюкозы натощак	-0,01	0,91
6-час. глюкоза	-0,05	0,77
9-час. глюкоза	-0,02	0,90
12-час. глюкоза	-0,17	0,20
16-час. глюкоза	-0,12	0,41
18-час. глюкоза	-0,16	0,65
21-час. глюкоза	-0,26	0,06
Глюкозурия	-0,16	0,26
Гликированный гемоглобин	-0,004	0,99

Таблица 3.43

Корреляционные взаимосвязи между уровнем холестерина ЛНП и показателями углеводного обмена

Показатель	г (коэффициент корреляции)	р
Уровень глюкозы натощак	-0,05	0,72
6-час. глюкоза	-0,15	0,38
9-час. глюкоза	-0,07	0,59
12-час. глюкоза	-0,12	0,37
16-час. глюкоза	-0,0006	0,99
18-час. глюкоза	0,39	0,27
21-час. глюкоза	-0,09	0,51
Глюкозурия	0,01	0,91
Гликированный гемоглобин	0,29	0,28

Не выявлено также корреляций и с индексом атерогенности (Таблица 3.44).

Таблица 3.44

Корреляционные взаимосвязи между индексом атерогенности и показателями углеводного обмена

Показатель	г (коэффициент корреляции)	р
Уровень глюкозы натощак	0,03	0,84
6-час. глюкоза	-0,09	0,60
9-час. глюкоза	0,02	0,86

12-час. глюкоза	0,05	0,73
16-час. глюкоза	0,08	0,55
18-час. глюкоза	0,49	0,14
21-час. глюкоза	0,22	0,12
Глюкозурия	0,16	0,26
Гликированный гемоглобин	0,34	0,19

Не установлена значимая корреляция между уровнем гликемии и показателями азотемии (креатинином и мочевиной), за исключением концентрации глюкозы в плазме крови в 21 час ($r=-0,19$; $p=0,03$). (Таблица 3.45)

Таблица 3.45

Корреляционные взаимосвязи между показателями азотемии и углеводного обмена

Показатель	Креатинин r; p	Мочевина r; p
Уровень глюкозы натощак	0,03; 0,76	-0,09; 0,40
6-час. глюкоза	0,07; 0,51	-0,14; 0,23
9-час. глюкоза	0,05; 0,59	-0,03; 0,76
12-час. глюкоза	-0,02; 0,82	-0,09; 0,34
16-час. глюкоза	0,02; 0,79	0,06; 0,59
18-час. глюкоза	0,09; 0,50	-0,33; 0,17
21-час. глюкоза	-0,19; 0,03	-0,12; 0,24
Глюкозурия	0,04; 0,61	-0,006; 0,95
Гликированный гемоглобин	0,05; 0,76	-0,17; 0,37

Таблица 3.46

Корреляционные взаимосвязи между уровнем артериального давления и показателями углеводного обмена

Показатель	Систолическое АД r; p	Диастолическое АД r; p
Уровень глюкозы натощак	0,09; 0,3	0,12; 0,17
6-час. глюкоза	0,03; 0,79	0,14; 0,19
9-час. глюкоза	0,17; 0,04	0,16; 0,06
12-час. глюкоза	0,04; 0,60	0,10; 0,22
16-час. глюкоза	-0,15; 0,12	-0,08; 0,39
18-час. глюкоза	-0,14; 0,32	-0,07; 0,63
21-час. глюкоза	0,05; 0,55	-0,02; 0,81

Глюкозурия	-0,07; 0,38	-0,01; 0,83
Гликированный гемоглобин	0,04; 0,81	0,10; 0,49

Значимых взаимосвязей между показателями углеводного обмена и величиной систолического и диастолического артериального давления не обнаружено, за исключением прямой корреляции между показателями систолического артериального давления и концентрацией глюкозы в плазме крови в 9 часов утра ($r=0,17$; $p=0,04$). (Таблица 3.46)

Гендерных различий в группе больных сахарным диабетом в старческом возрасте по всем изучаемым показателям углеводного обмена не найдено, за исключением глюкозурии, которая была выше у мужчин (3,2 и 1,2 ммоль/л, соответственно; $p=0,03$). (Таблица 3.47)

Таблица 3.47

Показатели углеводного обмена у женщин и мужчин с сахарным диабетом

Показатель	Женщины (среднее \pm CO)	Мужчины (среднее \pm CO)	p
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	6,95 \pm 2,5	6,98 \pm 3,1	0,95
6-час. глюкоза, ммоль/л	5,94 \pm 1,8	5,93 \pm 1,7	0,98
9-час. глюкоза, ммоль/л	6,47 \pm 2,0	6,31 \pm 1,2	0,73
12-час. глюкоза, ммоль/л	9,21 \pm 3,5	9,57 \pm 3,9	0,65
16-час. глюкоза, ммоль/л	8,03 \pm 2,8	9,11 \pm 3,1	0,22
18-час. глюкоза, ммоль/л	7,61 \pm 2,7	8,78 \pm 2,1	0,13
21-час. глюкоза, ммоль/л	8,16 \pm 2,8	7,71 \pm 2,1	0,66
Глюкозурия, ммоль/л	1,24 \pm 6,3	3,21 \pm 11,4	0,03
Гликированный гемоглобин, %	7,24 \pm 1,4	8,03 \pm 1,9	0,36

При сравнении больных сахарным диабетом в старческом возрасте не обнаружено различий между лицами, перенесшими инфаркт миокарда, и пациентами, у которых инфаркта миокарда не было (Таблица 3.48).

Таблица 3.48

Показатели углеводного обмена у больных с инфарктом миокарда и без него

Показатель	Инфаркт миокарда (среднее \pm CO)	Без инфаркта (среднее \pm CO)	p
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	6,86 \pm 2,5	7,00 \pm 2,7	0,75
6-час. глюкоза, ммоль/л	5,58 \pm 1,3	6,22 \pm 2,1	0,09

9-час. глюкоза, ммоль/л	6,38±1,8	6,48±2,0	0,75
12-час. глюкоза, ммоль/л	9,32±3,5	9,24±3,7	0,89
16-час. глюкоза, ммоль/л	8,10±2,8	8,25±3,0	0,79
18-час. глюкоза, ммоль/л	7,90±3,1	7,74±2,4	0,83
21-час. глюкоза, ммоль/л	8,35±2,5	7,91±2,8	0,38
Глюкозурия, ммоль/л	1,37±4,7	1,70±8,8	0,79
Гликированный гемоглобин, %	7,20±1,3	7,45±1,6	0,57

Не найдено значимых различий при сравнении больных сахарным диабетом, страдавших хронической сердечной недостаточностью, и пациентов без этого осложнения, хотя наблюдалась тенденция к более высоким показателям гликемии на фоне сердечной недостаточности, но эти различия не достигали степени статистической достоверности. (Таблица 3.49)

Таблица 3.49

Показатели углеводного обмена у больных с ХСН и без ХСН

Показатель	ХСН (среднее ±CO)	Без ХСН (среднее ±CO)	p
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	7,17±3,1	6,88±2,4	0,60
6-час. глюкоза, ммоль/л	5,49±1,6	6,07±1,8	0,19
9-час. глюкоза, ммоль/л	6,75±2,3	6,36±1,8	0,35
12-час. глюкоза, ммоль/л	9,46±3,7	9,22±3,6	0,76
16-час. глюкоза, ммоль/л	8,55±3,6	8,10±2,7	0,50
18-час. глюкоза, ммоль/л	9,18±3,9	7,49±2,2	0,07
21-час. глюкоза, ммоль/л	8,43±3,1	7,98±2,6	0,42
Глюкозурия, ммоль/л	1,12±5,1	1,69±7,9	0,70
Гликированный гемоглобин, %	7,51±1,6	7,28±1,4	0,63

Не отмечено различий при сравнении показателей углеводного обмена у больных сахарным диабетом с фибрилляцией предсердий и без данного нарушения ритма (Таблица 3.50).

Таблица 3.50

Показатели углеводного обмена у больных с фибрилляцией предсердий и без фибрилляции

Показатель	Фибрилляция предсердий (среднее ±CO)	Без фибрилляции (среднее ±CO)	p
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	6,56±2,4	7,14±2,7	0,23

6-час. глюкоза, ммоль/л	5,62±1,5	6,09±1,9	0,25
9-час. глюкоза, ммоль/л	6,30±2,1	6,51±1,8	0,35
12-час. глюкоза, ммоль/л	8,87±3,0	9,45±3,8	0,36
16-час. глюкоза, ммоль/л	8,22±2,7	8,18±3,0	0,94
18-час. глюкоза, ммоль/л	8,23±2,3	7,64±2,7	0,49
21-час. глюкоза, ммоль/л	7,86±2,8	8,20±2,6	0,52
Глюкозурия, ммоль/л	0,93±4,3	1,85±8,4	0,50
Гликированный гемоглобин, %	7,47±1,4	7,28±1,4	0,69

Достоверных различий не выявлено и при сравнении показателей углеводного обмена у больных сахарным диабетом, перенесших в прошлом ОНМК, и без этого осложнения, за исключением концентрации глюкозы в плазме крови в 6 часов утра (6,38 и 5,76 ммоль/л, соответственно; $p=0,02$). (Таблица 3.51)

Таблица 3.51

Показатели углеводного обмена у больных, перенесших ОНМК и без ОНМК

Показатель	ОНМК (среднее ±CO)	Без ОНМК (среднее ±CO)	p
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	7,33±2,7	6,82±2,6	0,08
6-час. глюкоза, ммоль/л	6,38±1,7	5,76±1,8	0,02
9-час. глюкоза, ммоль/л	6,21±1,5	6,52±2,0	0,41
12-час. глюкоза, ммоль/л	9,46±3,5	9,20±3,6	0,70
16-час. глюкоза, ммоль/л	8,05±2,6	8,24±3,0	0,77
18-час. глюкоза, ммоль/л	7,36±2,6	7,94±2,6	0,49
21-час. глюкоза, ммоль/л	7,46±1,9	8,27±2,9	0,16
Глюкозурия, ммоль/л	1,84±9,3	1,49±6,7	0,80
Гликированный гемоглобин, %	7,10±1,1	7,46±1,6	0,47

Не обнаружено различий и при сравнении показателей углеводного обмена у больных сахарным диабетом с гиперурикемией и с нормальным уровнем мочевой кислоты в плазме крови (Таблица 3.52).

Таблица 3.52

Показатели углеводного обмена у больных с гиперурикемией и нормальным содержанием мочевой кислоты

Показатель	Гиперурикемия (среднее ±CO)	Нормальная мочевая кислота (среднее ±CO)	p

Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	6,93±2,8	6,88±2,7	0,81
6-час. глюкоза, ммоль/л	5,91±1,5	6,17±2,2	0,96
9-час. глюкоза, ммоль/л	6,35±1,8	6,79±2,2	0,34
12-час. глюкоза, ммоль/л	8,92±3,8	9,79±3,7	0,12
16-час. глюкоза, ммоль/л	7,86±2,9	8,81±3,1	0,13
18-час. глюкоза, ммоль/л	7,68±3,1	7,55±2,2	0,77
21-час. глюкоза, ммоль/л	7,88±2,7	8,43±2,8	0,24
Глюкозурия, ммоль/л	0,24±0,9	3,05±11,1	0,49
Гликированный гемоглобин, %	7,05±1,2	7,70±1,6	0,23

У 18,5% больных сахарным диабетом в старческом возрасте диагностирован гипотиреоз, однако никаких значимых различий в отношении показателей углеводного обмена у больных с наличием гипотиреоза и при его отсутствии не выявлено. (Таблица 3.53)

Таблица 3.53

Показатели углеводного обмена у больных с гипотиреозом и без него

Показатель	Гипотиреоз (среднее ±CO)	Без гипотиреоза (среднее ±CO)	p
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	6,76±2,0	6,85±2,7	0,89
6-час. глюкоза, ммоль/л	5,52±1,2	6,06±1,9	0,38
9-час. глюкоза, ммоль/л	5,87±1,4	6,32±1,9	0,34
12-час. глюкоза, ммоль/л	8,68±3,6	9,16±3,4	0,58
16-час. глюкоза, ммоль/л	8,96±3,4	8,12±2,7	0,30
18-час. глюкоза, ммоль/л	8,01±3,1	7,75±2,2	0,75
21-час. глюкоза, ммоль/л	7,91±2,2	8,05±2,5	0,86
Глюкозурия, ммоль/л	0,7±3,1	1,8±8,5	0,57
Гликированный гемоглобин, %	7,30±1,5	7,27±1,4	0,96

Результаты регрессионного анализа значимых взаимосвязей показателей углеводного обмена с другими параметрами представлены в Таблицах 3.54-3.59. Как следует из представленных в Таблице 3.54 данных, наиболее значимыми факторами, ассоциированными с концентрацией глюкозы крови натощак, была длительность сахарного диабета ($p=0,02$ – для прямой взаимосвязи) и индекс массы тела ($p=0,01$).

Таблица 3.54

Регрессионный анализ взаимосвязей между содержанием глюкозы натощак и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	р
Длительность сахарного диабета более 10 лет	0,83	0,02
ИМТ	0,31	0,01
Длительность сахарного диабета (лет)	0,31	0,06

Таблица 3.55

Регрессионный анализ взаимосвязей между содержанием глюкозы в 12 часов и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	р
Длительность сахарного диабета более 10 лет	1,99	0,02
Ожирение	0,40	0,07
Холестерин ЛВП	1,84	0,02

Для постпрандиальной гликемии наиболее значимыми факторами были возраст больного и возраст начала заболевания (обратная взаимосвязь), а также длительность болезни (прямая взаимосвязь). (Таблицы 3.56-3.57)

Таблица 3.56

Регрессионный анализ взаимосвязей между содержанием глюкозы в 16 часов и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	р
Возраст	-0,6	0,0001
Длительность сахарного диабета (лет)	0,46	0,0001
ИМТ	0,1	0,02
ХСН	0,38	0,0002
Холестерин ЛНП	-0,3	0,001
Триглицериды	0,13	0,01

Таблица 3.57

Регрессионный анализ взаимосвязей между содержанием глюкозы в 21 час и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	р
Возраст начала сахарного диабета	-10,3	0,01
Длительность сахарного диабета (лет)	8,6	0,01
Гиперурикемия	0,55	0,01
Холестерин ЛВП	-0,28	0,02
Триглицериды	0,25	0,02

Таблица 3.58

Регрессионный анализ взаимосвязей между уровнем гликированного гемоглобина и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	р
Пол	-0,68	0,02
Возраст начала сахарного диабета	-1,3	0,04
Длительность сахарного диабета (лет)	-0,96	0,02
Ожирение	0,78	0,07

Глюкоза в 16 часов	1,11	0,02
Триглицериды	0,49	0,09

Таблица 3.59

Регрессионный анализ взаимосвязей между уровнем глюкозурии и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Глюкоза в 16 часов	0,81	0,0002
Глюкоза в 12 часов	0,51	0,02
Триглицериды	0,53	0,01
Общий холестерин	0,19	0,17
Мочевая кислота	-0,37	0,03

3.4.2 Сравнительная характеристика больных старческого возраста с сахарным диабетом и пациентов моложе 70 лет

При сравнении показателей углеводного обмена у лиц старческого возраста и лиц моложе 70 лет получены следующие результаты. Уровень глюкозы у больных сахарным диабетом в старческом возрасте во всех временных точках был ниже. Наибольшие различия зарегистрированы для концентрации глюкозы в плазме крови в 6 часов утра ($p=0,00005$). Различия в содержании глюкозы в 12 часов ($p=0,07$) не достигали степени статистической достоверности. Число наблюдений в 23 часа было невелико (8 и 9 больных соответственно), поэтому различия в данной временной точке не анализировались. Показатели углеводного обмена у больных старческого возраста и лиц более молодого возраста представлены в Таблице 3.60 и на Рисунке 3.11.

Таблица 3.60

Показатели углеводного обмена у больных старческого возраста и пациентов моложе 70 лет

Показатель	Больные старческого возраста (среднее \pm CO)	Больные 51-69 лет (среднее \pm CO)	p
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	6,95 \pm 2,6	8,50 \pm 2,8	0,004
6-час. глюкоза, ммоль/л	5,93 \pm 1,8	8,03 \pm 2,7	0,00005
9-час. глюкоза, ммоль/л	6,44 \pm 1,9	8,10 \pm 2,6	0,0002
12-час. глюкоза, ммоль/л	9,26 \pm 3,6	10,60 \pm 4,1	0,07
16-час. глюкоза, ммоль/л	8,19 \pm 2,9	10,66 \pm 4,6	0,0006
18-час. глюкоза, ммоль/л	7,79 \pm 2,6	9,54 \pm 3,9	0,04
21-час. глюкоза, ммоль/л	8,08 \pm 2,7	10,30 \pm 3,9	0,0002
Глюкозурия, ммоль/л	1,57 \pm 7,4	2,99 \pm 9,9	0,33
Гликированный гемоглобин, %	7,35 \pm 1,5	8,72 \pm 1,9	0,01

Глюкозурия выявлена у 29,7% больных 51-69 лет, тогда как среди лиц старческого возраста – у 11,1% ($p=0,004$).

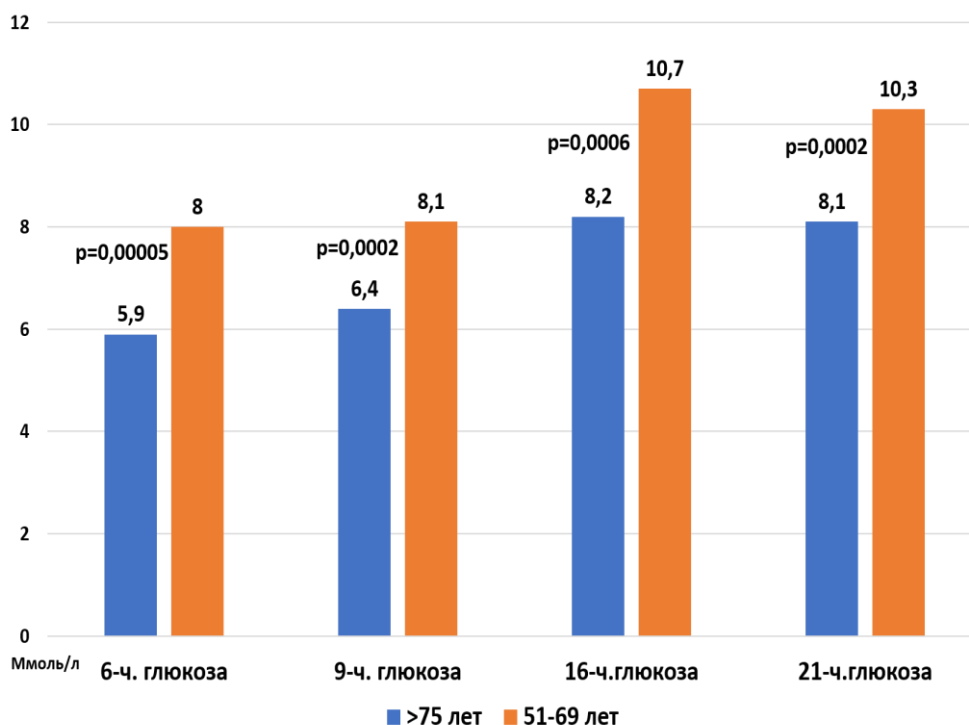


Рисунок 3.11 Показатели гликемии у больных старческого возраста и моложе 70 лет

Зарегистрированы достоверные различия между больными старческого возраста и более молодыми пациентами по показателю индекса массы тела. Средние значения индекса массы тела у пациентов старческого возраста составили $30,8 \pm 5,8$ кг/м², у лиц моложе 70 лет – $33,9 \pm 6,5$ кг/м² ($p=0,03$). Установлены также достоверные различия между группами больных по уровню триглицеридов (1,65 и 3,57 ммоль/л соответственно, $p<0,00001$), ХС ЛВП (1,16 и 0,87 ммоль/л соответственно, $p=0,03$) и индексу атерогенности (3,45 и 6,73 соответственно, $p=0,002$). (Таблица 3.61)

Таблица 3.61

Показатели липидного профиля у больных сахарным диабетом в старческом возрасте и пациентов моложе 70 лет

Показатель	Больные старческого возраста (среднее \pm CO)	Больные 51-69 лет (среднее \pm CO)	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,03 \pm 1,2	5,17 \pm 2,4	0,65
Триглицериды, ммоль/л	1,65 \pm 0,8	3,57 \pm 3,0	<0,00001
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,16 \pm 0,3	0,87 \pm 0,3	0,03
Холестерин ЛНП, ммоль/л	3,05 \pm 1,0	2,44 \pm 0,6	0,16
Индекс атерогенности	3,45 \pm 1,3	6,73 \pm 7,4	0,002

Вместе с тем у больных старческого возраста отмечены более высокие показатели азотемии и более низкая скорость клубочковой фильтрации, по сравнению с пациентами моложе 70 лет (Таблица 3.62).

Таблица 3.62

Показатели азотемии у больных сахарным диабетом старческого возраста и пациентов моложе 70 лет

Показатель	Больные старческого возраста (среднее \pm CO)	Больные 51-69 лет (среднее \pm CO)	p
Креатинин, мкмоль/л	102,9 \pm 25,5	92,0 \pm 25,1	0,02
Мочевина, ммоль/л	8,19 \pm 2,8	5,89 \pm 2,7	0,0001
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	42,1 \pm 13,6	60,0 \pm 13,6	0,00007

3.5 Исследование композиционного состава тела у долгожителей с ИБС

Избыточная масса тела или ожирение диагностированы у 70,3% больных. (Рисунок 3.12) Ожирение отмечено у 30,2% больных, причем у подавляющего большинства из них (93,5%) речь шла об ожирении первой степени, тогда как вторая степень ожирения зарегистрирована лишь у 6,5%, а третья – не встречалась ни в одном наблюдении. В то же время дефицит массы тела выявлен лишь у одного больного (0,49%). Средние значения индекса массы тела достигали 27,6 \pm 4,5 кг/м² (с колебаниями от 18,2 до 38,8 кг/м²).

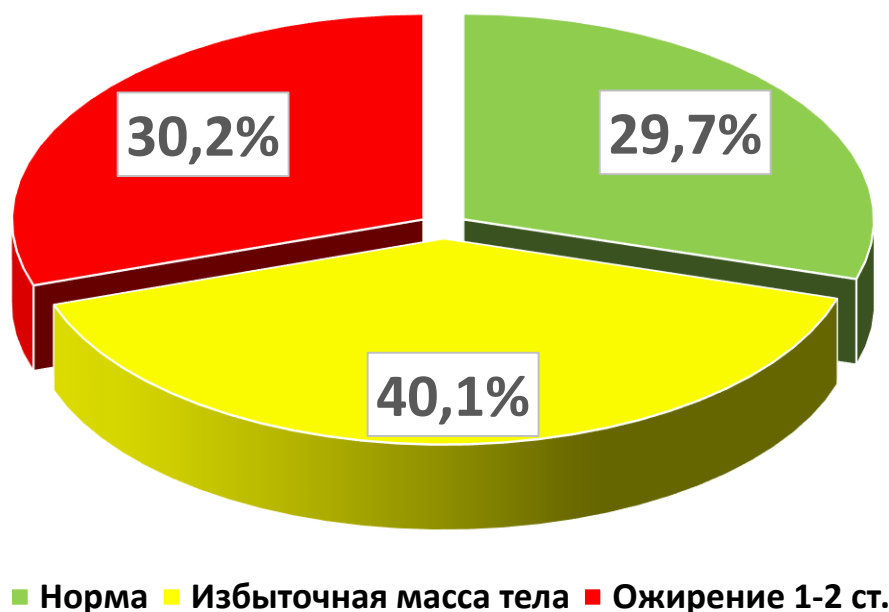


Рисунок 3.12 Доля больных с различной массой тела

Содержание жировой ткани в различных областях показано в Таблице 3.63.

Таблица 3.63

Содержание жировой ткани в различных участках тела

	Общий жир	Жир туловища	Жир верхних конечностей	Жир нижних конечностей
Содержание, гр. среднее±СО (min-max)	23057±8275 (4158-43535)	13132±5296 (1794-27439)	1977±932 (225-4525)	7242±2716 (1435-16283)
Содержание, % среднее±СО (min-max)	34,9±8,8 (8,2-52,5)	36,3±9,5 (7,2-54,2)	31,9±10,3 (6,7-53,0)	35,8±9,6 (9-56,8)

Среднее значение отношения содержания жировой ткани в туловище к общему содержанию жировой ткани достигало $0,56 \pm 0,07$. Среднее значение отношения содержания жировой ткани в нижних конечностях к общему содержанию жировой ткани составило $0,36 \pm 0,64$. Среднее значение отношения содержания жировой ткани в конечностях к содержанию жировой ткани в туловище составило $0,75 \pm 0,24$. Величина данных показателей проанализирована отдельно у женщин и мужчин.

Среднее значение отношения содержания жировой ткани в туловище к общему содержанию жировой ткани у женщин было $0,53 \pm 0,06$, тогда как у мужчин – $0,62 \pm 0,05$ ($p < 0,0001$). Среднее значение отношения содержания жировой ткани в нижних конечностях к общему содержанию жировой ткани у женщин достигало $0,40 \pm 0,77$, а у мужчин – $0,27 \pm 0,05$ ($p < 0,0001$). Среднее значение отношения содержания жировой ткани в конечностях к содержанию жировой ткани в туловище у женщин составило $0,83 \pm 0,23$, а у мужчин – $0,56 \pm 0,14$ ($p < 0,0001$). (Рисунок 3.13)

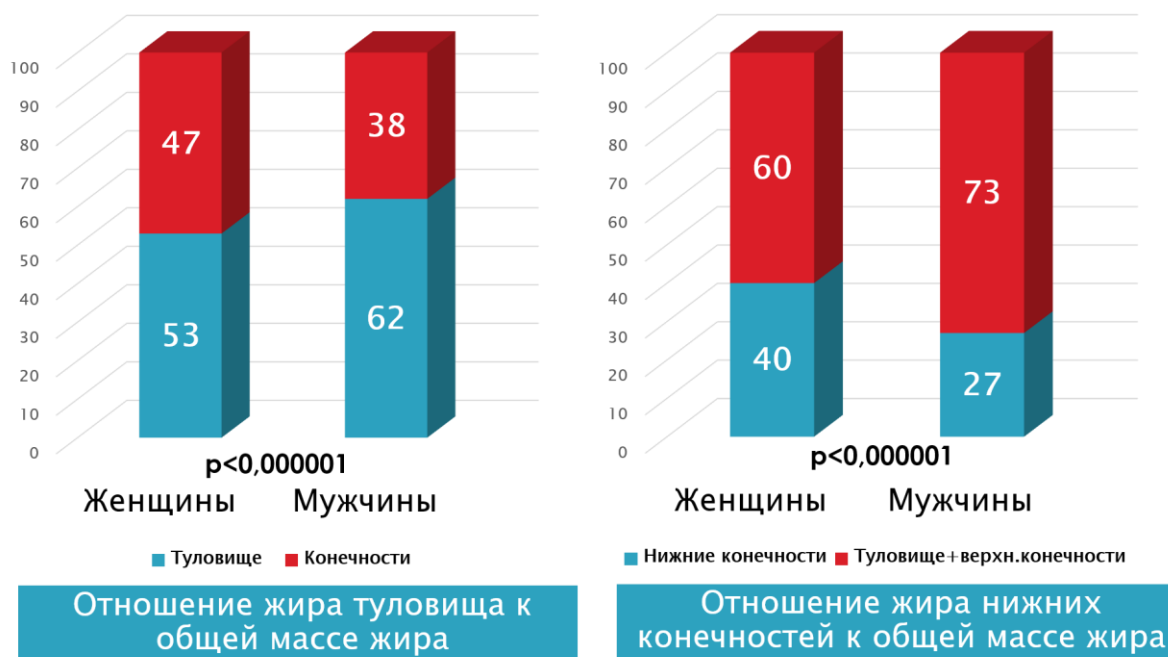


Рисунок 3.13 Распределение жировой ткани у мужчин и женщин

Вместе с тем у женщин обнаружено более высокое содержание жировой ткани (как в граммах, так и в %), чем у мужчин. Наиболее заметные различия между женщинами и мужчинами касались жировой ткани верхних конечностей (35,5% и 23,3%, соответственно; $p < 0,00001$). (Таблица 3.64, Рисунок 3.14)

Таблица 3.64

**Содержание жировой ткани в различных участках тела
у женщин и мужчин**

Показатели	Женщины (среднее \pm CO)	Мужчины (среднее \pm CO)	p
Общее содержание жировой ткани, <i>грамм</i>	21493 \pm 7690	23725 \pm 8451	0,08
Общее содержание жировой ткани, %	37,1 \pm 8,3	29,9 \pm 8,0	<0,0001
Жировая ткань в туловище, <i>грамм</i>	12949 \pm 5316	13561 \pm 5270	0,4
Жировая ткань в туловище, %	37,5 \pm 9,5	33,6 \pm 9,1	0,006
Жировая ткань в верхних конечностях, <i>грамм</i>	2149 \pm 952	1577 \pm 751	<0,0001
Жировая ткань в верхних конечностях, %	35,5 \pm 8,9	23,3 \pm 8,3	<0,0001
Жировая ткань в нижних конечностях, <i>грамм</i>	7857 \pm 2748	5803 \pm 2021	<0,0001
Жировая ткань в нижних конечностях, %	39,4 \pm 8,1	27,3 \pm 7,3	<0,0001

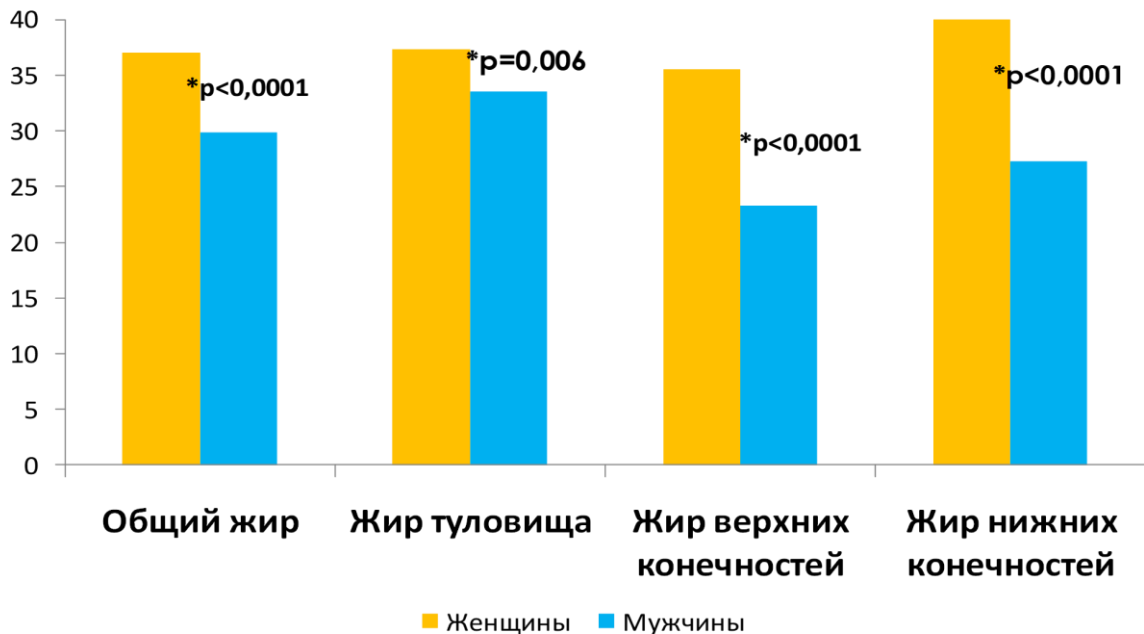


Рисунок 3.14 Содержание жира (в %) в различных участках тела у мужчин и женщин

Минеральная плотность костной ткани

Минеральная плотность костной ткани составляла в среднем 1008 ± 140 мг/см³, а T-критерий достигал -1,7 SD. Остеопороз выявлен у 40% больных, а нормальные значения

МПКТ – у 30,7% пациентов. Наименьшие значения МПКТ зарегистрированы в ребрах (626 ± 85 мг/см³), наибольшие – в позвоночнике (1008 ± 192 мг/см³) и в нижних конечностях (1014 ± 204 мг/см³). (Рисунок 3.15)

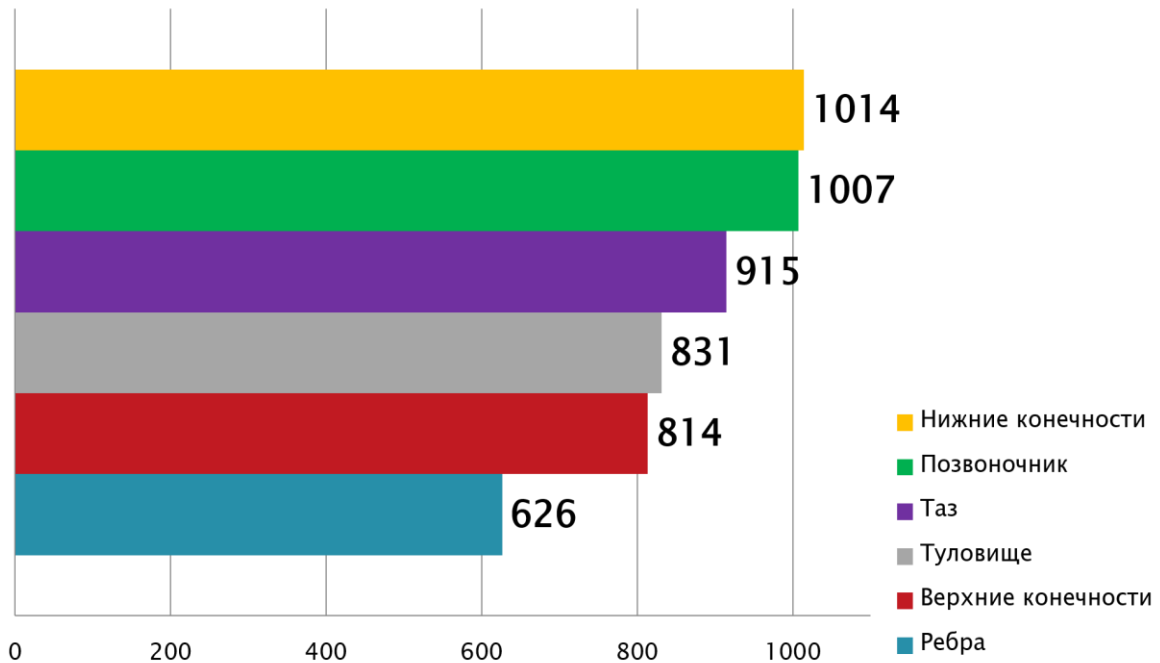


Рисунок 3.15 Минеральная плотность костной ткани в различных участках скелета

У женщин все показатели минеральной плотности костной ткани были существенно ниже, чем у мужчин; наибольшие различия отмечены в нижних и верхних конечностях ($p < 0,000001$). (Таблица 3.65, Рисунок 3.16)

Таблица 3.65

Показатели минеральной плотности костной ткани у женщин и мужчин

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

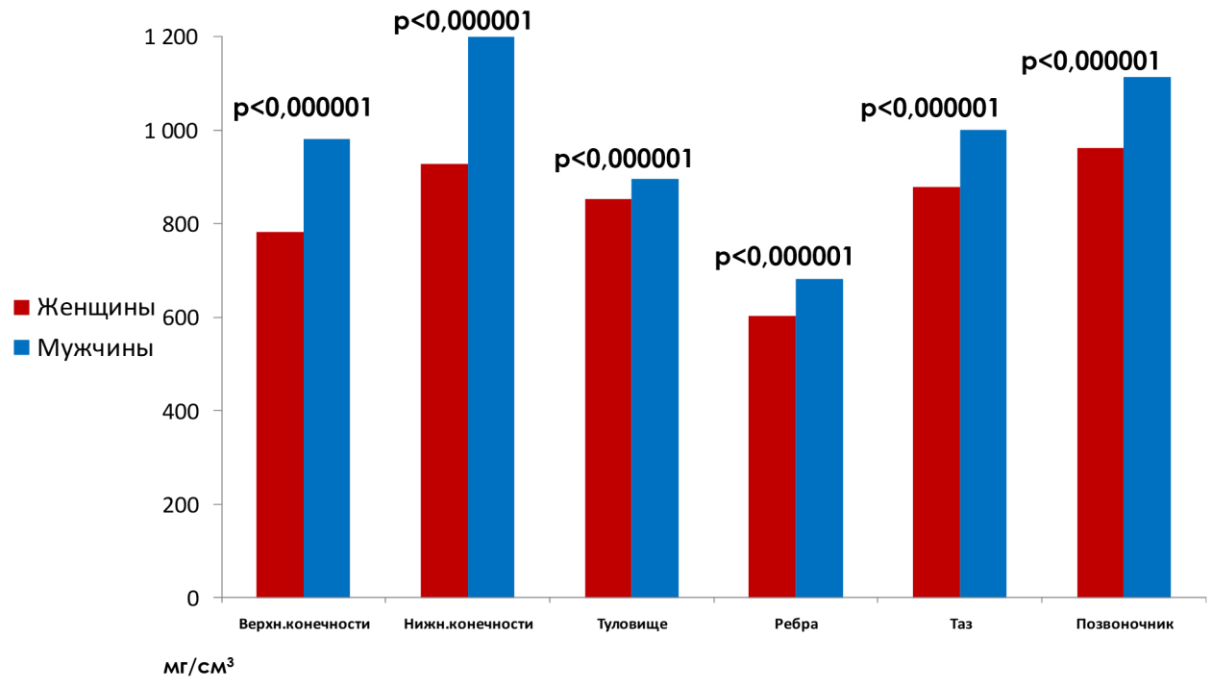


Рисунок 3.16 МПКТ в различных участках скелета у мужчин и женщин

Содержание тощей ткани

Содержание тощей ткани в различных областях отражено в Таблице 3.66.

Таблица 3.66

Содержание тощей ткани в различных участках тела

	Общее содержание	Туловище	Верхние конечности	Нижние конечности
Содержание в граммах, среднее±СО (min-max)	41565±7053 (27978-67763)	21886±3805 (14520-35317)	4056±881 (1886-7255)	12578±2508 (6183-21519)

Общее содержание тощей ткани у женщин составляло в среднем 38,4 кг, а у мужчин – 48,8 кг ($p < 0,000001$) (Таблица 3.67).

Таблица 3.67

Показатели тощей ткани у женщин и мужчин

Показатели	Женщины (среднее ±СО)	Мужчины (среднее ±СО)	p
Общее содержание тощей ткани, грамм	38453 (±4653)	48845 (±6326)	<0,0001
Тощая ткань туловища, грамм	20302 (±2729)	25592 (±3379)	<0,0001
Тощая ткань нижних конечностей, грамм	11634 (±1780)	14785 (±2588)	<0,0001
Тощая ткань верхних конечностей, грамм	3668 (±630)	4965 (±697)	<0,0001
Скелетно-мышечный индекс, кг/м ²	6,6±0,8	7,3±0,9	<0,0001

Скелетно-мышечный индекс оставался в пределах нормальных значений у 77,2% больных и был ниже нормы – у 22,8%. Снижение скелетно-мышечного индекса отмечено у 22,8% мужчин и у 19,1% женщин ($p=0,5$). В соответствии с новыми рекомендациями по диагностике саркопении (2018 года), в которых нормы скелетно-мышечного индекса были изменены, в нашей группе больных 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 ($p=0,14$) (Рисунок 3.17).



Рисунок 3.17 Показатели скелетно-мышечного индекса у мужчин и женщин

При корреляционном анализе обнаружена выраженная корреляция между индексом массы тела больных и содержанием жировой ткани (Таблица 3.68).

Таблица 3.68

Корреляционные взаимосвязи между показателями жировой ткани и индексом массы тела больных

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общее содержание жировой ткани, грамм	0,84	<0,000001
Общее содержание жировой ткани, %	0,71	<0,000001
Жировая ткань в туловище, грамм	0,8	<0,000001
Жировая ткань в туловище, %	0,75	<0,000001
Жировая ткань в верхних конечностях, грамм	0,65	<0,000001
Жировая ткань в верхних конечностях, %	0,55	<0,000001
Жировая ткань в нижних конечностях, грамм	0,65	<0,000001

Жировая ткань в нижних конечностях, %	0,52	<0,000001
Жир туловища/общее содержание жира	0,29	0,00005
Жир нижних конечностей/общее содержание жира	-0,24	0,0007
Жир конечностей/жир туловища	-0,26	0,0003

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 ($r=0,5$; $p<0,000001$)).(Таблица 3.69)

Таблица 3.69

Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и индексом массы тела больных

Показатели МПКТ	r (коэффициент корреляции)	p
МПКТ в целом ($мг/см^3$)	0,33	<0,0001
МПКТ в целом (T-критерий)	0,38	<0,0001
МПКТ в целом (Z-критерий)	0,1	0,13
МПКТ верхних конечностей ($мг/см^3$)	0,2	0,004
МПКТ нижних конечностей ($мг/см^3$)	0,26	0,0001
МПКТ костей туловища ($мг/см^3$)	0,5	<0,0001
МПКТ ребер ($мг/см^3$)	0,5	<0,0001
МПКТ костей таза ($мг/см^3$)	0,42	<0,0001
МПКТ позвоночника ($мг/см^3$)	0,42	<0,0001

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 ($r=0,85$; $p<0,000001$).(Таблицы 3.70-3.74)

Таблица 3.70

Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и общим содержанием жировой ткани

Показатели МПКТ	Общее содержание жира (гр.) r; p	Общее содержание жира (%) r; p
МПКТ в целом ($мг/см^3$)	0,34; <0,0001	0,1; 0,13
МПКТ в целом (T-критерий)	0,4; <0,000001	0,22; 0,001
МПКТ в целом (Z-критерий)	0,16; 0,02	0,07; 0,3

МПКТ верхних конечностей ($мг/см^3$)	0,2; 0,003	-0,04; 0,54
МПКТ нижних конечностей ($мг/см^3$)	0,27; 0,0001	0,03; 0,6
МПКТ костей туловища ($мг/см^3$)	0,53; <0,000001	0,3; 0,00003
МПКТ ребер ($мг/см^3$)	0,5; <0,000001	0,25; 0,003
МПКТ костей таза ($мг/см^3$)	0,47; <0,000001	0,24; 0,0007
МПКТ позвоночника ($мг/см^3$)	0,46; <0,000001	0,24; 0,0006

Таблица 3.71

Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и содержанием жировой ткани в туловище

Показатели МПКТ	Жир туловища (гр.) г; р	Жир туловища (%) г; р
МПКТ в целом ($мг/см^3$)	0,43; <0,000001	0,25; 0,0004
МПКТ в целом (<i>T-критерий</i>)	0,46; <0,000001	0,33; 0,000003
МПКТ в целом (<i>Z-критерий</i>)	0,2; 0,007	0,13; 0,06
МПКТ верхних конечностей ($мг/см^3$)	0,33; 0,000003	0,1; 0,08
МПКТ нижних конечностей ($мг/см^3$)	0,37; <0,000001	0,18; 0,01
МПКТ костей туловища ($мг/см^3$)	0,59; <0,000001	0,4; <0,000001
МПКТ ребер ($мг/см^3$)	0,85; <0,000001	0,4; <0,000001
МПКТ костей таза ($мг/см^3$)	0,56; <0,000001	0,38; <0,000001
МПКТ позвоночника ($мг/см^3$)	0,51; <0,000001	0,36; <0,000001

Таблица 3.72

Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и содержанием жировой ткани в нижних конечностях

Показатели МПКТ	Жир нижних конечностей (гр.) г; р	Жир нижних конечностей (%) г; р
МПКТ в целом ($мг/см^3$)	0,09; 0,2	-0,13; 0,06
МПКТ в целом (<i>T-критерий</i>)	0,22; 0,001	0,02; 0,8
МПКТ в целом (<i>Z-критерий</i>)	0,06; 0,36	-0,04; 0,6
МПКТ верхних конечностей ($мг/см^3$)	-0,03; 0,6	-0,28; 0,00008
МПКТ нижних конечностей ($мг/см^3$)	0,03; 0,6	-0,2; 0,007
МПКТ костей туловища ($мг/см^3$)	0,3; 0,00004	0,03; 0,7
МПКТ ребер ($мг/см^3$)	0,2; 0,002	-0,01; 0,8
МПКТ костей таза ($мг/см^3$)	0,2; 0,003	-0,03; 0,7

МПКТ позвоночника ($мг/см^3$)	0,26; 0,0002	0,01; 0,8
---------------------------------	---------------------	-----------

Таблица 3.73

Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и содержанием жировой ткани в верхних конечностях

Показатели МПКТ	Жир верхних конечностей (гр.) r; p	Жир верхних конечностей (%) r; p
МПКТ в целом ($мг/см^3$)	0,2; 0,005	-0,03; 0,7
МПКТ в целом (T-критерий)	0,3; 0,00002	0,12; 0,1
МПКТ в целом (Z-критерий)	0,14; 0,05	0,02; 0,7
МПКТ верхних конечностей ($мг/см^3$)	0,05; 0,4	-0,2; 0,007
МПКТ нижних конечностей ($мг/см^3$)	0,11; 0,1	-0,1; 0,1
МПКТ костей туловища ($мг/см^3$)	0,4; <0,000001	0,15; 0,03
МПКТ ребер ($мг/см^3$)	0,28; 0,00007	0,07; 0,3
МПКТ костей таза ($мг/см^3$)	0,3; 0,00001	0,11; 0,12
МПКТ позвоночника ($мг/см^3$)	0,3; 0,000008	0,1; 0,1

Таблица 3.74

Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и соотношением жировой ткани в туловище и конечностях

Показатели МПКТ	Жир туловища/общее содержание жира r; p	Жир нижних конечностей/общее содержание жира r; p	Жир конечностей/жир туловища r; p
МПКТ в целом ($мг/см^3$)	0,49; <0,000001	-0,47; <0,000001	-0,48; <0,000001
МПКТ в целом (T-критерий)	0,38; <0,000001	-0,37; <0,000001	-0,36; <0,000001
МПКТ в целом (Z-критерий)	0,18; 0,01	-0,2; 0,004	-0,17; 0,01
МПКТ верхних конечностей ($мг/см^3$)	0,53; <0,000001	-0,5; <0,000001	-0,52; <0,000001
МПКТ нижних конечностей ($мг/см^3$)	0,51; <0,000001	-0,48; <0,000001	-0,5; <0,000001
МПКТ костей туловища ($мг/см^3$)	0,47; <0,000001	-0,45; <0,000001	-0,45; <0,000001
МПКТ ребер ($мг/см^3$)	0,55; <0,000001	-0,51; <0,000001	-0,53; 0,000001
МПКТ костей таза ($мг/см^3$)	0,51; <0,000001	-0,49; <0,000001	-0,49; <0,000001
МПКТ позвоночника ($мг/см^3$)	0,42; <0,000001	-0,39; <0,000001	-0,39; <0,000001

Обнаружена выраженная позитивная 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 ($r=0,69$; $p<0,000001$). (Таблица 3.75)

Таблица 3.75

Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и содержанием тощей ткани

Показатели МПКТ	Общее содержание тощей ткани r; p	Тощая ткань туловища r; p	Тощая ткань верхних конечностей r; p	Тощая ткань нижних конечностей r; p
МПКТ в целом ($мг/см^3$)	0,57;<0,000001	0,52;<0,000001	0,64;<0,000001	0,49;<0,000001
МПКТ в целом (Т-критерий)	0,45;<0,000001	0,4;<0,000001	0,51;<0,000001	0,37;<0,000001
МПКТ в целом (Z-критерий)	0,2; 0,003	-0,17; 0,01	0,31; 0,00001	0,15; 0,04
МПКТ верхних конечностей ($мг/см^3$)	0,6; <0,000001	0,57; <0,000001	0,69;<0,000001	0,56;<0,000001
МПКТ нижних конечностей ($мг/см^3$)	0,6; <0,000001	0,54; <0,000001	0,66;<0,000001	0,51;<0,000001
МПКТ костей туловища ($мг/см^3$)	0,56;<0,000001	0,51; <0,000001	0,56;<0,000001	0,48;<0,000001
МПКТ ребер ($мг/см^3$)	0,55;<0,000001	0,52; <0,000001	0,53;<0,000001	0,49;<0,000001
МПКТ костей таза ($мг/см^3$)	0,55;<0,000001	0,52; <0,000001	0,54;<0,000001	0,43;<0,000001
МПКТ позвоночника ($мг/см^3$)	0,52;<0,000001	0,47; <0,000001	0,54;<0,000001	0,45;<0,000001

Выявлена высоко достоверная прямая корреляционная связь между всеми показателями МПКТ и значениями скелетно-мышечного индекса – $p<0,0001$ для всех показателей, кроме Z-критерия. (Таблица 3.76)

Таблица 3.76

Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и скелетно-мышечным индексом

Показатели МПКТ	r (коэффициент корреляции)	p
МПКТ в целом ($мг/см^3$)	0,38	<0,0001
МПКТ в целом (Т-критерий)	0,32	<0,0001
МПКТ в целом (Z-критерий)	0,15	0,03

МПКТ верхних конечностей ($мг/см^3$)	0,39	<0,0001
МПКТ нижних конечностей ($мг/см^3$)	0,35	<0,0001
МПКТ костей туловища ($мг/см^3$)	0,40	<0,0001
МПКТ ребер ($мг/см^3$)	0,40	<0,0001
МПКТ костей таза ($мг/см^3$)	0,34	<0,0001
МПКТ позвоночника ($мг/см^3$)	0,36	<0,0001

Найдена отрицательная корреляция между содержанием жировой и тощей ткани, наиболее выраженная для корреляции относительного содержания жировой ткани в нижних конечностях ($r=-0,46$; $p<0,000001$). (Таблица 3.77) Кроме того, обнаружена высоко достоверная прямая корреляция между содержанием тощей ткани в туловище и отношением жировой ткани в туловище к общему содержанию жира ($r=0,56$; $p<0,000001$) и обратная корреляция между тощей тканью в туловище и отношением жировой ткани в конечностях к жиру туловища ($r=-0,55$; $p<0,000001$).

Таблица 3.77

Корреляционные взаимосвязи между показателями жировой и тощей ткани в верхних конечностях

Показатели жировой ткани	Общее содержание тощей ткани г; р	Тощая ткань туловища г; р	Тощая ткань верхних конечностей г; р	Тощая ткань нижних конечностей г; р
Общее содержание жировой ткани, гр.	0,15; 0,03	0,16; 0,02	0,13; 0,006	0,09; 0,18
Общее содержание жировой ткани, %	-0,25; 0,0002	-0,23; 0,001	-0,19; 0,008	-0,28; 0,00007
Жировая ткань в туловище, гр.	0,27; 0,0001	0,3; 0,00001	0,22; 0,002	0,15; 0,03
Жировая ткань в туловище, %	-0,09; 0,18	-0,07; 0,3	-0,05; 0,46	-0,14; 0,04
Жировая ткань в верхних конечностях, гр.	-0,09; 0,17	-0,1; 0,13	0,09; 0,16	-0,11; 0,1
Жировая ткань в верхних конечностях, %	-0,4; <0,000001	-0,36; <0,000001	-0,29; 0,00003	-0,38; <0,000001
Жировая ткань в нижних конечностях, гр.	-0,05; 0,4	-0,08; 0,3	-0,05; 0,44	0,0; 0,93

Жировая ткань в нижних конечностях, %	-0,46;<0,000001	-0,42; <0,000001	-0,36;<0,000001	-0,43;<0,000001
Жир туловища/общее содержание жира	0,49;<0,000001	0,56; <0,000001	0,39;<0,000001	0,29; 0,000002
Жир нижних конечностей/общее содержание жира	-0,4;<0,000001	-0,47; <0,000001	-0,42;<0,000001	-0,21; 0,003
Жир конечностей/жир туловища	-0,48;<0,000001	-0,55; <0,000001	-0,38;<0,000001	-0,29; 0,000004

Среди наших больных саркопеническое ожирение обнаружено в 1,5% случаев с учетом абсолютно нормальных значений минеральной плотности костной ткани и в 5% - при учете остеопении. 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%.

В зависимости от различных сочетаний остеопении, саркопении и ожирения нами было выделено 6 основных групп: 1 – больные с нормальными показателями МПКТ, отсутствием как ожирения, так и саркопении; 2 – с нормальными показателями МПКТ и наличием ожирения; 3 – с наличием остеопении, но без ожирения; 4 – с остеопенией и ожирением; 5 – с остеопорозом, но без ожирения; 6 – с остеопорозом и ожирением. В группах 2-6 саркопении могла как быть, так и отсутствовать. Сравнительная характеристика различных клиничко-лабораторных показателей в этих группах больных представлена в Таблице 3.78. Достоверных различий клиничко-лабораторных показателей в подгруппах больных с наличием саркопении не обнаружено, однако следует подчеркнуть, что число пациентов в этих подгруппах было невелико (5-7 человек).

Таблица 3.78

Сравнительная характеристика основных клиничко-лабораторных показателей в группах больных с различными параметрами МПКТ, жировой и тощей ткани

Показатели (среднее±СО)	Все в N	N МПКТ + ожирение	Остеопения, без ожирения	Остеопения + ожирение	Остеопороз, без ожирения	Остеопороз + ожирение
--------------------------------	----------------	--------------------------	---------------------------------	------------------------------	---------------------------------	------------------------------

Старческая астенция, баллы	2,4±1,6	2,7±1,6 (p=0,4)*	2,8±1,7 (p=0,5)*	3,2±1,1 (p=0,02)*	3,4±1,5 (p=0,01)*	3,4±1,4 (p=0,02)*
Мышечная сила, кг	27,8±8,0	18,5±9,9 (p=0,001)*	22,7±9,2 (p=0,09)*	15,7±5,9 (p<0,00001)*	17,6±8,3 (p=0,00002)*	16,4±6,1 (p=0,00001)*
6-минутная ходьба, метры	159±80	131±76 (p=0,16)*	180±64 (p=0,4)*	140±62 (p=0,2)*	132±65 (p=0,1)*	142±66 (p=0,4)*
ADL, баллы	5,5±0,7	5,4±0,7 (p=0,6)*	5,4±0,9 (p=0,6)*	5,0±1,0 (p=0,08)*	5,3±1,0 (p=0,5)*	5,3±0,8 (p=0,5)*
IADL, баллы	20,0±4,6	18,8±5,2 (p=0,4)*	19,6±5,6 (p=0,8)*	19,4±3,8 (p=0,6)*	19,8±13,8 (p=0,9)*	17,8±3,1 (p=0,08)*
Общий холестерин, ммоль/л	4,0±1,0	4,9±0,9 (p=0,001)*	4,6±1,2 (p=0,09)*	5,2±1,0 (p=0,00001)*	4,6±1,0 (p=0,01)*	5,1±1,1 (p=0,0008)*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0±0,3	1,1±0,3 (p=0,18)*	1,3±0,3 (p=0,01)*	1,3±0,2 (p=0,0004)*	1,4±0,3 (p=0,0002)*	1,3±0,3 (p=0,007)*
ХС ЛНП, ммоль/л	2,3±0,7	3,1±0,9 (p=0,003)*	2,9±1,0 (p=0,03)*	3,3±0,9 (p=0,0001)*	2,7±0,9 (p=0,08)*	2,98±0,9 (p=0,009)*
Триглицериды, ммоль/л	1,0±0,4	1,46±0,6 (p=0,001)*	0,96±0,5 (p=0,63)*	1,46±0,6 (p=0,003)*	1,0±0,4 (p=0,97)*	1,67±0,7 (p=0,00006)*
Индекс атерогенности	2,85±1,0	3,42±1,3 (p=0,09)*	2,75±1,2 (p=0,78)*	3,13±0,9 (p=0,3)*	2,5±0,9 (p=0,17)*	3,0±0,9 (p=0,53)*
Мочевая кислота, мкмоль/л	375±128	440±124 (p=0,11)*	375±128 (p=0,63)*	356±96 (p=0,55)*	314±104 (p=0,05)*	375±92 (p=0,98)*

*- для различий по сравнению с 1 группой, где все показатели в норме.

Мышечная сила (по данным динамометрии) позитивно коррелировала с показателями плотности костной ткани (наибольшая достоверность отмечена для МПКТ верхних (p<0,000001) и нижних конечностей (p<0,000001). (Таблица 3.79)

Таблица 3.79

Корреляционные взаимосвязи между мышечной силой и показателями МПКТ

Показатели МПКТ	г (коэффициент корреляции)	р
МПКТ в целом (мг/см ³)	0,38	0,000002
МПКТ в целом (Т-критерий)	0,24	0,002
МПКТ в целом (Z-критерий)	0,12	0,15
МПКТ верхних конечностей (мг/см ³)	0,45	<0,000001
МПКТ нижних конечностей (мг/см ³)	0,44	<0,000001
МПКТ костей туловища (мг/см ³)	0,29	0,0003

МПКТ ребер ($мг/см^3$)	0,30	0,0001
МПКТ костей таза ($мг/см^3$)	0,29	0,0002
МПКТ позвоночника ($мг/см^3$)	0,29	0,0003

В ходе анализа обнаружены также высоко достоверные прямые корреляции между показателями мышечной силы и содержанием тощей ткани, особенно – с общим содержанием тощей ткани ($r=0,55$; $p<0,000001$). (Таблица 3.80)

Таблица 3.80

Корреляционные взаимосвязи между мышечной силой и содержанием тощей ткани

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общее содержание тощей ткани	0,55	<0,000001
Тощая ткань туловища	0,47	<0,000001
Тощая ткань нижних конечностей	0,52	<0,000001
Тощая ткань верхних конечностей	0,53	<0,000001
Скелетно-мышечный индекс	0,35	0,00001

Вместе с тем выявлены отрицательные корреляции между показателями динамометрии и содержанием жировой ткани; наиболее достоверные взаимосвязи найдены в отношении жира нижних конечностей ($r=-0,44$; $p<0,000001$). (Таблица 3.81)

Таблица 3.81

Корреляционные взаимосвязи между мышечной силой и содержанием жировой ткани

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общее содержание жировой ткани, <i>грамм</i>	-0,07	0,33
Общее содержание жировой ткани, %	-0,29	0,0002
Жировая ткань в туловище, <i>грамм</i>	0,01	0,86
Жировая ткань в туловище, %	-0,16	0,05
Жировая ткань в верхних конечностях, <i>грамм</i>	-0,16	0,04
Жировая ткань в верхних конечностях, %	-0,37	0,000002
Жировая ткань в нижних конечностях, <i>грамм</i>	-0,23	0,003
Жировая ткань в нижних конечностях, %	-0,44	<0,000001
Жир туловища/общее содержание жира	0,31	0,00007
Жир нижних конечностей/общее содержание жира	-0,29	0,0002

Жир конечностей/жир туловища	-0,33	0,00004
------------------------------	-------	---------

Результаты регрессионного анализа значимых взаимосвязей мышечной силы с другими параметрами представлены в Таблице 3.82. Как следует из приведенных в этой таблице данных, наиболее значимыми факторами, ассоциированными с мышечной силой среди наших больных, были пол, выраженность старческой астении, ИМТ, содержание жировой и тощей ткани.

Таблица 3.82

Регрессионный анализ взаимосвязей между мышечной силой и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Пол	0,47	0,00001
«Возраст не помеха» (старческая астения)	-0,17	0,04
ИМТ	-0,4	0,01
Масса тела (грамм)	1,27	0,000002
Общее содержание жира (%)	-0,12	0,01
Тощая ткань туловища	-0,49	0,002
Возраст старше 95 лет	0,1	0,1

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. Значимых корреляций между пройденной дистанцией и содержанием тощей ткани в туловище ($r=0,11$; $p=0,16$) и верхних конечностях ($r=0,12$; $p=0,13$), а также скелетно-мышечным индексом ($r=0,03$; $p=0,7$) не обнаружено.

Результаты регрессионного анализа значимых взаимосвязей между скоростью ходьбы и другими параметрами представлены в Таблице 3.83. Как следует из приведенных в этой таблице данных, наиболее значимыми факторами, ассоциированными со скоростью ходьбы, оказались возраст, выраженность старческой астении, а также содержание тощей и жировой ткани в нижних конечностях и МПКТ костей нижних конечностей. Максимальная степень достоверности отмечена в отношении выраженности старческой астении ($p<0,000001$).

Таблица 3.83

Регрессионный анализ взаимосвязей между скоростью ходьбы и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Возраст	-0,18	0,03

«Возраст не помеха» (старческая астения)	-0,55	< 0,000001
Тощая ткань нижних конечностей	0,51	0,04
Минеральная плотность костей нижних конечностей	0,4	0,02
Жир в нижних конечностях	-0,19	0,03
Мочевая кислота	0,14	0,1
Фибрилляция предсердий	-0,1	0,1

При анализе взаимосвязей между функциональными способностями больных и показателями МПКТ обнаружены достоверные корреляции между инструментальной активностью (IADL) и общей МПКТ (Т-критерием), МПКТ нижних конечностей и МПКТ костей таза (Таблица 3.84), однако значимых корреляций с функциональной активностью в повседневной жизни (ADL) не найдено. Вместе с тем установлены достоверные обратные взаимосвязи между функциональными способностями больных (ADL) и показателями жировой ткани, особенно – в нижних конечностях (Таблица 3.85). Значимых корреляций между функциональными способностями больных и содержанием тощей ткани не выявлено (Таблица 3.86).

Таблица 3.84

Корреляционные взаимосвязи между функциональными способностями больных и показателями МПКТ

Показатели МПКТ	ADL r; p	IADL r; p
МПКТ в целом ($мг/см^3$)	0,07; 0,39	0,15; 0,05
МПКТ в целом (Т-критерий)	0,02; 0,77	0,19; 0,02
МПКТ в целом (Z-критерий)	0,04; 0,57	0,19; 0,02
МПКТ верхних конечностей ($мг/см^3$)	0,07; 0,37	0,11; 0,19
МПКТ нижних конечностей ($мг/см^3$)	0,09; 0,25	0,19; 0,02
МПКТ костей туловища ($мг/см^3$)	0,03; 0,66	0,16; 0,04
МПКТ ребер ($мг/см^3$)	0,01; 0,87	0,05; 0,55
МПКТ костей таза ($мг/см^3$)	0,05; 0,53	0,25; 0,002
МПКТ позвоночника ($мг/см^3$)	0,01; 0,86	0,11; 0,16

Таблица 3.85

Корреляционные взаимосвязи между функциональными способностями больных и содержанием жировой ткани

Показатели	ADL r; p	IADL r; p
Общее содержание жировой ткани, <i>грамм</i>	-0,16; 0,04	0,008; 0,92

Общее содержание жировой ткани, %	-0,21; 0,007	-0,03; 0,68
Жировая ткань в туловище, грамм	-0,1; 0,18	0,002; 0,98
Жировая ткань в туловище, %	-0,14; 0,07	-0,02; 0,81
Жировая ткань в верхних конечностях, грамм	-0,18; 0,02	0,01; 0,85
Жировая ткань в верхних конечностях, %	-0,21; 0,008	0,008; 0,91
Жировая ткань в нижних конечностях, грамм	-0,21; 0,009	0,04; 0,58
Жировая ткань в нижних конечностях, %	-0,26; 0,0009	-0,04; 0,57
Жир туловища/общее содержание жира	0,09; 0,26	-0,04; 0,63
Жир нижних конечностей/общее содержание жира	-0,09; 0,22	0,01; 0,83
Жир конечностей/жир туловища	-0,11; 0,17	0,03; 0,67

Таблица 3.86

Корреляционные взаимосвязи между функциональными способностями больных и содержанием тощей ткани

Показатели	ADL r; p	IADL r; p
Общее содержание тощей ткани	0,11; 0,17	0,06; 0,42
Тощая ткань туловища	0,05; 0,51	-0,004; 0,95
Тощая ткань нижних конечностей	0,12; 0,14	0,12; 0,15
Тощая ткань верхних конечностей	0,05; 0,49	0,02; 0,75
Скелетно-мышечный индекс	0,04; 0,58	0,04; 0,58

Обнаружены достоверные взаимосвязи между функциональными способностями больных и мышечной силой: для функциональной активности в повседневной жизни – $r=0,31$, $p=0,0001$; для инструментальной активности – $r=0,29$, $p=0,0003$. Наряду с этим установлены высоко достоверные корреляции между функциональными способностями больных и скоростью ходьбы в тесте 6-минутной ходьбы: для функциональной активности в повседневной жизни – $r=0,34$, $p=0,00002$; для инструментальной активности – $r=0,48$, $p<0,0000001$.

Выявлена достоверная отрицательная корреляция между выраженностью старческой астении, оцененной с помощью опросника «Возраст не помеха», и МПКТ во всех отделах скелета; наиболее достоверные взаимосвязи найдены в отношении МПКТ костей таза ($r=-0,32$; $p=0,00001$). (Таблица 3.87)

Таблица 3.87

Корреляционные взаимосвязи между выраженностью старческой астении и показателями МПКТ

Показатели МПКТ	r (коэффициент корреляции)	p
МПКТ в целом ($мг/см^3$)	-0,26	0,0004
МПКТ в целом (T-критерий)	-0,24	0,001
МПКТ в целом (Z-критерий)	-0,22	0,003
МПКТ верхних конечностей ($мг/см^3$)	-0,22	0,003
МПКТ нижних конечностей ($мг/см^3$)	-0,26	0,0005
МПКТ костей туловища ($мг/см^3$)	-0,27	0,0003
МПКТ ребер ($мг/см^3$)	-0,15	0,04
МПКТ костей таза ($мг/см^3$)	-0,32	0,00001
МПКТ позвоночника ($мг/см^3$)	-0,24	0,001

Проявления старческой астении были менее заметны у лиц с более высоким содержанием тощей ткани (Таблица 3.88). Наиболее выраженная отрицательная корреляция найдена для тощей ткани нижних конечностей ($r=-0,21$; $p=0,005$).

Таблица 3.88

Корреляционные взаимосвязи между выраженностью старческой астении и содержанием тощей ткани

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общее содержание тощей ткани	-0,20	0,01
Тощая ткань туловища	-0,12	0,1
Тощая ткань нижних конечностей	-0,21	0,005
Тощая ткань верхних конечностей	-0,15	0,04
Скелетно-мышечный индекс	-0,1	0,19

Значимых взаимосвязей между выраженностью старческой астении и содержанием жировой ткани не обнаружено (Таблица 3.89).

Таблица 3.89

Корреляционные взаимосвязи между выраженностью старческой астении и содержанием жировой ткани

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общее содержание жировой ткани, грамм	-0,02	0,8
Общее содержание жировой ткани, %	0,05	0,48
Жировая ткань в туловище, грамм	-0,06	0,36
Жировая ткань в туловище, %	-0,01	0,8
Жировая ткань в верхних конечностях, грамм	0,000016	0,99

Жировая ткань в верхних конечностях, %	0,07	0,33
Жировая ткань в нижних конечностях, грамм	0,03	0,65
Жировая ткань в нижних конечностях, %	0,14	0,05
Жир туловища/общее содержание жира	-0,13	0,08
Жир нижних конечностей/общее содержание жира	0,13	0,07
Жир конечностей/жир туловища	0,14	0,07

Обнаружены высоко достоверные корреляции между функциональными способностями больных и выраженностью старческой астении: для функциональной активности в повседневной жизни – $r = -0,51$, $p < 0,0000001$; для инструментальной активности – $r = -0,70$, $p < 0,0000001$.

Результаты регрессионного анализа значимых взаимосвязей между выраженностью старческой астении и другими параметрами представлены в Таблице 3.90. Как следует из приведенных в этой таблице данных, наиболее значимыми факторами, ассоциированными с выраженностью старческой астении среди наших больных, были возраст, скорость ходьбы и содержание жировой ткани в нижних конечностях (для всех параметров взаимосвязь обратная).

Таблица 3.90

Регрессионный анализ взаимосвязей между выраженностью старческой астении и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Возраст	-0,38	0,003
Скорость ходьбы	-0,5	<0,000001
Жир в нижних конечностях (грамм)	-0,39	0,004
Мочевая кислота	0,17	0,04
ИМТ	0,21	0,06
Содержание общего жира >40%	0,22	0,05

Корреляционные взаимосвязи параметров композиционного состава тела с лабораторными показателями представлены в Таблицах 3.91-3.108. Как показано в Таблице 3.91, отмечена достоверная прямая корреляция между содержанием жировой ткани и концентрацией общего холестерина в крови; наиболее достоверная корреляция найдена в отношении общего содержания жировой ткани в процентах ($r=0,3$; $p=0,00001$).

Таблица 3.91

Корреляционные взаимосвязи между содержанием жировой ткани и уровнем общего холестерина

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общее содержание жировой ткани, <i>грамм</i>	0,20	0,004
Общее содержание жировой ткани, %	0,30	0,00001
Жировая ткань в туловище, <i>грамм</i>	0,19	0,008
Жировая ткань в туловище, %	0,29	0,00004
Жировая ткань в верхних конечностях, <i>грамм</i>	0,18	0,01
Жировая ткань в верхних конечностях, %	0,28	0,00009
Жировая ткань в нижних конечностях, <i>грамм</i>	0,20	0,005
Жировая ткань в нижних конечностях, %	0,30	0,00002
Жир туловища/общее содержание жира	0,02	0,7
Жир нижних конечностей/общее содержание жира	-0,008	0,9
Жир конечностей/жир туловища	-0,03	0,7

Корреляционные взаимосвязи между содержанием жировой ткани и уровнем триглицеридов были еще более выраженными ($p < 0,000001$ – для большинства показателей жировой ткани). (Таблица 3.92)

Таблица 3.92

Корреляционные взаимосвязи между содержанием жировой ткани и уровнем триглицеридов

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общее содержание жировой ткани, <i>грамм</i>	0,37	<0,000001
Общее содержание жировой ткани, %	0,40	<0,000001
Жировая ткань в туловище, <i>грамм</i>	0,38	<0,000001
Жировая ткань в туловище, %	0,42	<0,000001
Жировая ткань в верхних конечностях, <i>грамм</i>	0,39	<0,000001
Жировая ткань в верхних конечностях,	0,37	<0,000001
Жировая ткань в нижних конечностях, <i>грамм</i>	0,22	0,002
Жировая ткань в нижних конечностях, %	0,28	0,00007
Жир туловища/общее содержание жира	0,20	0,003
Жир нижних конечностей/общее содержание жира	-0,25	0,0005
Жир конечностей/жир туловища	-0,19	0,007

Наиболее достоверные корреляции между содержанием жировой ткани и уровнем холестерина ЛНП были найдены в отношении общего содержания (в %) жировой ткани ($p=0,0003$) и содержания жира (в %) в туловище ($p=0,0001$). (Таблица 3.93)

Таблица 3.93

Корреляционные взаимосвязи между содержанием жировой ткани и уровнем холестерина ЛНП

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общее содержание жировой ткани, <i>грамм</i>	0,22	0,003
Общее содержание жировой ткани, %	0,27	0,0003
Жировая ткань в туловище, <i>грамм</i>	0,22	0,004
Жировая ткань в туловище, %	0,28	0,0001
Жировая ткань в верхних конечностях, <i>грамм</i>	0,18	0,02
Жировая ткань в верхних конечностях, %	0,23	0,002
Жировая ткань в нижних конечностях, <i>грамм</i>	0,19	0,01
Жировая ткань в нижних конечностях, %	0,24	0,001
Жир туловища/общее содержание жира	0,11	0,13
Жир нижних конечностей/общее содержание жира	-0,08	0,25
Жир конечностей/жир туловища	-0,11	0,13

Корреляционные взаимосвязи между содержанием жировой ткани и уровнем холестерина ЛВП были менее выраженными. (Таблица 3.94) Обнаружена высоко достоверная обратная корреляция между концентрацией холестерина ЛВП и отношением жира туловища к общему содержанию жира ($r=-0,35$; $p=0,000004$), а также прямая корреляция между ХС ЛВП и отношением жира нижних конечностей к общему содержанию жировой ткани ($r=0,39$; $p<0,000001$).

Таблица 3.94

Корреляционные взаимосвязи между содержанием жировой ткани и уровнем холестерина ЛВП

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общее содержание жировой ткани, <i>грамм</i>	-0,1	0,17
Общее содержание жировой ткани, %	0,04	0,6
Жировая ткань в туловище, <i>грамм</i>	-0,19	0,01
Жировая ткань в туловище, %	-0,04	0,58

Жировая ткань в верхних конечностях, <i>грамм</i>	-0,09	0,21
Жировая ткань в верхних конечностях, %	0,07	0,34
Жировая ткань в нижних конечностях, <i>грамм</i>	0,08	0,29
Жировая ткань в нижних конечностях, %	0,18	0,01
Жир туловища/общее содержание жира	-0,35	0,000004
Жир нижних конечностей/общее содержание жира	0,39	<0,000001
Жир конечностей/жир туловища	0,34	0,000007

Выявлена высоко достоверная прямая корреляция между индексом атерогенности и содержанием жировой ткани в туловище ($r=0,35$; $p=0,000005$). Аналогичной взаимосвязи индекса атерогенности с содержанием жира в нижних конечностях не зарегистрировано. Обнаружена также прямая корреляция между индексом атерогенности и отношением жира туловища к общему содержанию жира ($r=0,37$; $p=0,000001$) и обратная корреляция между индексом атерогенности и отношением жира нижних конечностей к общему содержанию жировой ткани ($r=-0,38$; $p<0,000001$). (Таблица 3.95)

Таблица 3.95

Корреляционные взаимосвязи между содержанием жировой ткани и индексом атерогенности

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общее содержание жировой ткани, <i>грамм</i>	0,28	0,0002
Общее содержание жировой ткани, %	0,24	0,001
Жировая ткань в туловище, <i>грамм</i>	0,35	0,000005
Жировая ткань в туловище, %	0,31	0,000005
Жировая ткань в верхних конечностях, <i>грамм</i>	0,23	0,002
Жировая ткань в верхних конечностях, %	0,18	0,01
Жировая ткань в нижних конечностях, <i>грамм</i>	0,08	0,28
Жировая ткань в нижних конечностях, %	0,1	0,19
Жир туловища/общее содержание жира	0,37	0,000001
Жир нижних конечностей/общее содержание жира	-0,38	<0,000001
Жир конечностей/жир туловища	-0,36	0,000002

Каких-либо значимых корреляций между показателями МПКТ и концентрацией общего холестерина в крови не выявлено (Таблица 3.96).

Таблица 3.96

Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и уровнем общего холестерина

Показатели МПКТ	r (коэффициент корреляции)	p
МПКТ в целом ($мг/см^3$)	-0,12	0,09
МПКТ в целом (<i>T-критерий</i>)	-0,07	0,3
МПКТ в целом (<i>Z-критерий</i>)	-0,05	0,45
МПКТ верхних конечностей ($мг/см^3$)	-0,14	0,05
МПКТ нижних конечностей ($мг/см^3$)	-0,12	0,09
МПКТ костей туловища ($мг/см^3$)	-0,08	0,23
МПКТ ребер ($мг/см^3$)	-0,08	0,24
МПКТ костей таза ($мг/см^3$)	-0,11	0,13
МПКТ позвоночника ($мг/см^3$)	-0,09	0,22

Существенных корреляций между показателями минеральной плотности костной ткани и уровнем триглицеридов в сыворотке крови не обнаружено (Таблица 3.97).

Таблица 3.97

Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и уровнем триглицеридов

Показатели МПКТ	r (коэффициент корреляции)	p
МПКТ в целом ($мг/см^3$)	0,05	0,47
МПКТ в целом (<i>T-критерий</i>)	0,07	0,33
МПКТ в целом (<i>Z-критерий</i>)	0,01	0,85
МПКТ верхних конечностей ($мг/см^3$)	0,05	0,53
МПКТ нижних конечностей ($мг/см^3$)	0,03	0,65
МПКТ костей туловища ($мг/см^3$)	0,11	0,12
МПКТ ребер ($мг/см^3$)	0,13	0,07
МПКТ костей таза ($мг/см^3$)	0,09	0,20
МПКТ позвоночника ($мг/см^3$)	0,08	0,25

Не выявлено и значимых корреляций между показателями минеральной плотности костной ткани и сывороточной концентрацией холестерина ЛНП (Таблица 3.98).

Таблица 3.98

Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и уровнем холестерина ЛНП

Показатели МПКТ	r (коэффициент корреляции)	p
-----------------	----------------------------	---

МПКТ в целом ($мг/см^3$)	-0,001	0,98
МПКТ в целом (<i>T-критерий</i>)	0,009	0,9
МПКТ в целом (<i>Z-критерий</i>)	-0,007	0,92
МПКТ верхних конечностей ($мг/см^3$)	-0,01	0,85
МПКТ нижних конечностей ($мг/см^3$)	0,007	0,92
МПКТ костей туловища ($мг/см^3$)	-0,03	0,69
МПКТ ребер ($мг/см^3$)	0,002	0,98
МПКТ костей таза ($мг/см^3$)	-0,04	0,62
МПКТ позвоночника ($мг/см^3$)	-0,04	0,59

Вместе с тем, выявлены высоко достоверные обратные корреляции между показателями МПКТ и содержанием холестерина ЛВП в крови (Таблица 3.99). Наиболее значимые взаимосвязи обнаружены между ХС ЛВП и МПКТ в верхних конечностях ($r=-0,36$; $p=0,000001$), а также МПКТ в целом ($r=-0,36$; $p=0,000002$).

Таблица 3.99

Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и уровнем холестерина ЛВП

Показатели МПКТ	r (коэффициент корреляции)	p
МПКТ в целом ($мг/см^3$)	-0,36	0,000002
МПКТ в целом (<i>T-критерий</i>)	-0,27	0,0003
МПКТ в целом (<i>Z-критерий</i>)	-0,2	0,009
МПКТ верхних конечностей ($мг/см^3$)	-0,36	0,000001
МПКТ нижних конечностей ($мг/см^3$)	-0,33	0,00001
МПКТ костей туловища ($мг/см^3$)	-0,34	0,000008
МПКТ ребер ($мг/см^3$)	-0,33	0,00001
МПКТ костей таза ($мг/см^3$)	-0,34	0,000008
МПКТ позвоночника ($мг/см^3$)	-0,26	0,0008

Зарегистрирована также прямая корреляция между показателями минеральной плотности костной ткани и индексом атерогенности; наиболее значимые взаимосвязи найдены между МПКТ ребер и индексом атерогенности ($r=0,23$; $p=0,003$). (Таблица 3.100)

Таблица 3.100

Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и индексом атерогенности

Показатели МПКТ	r (коэффициент корреляции)	p
-----------------	----------------------------	---

МПКТ в целом ($мг/см^3$)	0,20	0,01
МПКТ в целом (<i>T-критерий</i>)	0,17	0,02
МПКТ в целом (<i>Z-критерий</i>)	0,12	0,14
МПКТ верхних конечностей ($мг/см^3$)	0,19	0,01
МПКТ нижних конечностей ($мг/см^3$)	0,17	0,02
МПКТ костей туловища ($мг/см^3$)	0,19	0,01
МПКТ ребер ($мг/см^3$)	0,23	0,003
МПКТ костей таза ($мг/см^3$)	0,18	0,01
МПКТ позвоночника ($мг/см^3$)	0,14	0,07

В ходе корреляционного анализа выявлена обратная корреляция между показателями тощей ткани и содержанием общего холестерина в крови; наиболее достоверная взаимосвязь обнаружена в отношении тощей ткани верхних конечностей ($r=-0,26$; $p=0,0002$). (Таблица 3.101)

Таблица 3.101

Корреляционные взаимосвязи между содержанием тощей ткани и уровнем общего холестерина

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общее содержание тощей ткани	-0,25	0,0005
Тощая ткань туловища	-0,25	0,0005
Тощая ткань нижних конечностей	-0,23	0,001
Тощая ткань верхних конечностей	-0,26	0,0002
Скелетно-мышечный индекс	-0,19	0,008

Значимых корреляций между содержанием тощей ткани и концентрацией триглицеридов (Таблица 3.102) и холестерина ЛНП (Таблица 3.103) не найдено. Вместе с тем обнаружены высоко достоверные обратные корреляции между содержанием тощей ткани и уровнем ХС ЛВП в крови; наиболее значимая связь зарегистрирована между ХС ЛВП и тощей тканью верхних конечностей ($r=-0,43$; $p<0,000001$). (Таблица 3.104)

Таблица 3.102

Корреляционные взаимосвязи между содержанием тощей ткани и уровнем триглицеридов

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общее содержание тощей ткани	-0,07	0,29
Тощая ткань туловища	-0,05	0,47

Тощая ткань нижних конечностей	-0,15	0,03
Тощая ткань верхних конечностей	0,002	0,98
Скелетно-мышечный индекс	-0,01	0,85

Таблица 3.103

Корреляционные взаимосвязи между содержанием тощей ткани и уровнем холестерина ЛНП

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общее содержание тощей ткани	-0,12	0,11
Тощая ткань туловища	-0,13	0,08
Тощая ткань нижних конечностей	-0,10	0,19
Тощая ткань верхних конечностей	-0,15	0,05
Скелетно-мышечный индекс	-0,12	0,11

Таблица 3.104

Корреляционные взаимосвязи между содержанием тощей ткани и уровнем холестерина ЛВП

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общее содержание тощей ткани	-0,38	0,000001
Тощая ткань туловища	-0,41	<0,000001
Тощая ткань нижних конечностей	-0,24	0,001
Тощая ткань верхних конечностей	-0,43	<0,000001
Скелетно-мышечный индекс	-0,23	0,002

Не выявлено достоверных взаимосвязей между показателями тощей ткани и индексом атерогенности (Таблица 3.105).

Таблица 3.105

Корреляционные взаимосвязи между содержанием тощей ткани и индексом атерогенности

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общее содержание тощей ткани	0,09	0,21
Тощая ткань туловища	0,14	0,06
Тощая ткань нижних конечностей	-0,02	0,81
Тощая ткань верхних конечностей	0,09	0,22
Скелетно-мышечный индекс	-0,01	0,88

При анализе взаимосвязей между жировой тканью и содержанием мочевой кислоты в крови найдены достоверные прямые корреляции между содержанием жира в различных областях и мочевой кислотой (Таблица 3.106). Наиболее выраженная взаимосвязь выявлена между жировой тканью в туловище и концентрацией мочевой кислоты ($r=0,41$; $p=0,000001$). Вместе с тем, зарегистрирована достоверная обратная корреляция между уровнем мочевой кислоты и отношением жира нижних конечностей к общему содержанию жира и жира конечностей к жиру туловища ($r=-0,24$; $p=0,005$).

Таблица 3.106

Корреляционные взаимосвязи между содержанием жировой ткани и уровнем мочевой кислоты

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общее содержание жировой ткани, <i>грамм</i>	0,37	0,00001
Общее содержание жировой ткани, %	0,25	0,003
Жировая ткань в туловище, <i>грамм</i>	0,41	0,000001
Жировая ткань в туловище, %	0,34	0,00005
Жировая ткань в верхних конечностях, <i>грамм</i>	0,30	0,0004
Жировая ткань в верхних конечностях, %	0,20	0,01
Жировая ткань в нижних конечностях, <i>грамм</i>	0,18	0,03
Жировая ткань в нижних конечностях, %	0,10	0,22
Жир туловища/общее содержание жира	0,26	0,001
Жир нижних конечностей/общее содержание жира	-0,24	0,005
Жир конечностей/жир туловища	-0,24	0,005

Выявлены, кроме того, достоверные прямые корреляции между минеральной плотностью костной ткани в различных участках скелета и уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови (Таблица 3.107). Наиболее выраженная взаимосвязь обнаружена между мочевой кислотой и МПКТ позвоночника ($r=0,29$; $p=0,0006$).

Таблица 3.107

Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и уровнем мочевой кислоты

Показатели МПКТ	r (коэффициент корреляции)	p
МПКТ в целом (<i>мг/см³</i>)	0,24	0,004
МПКТ в целом (<i>T-критерий</i>)	0,23	0,007
МПКТ в целом (<i>Z-критерий</i>)	0,06	0,5

МПКТ верхних конечностей ($мг/см^3$)	0,28	0,0008
МПКТ нижних конечностей ($мг/см^3$)	0,23	0,007
МПКТ костей туловища ($мг/см^3$)	0,31	0,0003
МПКТ ребер ($мг/см^3$)	0,26	0,001
МПКТ костей таза ($мг/см^3$)	0,28	0,0009
МПКТ позвоночника ($мг/см^3$)	0,29	0,0006

Найдены также достоверные прямые корреляции между содержанием тощей ткани в различных областях и уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови (Таблица 3.108). Наиболее выраженная взаимосвязь обнаружена между мочевой кислотой и общим содержанием тощей ткани ($r=0,23$; $p=0,007$).

Таблица 3.108

Корреляционные взаимосвязи между содержанием тощей ткани и уровнем мочевой кислоты

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общее содержание тощей ткани	0,23	0,007
Тощая ткань туловища	0,21	0,01
Тощая ткань нижних конечностей	0,22	0,01
Тощая ткань верхних конечностей	0,22	0,009
Скелетно-мышечный индекс	0,16	0,06

Результаты регрессионного анализа значимых взаимосвязей между показателями композиционного состава тела и другими параметрами представлены в Таблицах 3.109-3.116. Как следует из приведенных в Таблице 3.109 данных, наиболее значимыми факторами, ассоциированными с общими показателями МПКТ, оказались содержание жировой и тощей ткани (прямая взаимосвязь), выраженность старческой астении (обратная взаимосвязь) и концентрация мочевой кислоты (прямая взаимосвязь).

Таблица 3.109

Регрессионный анализ взаимосвязей между МПКТ (в целом) и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Жировая ткань в туловище ($гр$)	2,5	0,06
Жир туловища/общее содержание жира	0,3	0,001
Жировая ткань в нижних конечностях ($гр$)	0,17	0,02
Общее содержание тощей ткани	6,4	0,02
Тощая ткань верхних конечностей	0,3	0,005
«Возраст не помеха» (старческая астения)	-0,21	0,008
Мочевая кислота	0,2	0,02
Холестерин ЛВП	-0,12	0,17

Таблица 3.110

Регрессионный анализ взаимосвязей между общим содержанием жира (гр) и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Общее содержание тощей ткани	0,45	<0,0000001
Тощая ткань туловища	-0,32	0,000001
Тощая верхних конечностей	-0,12	0,000005

На общее содержание жировой ткани закономерно оказывала влияние масса жира в различных областях ($p < 0,0000001$), а также масса тощей ткани (Таблица 3.110). Наиболее значимыми факторами, ассоциированными с абсолютным содержанием жировой ткани в туловище, было содержание тощей ткани туловища (прямая взаимосвязь), а также масса жировой и тощей ткани в конечностях (обратная взаимосвязь) (Таблица 3.111).

Таблица 3.111

Регрессионный анализ взаимосвязей между содержанием жира в туловище (гр) и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
ИМТ	0,37	0,004
Масса тела (кг)	0,57	0,000002
Тощая ткань туловища	0,62	<0,0000001
Тощая ткань нижних конечностей	-0,69	0,000001
Тощая ткань верхних конечностей	-0,23	0,0001
Жировая ткань в нижних конечностях (%)	-0,62	0,000001
Скелетно-мышечный индекс	0,29	0,01

Таблица 3.112

Регрессионный анализ взаимосвязей между содержанием жира в нижних конечностях (гр) и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Возраст	-0,15	0,008
ИМТ	1,39	0,00001
Масса тела (кг)	-1,56	0,00007
Общее содержание тощей ткани	2,95	0,004
Тощая ткань туловища	2,32	0,00004
Тощая ткань верхних конечностей	1,11	<0,000001
Тощая ткань нижних конечностей	1,53	0,004
Жировая ткань в туловище (гр)	-2,68	<0,000001
Жировая ткань в верхних конечностях (%)	-0,97	<0,000001
Скелетно-мышечный индекс	-1,26	0,000005
«Возраст не помеха» (старческая астения)	-0,06	0,08

Наиболее значимыми факторами, ассоциированными с абсолютным содержанием жировой ткани в нижних конечностях, оказалось содержание тощей ткани в туловище и конечностях (прямая взаимосвязь), а также масса жира в туловище и верхних конечностях

(обратная взаимосвязь) (Таблица 3.112). Наиболее значимым фактором, ассоциированным с величиной отношения содержания жира в нижних конечностях к общему содержанию жира, была масса тощей ткани (прямая взаимосвязь) (Таблица 3.113), а с отношением жира в туловище к общему содержанию жира – масса тощей ткани в туловище (прямая взаимосвязь) и жировой ткани в верхних конечностях (Таблица 3.114).

Таблица 3.113

Регрессионный анализ взаимосвязей между отношением содержания жира в нижних конечностях к общему содержанию жира и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Пол	0,04	0,02
Общее содержание тощей ткани	1,31	0,00008
Тощая ткань нижних конечностей	0,72	<0,000001
Жировая ткань в верхних конечностях (%)	-0,42	0,000001
XCH	-0,01	0,19
Возраст старше 95 лет	-0,01	0,13

Таблица 3.114

Регрессионный анализ взаимосвязей между отношением содержания жира в туловище к общему содержанию жира и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Тощая ткань туловища	0,1	0,001
Жировая ткань в верхних конечностях (%)	-0,46	<0,000001
Возраст старше 95 лет	0,02	0,03

Наиболее значимыми факторами, ассоциированными с содержанием тощей ткани, были масса жировой ткани и индекс массы тела (Таблицы 3.115-3.116).

Таблица 3.115

Регрессионный анализ взаимосвязей между общим содержанием тощей ткани и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Возраст старше 95 лет	-0,04	0,02
ИМТ	-0,75	<0,000001
Масса тела (кг)	0,96	<0,000001
Общее содержание жировой ткани (гр)	-0,88	0,0003
Жировая ткань в туловище (гр)	0,81	0,00001
Жир туловища/общее содержание жира	0,77	0,0003

Таблица 3.116

Регрессионный анализ взаимосвязей между скелетно-мышечным индексом и другими параметрами

Параметр	β -коэффициент	p
Возраст	0,14	0,005
ИМТ	0,99	<0,000001
Масса тела (кг)	-0,66	0,00005

Общее содержание жировой ткани (<i>гр</i>)	4,68	<0,000001
Жировая ткань в туловище (<i>гр</i>)	-3,65	<0,000001
Жировая ткань в нижних конечностях (%)	-1,54	<0,000001

При анализе показателей композиционного состава тела в группах пациентов с различными заболеваниями выявлено следующее. Больные, перенесшие в прошлом инфаркт миокарда, и пациенты без этой патологии статистически значимо не различались по всем показателям композиционного состава тела (Таблицы 3.117-3.119).

Таблица 3.117

Показатели минеральной плотности костной ткани у больных, перенесших инфаркт миокарда, и без него

Показатели МПКТ	Инфаркт миокарда (среднее \pm CO)	Без инфаркта (среднее \pm CO)	p
МПКТ в целом (<i>мг/см³</i>)	1016 (\pm 139)	1008 (\pm 142)	0,4
МПКТ в целом (<i>T-критерий</i>)	-1,77 (\pm 1,5)	-1,75 (\pm 1,6)	0,7
МПКТ в целом (<i>Z-критерий</i>)	0,02 (\pm 1,24)	0,09 (\pm 1,36)	0,99
МПКТ верхних конечностей (<i>мг/см³</i>)	818 (\pm 172)	812 (\pm 158)	0,9
МПКТ нижних конечностей (<i>мг/см³</i>)	1014 (\pm 218)	1014 (\pm 200)	1,0
МПКТ костей туловища (<i>мг/см³</i>)	835 (\pm 102)	831 (\pm 117)	0,69
МПКТ ребер (<i>мг/см³</i>)	629 (\pm 90)	626 (\pm 84)	0,96
МПКТ костей таза (<i>мг/см³</i>)	898 (\pm 168)	921 (\pm 142)	0,73
МПКТ позвоночника (<i>мг/см³</i>)	1018 (\pm 183)	1006 (\pm 197)	0,45

Таблица 3.118

Показатели жировой ткани у больных, перенесших инфаркт миокарда, и без него

Показатели	Инфаркт миокарда (среднее \pm CO)	Без инфаркта (среднее \pm CO)	p
Общее содержание жировой ткани, <i>грамм</i>	23441 (\pm 8465)	22916 (\pm 8255)	0,7
Общее содержание жировой ткани, %	35,3 (\pm 8,7)	34,8 (\pm 8,9)	0,77
Жировая ткань в туловище, <i>грамм</i>	13360 (\pm 5228)	13038 (\pm 5358)	0,7
Жировая ткань в туловище, %	36,9 (\pm 9,1)	36,1 (\pm 9,8)	0,48
Жировая ткань в верхних конечностях, <i>грамм</i>	2098 (\pm 1025)	1939 (\pm 902)	0,99
Жировая ткань в верхних конечностях, %	33,05 (\pm 10,9)	31,54 (\pm 101)	0,33
Жировая ткань в нижних конечностях, <i>грамм</i>	7210 (\pm 3042)	7257 (\pm 2610)	0,68
Жировая ткань в нижних конечностях, %	35,4 (\pm 9,5)	35,9 (\pm 9,6)	0,69
Жир туловища/общее содержание жира	0,57 (\pm 0,07)	0,56 (\pm 0,07)	0,65

Жир нижних конечностей/общее содержание жира	0,31 ($\pm 0,07$)	0,38 ($\pm 0,75$)	0,39
Жир конечностей/жир туловища	0,74 ($\pm 0,24$)	0,76 ($\pm 0,25$)	0,69

Таблица 3.119

Показатели тощей ткани у больных, перенесших инфаркт миокарда, и без него

Показатели	Инфаркт миокарда (среднее \pm CO)	Без инфаркта (среднее \pm CO)	p
Общее содержание тощей ткани, <i>граммы</i>	41803 (± 7268)	41411 (± 6857)	0,95
Тощая ткань туловища, <i>граммы</i>	21902 (± 3949)	21846 (± 3728)	0,81
Тощая ткань нижних конечностей, <i>граммы</i>	12761 (± 2610)	12494 (± 2428)	0,68
Тощая ткань верхних конечностей, <i>граммы</i>	4079 (± 764)	4036 (± 899)	0,75
Скелетно-мышечный индекс, <i>кг/м²</i>	6,75 \pm 0,75	6,85 \pm 0,98	0,42

Сравнение показателей композиционного состава тела у больных, страдавших хронической сердечной недостаточностью, и пациентов без этого осложнения представлено в Таблицах 3.120-3.122. Исходя из представленных ниже данных, различий по всем показателям МПКТ у больных ХСН и пациентов без ХСН не обнаружено. Однако, у женщин с ХСН наблюдалась тенденция к более низким показателям МПКТ, достигавшая статистической достоверности в отношении МПКТ ребер. Общие показатели МПКТ у женщин с ХСН и без нее составили 940 и 962 мг/см³, соответственно ($p=0,1$), Т-критерий достигал -2,4 и -2,0SD ($p=0,07$), МПКТ ребер – 582 и 605 мг/см³ ($p=0,038$). Среди мужчин с ХСН и без данной патологии никаких различий не выявлено.

Таблица 3.120

Показатели минеральной плотности костной ткани у больных ХСН и без ХСН

Показатели МПКТ	ХСН (среднее \pm CO)	Без ХСН (среднее \pm CO)	p
МПКТ в целом (<i>мг/см³</i>)	1002 (± 159)	1012 (± 137)	0,98
МПКТ в целом (<i>T-критерий</i>)	-1,9 ($\pm 1,7$)	-1,7 ($\pm 1,5$)	0,83
МПКТ в целом (<i>Z-критерий</i>)	-0,08 ($\pm 1,4$)	0,12 ($\pm 1,3$)	0,73
МПКТ верхних конечностей (<i>мг/см³</i>)	799 (± 181)	817 (± 156)	0,54
МПКТ нижних конечностей (<i>мг/см³</i>)	996 (± 218)	1020 (± 201)	0,47
МПКТ костей туловища (<i>мг/см³</i>)	835 (± 129)	830 (± 109)	0,58
МПКТ ребер (<i>мг/см³</i>)	619 (± 93)	626 (± 80)	0,71
МПКТ костей таза (<i>мг/см³</i>)	920 (± 142)	915 (± 152)	0,52
МПКТ позвоночника (<i>мг/см³</i>)	1034 (± 252)	1002 (± 175)	0,48

Вместе с тем, все показатели жировой ткани (как в граммах, так и в процентах) у больных, страдавших ХСН, были ниже (Таблица 3.121). Наиболее достоверные различия были отмечены в отношении жировой ткани туловища ($p=0,004$).

Таблица 3.121

Показатели жировой ткани у больных ХСН и без ХСН

Показатели	ХСН (среднее \pm СО)	Без ХСН (среднее \pm СО)	p
Общее содержание жировой ткани, <i>грамм</i>	21761 (\pm 8388)	23453 (\pm 8419)	0,07
Общее содержание жировой ткани, %	32,5 (\pm 8,6)	35,5 (\pm 9,0)	0,01
Жировая ткань в туловище, <i>грамм</i>	12199 (\pm 5526)	13516 (\pm 5352)	0,04
Жировая ткань в туловище, %	33,3 (\pm 9,4)	37,1 (\pm 9,7)	0,004
Жировая ткань в верхних конечностях, <i>грамм</i>	1809 (\pm 878)	2004 (\pm 961)	0,19
Жировая ткань в верхних конечностях, %	29,4 (\pm 9,9)	32,2 (\pm 10,6)	0,13
Жировая ткань в нижних конечностях, <i>грамм.</i>	7021 (\pm 2687)	7240 (\pm 2726)	0,35
Жировая ткань в нижних конечностях, %	34,1 (\pm 9,6)	36,0 (\pm 9,7)	0,13
Жир туловища/общее содержание жира	0,55 (\pm 0,08)	0,57 (\pm 0,07)	0,23
Жир нижних конечностей/общее содержание жира	0,33 (\pm 0,07)	0,38 (\pm 0,7)	0,22
Жир конечностей/жир туловища	0,79 (\pm 0,27)	0,73 (\pm 0,23)	0,21

Таблица 3.122

Показатели тощей ткани у больных ХСН и без ХСН

Показатели	ХСН (среднее \pm СО)	Без ХСН (среднее \pm СО)	p
Общее содержание тощей ткани, <i>граммы</i>	43576 (\pm 8672)	40930 (\pm 6322)	0,03
Тощая ткань туловища, <i>граммы</i>	22928 (\pm 4363)	21578 (\pm 3533)	0,04
Тощая ткань нижних конечностей, <i>граммы</i>	13331 (\pm 3213)	12327 (\pm 2199)	0,02
Тощая ткань верхних конечностей, <i>граммы</i>	4222 (\pm 989)	3998 (\pm 830)	0,14
Скелетно-мышечный индекс, <i>кг/м²</i>	7,08 \pm 1,2	6,76 \pm 0,83	0,049

При сравнении показателей тощей ткани у мужчин с ХСН найдена гораздо большая мышечная масса, как общая, так и в каждой отдельной области: общее содержание тощей ткани – 53424 и 47376 грамм, соответственно ($p=0,001$), в туловище – 27748 и 24925 гр. ($p=0,004$), в нижних конечностях – 16745 и 14158 гр. ($p=0,001$), в верхних конечностях – 5289 и 4841 гр. ($p=0,04$), скелетно-мышечный индекс – 7,92 и 7,14 кг/м² ($p=0,02$). В группе

женщин различия между больными ХСН и без ХСН не достигали степени статистической достоверности ($p=0,16$ – для различий в общем содержании тощей ткани и тощей ткани туловища; $p=0,3$ – для нижних конечностей; $p=0,28$ – для верхних конечностей; $p=0,44$ – для скелетно-мышечного индекса).

Сравнение показателей композиционного состава тела у больных с фибрилляцией предсердий и пациентов без этой аритмии представлены в Таблицах 3.123-3.125. Все показатели минеральной плотности костной ткани у больных с фибрилляцией предсердий были несколько ниже, чем у пациентов без данного нарушения ритма, однако различия не достигали степени статистической достоверности (за исключением Z-критерия). (Таблица 3.123).

Таблица 3.123

Показатели минеральной плотности костной ткани у больных с фибрилляцией предсердий и без фибрилляции

Показатели МПКТ	Фибрилляция предсердий (среднее \pm СО)	Без фибрилляции (среднее \pm СО)	p
МПКТ в целом ($мг/см^3$)	990 (± 130)	1020 (± 146)	0,19
МПКТ в целом (T-критерий)	-1,99 ($\pm 1,4$)	-1,6 ($\pm 1,6$)	0,16
МПКТ в целом (Z-критерий)	-0,2 ($\pm 1,2$)	0,24 ($\pm 1,4$)	0,02
МПКТ верхних конечностей ($мг/см^3$)	799 (± 158)	821 (± 163)	0,4
МПКТ нижних конечностей ($мг/см^3$)	987 (± 199)	1029 (± 206)	0,2
МПКТ костей туловища ($мг/см^3$)	826 (± 104)	835 (± 119)	0,8
МПКТ ребер ($мг/см^3$)	623 (± 89)	627 (± 82)	0,6
МПКТ костей таза ($мг/см^3$)	896 (± 156)	926 (± 146)	0,5
МПКТ позвоночника ($мг/см^3$)	1005 (± 190)	1013 (± 197)	0,8

Содержание жировой ткани во всех участках тела (как в граммах, так и в процентах) существенно не различалось у больных с фибрилляцией предсердий и лиц без данной патологии (Таблица 3.124). Однако у пациентов с фибрилляцией предсердий обнаружено достоверно более низкое соотношение жировой ткани туловища к общему содержанию жира ($p=0,02$), а также жира нижних конечностей к общему содержанию жира ($p=0,03$). Напротив, отношение жировой ткани конечностей к жиру туловища было более высоким, чем у пациентов без фибрилляции предсердий ($p=0,02$). Гендерных различий по взаимосвязи содержания жировой ткани и фибрилляции предсердий не выявлено. Вместе с тем обнаружено, что все показатели жировой ткани у больных с

фибрилляцией предсердий и ожирением были существенно выше, чем у пациентов с ожирением, но без аритмии: общее содержание жира составило 34554 и 30455 г, соответственно ($p=0,0005$); жира в нижних конечностях – 11607 и 9176 г ($p=0,0001$); жира в верхних конечностях – 3329 и 2719 г ($p=0,01$). Наибольшая степень значимости найдена в отношении жира нижних конечностей (%) – 49,1% и 43,5% ($p=0,00008$).

Таблица 3.124

Показатели жировой ткани у больных с фибрилляцией предсердий и без фибрилляции

Показатели	Фибрилляция предсердий (среднее \pm CO)	Без фибрилляции (среднее \pm CO)	p
Общее содержание жировой ткани, <i>грамм</i>	22960 (± 8636)	23097 (± 8303)	0,6
Общее содержание жировой ткани, %	34,5 ($\pm 9,0$)	35,1 ($\pm 8,9$)	0,3
Жировая ткань в туловище, <i>грамм</i>	12676 (± 5169)	13396 (± 5474)	0,4
Жировая ткань в туловище, %	35,2 ($\pm 9,6$)	36,8 ($\pm 9,8$)	0,1
Жировая ткань в верхних конечностях, <i>грамм</i>	1995 (± 1007)	1956 (± 913)	0,9
Жировая ткань в верхних конечностях, %	31,7 ($\pm 10,8$)	31,7 ($\pm 10,4$)	0,7
Жировая ткань в нижних конечностях, <i>грамм</i>	7540 (± 3089)	7069 (± 2555)	0,5
Жировая ткань в нижних конечностях, %	36,2 ($\pm 10,0$)	35,4 ($\pm 9,6$)	0,8
Жир туловища/общее содержание жира	0,55 ($\pm 0,08$)	0,57 ($\pm 0,07$)	0,02
Жир нижних конечностей/ общее содержание жира	0,33 ($\pm 0,07$)	0,39 ($\pm 0,8$)	0,03
Жир конечностей/жир туловища	0,80 ($\pm 0,26$)	0,72 ($\pm 0,24$)	0,02

Показатели тощей ткани достоверно не различались у больных с фибрилляцией предсердий и пациентов без этой аритмии (Таблица 3.125). Однако у женщин с фибрилляцией предсердий наблюдалась тенденция к более высокому, чем у женщин без нарушений ритма, содержанию тощей ткани в верхних конечностях (3803 и 3586 г; $p=0,05$), в нижних конечностях (11976 и 11401 г; $p=0,06$) и общему содержанию тощей ткани (39254 и 37904 г; $p=0,09$).

Таблица 3.125

Показатели тощей ткани у больных с фибрилляцией предсердий и без фибрилляции

Показатели	Фибрилляция предсердий	Без фибрилляции	p
------------	------------------------	-----------------	---

	(среднее \pm CO)	(среднее \pm CO)	
Общее содержание тощей ткани, граммы	42134 (\pm 7085)	41269 (\pm 6929)	0,45
Тощая ткань туловища, граммы	22158 (\pm 3727)	21779 (\pm 3846)	0,44
Тощая ткань нижних конечностей, граммы	12857 (\pm 2598)	12356 (\pm 2374)	0,18
Тощая ткань верхних конечностей, граммы	4111 (\pm 818)	4023 (\pm 907)	0,44
Скелетно-мышечный индекс, кг/м ²	6,8 \pm 0,9	6,8 \pm 0,9	0,59

Сравнение показателей композиционного состава тела у больных, перенесших в прошлом ОНМК, и пациентов без этой патологии представлены в Таблицах 3.126-3.128. Как свидетельствуют представленные ниже данные, никаких значимых различий между пациентами, перенесшими ранее ОНМК, и без ОНМК не выявлено, ни по показателям минеральной плотности костной ткани, ни по содержанию жировой и тощей ткани.

Таблица 3.126
Показатели минеральной плотности костной ткани у больных, перенесших ОНМК, и без ОНМК

Показатели МПКТ	ОНМК (среднее \pm CO)	Без ОНМК (среднее \pm CO)	p
МПКТ в целом (мг/см ³)	1010 (\pm 164)	1010 (\pm 137)	0,7
МПКТ в целом (T-критерий)	-1,8 (\pm 1,9)	-1,7 (\pm 1,5)	0,5
МПКТ в целом (Z-критерий)	-0,06 (\pm 1,7)	0,09 (\pm 1,5)	0,4
МПКТ верхних конечностей (мг/см ³)	819 (\pm 176)	812 (\pm 159)	0,9
МПКТ нижних конечностей (мг/см ³)	1004 (\pm 223)	1016 (\pm 201)	0,5
МПКТ костей туловища (мг/см ³)	835 (\pm 129)	831 (\pm 110)	0,8
МПКТ ребер (мг/см ³)	659 (\pm 110)	621 (\pm 79)	0,1
МПКТ костей таза (мг/см ³)	896 (\pm 153)	919 (\pm 148)	0,1
МПКТ позвоночника (мг/см ³)	1023 (\pm 234)	1006 (\pm 186)	0,6

Таблица 3.127
Показатели жировой ткани у больных, перенесших ОНМК, и без ОНМК

Показатели	ОНМК (среднее \pm CO)	Без ОНМК (среднее \pm CO)	p
Общее содержание жировой ткани, грамм	25217 (\pm 8806)	22786 (\pm 8304)	0,26
Общее содержание жировой ткани, %	36,4 (\pm 8,2)	34,7 (\pm 9,1)	0,46
Жировая ткань в туловище, грамм	14025 (\pm 5493)	13058 (\pm 5352)	0,63
Жировая ткань в туловище, %	37,6 (\pm 8,6)	36,1 (\pm 9,9)	0,56

Жировая ткань в верхних конечностях, <i>грамм</i>	2204 (± 1042)	1937 (± 923)	0,32
Жировая ткань в верхних конечностях, %	33,2 ($\pm 10,6$)	31,6 ($\pm 10,5$)	0,65
Жировая ткань в нижних конечностях, <i>грамм</i>	8176 (± 3133)	7106 (± 2674)	0,08
Жировая ткань в нижних конечностях, %	37,7 ($\pm 9,9$)	35,4 ($\pm 9,6$)	0,28
Жир туловища/общее содержание жира	0,55 ($\pm 0,08$)	0,56 ($\pm 0,07$)	0,74
Жир нижних конечностей/ общее содержание жира	0,33 ($\pm 0,07$)	0,37 ($\pm 0,7$)	0,69
Жир конечностей/жир туловища	0,78 ($\pm 0,29$)	0,74 ($\pm 0,24$)	0,69

Таблица 3.128

Показатели тощей ткани у больных, перенесших ОНМК, и без ОНМК

Показатели	ОНМК (среднее \pm CO)	Без ОНМК (среднее \pm CO)	p
Общее содержание тощей ткани, <i>граммы</i>	42134 (± 7085)	41269 (± 6929)	0,65
Тощая ткань туловища, <i>граммы</i>	22158 (± 3727)	21779 (± 3846)	0,69
Тощая ткань нижних конечностей, <i>граммы</i>	12877 (± 2715)	12501 (± 2426)	0,44
Тощая ткань верхних конечностей, <i>граммы</i>	4218 (± 802)	4028 (± 881)	0,37
Скелетно-мышечный индекс, <i>кг/м²</i>	6,9 \pm 0,9	6,8 \pm 0,9	0,77

Сравнение показателей композиционного состава тела у больных, страдавших сахарным диабетом, и пациентов без этой патологии представлены в Таблицах 3.129-3.131. Каких-либо значимых различий в показателях минеральной плотности костной ткани у больных сахарным диабетом и лиц без нарушений углеводного обмена не выявлено (Таблица 3.129).

Таблица 3.129

Показатели минеральной плотности костной ткани у больных сахарным диабетом и без диабета

Показатели МПКТ	Сахарный диабет (среднее \pm CO)	Без диабета (среднее \pm CO)	p
МПКТ в целом (<i>мг/см³</i>)	986 (± 118)	1014 (± 146)	0,50
МПКТ в целом (<i>T-критерий</i>)	-1,98 ($\pm 1,3$)	-1,7 ($\pm 1,6$)	0,57
МПКТ в целом (<i>Z-критерий</i>)	-0,2 ($\pm 1,2$)	0,1 ($\pm 1,3$)	0,28
МПКТ верхних конечностей (<i>мг/см³</i>)	782 (± 150)	819 (± 164)	0,28
МПКТ нижних конечностей (<i>мг/см³</i>)	972 (± 186)	1022 (± 208)	0,27
МПКТ костей туловища (<i>мг/см³</i>)	821 (± 90)	833 (± 117)	0,9
МПКТ ребер (<i>мг/см³</i>)	608 (± 59)	630 (± 89)	0,4

МПКТ костей таза ($мг/см^3$)	923 (± 118)	914 (± 155)	0,6
МПКТ позвоночника ($мг/см^3$)	989 (± 152)	1012 (± 201)	0,7

Как свидетельствуют представленные в Таблице 3.130 данные, у больных сахарным диабетом отмечено более высокое содержание жировой ткани в туловище и верхних конечностях, по сравнению с пациентами без диабета, однако данные различия не достигали степени статистической достоверности. Кроме того, у пациентов с сахарным диабетом обнаружено более высокое соотношение жира туловища к общему содержанию жира и более низкое соотношение жира нижних конечностей к общему содержанию жира ($p=0,04$). (Таблица 3.130)

Таблица 3.130

Показатели жировой ткани у больных сахарным диабетом и без диабета

Показатели	Сахарный диабет (среднее \pm CO)	Без диабета (среднее \pm CO)	p
Общее содержание жировой ткани, <i>грамм</i>	24587 (± 8734)	22686 (± 8184)	0,25
Общее содержание жировой ткани, %	36,3 ($\pm 9,7$)	34,6 ($\pm 8,7$)	0,29
Жировая ткань в туловище, <i>грамм</i>	14469 (± 5384)	12833 (± 5281)	0,09
Жировая ткань в туловище, %	38,2 ($\pm 9,9$)	35,8 ($\pm 9,5$)	0,19
Жировая ткань в верхних конечностях, <i>грамм</i>	2122 (± 898)	1950 (± 940)	0,18
Жировая ткань в верхних конечностях, %	33,82 ($\pm 10,4$)	31,52 ($\pm 10,3$)	0,22
Жировая ткань в нижних конечностях, <i>грамм</i>	7230 (± 3193)	7220 (± 2620)	0,8
Жировая ткань в нижних конечностях, %	35,95 ($\pm 10,9$)	35,69 ($\pm 9,3$)	0,87
Жир туловища/общее содержание жира	0,58 ($\pm 0,07$)	0,56 ($\pm 0,07$)	0,07
Жир нижних конечностей/ общее содержание жира	0,30 ($\pm 0,06$)	0,38 ($\pm 0,7$)	0,04
Жир конечностей/жир туловища	0,68 ($\pm 0,21$)	0,77 ($\pm 0,25$)	0,07

Показатели тощей ткани не различались у больных сахарным диабетом и пациентов без нарушений углеводного обмена (Таблица 3.131).

Таблица 3.131

Показатели тощей ткани у больных сахарным диабетом и без диабета

Показатели	Сахарный диабет (среднее \pm CO)	Без диабета (среднее \pm CO)	p
Общее содержание тощей ткани, <i>граммы</i>	41597 (± 6909)	41448 (± 6995)	0,86
Тощая ткань туловища, <i>граммы</i>	22229 (± 3532)	21788 (± 3819)	0,44

Тощая ткань нижних конечностей, граммы	12371 (± 2583)	12580 (± 2467)	0,51
Тощая ткань верхних конечностей, граммы	4020 (± 948)	4056 (± 850)	0,65
Скелетно-мышечный индекс, кг/м²	6,6 \pm 0,9	6,8 \pm 0,9	0,25

Сравнение показателей композиционного состава тела у больных с гиперурикемией и пациентов с нормальным содержанием мочевой кислоты в сыворотке крови представлены в Таблицах 3.132-3.134. Каких-либо значимых различий в показателях минеральной плотности костной ткани у больных с гиперурикемией и лиц с нормальной сывороточной концентрацией мочевой кислоты не обнаружено (Таблица 3.132).

Таблица 3.132

Показатели минеральной плотности костной ткани у больных с гиперурикемией и с нормальным содержанием мочевой кислоты

Показатели МПКТ	Гиперурикемия (среднее \pmCO)	Нормальная мочевая кислота (среднее \pmCO)	p
МПКТ в целом (мг/см³)	1014 (± 146)	1013 (± 139)	0,9
МПКТ в целом (T-критерий)	-1,66 ($\pm 1,6$)	-1,8 ($\pm 1,5$)	0,6
МПКТ в целом (Z-критерий)	-0,04 ($\pm 1,2$)	0,1 ($\pm 1,3$)	0,3
МПКТ верхних конечностей (мг/см³)	815 (± 151)	822 (± 170)	0,9
МПКТ нижних конечностей (мг/см³)	1019 (± 210)	1028 (± 207)	0,8
МПКТ костей туловища (мг/см³)	845 (± 104)	821 (± 115)	0,18
МПКТ ребер (мг/см³)	633 (± 82)	621 (± 83)	0,4
МПКТ костей таза (мг/см³)	934 (± 122)	908 (± 145)	0,2
МПКТ позвоночника (мг/см³)	1033 (± 190)	994 (± 188)	0,2

Как свидетельствуют представленные в Таблице 3.133 данные, у больных с гиперурикемией зарегистрировано достоверно более высокое содержание жировой ткани во всех участках тела (как в граммах, так и в процентах), по сравнению с пациентами, имевшими нормальную сывороточную концентрацию мочевой кислоты. Однако различий по распределению жировой ткани не выявлено. (Таблица 3.133)

Таблица 3.133

Показатели жировой ткани у больных с гиперурикемией и нормальным содержанием мочевой кислоты

Показатели	Гиперурикемия (среднее \pmCO)	Нормальная мочевая кислота (среднее \pmCO)	p
Общее содержание жировой ткани, грамм	26453 (± 8572)	20200 (± 6862)	0,0001

Общее содержание жировой ткани, %	37,97 ($\pm 8,0$)	32,22 ($\pm 8,7$)	0,0005
Жировая ткань в туловище, грамм	15347 (± 5522)	11495 (± 4560)	0,00009
Жировая ткань в туловище, %	39,78 ($\pm 8,7$)	33,51 ($\pm 9,2$)	0,0001
Жировая ткань в верхних конечностях, грамм	2320 (± 967)	1679 (± 752)	0,0001
Жировая ткань в верхних конечностях, %	35,2 ($\pm 9,7$)	29,0 ($\pm 10,0$)	0,001
Жировая ткань в нижних конечностях, грамм	7983 (± 2743)	6433 (± 2341)	0,003
Жировая ткань в нижних конечностях, %	38,1 ($\pm 8,9$)	33,1 ($\pm 9,8$)	0,007
Жир туловища/общее содержание жира	0,57 ($\pm 0,06$)	0,56 ($\pm 0,07$)	0,4
Жир нижних конечностей/ общее содержание жира	0,47 ($\pm 1,2$)	0,32 ($\pm 0,07$)	0,5
Жир конечностей/жир туловища	0,71 ($\pm 0,2$)	0,75 ($\pm 0,25$)	0,5

Показатели тощей ткани не различались у больных с гиперурикемией и у лиц с нормальным содержанием мочевой кислоты в крови (Таблица 3.134). Однако у женщин с гиперурикемией найдена гораздо большая мышечная масса, как общая, так и в каждой отдельной области, чем при нормальной концентрации мочевой кислоты: общее содержание тощей ткани – 39511 и 37462 грамм, соответственно ($p=0,03$), в туловище – 20984 и 19717 гр. ($p=0,03$), в нижних конечностях – 11873 и 11345 гр. ($p=0,07$), в верхних конечностях – 3820 и 3513 гр. ($p=0,02$). Среди мужчин различий между больными с гиперурикемией и с нормальным уровнем мочевой кислоты не выявлено ($p=0,8$ – для различий в общем содержании тощей ткани и тощей ткани туловища; $p=0,6$ – для нижних конечностей; $p=0,97$ – для верхних конечностей; $p=0,6$ – для скелетно-мышечного индекса).

Таблица 3.134

Показатели тощей ткани у больных с гиперурикемией и нормальным содержанием мочевой кислоты

Показатели	Гиперурикемия (среднее $\pm CO$)	Нормальная мочевая кислота (среднее $\pm CO$)	p
Общее содержание тощей ткани, граммы	42095 (± 6962)	41636 (± 7505)	0,86
Тощая ткань туловища, граммы	22265 (± 3766)	21893 (± 3985)	0,44
Тощая ткань нижних конечностей, граммы	12720 (± 2490)	12554 (± 2733)	0,51
Тощая ткань верхних конечностей, граммы	4121 (± 830)	4051 (± 945)	0,65
Скелетно-мышечный индекс, кг/м ²	6,9 \pm 0,9	6,8 \pm 1,0	0,25

В группе больных, перенесших в прошлом переломы различной локализации (а таких было 26%), отмечены достоверно более низкие показатели МПКТ, как в целом, так и в каждом отдельном участке скелета, по сравнению с пациентами без переломов в прошлом. Так, общие значения МПКТ у больных с переломами составили 952 мг/см^3 , а у лиц без переломов – 1071 мг/см^3 ($p=0,0004$), а Т-критерий - $-2,3$ и $-1,2 \text{ SD}$, соответственно ($p=0,001$). В каждом участке скелета показатели МПКТ у пациентов с переломами в анамнезе также были достоверно ниже; данные различия достигали степени наибольшей достоверности для МПКТ верхних конечностей ($p=0,0003$), нижних конечностей ($p=0,0008$) и туловища ($p=0,0001$).

При анализе композиционного состава тела в зависимости от применяемых классов лекарственных препаратов получены следующие данные. Достоверных различий в состоянии минеральной плотности костной ткани, жировой и тощей ткани у больных, находящихся на регулярной терапии диуретиками, и пациентов, не принимающих мочегонные препараты, не зарегистрировано. Однако у больных, получающих диуретики, отмечено более низкое соотношение жира туловища к общему содержанию жира ($0,54$ и $0,57$, соответственно; $p=0,01$) и более высокое соотношение жировой ткани конечностей к жиру туловища ($0,82$ и $0,72$, соответственно; $p=0,007$). Наряду с этим обнаружены достоверные различия в содержании жировой ткани у больных, получающих антикоагулянты, и пациентов, принимающих антитромбоцитарные препараты: жир туловища – 9564 и 13801 , соответственно ($p=0,003$), общее содержание жира (%) – $30,26$ и $35,33\%$ ($p=0,03$), жир туловища (%) – $30,04\%$ и $37,20\%$ ($p=0,005$), отношение жира туловища к общему содержанию жира – $0,50$ и $0,58$ ($p=0,00005$), отношение жира конечностей к жиру туловища – $0,97$ и $0,68$ ($p=0,00001$). Аналогичные различия установлены между больными на антикоагулянтной терапии и пациентами, не принимающими никакие антитромботические препараты (Таблица 3.135).

Таблица 3.135

Показатели жировой ткани у больных, получающих антикоагулянты, и без антитромботической терапии

Показатели	Антикоагулянт- ная терапия (среднее \pm CO)	Без антитромбо- тической терапии (среднее \pm CO)	P
Общее содержание жировой ткани, <i>грамм</i>	19191 (± 503 6)	23507 (± 8502)	0,06
Общее содержание жировой ткани, %	30,26 ($\pm 6,8$)	35,59 ($\pm 8,9$)	0,03
Жировая ткань в туловище, <i>грамм</i>	9564 (± 2799)	13167 (± 5441)	0,01

Жировая ткань в туловище, %	30,04 ($\pm 6,9$)	36,61 ($\pm 9,9$)	0,02
Жировая ткань в верхних конечностях, грамм	1717 (± 962)	2070 (± 946)	0,2
Жировая ткань в верхних конечностях, %	28,41 ($\pm 10,5$)	32,69 ($\pm 10,2$)	0,1
Жировая ткань в нижних конечностях, грамм	7125 (± 2366)	7638 (± 2694)	0,5
Жировая ткань в нижних конечностях, %	32,94 ($\pm 8,1$)	37,01 ($\pm 9,3$)	0,1
Жир туловища/общее содержание жира	0,50 ($\pm 0,07$)	0,55 ($\pm 0,07$)	0,01
Жир нижних конечностей/общее содержание жира	0,37 ($\pm 0,07$)	0,33 ($\pm 0,06$)	0,02
Жир конечностей/жир туловища	0,97 ($\pm 0,2$)	0,79 ($\pm 0,2$)	0,01

Не обнаружено никаких различий в композиционном составе тела между больными, принимающими и не принимающими β -блокаторы ($p=0,2-0,93$), блокаторы кальциевых каналов ($p=0,3-0,98$), статины ($p=0,21-0,97$), ингибиторы АПФ и сартаны ($p=0,13-0,97$).

Наряду с этим проведен анализ композиционного состава тела в зависимости от той профессиональной деятельности, которой в прошлом занимались больные. Пациенты были сгруппированы в 4 основные группы: 1 – рабочие, 2 – служащие, 3 – творческие профессии, 4 – профессиональные военные. Результаты сравнения показателей композиционного состава тела в зависимости от профессиональной деятельности представлены в таблицах 3.136-3.138.

Таблица 3.136

Показатели минеральной плотности костной ткани в зависимости от профессиональной деятельности

Показатели МПКТ	Рабочие (среднее $\pm CO$)	Служащие (среднее $\pm CO$)	Творческие профессии (среднее $\pm CO$)	Военные (среднее $\pm CO$)	p
МПКТ в целом ($мг/см^3$)	1033 (± 131)	992 (± 157)	996 (± 75)	1122 (± 130)	0,15-для различий между 1 и 2 групп., 0,06 - между 1 и 4, 0,01 -2и4, 0,03 -3и4
МПКТ в целом (<i>T-критерий</i>)	-1,47 ($\pm 1,4$)	-1,89 ($\pm 1,7$)	-2,05 ($\pm 0,9$)	-1,0 ($\pm 1,5$)	0,20-между 1 и 2, 0,39-1 и 4, 0,11-2и4, 0,17-3и4
МПКТ в целом (<i>Z-критерий</i>)	0,12 ($\pm 1,3$)	0,06 ($\pm 1,3$)	-0,45 ($\pm 1,2$)	0,72 ($\pm 1,4$)	0,81-между 1 и 2, 0,22-1 и 4, 0,2-2и4, 0,07-3 и 4
МПКТ верхних конечностей ($мг/см^3$)	816 (± 154)	774 (± 163)	795 (± 107)	986 (± 137)	0,16-между 1и 2, 0,002 -1 и 4, 0,0004 -2 и 4, 0,002 -3 и 4

МПКТ нижних конечностей (мг/см ³)	1035 (±184)	978 (±213)	995 (±119)	1198(±192)	0,13-между 1 и 2, 0,02-1 и 4, 0,003- 2 и 4, 0,04-3 и 4
МПКТ костей туловища (мг/см ³)	857 (±101)	828 (±141)	855 (±75)	881 (±106)	0,15-между 1 и 2, 0,5-1 и 4, 0,1-2 и 4, 0,62-3 и 4
МПКТ ребер (мг/см ³)	636 (±65)	618 (±93)	635 (±51)	660 (±69)	0,19-между 1 и 2, 0,25-1 и 4, 0,09-2 и 4, 0,43-3 и 4
МПКТ костей таза (мг/см ³)	960 (±123)	899 (±167)	930 (±86)	990 (±135)	0,04-между 1 и 2, 0,48-1 и 4, 0,07-2 и 4, 0,38-3 и 4
МПКТ позвоночника (мг/см ³)	1047 (±171)	1021 (±261)	1069 (±166)	1100(±178)	0,13-между 1 и 2, 0,39-1 и 4, 0,07-2 и 4, 0,59-3 и 4

Таблица 3.137

Показатели жировой ткани в зависимости от профессиональной деятельности

Показатели	Рабочие (среднее ±CO)	Служащие (среднее ±CO)	Творческие профессии (среднее±CO)	Военные (среднее ±CO)	p
Общее содержание жировой ткани, грамм	26577 (±7636)	21413 (±8629)	26305 (±6889)	19239 (±7059)	0,02-для различий между 1 и 2 групп., 0,02-между 1 и 4, 0,51-2 и 4, 0,04-3 и 4
Общее содержание жировой ткани, %	37,96(±8,1)	33,42 (±9,6)	38,03 (±8,6)	28,40(±9,2)	0,07-между 1 и 2, 0,007-1 и 4, 0,11-2 и 4, 0,04-3 и 4
Жировая ткань в туловище, грамм	15078 (±4788)	11691 (±5591)	15890 (±4555)	11849 (±4914)	0,01-между 1 и 2, 0,11-1 и 4, 0,81-2 и 4, 0,14-3 и 4
Жировая ткань в туловище, %	39,55(±8,2)	33,77(±10,6)	41,13 (±8,4)	31,34(±10,4)	0,02-между 1 и 2, 0,02-1 и 4, 0,51-2 и 4, 0,06-3 и 4
Жировая ткань в верхних конечностях, грамм	2539 (±937)	1743 (±775)	2059 (±783)	1452 (±637)	0,001-между 1 и 2, 0,002-1 и 4, 0,27-2 и 4, 0,1-3 и 4
Жировая ткань в верхних конечностях, %	36,40(±9,9)	30,24(±10,1)	33,11 (±10,7)	23,40 (±9,3)	0,01-между 1 и 2, 0,001-1 и 4, 0,03-2 и 4, 0,07-3 и 4
Жировая ткань в нижних конечностях, грамм	8147 (±2799)	7246 (±2927)	7556 (±1784)	6166 (±2404)	0,25-между 1 и 2, 0,01-1 и 4, 0,24-2 и 4, 0,1-3 и 4,
Жировая ткань в нижних конечностях, %	38,09(±9,5)	35,82(±10,2)	41,13 (±8,4)	31,34(±10,4)	0,47-между 1 и 2, 0,002-1 и 4, 0,007-2 и 4, 0,03-3 и 4
Жир туловища/общее содержание жира	0,57(±0,06)	0,53 (±0,08)	0,60 (±0,04)	0,60 (±0,07)	0,08-между 1 и 2, 0,14-1 и 4, 0,01-2 и 4, 0,9-3 и 4

Жир нижних конечностей/ общее содержание жира	0,67 ($\pm 1,8$)	0,35 ($\pm 0,07$)	0,29 ($\pm 0,03$)	0,28 ($\pm 0,06$)	0,04 -между 1 и 2, 0,27-1 и 4, 0,01 -2 и 4, 0,7-3 и 4
Жир конечностей/жир туловища	0,73 ($\pm 0,2$)	0,85 ($\pm 0,2$)	0,62 ($\pm 0,1$)	0,62 ($\pm 0,2$)	0,09-между 1 и 2, 0,14-1 и 4, 0,01 -2 и 4, 0,86-3 и 4

Таблица 3.138

Показатели тощей ткани в зависимости от профессиональной деятельности

Показатели	Рабочие (среднее \pm CO)	Служащие (среднее \pm CO)	Творческие профессии (среднее \pm CO)	Военные (среднее \pm CO)	р
Общее содержание тощей ткани, <i>граммы</i>	42669 (± 5496)	40918 (± 7286)	43299 (± 10492)	47179 (± 5951)	0,16- для разли- чий между 1и2 г 0,04-1 и 4, 0,009 - 2 и 4, 0,05-3 и 4
Тощая ткань туловища, <i>граммы</i>	22453 (± 3304)	21400 (± 3822)	22722 (± 5456)	24796 (± 3296)	0,22-между 1 и 2 0,05-1 и 4, 0,01 -2 и 4, 0,07-3 и 4
Тощая ткань нижних конеч- ностей, <i>граммы</i>	12895 (± 1859)	12560 (± 2678)	13360 (± 3636)	14286 (± 2063)	0,33-между 1 и 2 0,04 -1 и 4, 0,03 -2 и 4, 0,14-3 и 4
Тощая ткань верхних ко- нечностей, <i>гр.</i>	4313 (± 800)	3883 (± 962)	4166 (± 961)	4670 (± 512)	0,07-между 1 и 2 0,11-1 и 4, 0,003 - 2 и 4, 0,04 -3 и 4
Скелетно- мышечный индекс, <i>кг/м²</i>	7,08 ($\pm 0,7$)	6,9 ($\pm 1,1$)	7,21 ($\pm 1,0$)	7,02 ($\pm 0,6$)	0,22-между 1 и 2 1,0-1 и 4, 0,41-2 и 4, 0,96-3 и 4

Результаты сравнения показателей композиционного состава тела у долгожителей и у больных ИБС 75-85 лет представлены в таблицах 3.139-3.141.

Таблица 3.139

Показатели минеральной плотности костной ткани у долгожителей и у больных 75-85 лет

Показатели МПКТ	Женщины			Мужчины		
	75-85 лет	>90 лет	р	75-85лет	>90лет	р
МПКТ в целом (<i>мг/см³</i>)	1032	957	0,002	1207	1132	0,14
МПКТ в целом (<i>T-критерий</i>)	-1,1	-2,1	0,001	0,1	-0,9	0,11
МПКТ в целом (<i>Z-критерий</i>)	0,2	-0,1	0,12	1,0	0,5	0,39
МПКТ верхних конечностей (<i>мг/см³</i>)	823	741	0,0009	1065	983	0,1
МПКТ нижних конечностей (<i>мг/см³</i>)	1035	928	0,001	1323	1213	0,1

МПКТ костей туловища (мг/см ³)	864	803	0,005	975	898	0,1
МПКТ ребер (мг/см ³)	646	603	0,01	712	683	0,34
МПКТ костей таза (мг/см ³)	999	879	0,00006	1144	1000	0,01
МПКТ позвоночника (мг/см ³)	1001	961	0,29	1181	1117	0,41

Таблица 3.140

Показатели жировой ткани у долгожителей и у больных 75-85 лет

Показатели	Женщины			Мужчины		
	75-85 лет	>90 лет	р	75-85лет	>90 лет	р
Общее содержание жировой ткани, грамм	31405	23623	0,00004	22513	21420	0,71
Общее содержание жировой ткани, %	42,6	36,9	0,001	28,8	29,9	0,71
Жировая ткань в туловище, грамм	17772	12917	0,00004	14138	13509	0,75
Жировая ткань в туловище, %	44,8	37,4	0,0003	33,9	33,5	0,92
Жировая ткань в верхних конечностях, грамм	2916	2130	0,0001	1849	1574	0,34
Жировая ткань в верхних конечностях, %	41,3	35,4	0,002	23,1	23,4	0,92
Жировая ткань в нижних конечностях, грамм	9846	7808	0,001	5774	5793	0,98
Жировая ткань в нижних конечностях, %	42,6	39,2	0,06	24,3	27,3	0,28
Жир туловища/общее содержание жира	0,57	0,54	0,03	0,63	0,62	0,63
Жир нижних конечностей/общее содержание жира	0,31	0,40	0,56	0,25	0,27	0,38
Жир конечностей/жир туловища	0,72	0,83	0,04	0,54	0,57	0,63

Таблица 3.141

Показатели тощей ткани у долгожителей и у больных 75-85 лет

Показатели	Женщины			Мужчины		
	75-85 лет	>90 лет	р	75-85 лет	>90 лет	р
Общее содержание тощей ткани, граммы	39729	38479	0,24	52230	48650	0,13
Тощая ткань туловища, граммы	20982	20336	0,29	26131	25520	0,63
Тощая ткань нижних конечностей, граммы	12108	11630	0,24	16628	14703	0,04

Тощая ткань верхних конечностей, граммы	3853	3664	0,17	5676	4936	0,004
--	------	------	------	------	------	--------------

Как свидетельствуют представленные выше данные, 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. На момент окончания исследования исход был известен у 131 (65,5%) больного, оставшиеся пациенты были потеряны для дальнейшего наблюдения.

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. Достоверных различий по выживаемости в других подгруппах долгожителей с ИБС не обнаружено.

При проведении корреляционного анализа в общей группе долгожителей установлена лишь достоверная прямая взаимосвязь между выживаемостью больных и показателями теста 6-минутной ходьбы ($r=0,31$; $p=0,001$); других значимых корреляций между выживаемостью и всеми изученными клиническими, лабораторными и функциональными параметрами, а также компонентами состава тела не найдено. 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, оцененной с помощью динамометрии ($r=0,18$; $p=0,1$). В подгруппе мужчин никаких достоверных взаимосвязей не выявлено.

3.6 Исследование минеральной плотности костной ткани

3.6.1 Исследование минеральной плотности костной ткани у долгожителей с ИБС

В исследуемой группе больных старше 90 лет нормальные показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника отмечены у 40,9%, остеопороз – у 26,9%, остеопения – у 32,2% больных. (Рисунок 3.18)

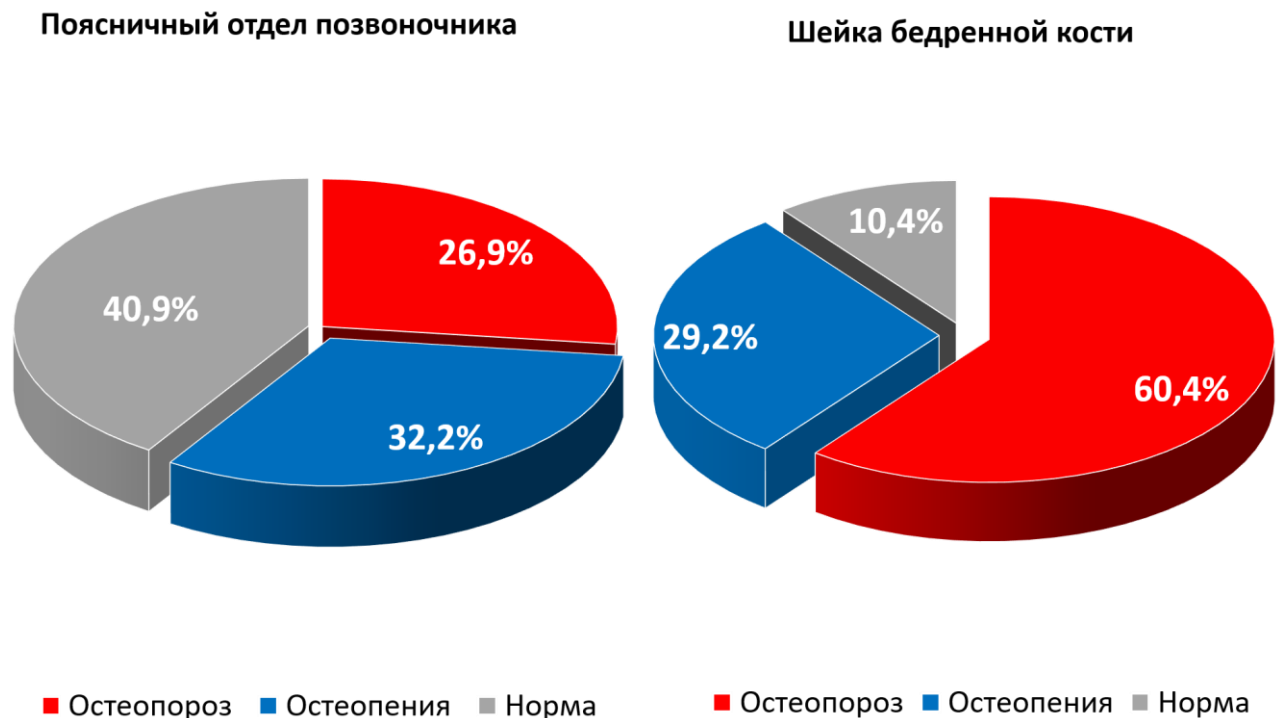


Рисунок 3.18 Доля больных с различной МПКТ в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости

Средние значения МПКТ в поясничном отделе позвоночника достигали $1071,0 \pm 260,2$ мг/см³ с колебаниями от 576 до 2050 мг/см³. Т-критерий в поясничном отделе позвоночника составлял в среднем $-1,07SD$ с колебаниями от $-5,1SD$ до $+6,4SD$. В проксимальном отделе бедренной кости МПКТ равнялась в среднем $759,8 \pm 173,0$ мг/см³ ($292-1278$ мг/см³), а Т-критерий достигал $-1,9SD$ (от $-5,4$ до $+2,8SD$). Нормальные

показатели МПКТ в проксимальном отделе бедра зарегистрированы у 21,3%, остеопороз – у 39,9%, а остеопения – у 38,8% больных. В шейке бедренной кости средняя МПКТ составила $679,5 \pm 154,1$ мг/см³ (101–1225 мг/см³), а T-критерий снижался в среднем до -2,4SD (от -5SD до 1,8SD). Нормальная МПКТ в шейке бедренной кости наблюдалась лишь у 10,4% больных, остеопороз – у 60,4% пациентов, остеопения – у 29,2%. (Рисунок 3.18)

Результаты денситометрических показателей в различных участках скелета представлены в Таблице 3.142.

Таблица 3.142

Показатели минеральной плотности костной ткани в различных участках скелета

Показатели МПКТ	Среднее значение (\pm CO)	Min-Max
L2-L4, T-критерий	-1,07 (\pm 2,0)	-5,1 – 6,4
L2-L4, МПКТ (мг/см ³)	1071,0 (\pm 260,2)	576-2050
Шейка левой бедренной кости, T-критерий	-2,4 (\pm 1,1)	-5,0 – 1,8
Шейка левой бедренной кости, МПКТ (мг/см ³)	679,5 (\pm 154,1)	101-1225
Проксимальный отдел левой бедренной кости, T-критерий	-1,9 (\pm 1,2)	-5,4 – 2,8
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ (мг/см ³)	759,8 (\pm 173,0)	292-1278
Шейка правой бедренной кости, T-критерий	-2,5 (\pm 1,1)	-4,7 – 3,4
Шейка правой бедренной кости, МПКТ (мг/см ³)	666,9 (\pm 170,3)	105-1390
Проксимальный отдел правой бедренной кости, T-критерий	-2,0 (\pm 1,34)	-5,0 – 2,9
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ (мг/см ³)	752,2 (\pm 177,8)	375-1263

Все показатели минеральной плотности костной ткани у женщин были существенно ниже, чем у мужчин. (Рисунок 3.19, Таблица 3.143)

Таблица 3.143

Показатели минеральной плотности костной ткани у женщин и мужчин

Показатели МПКТ	Женщины (среднее \pm CO)	Мужчины (среднее \pm CO)	P
L2-L4, T-критерий	-1,5 (\pm 1,7)	-0,3 (\pm 2,3)	<0,001
L2-L4, МПКТ (мг/см ³)	1003 (\pm 216)	1179 (\pm 272)	<0,001
Шейка левой бедренной кости, T-критерий	-2,5 (\pm 0,9)	-2,1 (\pm 1,2)	0,02

Шейка левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	643 (± 144)	746 (± 150)	<0,001
Проксимальный отдел левой бедренной кости, T-критерий	-2,3 ($\pm 1,1$)	-1,4 ($\pm 1,3$)	<0,001
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	704 (± 143)	853 (± 171)	<0,001
Шейка правой бедренной кости, T-критерий	-2,7 ($\pm 1,0$)	-2,2 ($\pm 1,1$)	0,00008
Шейка правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	632 (± 157)	735 (± 159)	<0,001
Проксимальный отдел правой бедренной кости, T-критерий	-2,3 ($\pm 1,2$)	-1,5 ($\pm 1,3$)	0,0002
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	698 (± 153)	845 (± 176)	<0,001

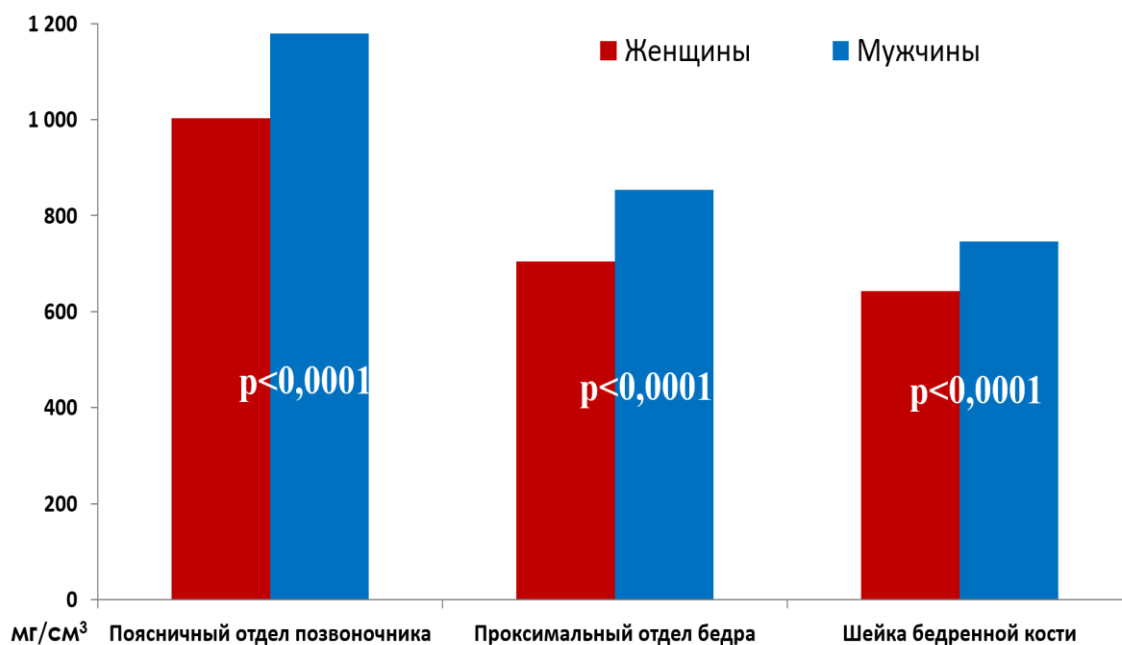


Рисунок 3.19 Гендерные различия в минеральной плотности костной ткани

Нормальные показатели МПКТ в поясничном отделе позвоночника установлены у 60,3% мужчин и у 30,3% женщин. Остеопороз в поясничном отделе позвоночника диагностирован у 19,1% мужчин и 31,1% женщин ($p=0,001$). Остеопения в этом отделе скелета зарегистрирована у 20,6% мужчин и у 38,5% женщин. В шейке бедренной кости нормальные показатели МПКТ отмечены у 19,7% мужчин и лишь у 5,8% женщин. Остеопороз в шейке левой бедренной кости диагностирован у 50% мужчин и у 65% женщин ($p=0,002$). Остеопения в этом отделе скелета обнаружена у 30,3% мужчин и у 29,2% женщин. В проксимальном отделе бедренной кости нормальные показатели МПКТ

зафиксированы у 37,3% мужчин и у 13,3% женщин. Остеопороз в проксимальном отделе левой бедренной кости диагностирован 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.

При корреляционном анализе обнаружена высоко достоверная прямая корреляция между всеми показателями МПКТ и индексом массы тела больных (Таблица 3.144).

Таблица 3.144

Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и индексом массы тела

Показатели МПКТ	r (коэффициент корреляции)	p
L2-L4, T-критерий	0,3	<0,0001
L2-L4, МПКТ (мг/см³)	0,3	<0,0001
Шейка левой бедренной кости, T-критерий	0,25	0,0004
Шейка левой бедренной кости, МПКТ (мг/см³)	0,23	0,001
Проксимальный отдел левой бедренной кости, T-критерий	0,33	<0,0001
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ (мг/см³)	0,3	<0,0001
Шейка правой бедренной кости, T-критерий	0,2	0,02
Шейка правой бедренной кости, МПКТ (мг/см³)	0,2	0,005
Проксимальный отдел правой бедренной кости, T-критерий	0,33	<0,0001
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ (мг/см³)	0,3	<0,0001

Отмечена также достоверная прямая корреляция между уровнем креатинина в сыворотке крови и всеми изученными показателями МПКТ, как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальном отделе бедренной кости (Таблица 3.145).

Таблица 3.145

Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и уровнем креатинина

Показатели МПКТ	r (коэффициент корреляции)	p
L2-L4, T-критерий	0,25	0,001
L2-L4, МПКТ (мг/см³)	0,28	0,0002
Шейка левой бедренной кости, T-критерий	0,15	0,05
Шейка левой бедренной кости, МПКТ (мг/см³)	0,24	0,001
Проксимальный отдел левой бедренной кости, T-критерий	0,24	0,001
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ (мг/см³)	0,3	0,0001
Шейка правой бедренной кости, T-критерий	0,22	0,004

Шейка правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	0,27	0,0005
Проксимальный отдел правой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	0,3	0,00002
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	0,26	0,0007

Значимых взаимосвязей между уровнем глюкозы в сыворотке крови и всеми изученными показателями минеральной плотности костной ткани не зарегистрировано ($r=0,08$; $p=0,25$ – для показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника; $r=0,06$; $p=0,45$ – для шейки левой бедренной кости; $r=0,12$; $p=0,13$ – для проксимального отдела левой бедренной кости; $r=0,13$; $p=0,11$ – для шейки правой бедренной кости; $r=0,12$; $p=0,14$ – для проксимального отдела правой бедренной кости).

При анализе взаимосвязей минеральной плотности костной ткани с концентрацией мочевой кислоты зафиксирована достоверная прямая корреляция между показателями МПКТ (особенно в поясничном отделе позвоночника) и уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови (Таблица 3.146).

Таблица 3.146

Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и уровнем мочевой кислоты

Показатели МПКТ	r (коэффициент корреляции)	p
L2-L4, <i>T-критерий</i>	0,3	0,0007
L2-L4, МПКТ ($мг/см^3$)	0,3	0,0005
Шейка левой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	0,2	0,02
Шейка левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	0,16	0,05
Проксимальный отдел левой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	0,2	0,01
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	0,2	0,01
Шейка правой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	0,25	0,002
Шейка правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	0,25	0,003
Проксимальный отдел правой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	0,2	0,02
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	0,2	0,01

В изученной группе больных 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; $p=0,009$). (Рисунок 3.20)

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 ($p=0,0004$). (Рисунок 3.21)

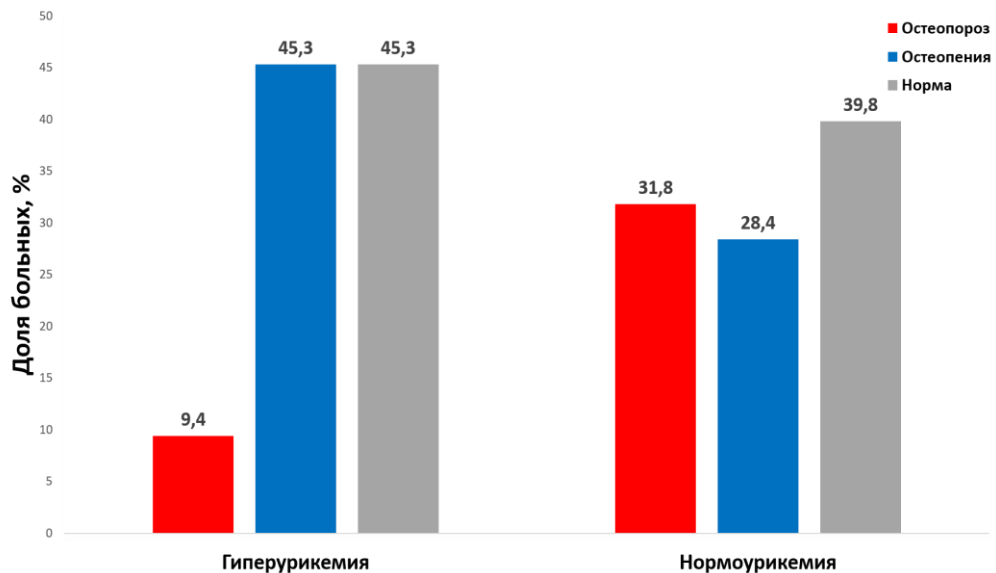


Рисунок 3.20 Доля больных с различной МПКТ в поясничном отделе позвоночника в зависимости от наличия или отсутствия гиперурикемии

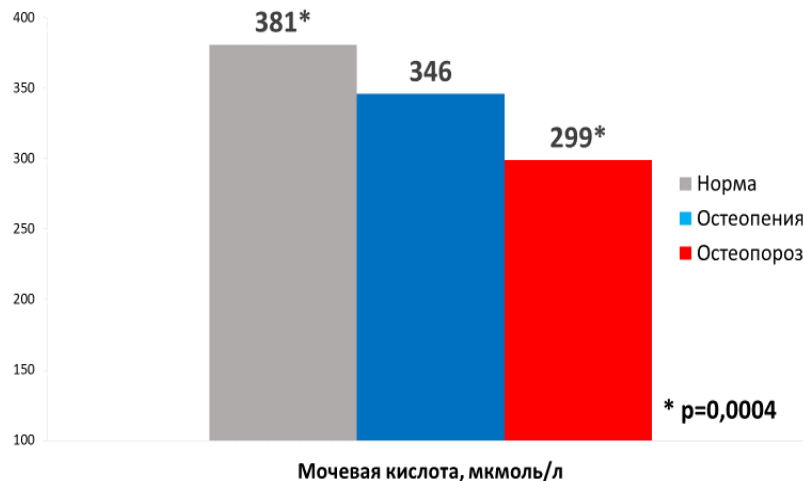


Рисунок 3.21 Уровень мочевой кислоты в подгруппах больных с нормальной МПКТ, остеопорозом и остеопенией в поясничном отделе позвоночника

Проанализирована взаимосвязь параметров минеральной плотности костной ткани с показателями липидного профиля больных. Обнаружена слабая позитивная корреляция между уровнем триглицеридов и T-критерием, как в поясничном отделе позвоночника

($r=0,18$; $p=0,03$), так и в проксимальном отделе ($r=0,18$; $p=0,02$) и в шейке левой бедренной кости ($r=0,16$; $p=0,04$).

Наряду с этим выявлена отрицательная корреляция между показателями МПКТ и уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности, достигавшая максимальной достоверности относительно показателей МПКТ проксимальных отделов бедренных костей. Так, для проксимального отдела и шейки правой бедренной кости показатели корреляции составили $r=-0,22$; $p=0,01$; для проксимального отдела левой бедренной кости – $r=-0,2$; $p=0,04$. Достоверной корреляции между уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности и показателями МПКТ в поясничном отделе позвоночника не обнаружено ($r=-0,1$; $p=0,1$).

Каких-либо достоверных взаимосвязей между всеми показателями МПКТ и значениями общего холестерина не установлено ($r=0,05$; $p=0,49$ – для показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника; $r=-0,02$; $p=0,83$ – для шейки левой бедренной кости; $r=-0,007$; $p=0,92$ – для проксимального отдела левой бедренной кости; $r=0,01$; $p=0,90$ – для шейки правой бедренной кости; $r=0,01$; $p=0,84$ – для проксимального отдела правой бедренной кости). Также не выявлено взаимосвязей между МПКТ и содержанием холестерина липопротеидов низкой плотности ($r=0,03$; $p=0,75$ – для показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника; $r=-0,04$; $p=0,65$ – для шейки левой бедренной кости; $r=0,01$; $p=0,86$ – для проксимального отдела левого бедра; $r=0,03$; $p=0,73$ – для шейки правой бедренной кости; $r=0,05$; $p=0,57$ – для проксимального отдела правого бедра).

При анализе взаимосвязей минеральной плотности костной ткани с уровнем гемоглобина выявлена достоверная прямая корреляция между всеми изученными показателями МПКТ и содержанием гемоглобина (Таблица 3.147). Наиболее достоверная корреляция обнаружена для МПКТ первого поясничного позвонка ($r=0,21$; $p=0,006$) и проксимальных отделов бедренных костей.

Таблица 3.147

Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и уровнем гемоглобина

Показатели МПКТ	r (коэффициент корреляции)	p
L2-L4, T-критерий	0,18	0,01
L2-L4, МПКТ ($мг/см^3$)	0,18	0,01
Шейка левой бедренной кости, T-критерий	0,15	0,04
Шейка левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	0,19	0,009

Проксимальный отдел левой бедренной кости, <i>T</i> -критерий	0,26	0,0003
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	0,27	0,0001
Шейка правой бедренной кости, <i>T</i> -критерий	0,19	0,009
Шейка правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	0,22	0,003
Проксимальный отдел правой бедренной кости, <i>T</i> -критерий	0,23	0,002
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	0,25	0,0007

Кроме того, у больных с анемией, по сравнению с пациентами, имевшими нормальный уровень гемоглобина, наблюдалась тенденция к более низким значениям МПКТ, достигавшая степени статистической достоверности в отношении показателей МПКТ в проксимальном отделе бедренной кости (Таблица 3.148).

Таблица 3.148

Показатели минеральной плотности костной ткани у больных с анемией и без анемии

Показатели МПКТ	Анемия (среднее \pm CO)	Без анемии (среднее \pm CO)	p
L2-L4, <i>T</i> -критерий	-1,4 ($\pm 2,1$)	-0,8 ($\pm 2,1$)	0,25
L2-L4, МПКТ ($мг/см^3$)	1039 (± 262)	1118 (± 277)	0,16
Шейка левой бедренной кости, <i>T</i> -критерий	-2,8 ($\pm 0,9$)	-2,3 ($\pm 1,2$)	0,05
Шейка левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	661 (± 129)	693 (± 181)	0,19
Проксимальный отдел левой бедренной кости, <i>T</i> -критерий	-2,3 ($\pm 1,1$)	-1,8 ($\pm 1,3$)	0,03
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	718 (± 159)	789 (± 170)	0,02
Шейка правой бедренной кости, <i>T</i> -критерий	-2,8 ($\pm 1,1$)	-2,5 ($\pm 1,1$)	0,18
Шейка правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	658 (± 157)	673 (± 187)	0,3
Проксимальный отдел правой бедренной кости, <i>T</i> -критерий	-2,3 ($\pm 1,3$)	-1,98 ($\pm 1,4$)	0,16
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	720 (± 176)	772 (± 182)	0,09

Среди женщин с анемией различия МПКТ в проксимальных отделах бедренных костей были более выраженные (**p=0,03** – для *T*-критерия в шейке левой бедренной кости; **p=0,02** – для *T*-критерия в проксимальном отделе левой бедренной кости; **p=0,01** – для МПКТ проксимального отдела левой бедренной кости; **p=0,07** – для МПКТ

проксимального отдела правой бедренной кости). У мужчин никакой разницы в показателях МПКТ при анемии и нормальном содержании гемоглобина не выявлено.

Каких-либо значимых взаимосвязей между показателями МПКТ и скоростью оседания эритроцитов не обнаружено (Таблица 3.149).

Таблица 3.149

Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и СОЭ

Показатели МПКТ	r (коэффициент корреляции)	p
L2-L4, T-критерий	-0,03	0,66
L2-L4, МПКТ (мг/см ³)	-0,03	0,65
Шейка левой бедренной кости, T-критерий	-0,02	0,77
Шейка левой бедренной кости, МПКТ (мг/см ³)	-0,03	0,66
Проксимальный отдел левой бедренной кости, T-критерий	-0,08	0,30
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ (мг/см ³)	-0,09	0,21
Шейка правой бедренной кости, T-критерий	-0,02	0,82
Шейка правой бедренной кости, МПКТ (мг/см ³)	-0,04	0,61
Проксимальный отдел правой бедренной кости, T-критерий	-0,03	0,66
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ (мг/см ³)	-0,06	0,43

Выявлена обратная корреляция между выраженностью старческой астении (оцененной с помощью опросника «Возраст не помеха») и показателями МПКТ в поясничном отделе позвоночника ($r=-0,21$; $p=0,04$) и в проксимальном отделе правой бедренной кости ($r=-0,26$; $p=0,01$). Аналогичная корреляция с показателями МПКТ в проксимальном отделе левой бедренной кости не достигала степени достоверности ($r=-0,19$, $p=0,07$). Найдена прямая корреляция между показателями МПКТ и значениями шкалы базовой активности в повседневной жизни (индекса Бартела) (Таблица 3.150).

Таблица 3.150

Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и значениями индекса Бартела

Показатели МПКТ	r (коэффициент корреляции)	p
L2-L4, T-критерий	0,2	0,02
L2-L4, МПКТ (мг/см ³)	0,22	0,01
Шейка левой бедренной кости, T-критерий	0,32	0,0003
Шейка левой бедренной кости, МПКТ (мг/см ³)	0,33	0,0003

Проксимальный отдел левой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	0,28	0,002
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ (<i>мг/см³</i>)	0,31	0,0004
Шейка правой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	0,35	0,0001
Шейка правой бедренной кости, МПКТ (<i>мг/см³</i>)	0,44	0,000001
Проксимальный отдел правой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	0,34	0,0002
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ (<i>мг/см³</i>)	0,4	0,00001

Обнаружена также положительная корреляция между показателями МПКТ и значениями шкалы инструментальной активности в повседневной жизни (IADL), особенно – в проксимальных отделах бедренных костей (Таблица 3.151).

Таблица 3.151
Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и значениями шкалы Лоутона (IADL)

Показатели МПКТ	r (коэффициент корреляции)	p
L2-L4, <i>T-критерий</i>	0,12	0,20
L2-L4, МПКТ (<i>мг/см³</i>)	0,11	0,23
Шейка левой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	0,25	0,006
Шейка левой бедренной кости, МПКТ (<i>мг/см³</i>)	0,21	0,02
Проксимальный отдел левой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	0,31	0,0008
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ (<i>мг/см³</i>)	0,30	0,001
Шейка правой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	0,28	0,002
Шейка правой бедренной кости, МПКТ (<i>мг/см³</i>)	0,32	0,0005
Проксимальный отдел правой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	0,36	0,0001
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ (<i>мг/см³</i>)	0,36	0,00008

Состояние МПКТ проанализировано в различных подгруппах пациентов. Больные, перенесшие в прошлом инфаркт миокарда и пациенты без этой патологии статистически значимо не различались по всем показателям МПКТ как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальных отделах бедренных костей. (Таблица 3.152)

Таблица 3.152
Показатели минеральной плотности костной ткани у больных, перенесших инфаркт миокарда, и без него

Показатели МПКТ	Инфаркт миокарда	Без инфаркта	p
-----------------	------------------	--------------	----------

	(среднее \pm CO)	(среднее \pm CO)	
L2-L4, T-критерий	-0,9 (\pm1,9)	-1,2 (\pm2,0)	0,1
L2-L4, МПКТ ($мг/см^3$)	1099 (\pm244)	1049 (\pm253)	0,1
Шейка левой бедренной кости, T-критерий	-2,3 (\pm1,1)	-2,3 (\pm1,1)	0,8
Шейка левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	698 (\pm154)	678 (\pm151)	0,5
Проксимальный отдел левой бедренной кости, T-критерий	-1,9 (\pm1,3)	-1,9 (\pm1,2)	0,7
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	772 (\pm181)	757 (\pm167)	0,6
Шейка правой бедренной кости, T-критерий	-2,5 (\pm1,0)	-2,5 (\pm1,1)	0,9
Шейка правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	663 (\pm166)	674 (\pm159)	0,9
Проксимальный отдел правой бедренной кости, T-критерий	-2,0 (\pm1,4)	-2,0 (\pm1,2)	0,9
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	752(\pm168)	751(\pm191)	0,9

У больных с клинически значимой ХСН и пациентов без данного осложнения статистически значимых различий по всем показателям минеральной плотности костной ткани (как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальных отделах бедренных костей) не установлено. (Таблица 3.153) При наличии ХСН наблюдалась тенденция к более низким абсолютным показателям МПКТ в проксимальном отделе левой (711 и 765 $мг/см^3$) и правой (701 и 756 $мг/см^3$) бедренных костей по сравнению с лицами, не страдавшими ХСН, однако эти различия не достигали степени статистической достоверности ($p=0,1$).

Таблица 3.153

Показатели минеральной плотности костной ткани у больных ХСН и без ХСН

Показатели МПКТ	ХСН (среднее \pm CO)	Без ХСН (среднее \pm CO)	p
L2-L4, T-критерий	-1,2 (\pm1,7)	-1,1 (\pm2,0)	0,8
L2-L4, МПКТ ($мг/см^3$)	1029 (\pm201)	1069 (\pm260)	0,8
Шейка левой бедренной кости, T-критерий	-2,0 (\pm1,4)	-2,0 (\pm1,0)	0,7
Шейка левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	660 (\pm152)	680 (\pm154)	0,4
Проксимальный отдел левой бедренной кости, T-критерий	-2,0 (\pm1,4)	-2,0 (\pm1,2)	0,4

Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	711 (± 152)	765 (± 171)	0,1
Шейка правой бедренной кости, T-критерий	-2,5 ($\pm 1,1$)	-2,5 ($\pm 1,1$)	0,6
Шейка правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	636 (± 117)	672 (± 170)	0,1
Проксимальный отдел правой бедренной кости, T-критерий	-2,1 ($\pm 1,4$)	-2,0 ($\pm 1,3$)	0,3
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	701 (± 151)	756 (± 177)	0,1

При фибрилляции предсердий и без данного нарушения ритма также не найдено различий по всем показателям минеральной плотности костной ткани как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальных отделах бедренных костей (Таблица 3.154).

Таблица 3.154

Показатели минеральной плотности костной ткани у больных с фибрилляцией предсердий и без фибрилляции

Показатели МПКТ	Фибрилляция предсердий (среднее $\pm CO$)	Без фибрилляции (среднее $\pm CO$)	p
L2-L4, T-критерий	-1,2 ($\pm 1,8$)	-1,1 ($\pm 2,1$)	0,8
L2-L4, МПКТ ($мг/см^3$)	1051 (± 219)	1070 (± 269)	0,9
Шейка левой бедренной кости, T-критерий	-2,4 ($\pm 1,2$)	-2,3 ($\pm 1,0$)	0,4
Шейка левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	678 (± 158)	687 (± 148)	0,5
Проксимальный отдел левой бедренной кости, T-критерий	-2,0 ($\pm 1,3$)	-1,9 ($\pm 1,2$)	0,4
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	746 (± 168)	770 (± 172)	0,3
Шейка правой бедренной кости, T-критерий	-2,5 ($\pm 1,0$)	-2,4 ($\pm 1,2$)	0,5
Шейка правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	667 (± 128)	673 (± 178)	0,7
Проксимальный отдел правой бедренной кости, T-критерий	-2,0 ($\pm 1,4$)	-1,9 ($\pm 1,3$)	0,4
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	738 (± 172)	760 (± 176)	0,4

В группе мужчин старше 95 лет наблюдались более высокие показатели МПКТ, чем у лиц того же пола, но в возрасте 90-95 лет, причем эти различия были высоко достоверными ($p=0,007$) в отношении МПКТ поясничного отдела позвоночника (Таблица

3.155). Напротив, у женщин старше 95 лет все показатели МПКТ были ниже или равны аналогичным величинам у женщин 90-95 лет.

Таблица 3.155

Показатели минеральной плотности костной ткани у больных старше и моложе 95 лет

Показатели МПКТ	Женщины			Мужчины		
	<95 лет	>95 лет	p	<95 лет	>95 лет	p
L2-L4, T-критерий	-1,5	-1,9	0,3	-0,6	+1,2	0,008
L2-L4, МПКТ (мг/см³)	1013	960	0,3	1141	1362	0,007
Шейка левой бедренной кости, T-критерий	-2,53	-2,59	0,81	-2,2	-1,9	0,39
Шейка левой бедренной кости, МПКТ (мг/см³)	643	645	0,96	730	811	0,07
Проксимальный отдел левой бедренной кости, T-критерий	-2,2	-2,5	0,17	-1,5	-1,3	0,78
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ (мг/см³)	710	674	0,3	851	892	0,44
Шейка правой бедренной кости, T-критерий	-2,6	-3,2	0,01	-2,2	-2,0	0,59
Шейка правой бедренной кости, МПКТ (мг/см³)	643	561	0,04	736	745	0,86
Проксимальный отдел правой бедренной кости, T-критерий	-2,2	-2,9	0,01	-1,6	-1,2	0,44
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ (мг/см³)	712	634	0,04	836	903	0,22

Проводился корреляционный анализ между показателями МПКТ в поясничном отделе позвоночника и проксимальных отделах бедренных костей и числом сопутствующих заболеваний у долгожителей с ишемической болезнью сердца. Значимых взаимосвязей между МПКТ и числом сопутствующих заболеваний не выявлено: $r=-0,04$; $p=0,7$ – для поясничного отдела позвоночника; $r=-0,09$; $p=0,3$ – для шейки левой бедренной кости; $r=-0,02$; $p=0,8$ – для проксимального отдела левой бедренной кости; $r=-0,1$; $p=0,2$ – для шейки правой бедренной кости; $r=-0,03$; $p=0,7$ – для проксимального отдела правой бедренной кости.

Результаты регрессионного анализа значимых взаимосвязей показателей МПКТ с другими параметрами представлены в Таблицах 3.156-3.160. Наиболее значимыми факторами, ассоциированными с абсолютными показателями МПКТ поясничного отдела позвоночника среди наших больных, были пол ($\beta=0,28$; $p=0,01$) и индекс Бартела ($\beta=0,22$;

$p=0,07$). Значимыми факторами для Т-критерия в поясничном отделе позвоночника оказались пол ($\beta=0,21$; $p=0,07$) и индекс Бартела ($\beta=0,23$; $p=0,06$).

Таблица 3.156

Регрессионный анализ взаимосвязей между МПКТ поясничного отдела позвоночника и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Пол	0,31	0,006
ИМТ	0,2	0,02
Мочевая кислота	0,24	0,1
Индекс Бартела	0,24	0,1

Таблица 3.157

Регрессионный анализ взаимосвязей между МПКТ шейки левой бедренной кости и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Пол	0,16	0,1
Индекс Бартела	0,46	0,002
Гемоглобин	0,32	0,04
СОЭ	0,28	0,05
ХСН	-0,12	0,2

Наиболее значимым фактором для МПКТ шейки левой бедренной кости был индекс Бартела ($\beta=0,41$; $p=0,0004$).

Таблица 3.158

Регрессионный анализ взаимосвязей между МПКТ левой бедренной кости и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Пол	0,27	0,01
Индекс Бартела	0,43	0,00005
Гемоглобин	0,20	0,04
ХСН	-0,16	0,09
ИМТ	0,15	0,1

Наиболее значимым фактором для МПКТ левой бедренной кости также был индекс Бартела ($\beta=0,52$; $p=0,000004$), как и для МПКТ шейки правой бедренной кости ($\beta=0,55$; $p=0,000002$).

Таблица 3.159

Регрессионный анализ взаимосвязей между МПКТ шейки правой бедренной кости и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Индекс Бартела	0,59	0,00002
Гемоглобин	0,44	0,0007
СОЭ	0,18	0,1
Мочевая кислота	0,21	0,02

Таблица 3.160

Регрессионный анализ взаимосвязей между МПКТ правой бедренной кости и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Индекс Бартела	0,54	<0,0000001
Гемоглобин	0,35	0,004
СОЭ	0,12	0,3
Креатинин	0,2	0,03
ХСН	0,1	0,2

Наиболее значимым фактором, ассоциированным с МПКТ правой бедренной кости, стал индекс Бартела ($\beta=0,56$; $p<0,0000001$).

3.6.2 Исследование минеральной плотности и метаболизма костной ткани у больных старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью

У больных хронической сердечной недостаточностью (по сравнению с контрольной группой) минеральная плотность костной ткани была снижена (как в абсолютных значениях, так и по T-критерию). Наибольшие различия установлены в проксимальном отделе бедра: МПКТ у больных ХСН составляла $719,8 \pm 188,2$ мг/см³, в контрольной группе – $797,7 \pm 161,7$ мг/см³ ($p=0,02$). МПКТ в шейке бедренной кости у больных ХСН достигала в среднем $649,4 \pm 137,1$ мг/см³, а в группе контроля – $696,2 \pm 121,8$ мг/см³ ($p=0,03$). Существенных различий в минеральной плотности костной ткани поясничных позвонков в основной и контрольной группах не обнаружено: средние показатели МПКТ в этом отделе скелета у больных ХСН составили 1013 мг/см³, а в группе контроля – 1037 мг/см³ ($p=0,4$).

При сравнении Z-критерия (отклонения МПКТ пациента от средних значений МПКТ людей того же возраста) у больных ХСН и в контрольной группе выявлены высоко достоверные различия, как в отношении МПКТ поясничного отдела позвоночника ($p=0,02$), так и для проксимальных отделов левой ($p=0,00002$) и правой ($p=0,00003$) бедренных костей. (Рисунок 3.22)

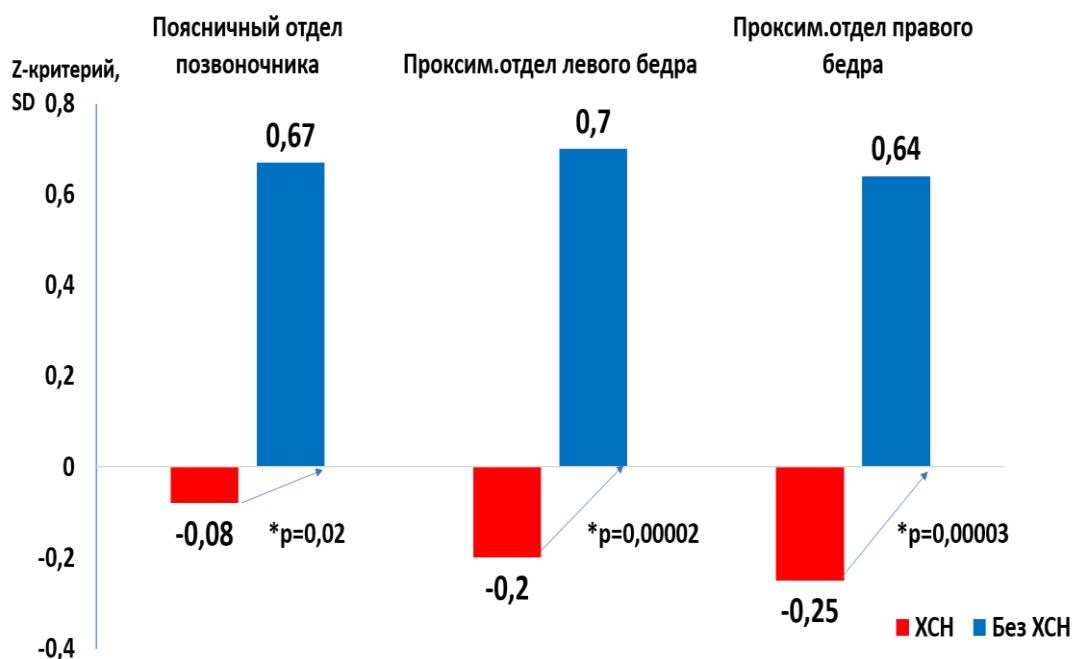


Рисунок 3.22 Минеральная плотность костной ткани (Z-критерий) у больных с XCH и без XCH

Различия МПКТ между больными XCH и группой контроля были наиболее выражены у женщин. Результаты сравнения денситометрических показателей у женщин с XCH и в контрольной группе представлены в Таблице 3.161 и на Рисунке 3.23.

Таблица 3.161

Показатели МПКТ у женщин с XCH и без XCH

Показатели МПКТ	XCH	Без XCH	p
	Среднее (\pm CO)	Среднее (\pm CO)	
L2-L4, T-критерий	-1,6 (\pm 1,7)	-1,0 (\pm 1,7)	0,2
L2-L4, МПКТ ($мг/см^3$)	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 левой бедренной кости, T-критерий	-2,5 (\pm 1,1)	-2,0 (\pm 0,9)	0,1
Шейка левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	628 (\pm 141)	683 (\pm 123)	0,03
Проксимальный отдел левой бедренной кости, T-критерий	-2,2 (\pm 1,1)	-1,5 (\pm 1,2)	0,001
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	680 (\pm 149)	776 (\pm 153)	0,005
Проксимальный отдел левой бедренной кости, Z-критерий	-0,26 (\pm 0,7)	0,76 (\pm 1,1)	0,00006
Шейка правой бедренной кости, T-критерий	-2,5 (\pm 0,9)	-2,0 (\pm 0,8)	0,04
Шейка правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	629 (\pm 130)	678 (\pm 115)	0,009
Проксимальный отдел правой бедренной кости, T-критерий	-2,2 (\pm 1,3)	-1,5 (\pm 1,1)	0,002
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	688 (\pm 153)	768 (\pm 149)	0,007
Проксимальный отдел правой бедренной кости, Z-критерий	-0,3 (\pm 0,7)	0,7 (\pm 1,0)	0,0001

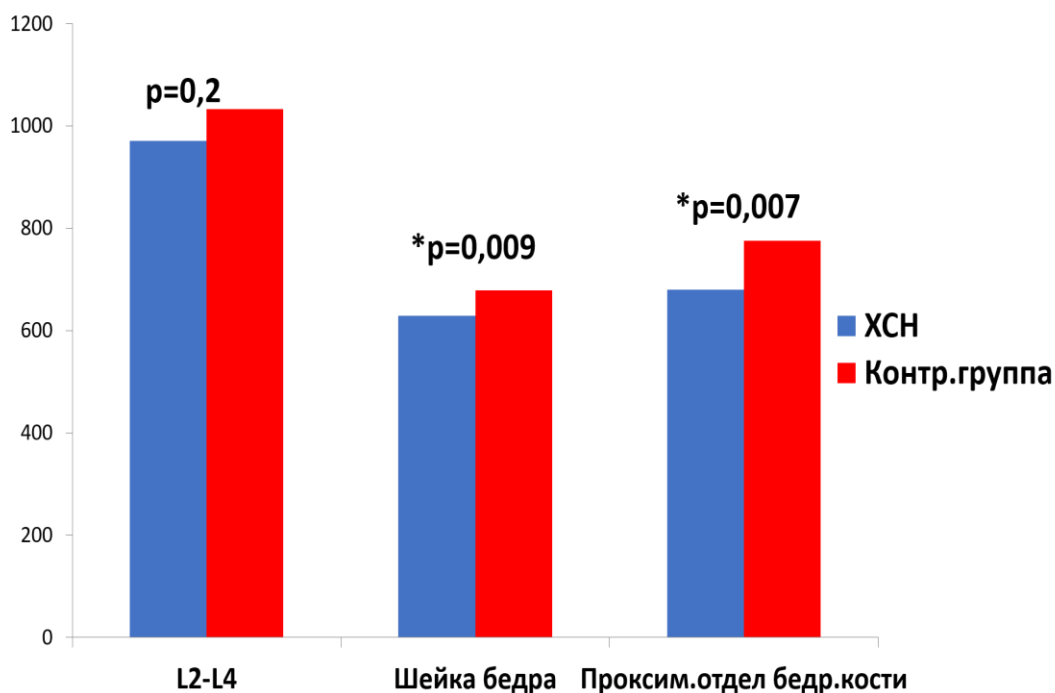


Рисунок 3.23 Минеральная плотность костной ткани у женщин с ХСН и без ХСН

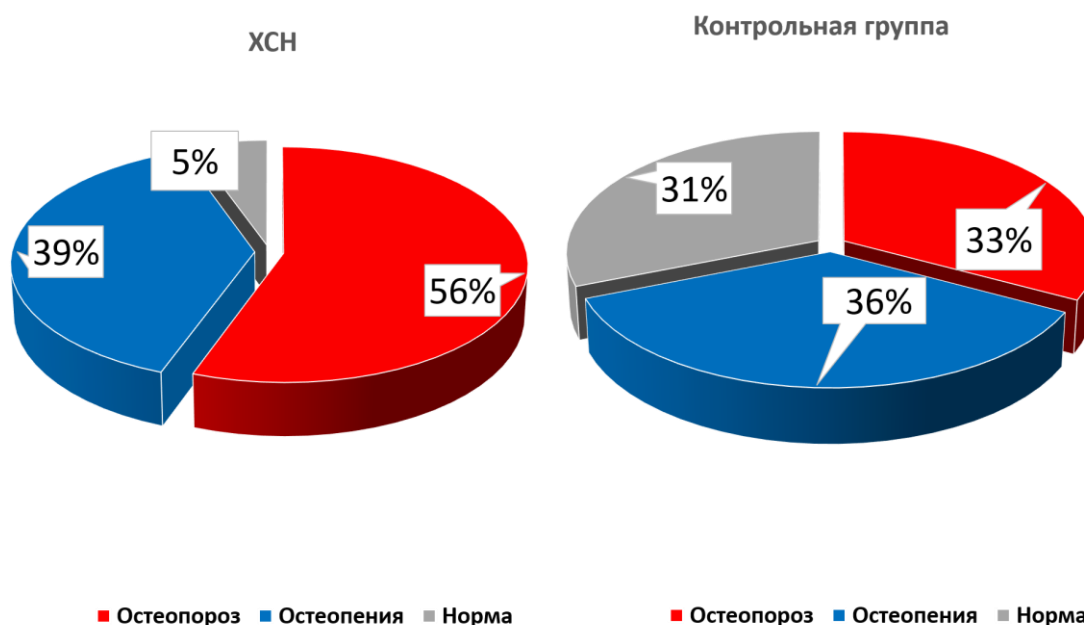


Рисунок 3.24 Доля больных с различной МПКТ в проксимальном отделе бедра

Как показано выше, на Рисунке 3.24, 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 ($p=0,11$).

Концентрация остеокальцина и β -Cross Laps (продуктов деградации коллагена) в крови у больных ХСН и в контрольной группе представлена на Рисунке 3.25.

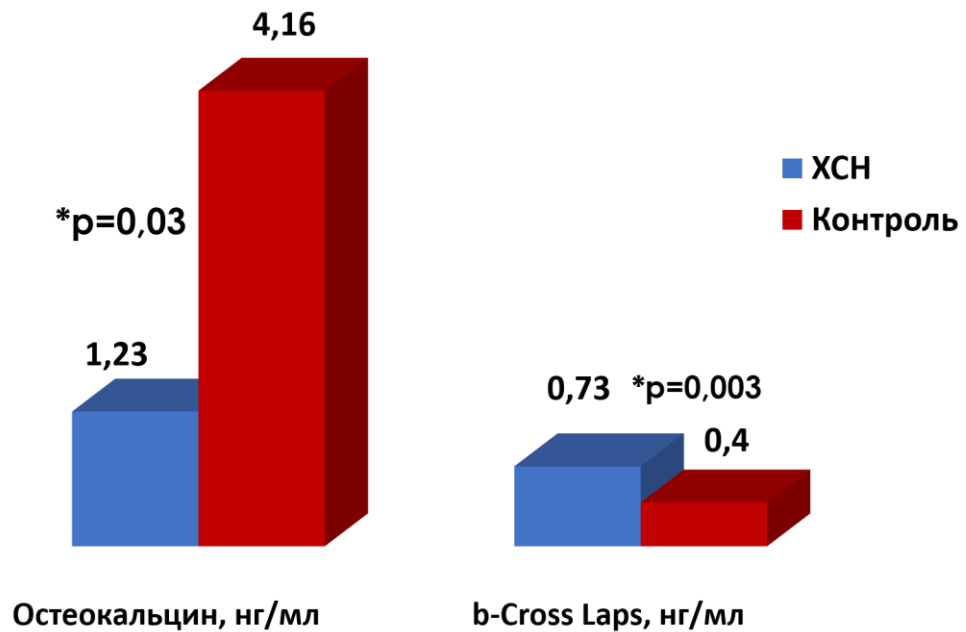


Рисунок 3.25 Концентрация остеокальцина и β-Cross Laps у больных ХСН и в контрольной группе

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

При анализе других факторов, способных повлиять на состояние костной ткани у больных ХСН, получены следующие данные. Выявлена отрицательная корреляция между уровнем фактора некроза опухоли-альфа и минеральной плотностью костной ткани, особенно в проксимальном отделе бедренной кости ($r=-0,9$; $p=0,03$). Следует отметить, что концентрация фактора некроза опухоли-альфа в сыворотке крови была достоверна выше у больных ХСН, по сравнению с группой контроля (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 сыворотке крови

($p=0,006$ – для проксимального отдела бедренной кости).(Рисунок 3.26) Низкие уровни лептина (менее 3,6 нг/мл у женщин и $<2,0$ нг/мл у мужчин) наблюдались только при ХСН.

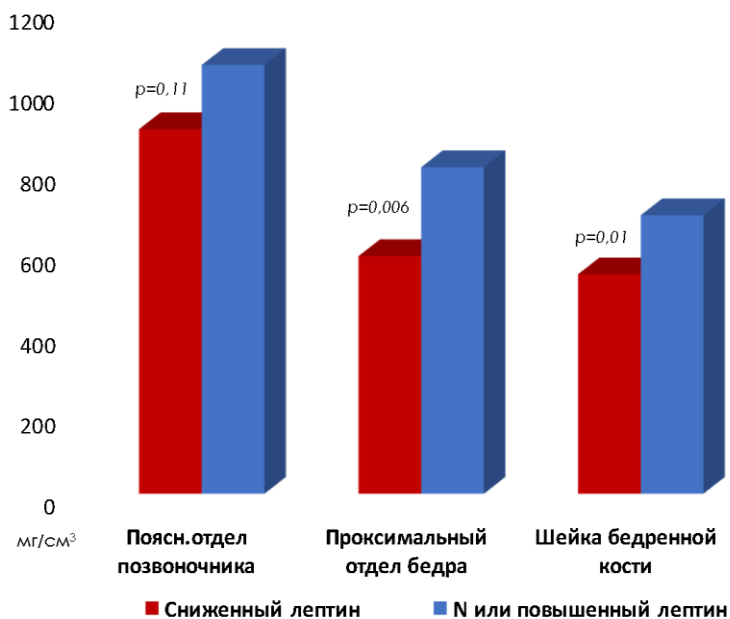


Рисунок 3.26 Зависимость МПКТ от концентрации лептина

Результаты регрессионного анализа представлены в Таблицах 3.162-3.166. Приведенные в Таблице 3.162 данные свидетельствуют о том, что наиболее значимыми факторами, ассоциированными с МПКТ в проксимальном отделе левой бедренной кости, в нашей группе больных были женский пол ($\beta=0,52$; $p=0,0009$), наличие ХСН ($\beta=-0,47$; $p=0,001$) и уровень лептина. Итоговым наиболее значимым фактором оказался лептин ($\beta=0,72$; $p=0,01$).

Таблица 3.162

Регрессионный анализ взаимосвязей между МПКТ левой бедренной кости и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Пол	0,52	0,0009
ХСН	-0,47	0,001
Лептин	0,7	0,01

Таблица 3.163

Регрессионный анализ взаимосвязей между МПКТ шейки левой бедренной кости и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Пол	0,39	0,26
ХСН	-0,32	0,32
Лептин	0,49	0,17

Таблица 3.164

Регрессионный анализ взаимосвязей между МПКТ правой бедренной кости и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Пол	0,59	0,049
ХСН	-0,38	0,1
Лептин	0,67	0,02

Таблица 3.165

Регрессионный анализ взаимосвязей между МПКТ шейки правой бедренной кости и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Возраст	-0,55	0,02
Лептин	0,77	0,004

Таблица 3.166

Регрессионный анализ взаимосвязей между МПКТ поясничного отдела позвоночника и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Лептин	0,68	0,01
Креатинин	0,47	0,07
Глюкоза	0,34	0,16

Среди традиционных факторов риска остеопороза у больных ХСН часто (в 40,5% случаев) констатировали переломы (прежде всего, дистального отдела предплечья), нередко (в 19% наблюдений) – повторные. Кроме того, более чем у половины пациентов (у 51,4%) отмечены склонность к падениям и очень низкая физическая активность (вплоть до длительной иммобилизации у 27% больных). Среднее значение теста «Встань и иди» составило $16,5 \pm 7,1$ секунд, что соответствовало высокому риску падений; 70% больных ХСН вообще не могли встать со стула без опоры на руки. Среди пациентов группы контроля найдены такие же факторы риска остеопороза, за исключением длительной иммобилизации, выявленной в 15% случаев, по сравнению с 27% в группе ХСН ($p=0,03$).

При анализе риска переломов по FRAX 10-летняя вероятность перелома проксимального отдела бедра у больных ХСН достигала в среднем 6,3% (высокий риск при значениях $\geq 3\%$), тогда как вероятность всех основных переломов (позвоночника, дистального отдела предплечья, проксимального отдела бедра или плеча), обусловленных остеопорозом, – 13,33%.

3.6.3 Исследование минеральной плотности костной ткани у больных ИБС в возрасте старше 85 лет

В исследуемой группе больных нормальные показатели минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника отмечены у 42,4%, остеопороз – у 30%, остеопения – у 27,6% больных. (Рисунок 3.27) Средние значения МПКТ в поясничном

отделе позвоночника достигали $1026,8 \pm 226,5$ мг/см³ (от 636 до 1897 мг/см³). Т-критерий в поясничном отделе позвоночника составлял в среднем $-1,2SD$ (от $-4,7$ до $+5,9SD$).

В проксимальном отделе бедренной кости средняя МПКТ составила $751,1 \pm 169,1$ мг/см³, а Т-критерий достигал $-1,8 SD$ (варьируя от -6 до $+1,8 SD$). Нормальные показатели МПКТ в проксимальном отделе бедра отмечены у 19,5% больных, остеопороз – у 35,9%, а остеопения – у 44,5%. (Рисунок 3.27)

В шейке бедренной кости средние значения МПКТ составили $669 \pm 136,1$ мг/см³ (от 91 до 1086 мг/см³), а Т-критерий равнялся $-2,3 SD$ (от $-7,3$ до $+2,3SD$). Нормальные показатели МПКТ в шейке бедренной кости найдены лишь у 12% больных, остеопороз наблюдался у 50,9% пациентов, остеопения – у 37,1%.

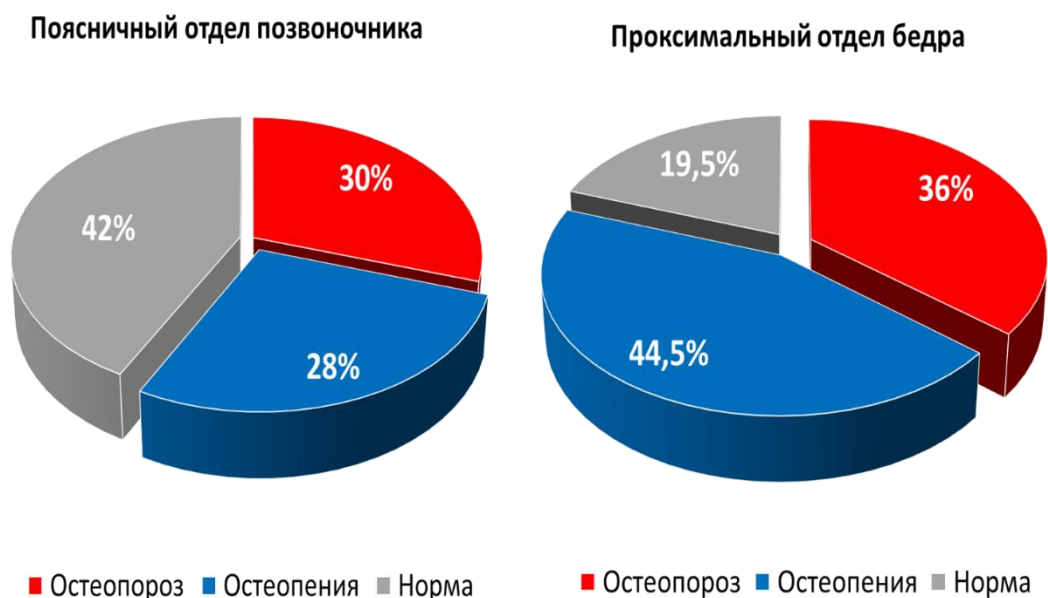


Рисунок 3.27 Доля больных с различной МПКТ в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости

Результаты денситометрических показателей в различных участках скелета представлены в Таблице 3.167.

Таблица 3.167

Показатели минеральной плотности костной ткани в различных участках скелета		
Показатели МПКТ	Среднее значение ($\pm CO$)	Min-Max
L2-L4, Т-критерий	$-1,2 (\pm 1,8)$	$-4,7 - 5,9$
L2-L4, МПКТ (мг/см ³)	$1026,8 (\pm 226,5)$	636-1897
Шейка левой бедренной кости, Т-критерий	$-2,3 (\pm 1,1)$	$-7,3 - 2,3$
Шейка левой бедренной кости, МПКТ (мг/см ³)	669,0 ($\pm 136,1$)	91-1086
Проксимальный отдел левой бедренной кости, Т-критерий	$-1,8 (\pm 1,2)$	$-6,0 - 1,8$

Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	751,1 ($\pm 169,1$)	200-1201
Шейка правой бедренной кости, T-критерий	-2,3 ($\pm 1,1$)	-4,5 – 3,4
Шейка правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	665,9 ($\pm 136,1$)	401-1390
Проксимальный отдел правой бедренной кости, T-критерий	-1,8 ($\pm 1,3$)	-4,8 – 2,9
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	754,8 ($\pm 168,2$)	404-1224

Все показатели минеральной плотности костной ткани у женщин были существенно ниже, чем у мужчин (Рисунок 3.28, Таблица 3.168).

Таблица 3.168

Показатели минеральной плотности костной ткани у женщин и мужчин

Показатели МПКТ	Женщины (среднее $\pm CO$)	Мужчины (среднее $\pm CO$)	p
L2-L4, T-критерий	-1,6 ($\pm 1,6$)	-0,5 ($\pm 2,1$)	0,0001
L2-L4, МПКТ ($мг/см^3$)	969 (± 192)	1132 (± 248)	0,000005
Шейка левой бедренной кости, T-критерий	-2,4 ($\pm 0,9$)	-2,0 ($\pm 1,3$)	0,04
Шейка левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	639 (± 117)	722 (± 152)	0,0001
Проксимальный отдел левой бедренной кости, T-критерий	-2,1 ($\pm 1,1$)	-1,4 ($\pm 1,3$)	0,0003
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	701 (± 138)	841 (± 183)	<0,00001
Шейка правой бедренной кости, T-критерий	-2,5 ($\pm 1,0$)	-2,0 ($\pm 1,2$)	0,005
Шейка правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	631 (± 124)	728 (± 135)	0,000006
Проксимальный отдел правой бедренной кости, T-критерий	-2,1 ($\pm 1,2$)	-1,3 ($\pm 1,3$)	0,0003
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	704 (± 147)	846 (± 167)	<0,00001

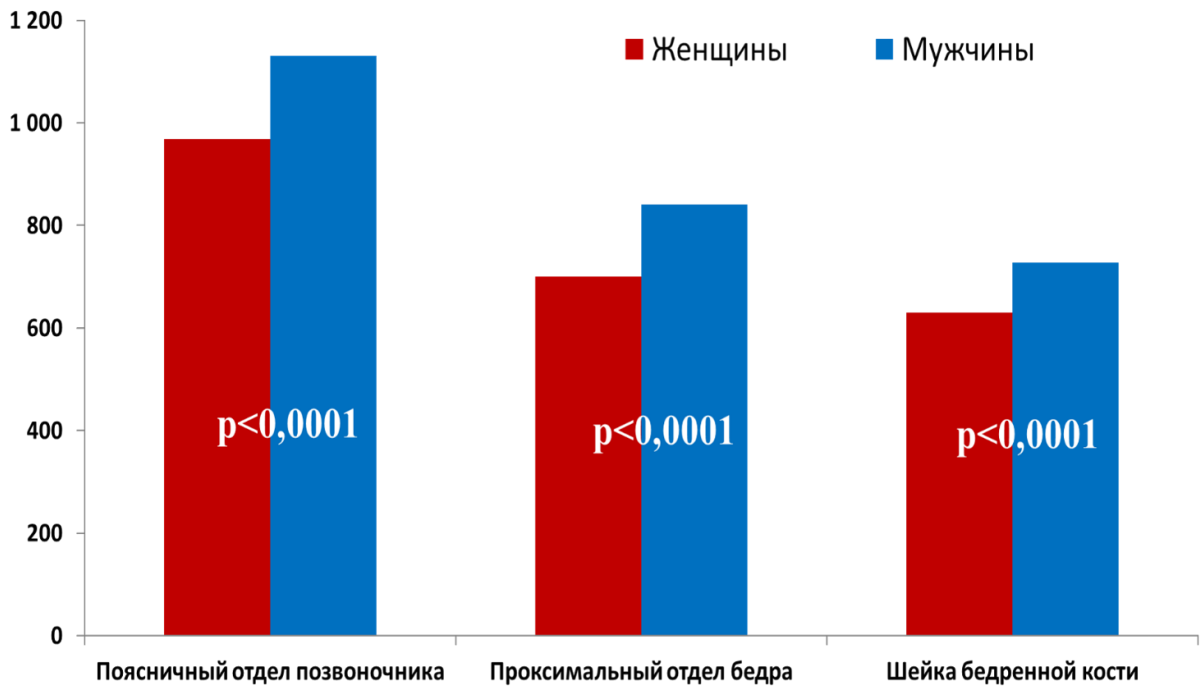


Рисунок 3.28 Гендерные различия в минеральной плотности костной ткани

Нормальные показатели МПКТ в поясничном отделе позвоночника зарегистрированы у 59,0% мужчин и у 33,0% женщин. Остеопороз в поясничном отделе позвоночника диагностирован у 21,3% мужчин и у 34,9% женщин ($p=0,005$). Остеопения в этом отделе скелета найдена у 19,7% мужчин и у 32,1% женщин. В проксимальном отделе бедренной кости нормальные показатели МПКТ обнаружены у 33,3% мужчин и у 11,9% женщин. Остеопороз в проксимальном отделе бедренной кости диагностирован у 25,0% мужчин и у 42,2% женщин ($p=0,0006$). Остеопения в этом отделе скелета зарегистрирована у 41,7% мужчин и у 45,9% женщин. В шейке бедренной кости нормальные показатели МПКТ установлены у 20,0% мужчин и лишь у 7,5% женщин. Остеопороз в шейке бедренной кости диагностирован у 41,7% мужчин и 56,1% женщин ($p=0,01$). Остеопения в этом отделе скелета отмечена у 38,3% мужчин и у 36,4% женщин.

При корреляционном анализе обнаружена достоверная позитивная корреляция между индексом массы тела больных и всеми показателями МПКТ, за исключением МПКТ в шейке правой бедренной кости ($r=0,14$; $p=0,08$). (Таблица 3.169)

Таблица 3.169

Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и индексом массы тела

Показатели МПКТ	r (коэффициент корреляции)	p
L2-L4, T-критерий	0,32	0,00002
L2-L4, МПКТ	0,3	0,00006

Шейка левой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	0,24	0,001
Шейка левой бедренной кости, <i>МПКТ</i>	0,20	0,01
Проксимальный отдел левой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	0,32	0,00003
Проксимальный отдел левой бедренной кости, <i>МПКТ</i>	0,27	0,0004
Шейка правой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	0,20	0,01
Шейка правой бедренной кости, <i>МПКТ</i>	0,14	0,08
Проксимальный отдел правой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	0,28	0,002
Проксимальный отдел правой бедренной кости, <i>МПКТ</i>	0,23	0,0003

Достоверных корреляционных взаимосвязей между показателями МПКТ и возрастом больных не выявлено (Таблица 3.170).

Таблица 3.170

Корреляционные взаимосвязи между показателями МПКТ и возрастом больных

Показатели МПКТ	r (коэффициент корреляции)	p
L2-L4, <i>T-критерий</i>	-0,01	0,85
L2-L4, <i>МПКТ</i>	0,008	0,91
Шейка левой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	-0,05	0,48
Шейка левой бедренной кости, <i>МПКТ</i>	0,006	0,93
Проксимальный отдел левой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	-0,02	0,80
Проксимальный отдел левой бедренной кости, <i>МПКТ</i>	0,02	0,75
Шейка правой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	-0,07	0,36
Шейка правой бедренной кости, <i>МПКТ</i>	-0,01	0,87
Проксимальный отдел правой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	-0,04	0,57
Проксимальный отдел правой бедренной кости, <i>МПКТ</i>	-0,004	0,96

При сравнении показателей МПКТ между больными ИБС моложе и старше 90 лет достоверной разницы не отмечено (Таблица 3.171).

Таблица 3.171

Показатели минеральной плотности костной ткани у больных старше 90 лет и моложе

Показатели МПКТ	Больные <90лет (среднее \pmCO)	Больные \geq90лет (среднее \pmCO)	p
L2-L4, <i>T-критерий</i>	-1,2 (\pm1,8)	-1,3 (\pm1,9)	0,66
L2-L4, МПКТ ($мг/см^3$)	1030 (\pm217)	1023 (\pm237)	0,82
Шейка левой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	-2,3 (\pm1,0)	-2,3 (\pm1,2)	0,88
Шейка левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	663 (\pm130)	675 (\pm143)	0,58
Проксимальный отдел левой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	-1,8 (\pm1,2)	-1,8 (\pm1,3)	0,82
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	747 (\pm160)	756 (\pm180)	0,74

Шейка правой бедренной кости, <i>T</i> -критерий	-2,3 ($\pm 0,9$)	-2,3 ($\pm 1,2$)	0,85
Шейка правой бедренной кости, МПКТ ($\text{мг}/\text{см}^3$)	661 (± 115)	672 (± 156)	0,60
Проксимальный отдел правой бедренной кости, <i>T</i> -критерий	-1,8 ($\pm 1,2$)	-1,8 ($\pm 1,4$)	0,77
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ ($\text{мг}/\text{см}^3$)	753 (± 154)	756 (± 184)	0,92

Результаты сравнения денситометрических показателей у больных старше и моложе 95 лет представлены в Таблице 3.172. Как видно из приведенных в таблице данных, у больных старше 95 лет все показатели МПКТ были выше, чем у пациентов моложе этого возраста; наиболее значимые различия отмечены в отношении проксимальных отделов левой ($p=0,03$) и правой ($p=0,05$) бедренных костей. Среди женщин старше 95 лет все показатели МПКТ были хуже, однако не достигали степени статистической достоверности. В группе мужчин старше 95 лет состояние МПКТ было лучше: МПКТ в шейке левой бедренной кости достигала $771 \text{ мг}/\text{см}^3$ (по сравнению с $708 \text{ мг}/\text{см}^3$ у лиц моложе 95 лет, $p=0,1$), в шейке правой бедренной кости – $795 \text{ мг}/\text{см}^3$ (у лиц моложе 95 лет – $709 \text{ мг}/\text{см}^3$, $p=0,04$), в проксимальном отделе левой бедренной кости – $911 \text{ мг}/\text{см}^3$ (у лиц моложе 95 лет – $822 \text{ мг}/\text{см}^3$, $p=0,1$), в проксимальном отделе правой бедренной кости – $919 \text{ мг}/\text{см}^3$ (у лиц моложе 95 лет – $824 \text{ мг}/\text{см}^3$, $p=0,07$).

Таблица 3.172

Показатели минеральной плотности костной ткани у больных старше 95 лет и моложе

Показатели МПКТ	Больные <95лет (среднее \pm CO)	Больные ≥ 95 лет (среднее \pm CO)	P
<i>L2-L4</i> , <i>T</i> -критерий	-1,2 ($\pm 1,7$)	-0,9 ($\pm 2,4$)	0,4
<i>L2-L4</i> , МПКТ ($\text{мг}/\text{см}^3$)	1019 (± 216)	1078 (± 285)	0,2
Шейка левой бедренной кости, <i>T</i> -критерий	-2,3 ($\pm 0,9$)	-1,39 ($\pm 1,6$)	0,1
Шейка левой бедренной кости, МПКТ ($\text{мг}/\text{см}^3$)	660 (± 126)	727 (± 180)	0,03
Проксимальный отдел левой бедренной кости, <i>T</i> -критерий	-1,9 ($\pm 1,2$)	-1,5 ($\pm 1,3$)	0,19
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ ($\text{мг}/\text{см}^3$)	740 (± 162)	823 (± 196)	0,03
Шейка правой бедренной кости, <i>T</i> -критерий	-2,4 ($\pm 0,9$)	-2,0 ($\pm 1,6$)	0,17
Шейка правой бедренной кости, МПКТ ($\text{мг}/\text{см}^3$)	658 (± 128)	717 (± 173)	0,05
Проксимальный отдел правой бедренной кости, <i>T</i> -критерий	-1,8 ($\pm 1,2$)	-1,5 ($\pm 1,6$)	0,19
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ ($\text{мг}/\text{см}^3$)	745 (± 160)	819 (± 205)	0,05

3.7 Исследование фактора роста соединительной ткани

В группе больных старческого возраста с ИБС средняя концентрация фактора роста соединительной ткани составила 357,2 пг/мл, в группе здоровых лиц – 1076,7 пг/мл ($p=0,07$). Медиана данного показателя у пациентов с ИБС равнялась 168,3 пг/мл, лишь у 7,9% в этой группе уровень фактора роста соединительной ткани превышал 1000 пг/мл. В группе здоровых лиц содержание фактора роста соединительной ткани превышало 1000 пг/мл в 25% случаев ($p=0,1$ – по сравнению с больными ИБС).

Значимых различий по уровню фактора роста соединительной ткани у мужчин и женщин не обнаружено. Содержание фактора роста соединительной ткани в среднем по группе составило у женщин 277,8 пг/мл, тогда как у мужчин этот показатель равнялся 552,1 пг/мл ($p=0,17$). В процессе корреляционного анализа не найдено никаких взаимосвязей между уровнем фактора роста соединительной ткани и возрастом больных ($r=-0,03$; $p=0,86$).

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 ($p=0,5$). В группе больных, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, лишь в 8,3% наблюдений зарегистрированы самые низкие (соответствующие 1 квартилю, Q1) значения ФРСТ, тогда как у пациентов без инфаркта в анамнезе этот показатель составлял 34,6%. При проведении дополнительного анализа в группе с уровнем ФРСТ ниже медианы у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе отмечено достоверно большее содержание ФРСТ (90,7 и 39,3 пг/мл, соответственно; $p=0,04$).

В группе больных с клинически значимой хронической сердечной недостаточностью (III-IV функционального класса по NYHA) содержание ФРСТ в крови было достоверно выше, чем у пациентов без выраженной сердечной недостаточности ($p=0,001$). (Рисунок 3.29) 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 ($p=0,08$). (Рисунок 3.29) 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 трети (33,3%) наблюдений.

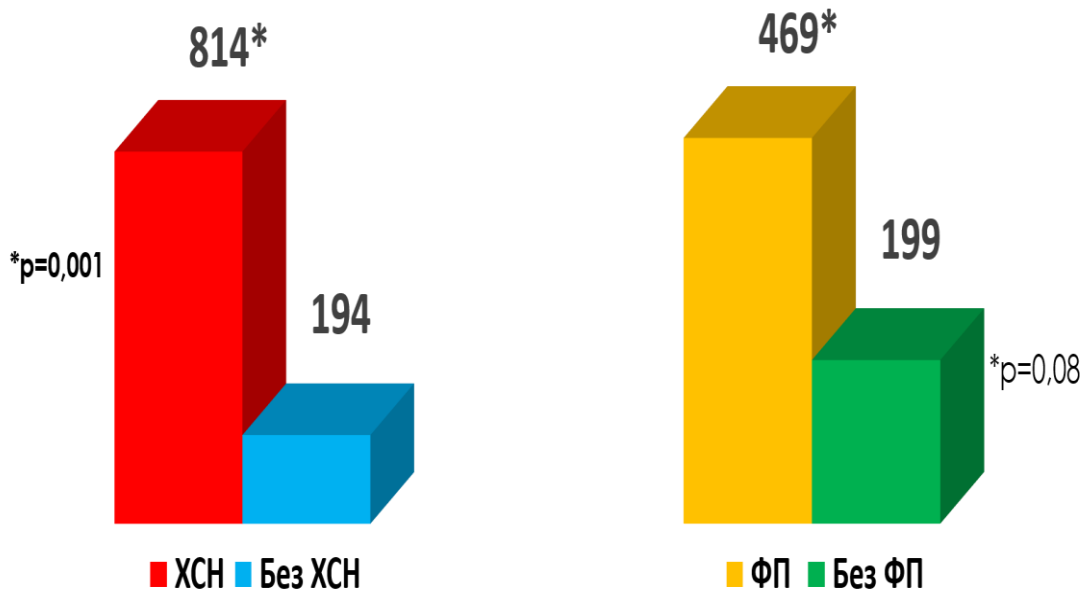


Рисунок 3.29 Фактор роста соединительной ткани & Сердечно-сосудистая патология

В группе больных, перенесших в прошлом острое нарушение мозгового кровообращения, средние показатели фактора роста соединительной ткани в сыворотке крови составляли 385,4 пг/мл, тогда как у пациентов без данной патологии – 207,1 пг/мл ($p=0,4$).

Среди больных, страдавших сахарным диабетом, и без нарушений углеводного обмена средние значения фактора роста соединительной ткани оставались в пределах 329,5 и 375,3 пг/мл, соответственно ($p=0,25$). У больных с ожирением средние значения фактора роста составляли 151,7 пг/мл, а у пациентов без ожирения – 491,3 пг/мл ($p=0,06$). При корреляционном анализе достоверных взаимосвязей между содержанием фактора роста соединительной ткани и значениями индекса массы тела не обнаружено ($r=-0,24$; $p=0,15$).

В группе больных с гиперурикемией средние значения фактора роста соединительной ткани в сыворотке крови достигали 487,7 пг/мл, тогда как у пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты – 340,1 пг/мл ($p=0,5$). При проведении корреляционного анализа какой-либо существенной взаимосвязи между содержанием фактора роста соединительной ткани и мочевой кислоты в сыворотке крови не обнаружено ($r=-0,03$; $p=0,85$).

У пациентов, перенесших в прошлом онкологическое заболевание, средние показатели фактора роста соединительной ткани в сыворотке крови составляли 309,9 пг/мл, в то время как у пациентов без новообразований в прошлом – 388,1 пг/мл ($p=0,54$).

Среди больных, страдавших остеоартрозом, средние показатели фактора роста соединительной ткани в сыворотке крови составляли 326,2 пг/мл, в то время как у пациентов без остеоартроза – 455,71 пг/мл ($p=0,77$). В группе больных с диагностированным (по данным денситометрического исследования) остеопорозом средние показатели фактора роста соединительной ткани в сыворотке крови равнялись 309,6 пг/мл, тогда как у пациентов без остеопороза – 319,4 пг/мл ($p=0,68$). У пациентов с остеопорозом высокие показатели ФРСТ (Q3-Q4) отмечены в 53% случаев, в то время как у больных без остеопороза значения данного фактора, соответствующие Q3-Q4, зарегистрированы в 36% наблюдений.

При хронической обструктивной болезни легких средние значения фактора роста соединительной ткани в сыворотке крови составляли 332,8 пг/мл, в то время как у пациентов без ХОБЛ – 379,2 пг/мл ($p=0,49$). В группе больных с эмфиземой легких, диагностированной при рентгенографии (или компьютерной томографии) органов грудной полости, средние показатели фактора роста соединительной ткани в сыворотке крови достигали 238,8 пг/мл, в то время как у пациентов без данной патологии – 28,2 пг/мл ($p=0,01$). В подгруппе больных с пневмосклерозом средняя концентрация фактора роста соединительной ткани достигала 221,9 пг/мл, без него – 29,1 пг/мл ($p=0,04$). Среди пациентов с наличием признаков пневмосклероза 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.

Среди пациентов с нефросклерозом, по данным ультразвукового исследования почек, средние показатели фактора роста соединительной ткани в сыворотке крови достигали 386,8 пг/мл, в то время как у пациентов без данной патологии – 335,6 пг/мл ($p=0,6$). При диффузном кардиосклерозе, установленном при эхокардиографии, средняя концентрация фактора роста соединительной ткани достигала 429,1 пг/мл, без него – 236,0 пг/мл ($p=0,97$).

Содержание ФРСТ в крови в зависимости от наличия коморбидных состояний представлено в Таблице 3.173.

Таблица 3.173

Фактор роста соединительной ткани и различные заболевания

Заболевание	ФРСТ, пг/мл [Me (Q25; Q75)]*		
	Есть заболевание	Нет заболевания	p
Сахарный диабет	69,1 (24,5; 214,9)	206,7 (41,7; 453,4)	0,2
Ожирение	69,1 (15,2; 214,9)	206,7 (65,3; 553,6)	0,05
Гиперурикемия	215,3 (12,5; 487,1)	186,5 (57,6; 441,4)	0,6
ОНМК (в анамнезе)	207,1 (69,1; 383,4)	168,3 (34,8; 441,5)	0,9
Пневмосклероз	190,7 (65,3; 415,4)	34,7 (19,3; 38,9)	0,03
Остеопороз	190,7 (15,2; 429,5)	65,3 (36,2; 406,1)	0,7
Остеоартроз	172,5 (24,5; 453,4)	182,4 (65,3; 456,1)	0,8

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

Корреляционные взаимосвязи между содержанием фактора роста соединительной ткани в сыворотке крови и эхокардиографическими параметрами отражены в Таблице 3.174. Как видно из представленной ниже таблицы, в ходе анализа взаимосвязей между содержанием фактора роста соединительной ткани и эхокардиографическими параметрами в общей группе больных значимых корреляций не обнаружено. У больных с дилатацией левого предсердия средние показатели фактора роста соединительной ткани составили 423,2 пг/мл, а у пациентов с нормальными размерами левого предсердия – 213,3 пг/мл ($p=0,36$). Однако в подгруппе больных с хронической сердечной недостаточности 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 ($\beta=0,46$; $p=0,045$).

Таблица 3.174

Корреляционные взаимосвязи между концентрацией фактора роста соединительной ткани и эхокардиографическими параметрами

Параметры	r (коэффициент корреляции)	p
Фракция выброса	-0,24	0,15
Диаметр левого предсердия	0,14	0,41
КДО левого желудочка	-0,14	0,41
КСО левого желудочка	-0,06	0,73
Правый желудочек	0,18	0,29
Расчетное давление в легочной артерии	0,09	0,64

Другие результаты корреляционного анализа свидетельствовали о достоверной обратной взаимосвязи между содержанием фактора роста соединительной ткани и глюкозы ($p=0,03$), а также общим холестерином ($p=0,002$) и холестерином ЛНП ($p=0,01$). (Таблица 3.175) При корреляционном анализе каких-либо существенных взаимосвязей между уровнем фактора роста соединительной ткани и СОЭ ($r=-0,24$; $p=0,15$), а также гемоглобином ($r=0,12$; $p=0,46$) не выявлено.

Таблица 3.175

Корреляционные взаимосвязи между концентрацией фактора роста соединительной ткани и другими лабораторными показателями

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Креатинин	0,17	0,29
Мочевина	-0,001	0,99
Скорость клубочковой фильтрации	-0,14	0,42
Протеинурия	-0,06	0,7
Эритроцитурия	0,07	0,6
Глюкоза	-0,34	0,03
Общий холестерин	-0,49	0,002
ХС ЛВП	-0,13	0,4
ХС ЛНП	-0,40	0,01
Триглицериды	-0,20	0,23
Индекс атерогенности	-0,25	0,13

Взаимоотношения между концентрацией ФРСТ и другими лабораторными показателями отражены в Таблице 3.176.

Таблица 3.176

Фактор роста соединительной ткани и другие лабораторные показатели

Показатели	ФРСТ			p
	Q1	Q2-Q3	Q4	
Креатинин, мкмоль/л	99,2	105,3	99,2	$p=1,0$ –для различий между 1 и 3, $p=0,6$ –между 1 и 2 группой
Мочевина, ммоль/л	7,9	7,8	7,4	$p=0,7$ –для различий между 1 и 3, $p=0,9$ –между 1 и 2 группой
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	46,5	47,9	46,3	$p=0,9$ –для различий между 1 и 3, $p=0,8$ –между 1 и 2 группой
Мочевая кислота, мкмоль/л	354,2	288,9	300,4	$p=0,3$ –для различий между 1 и 3, $p=0,09$ –между 1 и 2 группой
Глюкоза, ммоль/л	8,0	6,7	6,8	$p=0,3$ –для различий между 1 и 3, $p=0,2$ –между 1 и 2 группой
Общий холестерин, ммоль/л	5,6	4,7	3,8	$p=0,0009$ –различия между 1 и 3, $p=0,02$ –между 1 и 2 группой
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,2	1,4	1,1	$p=0,5$ –для различий между 1 и 3, $p=0,3$ –между 1 и 2 группой

Холестерин ЛНП, ммоль/л	3,5	2,7	2,2	p=0,001 –различия между 1 и 3, p=0,02 –между 1 и 2 группой
Триглицериды, ммоль/л	1,7	1,4	1,1	<i>p=0,05</i> –для различий между 1 и 3, <i>p=0,4</i> –между 1 и 2 группой
Индекс атерогенности	3,6	2,6	2,4	p=0,01 –для различий между 1 и 3, p=0,02 –между 1 и 2 группой

Между содержанием фактора роста соединительной ткани в сыворотке крови и всеми показателями минеральной плотности костной ткани при корреляционном анализе никаких существенных взаимосвязей не выявлено.(Таблица 3.177)

Таблица 3.177

Корреляционные взаимосвязи между фактором роста соединительной ткани и показателями МПКТ

Показатели МПКТ	r (коэффициент корреляции)	p
L2-L4, T-критерий	-0,27	0,17
L2-L4, МПКТ	-0,21	0,30
Шейка левой бедренной кости, T-критерий	-0,21	0,30
Проксимальный отдел левой бедренной кости, T-критерий	-0,26	0,19
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ	-0,19	0,34
Шейка правой бедренной кости, T-критерий	-0,11	0,58
Проксимальный отдел правой бедренной кости, T-критерий	-0,20	0,31
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ	-0,1	0,60

Выявлена отрицательная корреляция между концентрацией в сыворотке крови фактора роста соединительной ткани 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), средний уровень систолического артериального давления составил 146,5 мм ртст, 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; **$p=0,007$**).

Между содержанием фактора роста соединительной ткани в сыворотке крови и выраженностью старческой астении никакой значимой взаимосвязи при корреляционном анализе не найдено.(Таблица 3.178) Не отмечена также корреляция между концентрацией фактора роста соединительной ткани и функциональными способностями больных.(Таблица 3.178)

Таблица 3.178

Корреляционные взаимосвязи между фактором роста соединительной ткани, выраженностью старческой астении и функциональными способностями

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
«Возраст не помеха»	-0,18	0,35
Индекс Бартела	0,18	0,34
Шкала IADL	-0,04	0,84

3.8 Исследование фактора некроза опухоли-альфа

Повышенный уровень фактора некроза опухоли-альфа в сыворотке крови обнаружен у 71 (54,6%) больных. (Рисунок 3.30) Среднее содержание ФНО- α составило $9,2 \pm 4,7$ пг/мл (от 3,9 до 31,9 пг/мл). Медиана данного показателя равнялась 8,4 пг/мл. Среди больных с повышенной концентрацией ФНО- α средний уровень данного цитокина в сыворотке крови достигал $12,1 \pm 4,6$ пг/мл, тогда как у пациентов с нормальным уровнем ФНО- α – $5,8 \pm 1,3$ пг/мл.

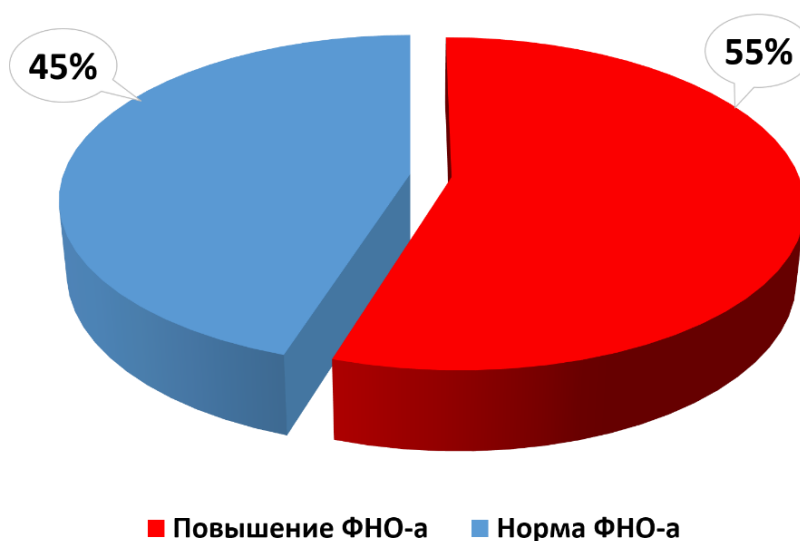


Рисунок 3.30 Доля больных с повышением ФНО- α

Значимых различий по уровню ФНО- α у мужчин и женщин не обнаружено. В среднем по группе содержание ФНО- α у женщин составляло $9,1 \pm 4,1$ пг/мл (при верхней границе нормы – 8,0), в то время как у мужчин этот показатель равнялся $9,4 \pm 5,7$ пг/мл ($p=0,68$). Повышение концентрации данного цитокина выявлено у 56,5% женщин и у 51,1% мужчин ($p=0,5$).

Средний возраст больных с повышением ФНО- α составлял $88,8 \pm 4,2$ года, у пациентов с нормальным содержанием данного цитокина в сыворотке крови – $89,9 \pm 5,2$ лет ($p=0,07$). У лиц моложе 90 лет средняя по группе концентрация ФНО- α достигала

10,5±5,9 пг/мл, тогда как у долгожителей – 8,1±3,2 пг/мл (**p=0,003**). (Рисунок 3.31) В процессе корреляционного анализа обнаружена достоверная обратная корреляция между уровнем ФНО-α и возрастом больных ($r=-0,24$; **p=0,006**).

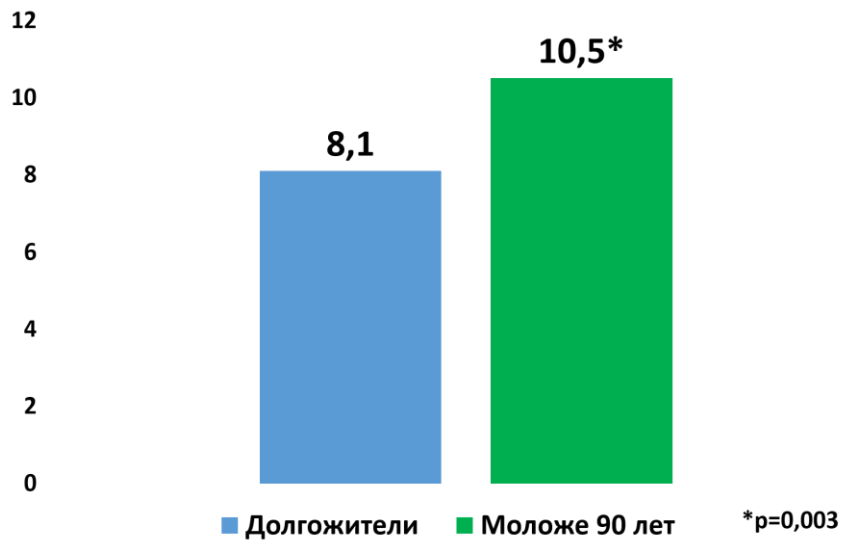


Рисунок 3.31 Уровень ФНО-α в зависимости от возраста

Сравнительная характеристика больных с повышенным и нормальным уровнем ФНО-α представлена в Таблице 3.179 и на Рисунке 3.32.

Таблица 3.179

Сравнительная характеристика больных с повышенным и нормальным уровнем ФНО-α

Показатель	Больные с повышенным ФНО-α		Больные с нормальным ФНО-α		p
	n	%	n	%	
ИБС	68	95,8	34	57,6	<0,00001
Инфаркт миокарда	26	36,6	20	33,9	0,45
ХСН	35	49,3	16	27,1	0,007
Фибрилляция предсердий	38	53,5	19	32,2	0,01
ОНМК	13	18,3	11	18,9	0,57
Сахарный диабет	22	31,4	15	25,9	0,3
Гиперурикемия	34	54,0	14	25,0	0,001
Артериальная гипертензия	71	100	59	100	нд

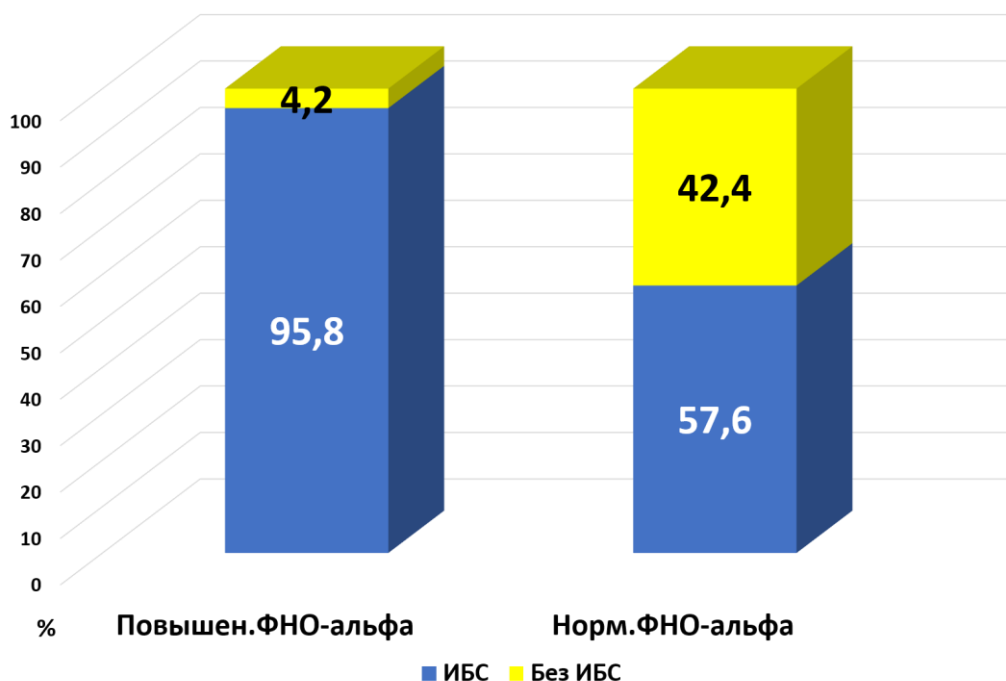


Рисунок 3.32 Повышение ФНО-α у больных ИБС

Как видно из представленных выше данных, в группе больных с повышенным содержанием ФНО-α почти у всех (95,8%) больных отмечалась хроническая ишемическая болезнь сердца, тогда как среди пациентов с нормальным ФНО-α данное заболевание регистрировалось в 57,6% наблюдений ($p < 0,00001$). У больных ИБС средняя концентрация ФНО-α достигала $10,0 \pm 4,9$ пг/мл, тогда как в группе пациентов без ИБС средние значения ФНО-α составляли $6,1 \pm 1,8$ пг/мл ($p = 0,000001$). Вероятность обнаружения повышенного уровня ФНО-α у больных ишемической болезнью сердца повышалась в 16,6 раз, по сравнению с соответствующими показателями у больных без ИБС (Отношение шансов (ОШ)=16,6; 95% ДИ=4,7-59,1; $p < 0,00001$). В группе больных, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, средние значения концентрации ФНО-α в крови составляли $8,9 \pm 3,8$ пг/мл, тогда как в группе пациентов без инфаркта миокарда в прошлом – $9,3 \pm 5,1$ пг/мл ($p = 0,7$).

Среди пациентов с клинически значимой хронической сердечной недостаточностью средние значения ФНО-α в сыворотке крови составили $10,8 \pm 5,5$ пг/мл, в то время как у пациентов без выраженной сердечной недостаточности – $8,1 \pm 3,8$ пг/мл ($p = 0,002$). (Рисунок 3.33) Вероятность обнаружения повышенного уровня ФНО-α у больных с клинически значимой сердечной недостаточностью повышалась в 2,8 раза, по сравнению с соответствующими показателями у больных без ХСН (Отношение шансов (ОШ)=2,8; 95% ДИ=1,3-6,0; $p = 0,004$).

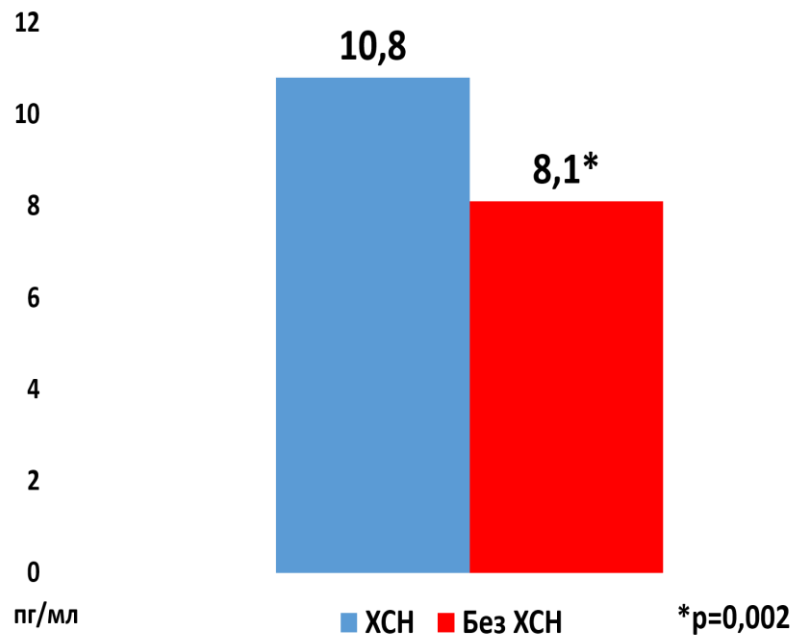


Рисунок 3.33 ФНО-α у больных хронической сердечной недостаточностью

В группе больных с фибрилляцией предсердий средние значения ФНО-α в крови достигали $9,98 \pm 5,0$ пг/мл, в то время как у пациентов без данного нарушения ритма – $8,5 \pm 4,4$ пг/мл ($p=0,1$). Среди пациентов, перенесших в прошлом острое нарушение мозгового кровообращения, средние показатели ФНО-α в крови равнялись $10,3 \pm 6,8$ пг/мл, тогда как у больных без данной патологии – $8,9 \pm 4,1$ пг/мл ($p=0,2$).

У пациентов, страдавших сахарным диабетом, средние значения ФНО-α в сыворотке крови составляли $9,2 \pm 5,2$ пг/мл, в то время как у больных без нарушений углеводного обмена – $9,2 \pm 4,5$ пг/мл ($p=0,99$). При повышенном и нормальном уровне ФНО-α средние значения индекса массы тела были идентичными и составляли $29,5 \pm 5,4$ и $29,0 \pm 4,4$ кг/м², соответственно ($p=0,57$). При корреляционном анализе не обнаружено каких-либо существенных взаимосвязей между содержанием ФНО-α и значениями индекса массы тела ($r=-0,001$; $p=0,99$).

Среди больных с гиперурикемией средние значения ФНО-α в сыворотке крови составили $10,9 \pm 5,3$ пг/мл, в то время как у пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты – $7,5 \pm 2,5$ пг/мл ($p=0,000006$). (Рисунок 3.34)

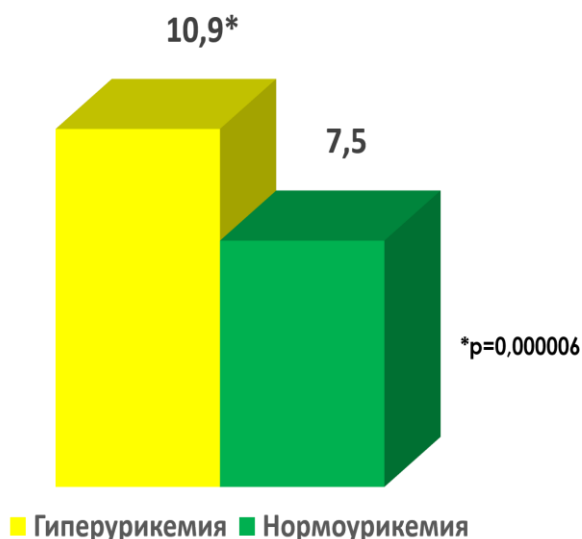


Рисунок 3.34 ФНО-α у больных с гиперурикемией

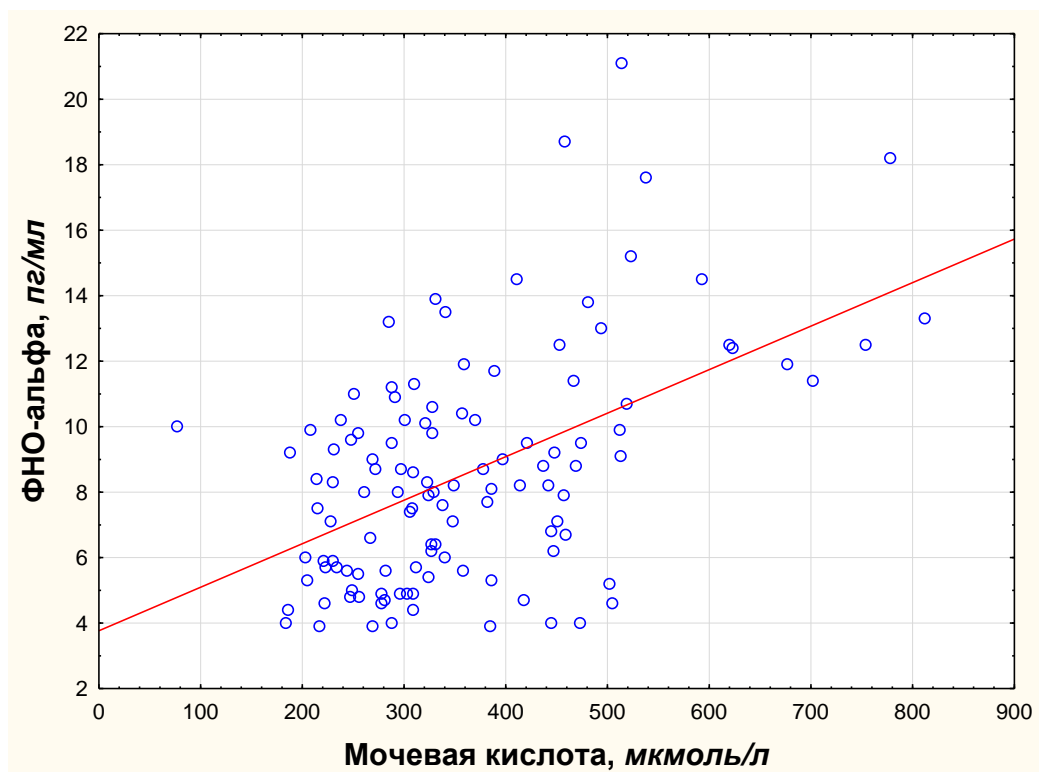


Рисунок 3.35 Корреляция между ФНО-α и мочевой кислотой в крови

При проведении корреляционного анализа установлена высоко достоверная корреляция между содержанием ФНО-α и мочевой кислоты в сыворотке крови ($r=0,45$; $p<0,000001$). (Рисунок 3.35) Сравнительная характеристика лабораторных показателей при повышенном и нормальном уровне ФНО-α представлена в Таблице 3.180.

В наблюдавшейся нами группе больных содержание ФНО-α повышалось по мере нарастания азотемии. Средние уровни креатинина у больных с повышенным ФНО-α

достигали 113,6 мкмоль/л, в то время как у пациентов с нормальным уровнем ФНО- α – 96,7 мкмоль/л (**p=0,001**). Концентрация мочевины в сыворотке крови у больных с повышенным ФНО- α также была достоверно выше – 8,9 ммоль/л, сравнительно с 6,9 ммоль/л в группе пациентов с нормальным содержанием ФНО- α (**p=0,0009**). Вместе с тем существенных различий по концентрации глюкозы в сыворотке крови между группами больных не обнаружено (p=0,37).

Таблица 3.180

Сравнительная характеристика лабораторных показателей у больных с повышенным и нормальным уровнем ФНО- α

Показатель	Больные с повышенным ФНО- α	Больные с нормальным ФНО- α	p
Глюкоза, ммоль/л	6,7 \pm 3,1	6,2 \pm 2,2	0,37
Креатинин, мкмоль/л	113,6 \pm 41,2	96,7 \pm 20,0	0,001
Мочевина, ммоль/л	8,9 \pm 4,1	6,9 \pm 1,8	0,0009
Мочевая кислота, мкмоль/л	404,4 \pm 150,6	313,6 \pm 84,9	0,0002

Показатели липидного состава крови у больных с повышенным и нормальным ФНО- α представлены в Таблице 3.181.

Таблица 3.181

Сравнительная характеристика показателей липидного состава крови у больных с повышенным и нормальным уровнем ФНО- α

Показатель	Больные с повышенным ФНО- α	Больные с нормальным ФНО- α	P
Общий холестерин, ммоль/л	4,2 \pm 1,1	4,8 \pm 1,2	0,005
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 \pm 0,3	1,3 \pm 0,3	0,004
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5 \pm 0,9	2,8 \pm 1,0	0,09
Триглицериды, ммоль/л	1,5 \pm 1,2	1,2 \pm 0,5	0,19

Как видно из представленной таблицы, у больных с повышенным уровнем ФНО- α обнаружены более низкие показатели общего холестерина (4,2 по сравнению с 4,8 ммоль/л у лиц с нормальным ФНО- α), холестерина ЛВП (1,1 и 1,3 ммоль/л, соответственно) и холестерина ЛНП (2,5 и 2,8 ммоль/л, соответственно). Напротив, содержание триглицеридов было несколько выше (1,5 и 1,2 ммоль/л, соответственно), но данные различия не достигали степени статистической достоверности.

Не найдено также достоверных различий по скорости оседания эритроцитов (19,5 и 18,6 мм/ч, соответственно, p=0,7) и уровню гемоглобина (119 и 122 г/л, соответственно, p=0,31) между больными с повышенным и нормальным уровнем ФНО- α . При

корреляционном анализе каких-либо существенных взаимосвязей между уровнем ФНО- α и СОЭ ($r=0,02$; $p=0,78$), а также гемоглобином ($r=-0,07$; $p=0,38$) не выявлено. Однако у больных моложе 90 лет обнаружена достоверная обратная корреляция между уровнем ФНО- α и содержанием гемоглобина ($r=-0,31$; $p=0,02$), в то время как у долгожителей никакой значимой взаимосвязи выявлено не было ($r=0,08$; $p=0,47$).

Установлены достоверные различия между больными с повышенным и нормальным уровнем ФНО- α по уровню интерлейкина-6 в сыворотке крови (12,9 и 7,4 пг/мл, соответственно, $p=0,02$). При корреляционном анализе найдена достоверная прямая корреляция между уровнями ФНО- α и интерлейкина-6 ($r=0,34$; $p=0,01$).

В группе больных с повышенным содержанием ФНО- α зафиксирован более низкий уровень лептина в сыворотке крови по сравнению с пациентами, у которых отмечена нормальная концентрация ФНО- α (13,2 и 18,5 нг/мл, соответственно, $p=0,05$). При корреляционном анализе обнаружена достоверная обратная корреляция между показателями ФНО- α и лептина в сыворотке крови ($r=-0,26$; $p=0,01$).

В группе больных с повышенным содержанием ФНО- α отмечены более высокие концентрации продуктов деградации коллагена (β -Cross Laps) в сыворотке крови по сравнению с пациентами, у которых была нормальная концентрация ФНО- α (0,66 и 0,42 нг/мл, соответственно, $p=0,01$). При корреляционном анализе установлена достоверная прямая корреляция между уровнями ФНО- α и β -Cross Laps в крови ($r=0,53$; $p=0,0001$).

Содержание остеокальцина в сыворотке крови существенно не различалось между больными с повышенной и нормальной концентрацией ФНО- α (1,3 и 0,9 нг/мл, соответственно, $p=0,68$). При корреляционном анализе не выявлено каких-либо значимых взаимосвязей между уровнями ФНО- α и остеокальцина в крови ($r=0,09$; $p=0,72$).

Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров у больных с повышенным и нормальным уровнем ФНО- α приведена в Таблице 3.182.

Таблица 3.182

Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров у больных с повышенным и нормальным уровнем ФНО- α

Параметр	Больные с повышенным ФНО- α	Больные с нормальным ФНО- α	p
Фракция выброса, %	58,4 \pm 6,1	57,9 \pm 5,7	0,62
Диаметр левого предсердия, мм	46,2 \pm 5,3	43,8 \pm 5,4	0,02
КДР левого желудочка, мм	53,0 \pm 5,3	52,5 \pm 6,2	0,41
КСР левого желудочка, мм	36,3 \pm 4,8	36,3 \pm 5,6	0,58
КДО левого желудочка, мл	136,5 \pm 33,3	136,2 \pm 38,6	0,65

КСО левого желудочка, мл	58,4±21,8	57,6±22,5	0,46
Правый желудочек, мм	30,9±3,1	28,9±2,5	0,0004
Расчетное давление в легочной артерии, мм рт ст	44,1±14,3	35,8±10,1	0,002

Как следует из приведенных в Таблице 3.182 данных, средний диаметр левого предсердия у больных с повышенным ФНО-α составил 46,2 мм, тогда как при нормальном содержании ФНО-α в сыворотке крови – 43,8 мм (**p=0,02**). При дилатации левого предсердия, по данным эхокардиографии, средние значения ФНО-α в сыворотке крови составляли 9,4±4,5 пг/мл, в то время как среди больных с нормальными размерами левого предсердия – 7,7±3,4 пг/мл (**p=0,04**).

Вместе с тем установлено, что у больных с повышенным уровнем ФНО-α зарегистрировано достоверно более высокое расчетное давление в легочной артерии (44,1 мм рт ст) по сравнению с пациентами, у которых концентрация ФНО-α в сыворотке крови не выходила за пределы нормы (35,8 мм рт ст, **p=0,002**). При повышенном содержании ФНО-α наблюдалось также увеличение размера правого желудочка (30,9 и 28,9 мм, соответственно; **p=0,0004**). Других различий эхокардиографических параметров у больных с повышенным и нормальным уровнем ФНО-α не найдено.

Корреляционные взаимосвязи между содержанием ФНО-α в сыворотке крови и эхокардиографическими параметрами отражены в Таблице 3.183.

Таблица 3.183

Корреляция между концентрацией ФНО-α и эхокардиографическими параметрами

Параметры	r (коэффициент корреляции)	p
Фракция выброса	0,07	0,40
Диаметр левого предсердия	0,27	0,003
КДР левого желудочка	0,14	0,13
КСР левого желудочка	0,11	0,25
КДО левого желудочка	0,10	0,28
КСО левого желудочка	0,12	0,20
Правый желудочек	0,30	0,001
Расчетное давление в легочной артерии	0,27	0,004

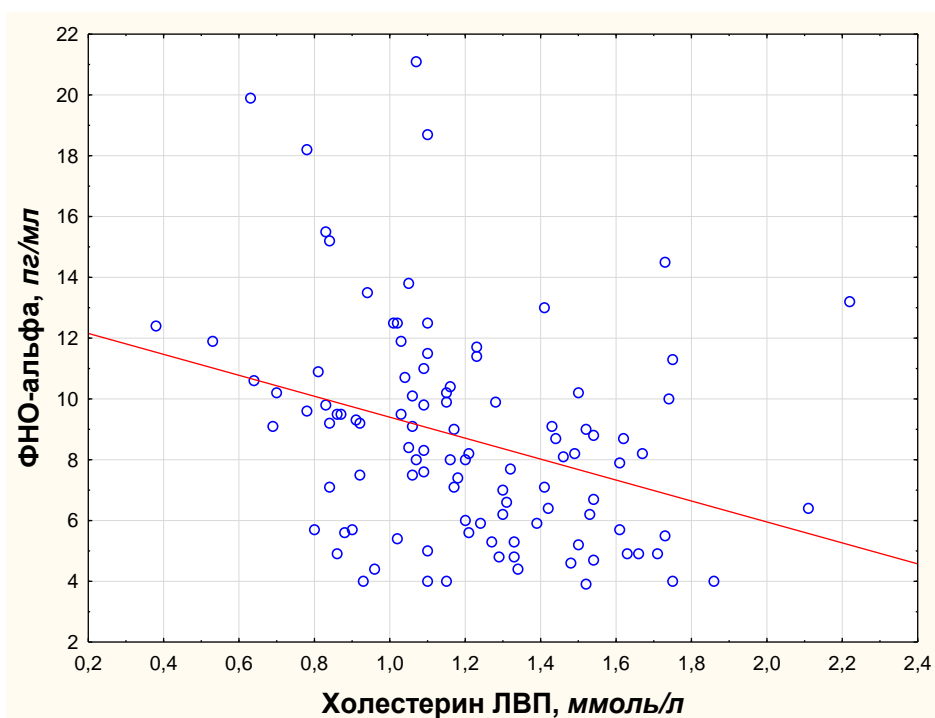
Среди больных моложе 90 лет взаимосвязи между концентрацией ФНО-α и эхокардиографическими параметрами были намного более значимы, чем у долгожителей: для диаметра левого предсердия – **r=0,37, p=0,006**; для КДР левого желудочка – **r=0,41, p=0,002**; для КСР – **r=0,41, p=0,002**; для КДО левого желудочка – **r=0,44, p=0,001**; для

КСО – $r=0,46$, $p=0,0005$; для правого желудочка – $r=0,34$, $p=0,01$; для расчетного давления в легочной артерии – $r=0,32$, $p=0,02$. Другие результаты корреляционного анализа свидетельствуют о достоверной взаимосвязи между содержанием ФНО- α и показателями азотемии, а также холестерином ЛВП. (Таблица 3.184, Рисунок 3.36)

Таблица 3.184

Корреляция между концентрацией ФНО- α и другими лабораторными показателями

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Креатинин	0,26	0,002
Мочевина	0,37	0,00004
Глюкоза	0,03	0,71
Общий холестерин	-0,21	0,01
ХС ЛВП	-0,38	0,00005
ХС ЛНП	-0,06	0,53
Триглицериды	-0,04	0,63

Рисунок 3.36 Корреляция между ФНО- α и холестерином ЛВП

Корреляционные взаимосвязи между уровнем ФНО- α и содержанием лейкоцитов в крови представлены в Таблице 3.185.

Таблица 3.185

Корреляция между концентрацией ФНО- α и содержанием лейкоцитов

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Лейкоциты	-0,05	0,58
Нейтрофилы	-0,05	0,56

Палочкоядерные нейтрофилы	0,08	0,38
Сегментоядерные нейтрофилы	-0,1	0,24
Лимфоциты, %	0,03	0,72
Лимфоциты, число	0,01	0,9
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	-0,09	0,3

Как следует из приведенных выше данных, никаких значимых взаимосвязей между содержанием ФНО- α и лейкоцитов в общей группе больных не обнаружено.

Между содержанием ФНО- α в сыворотке крови и всеми показателями минеральной плотности костной ткани при корреляционном анализе никаких существенных взаимосвязей не выявлено. (Таблица 3.186)

Таблица 3.186

Корреляционные взаимосвязи между ФНО- α и показателями МПКТ

Показатели МПКТ	r (коэффициент корреляции)	p
L2-L4, T-критерий	-0,01	0,91
L2-L4, МПКТ	0,02	0,82
Шейка левой бедренной кости, T-критерий	0,03	0,77
Шейка левой бедренной кости, МПКТ	-0,03	0,77
Проксимальный отдел левой бедренной кости, T-критерий	-0,009	0,93
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ	-0,02	0,82
Шейка правой бедренной кости, T-критерий	0,07	0,49
Шейка правой бедренной кости, МПКТ	-0,003	0,97
Проксимальный отдел правой бедренной кости, T-критерий	0,02	0,81
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ	-0,005	0,96

Не обнаружено также значимых различий по всем показателям минеральной плотности костной ткани у больных с повышенным и нормальным уровнем ФНО- α в сыворотке крови. (Таблица 3.187)

Таблица 3.187

Сравнительная характеристика показателей МПКТ у больных с повышенным и нормальным уровнем ФНО- α

Показатели МПКТ	Больные с повышенным ФНО- α	Больные с нормальным ФНО- α	p
L2-L4, T-критерий	-1,0 ($\pm 1,7$)	-0,6 ($\pm 2,1$)	0,28
L2-L4, МПКТ ($мг/см^3$)	1077 (± 208)	1094 (± 267)	0,71
Шейка левой бедренной кости, T-критерий	-2,3 ($\pm 1,0$)	-2,3 ($\pm 0,98$)	0,98
Шейка левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	697 (± 145)	718 (± 137)	0,48

Проксимальный отдел левой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	-1,9 ($\pm 1,7$)	-1,6 ($\pm 1,3$)	0,39
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	789 (± 194)	812 (± 1805)	0,56
Шейка правой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	-2,2 ($\pm 1,1$)	-2,4 ($\pm 1,0$)	0,35
Шейка правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	708 (± 146)	694 (± 175)	0,68
Проксимальный отдел правой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	-1,6 ($\pm 1,2$)	-1,6 ($\pm 1,4$)	0,96
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ ($мг/см^3$)	798 (± 170)	803 (± 191)	0,89

Между концентрацией ФНО- α в сыворотке крови и содержанием жировой и тощей ткани при корреляционном анализе каких-либо существенных взаимосвязей не выявлено. (Таблица 3.188)

Таблица 3.188

Корреляционные взаимосвязи между ФНО- α и показателями композиционного состава тела

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общее содержание жировой ткани, <i>грамм</i>	0,05	0,74
Общее содержание жировой ткани, %	0,13	0,43
Жировая ткань в туловище, <i>грамм</i>	0,02	0,92
Жировая ткань в туловище, %	0,13	0,44
Жировая ткань в верхних конечностях, <i>грамм</i>	0,17	0,29
Жировая ткань в верхних конечностях, %	0,23	0,17
Жировая ткань в нижних конечностях, <i>грамм</i>	-0,06	0,72
Жировая ткань в нижних конечностях, %	0,02	0,89
Жир туловища/общее содержание жира	0,10	0,55
Жир нижних конечностей/общее содержание жира	-0,13	0,45
Жир конечностей/жир туловища	-0,09	0,61
Общее содержание тощей ткани	-0,11	0,50
Тощая ткань туловища	-0,07	0,69
Тощая ткань нижних конечностей	-0,14	0,41
Тощая ткань верхних конечностей	-0,21	0,19
Скелетно-мышечный индекс	-0,1	0,52

Однако у женщин обнаружена достоверная обратная корреляция между содержанием ФНО- α и тощей ткани в нижних конечностях ($r=-0,44$; $p=0,04$), отношением жировой ткани в конечностях к жиру туловища ($r=-0,43$; $p=0,04$), а также тенденция к

значимой взаимосвязи с отношением жировой ткани в нижних конечностях к общему содержанию жира ($r=-0,35$; $p=0,1$). Вместе с тем корреляция между сывороточным уровнем ФНО- α и отношением жира туловища к общему содержанию жира у женщин была положительной ($r=0,44$; $p=0,04$). Среди мужчин никаких достоверных взаимосвязей между концентрацией ФНО- α и показателями композиционного состава тела не найдено ($p=0,7-0,98$). У пациентов с ожирением обратная корреляция между содержанием жира в нижних конечностях ($r=-0,81$; $p=0,01$), отношением жировой ткани в нижних конечностях к общему содержанию жира ($r=-0,74$; $p=0,03$) и уровнем ФНО- α была значительно более выражена, чем у пациентов с нормальной массой тела ($p=0,7$). Прямая корреляция между сывороточной концентрацией ФНО- α и отношением жира туловища к общему содержанию жира у лиц с ожирением достигала $r=0,58$; $p=0,1$. Сравнительная характеристика показателей композиционного состава тела при повышенном и нормальном уровне ФНО- α представлена в Таблице 3.189. Как видно из таблицы 3.189, у больных с повышенным содержанием ФНО- α наблюдалась тенденция к более низкому содержанию жировой ткани в нижних конечностях, а также тощей ткани в этой области (по сравнению с пациентами, имевшими нормальную концентрацию ФНО- α), однако данные различия не достигали степени статистической достоверности ($p=0,23$ и $p=0,18$, соответственно).

Таблица 3.189

Сравнительная характеристика показателей композиционного состава тела у больных с повышенным и нормальным уровнем ФНО- α

Показатели	Больные с повышенным ФНО- α	Больные с нормальным ФНО- α	p
Общее содержание жировой ткани, <i>грамм</i>	22563 (± 7491)	22607 (± 7609)	0,99
Общее содержание жировой ткани, %	34,2 ($\pm 8,0$)	33,1 ($\pm 8,2$)	0,69
Жировая ткань в туловище, <i>грамм</i>	13550 (± 5773)	13242 (± 4532)	0,86
Жировая ткань в туловище, %	36,3 ($\pm 9,4$)	35,1 ($\pm 8,5$)	0,68
Жировая ткань в верхних конечностях, <i>грамм</i>	1991 (± 790)	1811 (± 965)	0,54
Жировая ткань в верхних конечностях, %	32,3 ($\pm 9,9$)	29,3 ($\pm 10,3$)	0,38
Жировая ткань в нижних конечностях, <i>грамм</i>	6025 (± 2367)	7068 (± 2836)	0,23
Жировая ткань в нижних конечностях, %	33,4 ($\pm 7,6$)	33,6 ($\pm 9,6$)	0,94
Жир туловища/общее содержание жира	0,58 ($\pm 0,08$)	0,57 ($\pm 0,07$)	0,61
Жир нижних конечностей/общее содержание жира	0,30 ($\pm 0,07$)	0,31 ($\pm 0,06$)	0,51

Жир конечностей/жир туловища	0,69 ($\pm 0,2$)	0,72 ($\pm 0,2$)	0,73
Общее содержание тощей ткани, гр.	41033 (± 5855)	43461 (± 6454)	0,24
Тощая ткань туловища, гр.	21970 (± 3301)	22855 (± 3290)	0,41
Тощая ткань нижних конечностей, гр.	12120 (± 2161)	13135 (± 2357)	0,18
Тощая ткань верхних конечностей, гр.	3975 (± 937)	4359 (± 944)	0,22
Скелетно-мышечный индекс, кг/м ²	6,7 \pm 0,8	6,9 \pm 0,7	0,38

Между содержанием ФНО- α в крови и выраженностью старческой астении никакой значимой взаимосвязи при корреляционном анализе не найдено. (Таблица 3.190)

Таблица 3.190

Корреляционные взаимосвязи между ФНО- α , выраженностью старческой астении и функциональными способностями

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
«Возраст не помеха»	0,004	0,97
Индекс Бартела	0,03	0,84
Шкала IADL	0,01	0,93

Не отмечена и достоверная корреляция между концентрацией ФНО- α и мышечной силой ($r=0,05$; $p=0,63$), а также функциональными способностями больных. Не обнаружено и значимых различий по выраженности старческой астении и функциональным способностям у больных с повышенным и нормальным уровнем ФНО- α в сыворотке крови. (Таблица 3.191) Однако у больных моложе 90 лет с повышенным содержанием ФНО- α наблюдались более выраженные признаки старческой астении – средний балл по опроснику «Возраст не помеха» составил 5,4, а при нормальном уровне ФНО- α – 4,7 балла ($p=0,02$). Вместе с тем у долгожителей с увеличением концентрации ФНО- α и при нормальном уровне этого цитокина выраженность старческой астении была идентичной – 4,4 и 4,4 балла, соответственно ($p=0,97$).

Таблица 3.191

Сравнительная характеристика показателей функциональных способностей и выраженности старческой астении у больных с повышенным и нормальным уровнем ФНО- α

Показатели	Больные с повышенным ФНО- α	Больные с нормальным ФНО- α	p
«Возраст не помеха», баллы	4,7 \pm 1,1	4,5 \pm 1,2	0,37
Индекс Бартела, баллы	75,3 \pm 14	74,4 \pm 21	0,84
Шкала IADL, баллы	3,6 \pm 2,3	3,8 \pm 2,2	0,71

Содержание фактора некроза опухоли- α в зависимости от применяемых в амбулаторных условиях классов лекарственных препаратов представлено в Таблице 3.192.

Таблица 3.192

Уровень ФНО- α в зависимости от применения в амбулаторных условиях разных классов лекарственных препаратов

Класс лекарственных препаратов	ФНО- α , <i>нг/мл</i> (среднее \pm СО)		
	принимают препарат	не принимают	p
Ацетилсалициловая кислота, <i>100мг</i>	8,3 \pm 3,3	8,9 \pm 4,1	0,39
Ингибиторы АПФ	8,2 \pm 3,5	10,0 \pm 4,3	0,02
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	7,5 \pm 2,5	10,0 \pm 4,3	0,01
Бета-адреноблокаторы	8,9 \pm 3,6	8,6 \pm 3,9	0,57
Блокаторы кальциевых каналов	8,6 \pm 3,6	8,9 \pm 3,9	0,71
Статины	9,3 \pm 4,1	9,0 \pm 4,4	0,78
Диуретики			
<i>Тиазидные и тиазидоподобные</i>	7,5 \pm 2,5	8,1 \pm 3,4	0,51
<i>Петлевые</i>	10,8 \pm 4,4	8,1 \pm 3,4	0,001
Спиронолактон	8,9 \pm 3,8	8,1 \pm 3,4	0,51

Результаты регрессионного анализа значимых взаимосвязей между содержанием ФНО- α и другими параметрами представлены в Таблице 3.193. Приведенные ниже данные свидетельствуют о том, что наиболее значимыми факторами, связанными с уровнем ФНО- α среди наших больных, были ИБС ($\beta=1,0$; $p=0,000003$), уровень интерлейкина-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 ($\beta=2,11$; $p=0,0005$). При проведении анализа ANOVA наличие ИБС оказалось независимым предиктором повышения концентрации ФНО- α ($F=8,96$; $p=0,003$).

Таблица 3.193

Регрессионный анализ взаимосвязей между содержанием ФНО- α и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
ИБС	1,0	0,000003
Женский пол	-0,45	0,003
Индекс массы тела	0,54	0,002
Функциональная активность (индекс Бартела)	-0,45	0,002
Интерлейкин-6	1,55	0,000001
Сегментоядерные нейтрофилы	1,17	0,0002
Лимфоциты, %	2,11	0,0005

Лимфоциты, число	-0,92	0,04
Лейкоциты	0,58	0,08
Общий холестерин	-14,7	0,01
Холестерин ЛВП	-5,4	0,008
Холестерин ЛНП	12,4	0,01
Триглицериды	2,79	0,01
Мочевая кислота	1,37	0,00002
Креатинин	0,72	0,0003

Среднее время наблюдения за больными, включенными в исследование по изучению ФНО- α составило 21,5 месяц, варьируя от 0 до 55 месяцев. В течение этого периода подтверждена смерть 60% пациентов с повышенным содержанием ФНО- α и 22,9% больных с нормальным уровнем ФНО- α ($p=0,0003$). Различия по выживаемости в группах больных с нормальным и повышенным уровнем ФНО- α были достоверны: $p=0,01$ – Log-Rank test; $p=0,01$ – Cox-mantel test. График выживаемости (кривая Каплана-Майера) в общей группе больных представлен на Рисунке 3.37.

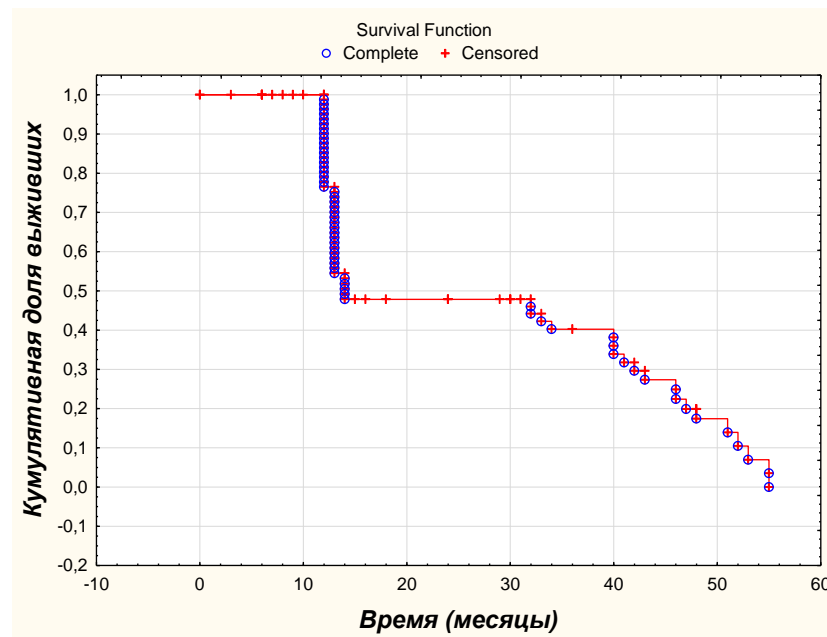


Рисунок 3.37 Выживаемость больных, включенных в исследование ФНО- α

Результаты регрессионного анализа значимых взаимосвязей между выживаемостью больных и другими параметрами представлены в Таблице 3.194.

Таблица 3.194

Регрессионный анализ взаимосвязей между выживаемостью больных и другими параметрами

Параметры	β -коэффициент	p
Возраст	-0,07	0,009
Возраст >90 лет	0,04	0,01
Мужской пол	0,35	0,001
Выраженность старческой астении («Возраст не помеха»)	-0,04	0,01
Функциональная активность (индекс Бартела)	0,3	0,002

Ожирение	1,44	0,0006
Уровень ФНО-α	-0,24	0,001
Креатинин	-0,22	0,003
Мочевина	-1,2	0,0006
Общий холестерин	-0,37	0,001
ХС ЛВП	-0,21	0,002
Глюкоза	-0,07	0,01
Лимфоциты, %	0,52	0,001
СОЭ	-0,14	0,01

Как видно из представленной выше таблицы, наиболее значимыми факторами, ассоциированными с лучшей выживаемостью больных, был возраст старше 90 лет, мужской пол, лучшие функциональные способности больных и меньшая выраженность старческой астении, наличие ожирения, более низкие показатели ФНО- α , креатинина, мочевины, общего холестерина и холестерина ЛВП, глюкозы и СОЭ.

3.9 Исследование интерлейкина-6

Повышенный уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови обнаружен у 41,9 % больных старческого возраста. (Рисунок 3.38)

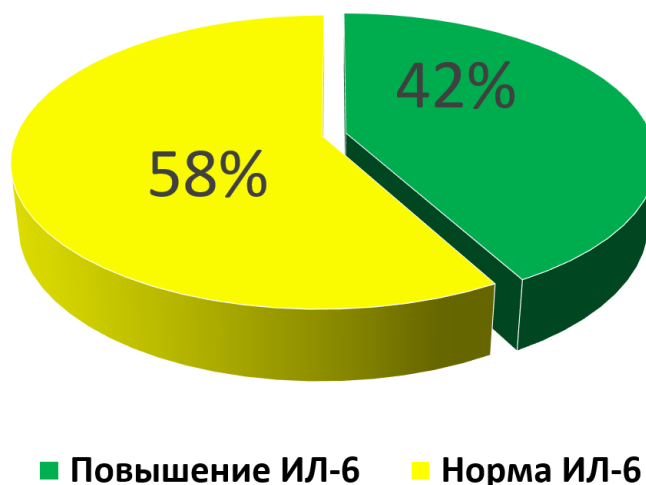


Рисунок 3.38 Доля больных с повышением интерлейкина-6

Среднее содержание ИЛ-6 составило $7,6 \pm 5,7$ пг/мл, находясь в пределах от 1,5 до 33,4 пг/мл. Среди больных с повышенной концентрацией ИЛ-6 средний уровень данного цитокина в сыворотке крови достигал $12,0 \pm 4,8$ пг/мл, тогда как у пациентов с нормальным содержанием ИЛ-6 – $4,6 \pm 3,8$ пг/мл.

Значимых различий по уровню интерлейкина-6 у мужчин и женщин не обнаружено. В среднем по группе содержание ИЛ-6 у женщин составляло $7,4 \pm 5,6$ пг/мл (при норме менее 7,1), в то время как у мужчин этот показатель равнялся $8,0 \pm 5,9$ пг/мл

($p=0,5$). Повышение концентрации данного цитокина выявлено у 38,7% женщин и у 47,2% мужчин ($p=0,4$).

Средний возраст больных с повышением интерлейкина-6 составлял $88,4 \pm 5,3$ года, а у пациентов с нормальным содержанием данного цитокина в сыворотке крови – $87,3 \pm 5,3$ лет ($p=0,27$). 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 ($p=0,02$). При проведении корреляционного анализа обнаружена достоверная взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и возрастом больных ($r=0,2$; $p=0,03$).

Сравнительная характеристика больных с повышенным и нормальным уровнем интерлейкина-6 представлена в Таблице 3.195.

Таблица 3.195

Сравнительная характеристика больных с повышенным и нормальным уровнем интерлейкина-6

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

Как видно из таблицы 3.195, в группе больных с повышенным содержанием интерлейкина-6 у 84,8% больных отмечалась хроническая ишемическая болезнь сердца, тогда как среди пациентов с нормальным ИЛ-6 данное заболевание регистрировалось в 63,2% наблюдений ($p=0,01$). У больных ИБС средняя концентрация интерлейкина-6 была достоверно выше, по сравнению с пациентами без ИБС. (Рисунок 3.39).

В группе больных, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, средние значения концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови составляли $7,2 \pm 4,9$ пг/мл, тогда как в группе пациентов без инфаркта миокарда в прошлом средние показатели ИЛ-6 достигали $7,8 \pm 6,0$ пг/мл ($p=0,64$).

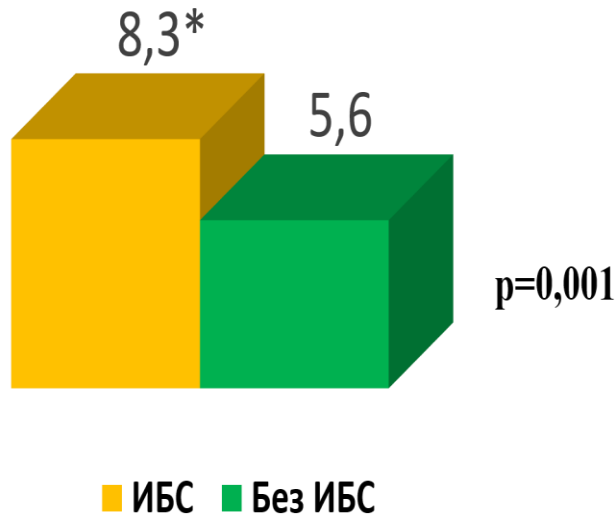


Рисунок 3.39 Интерлейкин-6 у больных ИБС

Клинически значимая хроническая сердечная недостаточность встречалась достоверно чаще среди больных с повышенной концентрацией интерлейкина-6 в сыворотке крови при сравнении с пациентами, имевшими нормальное содержание ИЛ-6 (50,0% и 24,6% наблюдений, соответственно; $p=0,005$). В группе больных 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; $p=0,001$). (Рисунок 3.40). 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; $p=0,005$).

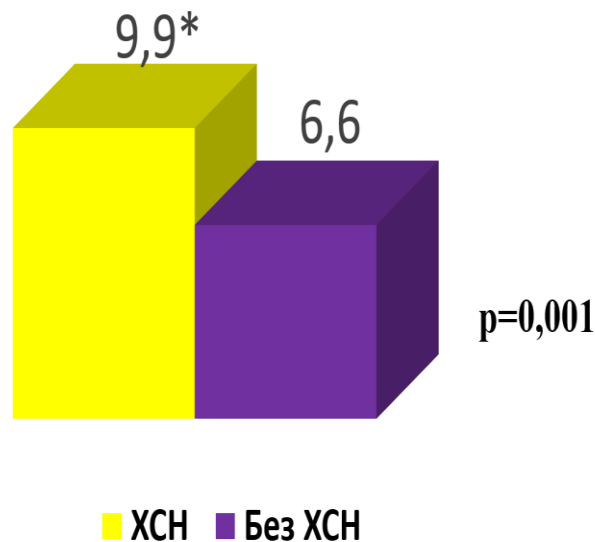


Рисунок 3.40 Интерлейкин-6 у больных хронической сердечной недостаточностью

В группе больных с фибрилляцией предсердий средние значения ИЛ-6 в сыворотке крови достигали 8,9 пг/мл, в то время как у пациентов без данного нарушения ритма – 7,1

пг/мл (**p=0,01**). Среди больных, перенесших в прошлом острое нарушение мозгового кровообращения, средние показатели ИЛ-6 в сыворотке крови составляли 6,9 пг/мл, тогда как у пациентов без данной патологии – 7,7 пг/мл (**p=0,55**).

У пациентов, страдавших сахарным диабетом, средние значения ИЛ-6 в сыворотке крови составляли $7,6 \pm 4,5$ пг/мл, в то время как у больных без нарушений углеводного обмена – $7,5 \pm 6,2$ пг/мл (**p=0,96**). При повышенном уровне ИЛ-6 средние значения индекса массы тела составляли $28,8 \pm 5,1$, тогда как при нормальном ИЛ-6 – $27,7 \pm 4,7$ кг/м², соответственно (**p=0,23**). Средний уровень ИЛ-6 у больных с ожирением составил 7,3 пг/мл, а у пациентов с нормальной массой тела – 7,7 пг/мл (**p=0,66**). При проведении корреляционного анализа не обнаружено каких-либо значимых взаимосвязей между содержанием ИЛ-6 и значениями индекса массы тела (**r=0,07; p=0,41**).

Среди больных с гиперурикемией средние значения ИЛ-6 в крови достигали $10,1 \pm 4,5$ пг/мл, в то время как у больных с нормальным уровнем мочевой кислоты – $6,7 \pm 4,3$ пг/мл (**p=0,004**). Вероятность обнаружения повышенного уровня ИЛ-6 у больных с гиперурикемией повышалась в 5,7 раза, по сравнению с соответствующими показателями у пациентов с нормальным содержанием мочевой кислоты (Отношение шансов (ОШ)=5,7; 95% ДИ=1,8-18,1; **p=0,002**). (Рисунок 3.41) При проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная прямая корреляция между содержанием ИЛ-6 и мочевой кислоты в крови (**r=0,31; p=0,03**). Показатели ИЛ-6 ($\beta=0,27$, **p=0,02**) и креатинина ($\beta=0,62$, **p<0,0001**) при регрессионном анализе были наиболее значимыми факторами, взаимосвязанными с концентрацией мочевой кислоты.

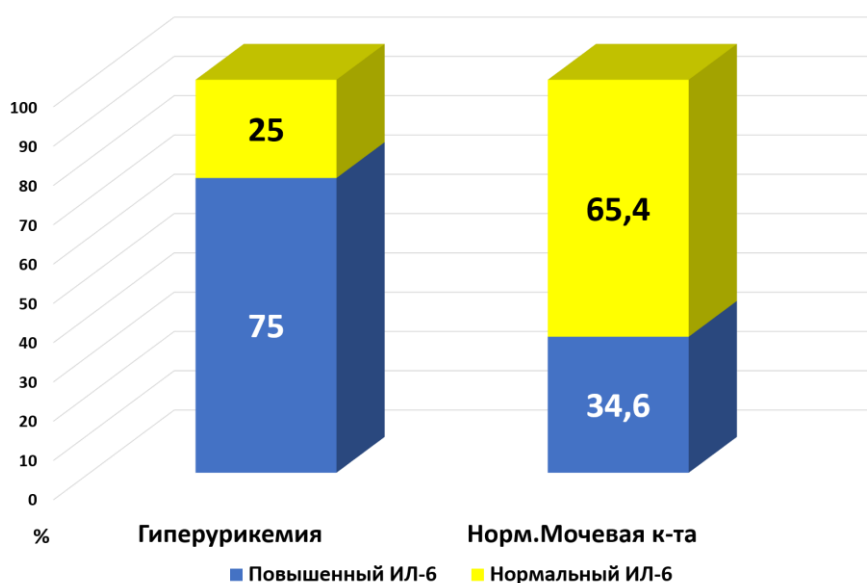


Рисунок 3.41 Интерлейкин-6 у больных с гиперурикемией

Сравнительная характеристика лабораторных показателей у больных с повышенным и нормальным уровнем интерлейкина-6 приведена в Таблице 3.196. В наблюдавшейся нами группе больных отмечалась достоверная прямая корреляция между уровнем интерлейкина-6 и концентрацией мочевины. (Рисунок 3.42) При этом взаимосвязь между ИЛ-6 и мочевиной была намного более выраженной у пациентов моложе 90 лет, по сравнению с долгожителями ($r=0,56$; $p=0,002$ и $r=0,1$; $p=0,6$, соответственно). Существенных различий по концентрации глюкозы и креатинина в сыворотке крови между группами больных с повышенной и нормальным содержанием интерлейкина-6 не обнаружено. (Таблица 3.196)

Таблица 3.196

Сравнительная характеристика лабораторных показателей у больных с повышенным и нормальным уровнем ИЛ-6

Показатель	Больные с повышенным ИЛ-6	Больные с нормальным ИЛ-6	p
Глюкоза, ммоль/л	7,0 \pm 3,1	6,6 \pm 2,4	0,5
Креатинин, мкмоль/л	94,6 \pm 27,0	92,7 \pm 22,0	0,6
Мочевина, ммоль/л	8,0 \pm 2,7	6,5 \pm 1,9	0,02
Мочевая кислота, мкмоль/л	356,3 \pm 130,5	303,3 \pm 62,0	0,02

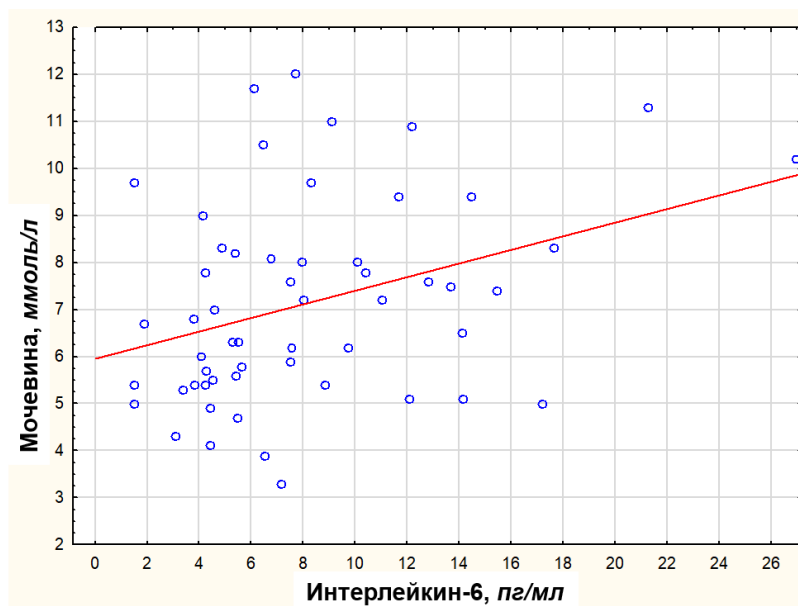


Рисунок 3.42 Корреляция между интерлейкином-6 и мочевиной

Показатели липидного состава крови у больных с повышенным и нормальным уровнем интерлейкина-6 представлены в Таблице 3.197. Как видно из представленной ниже таблицы, у больных с повышенным уровнем ИЛ-6 обнаружены более низкие концентрации общего холестерина (4,4 по сравнению с 4,9 ммоль/л у лиц с нормальным

ИЛ-6) и холестерина ЛНП (2,6 и 2,9 ммоль/л, соответственно), однако различия не достигали степени статистической достоверности.

Таблица 3.197

Сравнительная характеристика показателей липидного состава крови у больных с повышенным и нормальным уровнем ИЛ-6

Показатель	Больные с повышенным ИЛ-6	Больные с нормальным ИЛ-6	p
Общий холестерин, ммоль/л	4,4±1,1	4,9±1,3	0,08
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,4	1,26±0,3	0,57
ХС ЛНП, ммоль/л	2,6±0,9	2,9±0,9	0,17
Триглицериды, ммоль/л	1,2±0,8	1,3±0,5	0,46

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 выявлено не было ($p=0,95$). В общей группе больных с повышенной скоростью оседания эритроцитов содержание ИЛ-6 было достоверно выше, по сравнению с пациентами с нормальной СОЭ ($9,0\pm 6,1$ и $6,5\pm 5,0$ пг/мл, соответственно, $p=0,01$). При корреляционном анализе выявлена достоверная обратная корреляция между уровнем ИЛ-6 и содержанием гемоглобина ($r=-0,2$; $p=0,03$). При этом у мужчин зарегистрирована достоверная обратная корреляция между концентрацией ИЛ-6 и гемоглобином ($r=-0,4$; $p=0,01$), тогда как у женщин достоверной взаимосвязи отмечено не было ($p=0,64$). У пациентов с анемией средний уровень ИЛ-6 составил $8,3\pm 5,9$ пг/мл, без анемии – $6,9\pm 5,5$ пг/мл ($p=0,21$).

Выявлены достоверные различия между больными с повышенным и нормальным уровнем ИЛ-6 в крови по содержанию ФНО- α ($9,0\pm 5,5$ и $6,1\pm 1,8$ пг/мл, соответственно, $p=0,01$). При проведении корреляционного анализа обнаружена достоверная прямая корреляция между уровнями интерлейкина-6 и ФНО- α ($r=0,39$; $p=0,007$). У долгожителей взаимосвязь между концентрациями ИЛ-6 и ФНО- α была менее значима ($r=0,35$; $p=0,09$), чем у пациентов моложе 90 лет ($r=0,46$; $p=0,02$). Среди женщин корреляция между содержанием ИЛ-6 и ФНО- α оказалась намного более значимой ($r=0,44$; $p=0,01$), чем у мужчин ($r=0,2$; $p=0,34$).

В группах больных с повышенным и нормальным содержанием ИЛ-6 не наблюдалось значимых различий по уровню лептина в сыворотке крови (19,0 и 25,0 нг/мл, соответственно, $p=0,49$). При проведении корреляционного анализа не обнаружено

никакой значимой взаимосвязи между концентрациями ИЛ-6 и лептина в сыворотке крови ($r=-0,07$; $p=0,78$).

Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров у больных с повышенным и нормальным уровнем интерлейкина-6 приведена в Таблице 3.198. Как следует из приведенных в Таблице 3.198 данных, никаких значимых различий эхокардиографических параметров между группами больных с повышенным и нормальным содержанием ИЛ-6 в сыворотке крови выявлено не было.

Таблица 3.198

**Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров
у больных с повышенным и нормальным уровнем ИЛ-6**

Параметр	Больные с повышенным ИЛ-6	Больные с нормальным ИЛ-6	p
Фракция выброса ЛЖ, %	57,1±6,0	57,0±6,8	0,98
Диаметр левого предсердия, мм	43,1±4,5	43,5±4,4	0,79
КДР левого желудочка, мм	51,4±6,3	50,9±5,3	0,79
КСР левого желудочка, мм	35,8±5,7	35,4±5,1	0,79
КДО левого желудочка, мл	133,9±39,0	126,4±34,0	0,52
КСО левого желудочка, мл	56,9±22,9	55,0±22,5	0,79
Правый желудочек, мм	29,7±3,2	29,7±3,1	0,94
Расчетное давление в легочной артерии, мм рт ст	40,9±12,1	37,7±11,2	0,37

Корреляционные взаимосвязи между концентрацией интерлейкина-6 в сыворотке крови и эхокардиографическими параметрами отражены в Таблице 3.199.

Таблица 3.199

Корреляционные взаимосвязи между концентрацией ИЛ-6 и эхокардиографическими параметрами

Параметры	r (коэффициент корреляции)	p
Фракция выброса ЛЖ	-0,14	0,59
Диаметр левого предсердия	0,23	0,39
КДР левого желудочка	0,40	0,11
КСР левого желудочка	0,36	0,16
КДО левого желудочка	0,28	0,33
КСО левого желудочка	0,19	0,51
Правый желудочек	-0,04	0,87
Расчетное давление в легочной артерии	0,01	0,95

Достоверных корреляций между концентрацией ИЛ-6 и показателями липидного состава крови не зарегистрировано. (Таблица 3.200) Существенных гендерных и

возрастных отличий по взаимосвязи между уровнями ИЛ-6 и липидов в крови не выявлено, за исключением более значимой обратной корреляции с ХС ЛВП у пациентов моложе 90 лет ($r=-0,44$, $p=0,03$).

Таблица 3.200

Корреляционные взаимосвязи между концентрацией ИЛ-6 и другими лабораторными показателями

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Глюкоза	0,06	0,54
Общий холестерин	-0,14	0,21
ХС ЛВП	-0,13	0,38
ХС ЛНП	-0,09	0,53
Триглицериды	-0,04	0,76

Корреляционные взаимосвязи между уровнем ИЛ-6 и содержанием лейкоцитов в крови представлены в Таблице 3.201. Как свидетельствуют приведенные ниже данные, установлена прямая корреляция между концентрацией ИЛ-6 и общим содержанием лейкоцитов, а также содержанием нейтрофилов. 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 ($r=0,22$, $p=0,07$).

Таблица 3.201

Корреляция между концентрацией ИЛ-6 и содержанием лейкоцитов

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Лейкоциты	0,29	0,002
Нейтрофилы	0,34	0,0002
Лимфоциты	-0,06	0,51

При проведении корреляционного анализа между содержанием ИЛ-6 в сыворотке крови и всеми показателями минеральной плотности костной ткани никаких значимых взаимосвязей не выявлено. (Таблица 3.202) Не обнаружено также значимых различий по всем показателям минеральной плотности костной ткани у больных с повышенным и нормальным уровнем интерлейкина-6 в сыворотке крови. (Таблица 3.203)

Таблица 3.202

Корреляционные взаимосвязи между ИЛ-6 и показателями МПКТ

Показатели МПКТ	r (коэффициент корреляции)	p
L2-L4, T-критерий	-0,01	0,94
L2-L4, МПКТ	0,02	0,84
Шейка левой бедренной кости, T-критерий	0,11	0,26
Шейка левой бедренной кости, МПКТ	0,16	0,27

Проксимальный отдел левой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	0,12	0,24
Проксимальный отдел левой бедренной кости, <i>МПКТ</i>	0,13	0,19
Шейка правой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	0,06	0,53
Шейка правой бедренной кости, <i>МПКТ</i>	-0,03	0,82
Проксимальный отдел правой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	0,07	0,49
Проксимальный отдел правой бедренной кости, <i>МПКТ</i>	0,06	0,53

Таблица 3.203

**Сравнительная характеристика показателей МПКТ
у больных с повышенным и нормальным уровнем ИЛ-6**

Показатели МПКТ	Больные с повышенным ИЛ-6	Больные с нормальным ИЛ-6	p
L2-L4, <i>T-критерий</i>	-0,6 (±2,1)	-0,7 (±1,9)	0,95
L2-L4, МПКТ (мг/см³)	1151 (±257)	1116 (±246)	0,50
Шейка левой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	-2,1 (±0,6)	-2,1 (±0,8)	0,57
Шейка левой бедренной кости, МПКТ (мг/см³)	777 (±104)	719 (±159)	0,14
Проксимальный отдел левой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	-1,4 (±0,9)	-1,8 (±1,3)	0,12
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ (мг/см³)	857 (±134)	817 (±129)	0,15
Шейка правой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	-1,9 (±0,7)	-2,1 (±1,0)	0,39
Шейка правой бедренной кости, МПКТ (мг/см³)	775 (±102)	731 (±155)	0,28
Проксимальный отдел правой бедренной кости, <i>T-критерий</i>	-1,4 (±0,9)	-1,6 (±0,9)	0,12
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ (мг/см³)	857 (±124)	815 (±121)	0,11

При проведении корреляционного анализа между содержанием ИЛ-6 в сыворотке крови и выраженностью старческой астении никакой значимой взаимосвязи не выявлено, однако зарегистрирована достоверная обратная корреляция между концентрацией ИЛ-6 в крови и функциональными способностями больных, оцененными по индексу Бартел и шкале IADL. (Таблица 3.204)

Таблица 3.204

Корреляционные взаимосвязи между ИЛ-6, выраженностью старческой астении и функциональными способностями

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
«Возраст не помеха»	-0,0	0,99

Индекс Бартела	-0,26	0,006
Шкала IADL	-0,23	0,01

У больных с повышенным содержанием ИЛ-6 отмечены более низкие показатели базовой функциональной активности по индексу Бартел и инструментальной активности по шкале IADL. (Таблица 3.205) Значимых различий по выраженности старческой астении у больных с повышенным и нормальным уровнем интерлейкина-6 в сыворотке крови не обнаружено. (Таблица 3.205)

Таблица 3.205

Сравнительная характеристика показателей функциональных способностей и выраженности старческой астении у больных с повышенным и нормальным уровнем ИЛ-6

Показатели	Больные с повышенным ИЛ-6	Больные с нормальным ИЛ-6	р
«Возраст не помеха», баллы	5,1±0,8	5,0±0,6	0,84
Индекс Бартела, баллы	71,5±23,8	81,2±15,2	0,009
Шкала IADL, баллы	3,6±2,4	5,0±2,2	0,001

Достоверная взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и мышечной силой не зарегистрирована ($r=-0,03$; $p=0,77$). У больных с повышенным содержанием ИЛ-6 средние показатели динамометрии составляли 17,4 кг, при нормальной концентрации данного цитокина – 16,9 кг ($p=0,68$).

Уровни интерлейкина-6 в зависимости от применяемых в амбулаторных условиях классов лекарственных препаратов представлены в Таблице 3.206. Следует отметить, что подгруппы больных, принимавших блокаторы кальциевых каналов и статины, не анализировались в связи с небольшим числом больных.

Таблица 3.206

Уровень ИЛ-6 в зависимости от применения в амбулаторных условиях разных классов лекарственных препаратов

Класс лекарственных препаратов	ИЛ-6, пг/мл (среднее±СО)		
	принимают препарат	не принимают	р
Ацетилсалициловая кислота, 100мг	7,2±7,2	10,0±4,0	0,36
Ингибиторы АПФ	9,3±7,3	6,1±2,8	0,1
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	8,6±4,2	6,1±2,8	0,06
Бета-адреноблокаторы	8,2±6,1	10,8±4,8	0,09
Диуретики			

<i>Тиазидные и тиазидоподобные</i>	8,3±4,6	7,6±5,9	0,78
<i>Петлевые</i>	9,5±4,6	7,6±5,9	0,40
Спиронолактон	6,8±2,8	7,6±5,9	0,83

Результаты регрессионного анализа значимых взаимосвязей между содержанием ИЛ-6 и другими параметрами показали, что наиболее значимыми факторами, ассоциированными с ИЛ-6, было содержание мочевой кислоты ($\beta=0,32$; $p=0,03$) и лейкоцитов ($\beta=0,32$; $p=0,02$). При проведении анализа ANOVA гиперурикемия была единственным независимым предиктором повышения уровня ИЛ-6 ($F=4,6$; $p=0,03$).

Длительность наблюдения за больными, включенными в исследование по изучению интерлейкина-6, была небольшой, составляя в среднем 12 месяцев (от 11 до 15 месяцев). За этот период умерло 3 человека: 1 больной через несколько дней после анализа крови на содержание интерлейкина-6 (от ОНМК). Вторая больная умерла через 4 месяца наблюдения, 3-я – через 6 месяцев; причины смерти не известны.

3.10 Анализ роли субклинического воспаления при различных заболеваниях

При анализе роли провоспалительных цитокинов в развитии различных возраст-ассоциированных патологических состояний выявлено следующее. Наиболее значимыми факторами, связанными с ИБС в нашей группе больных, были ожирение ($\beta=0,10$; $p=0,01$), повышение концентрации ФНО- α ($\beta=0,36$; $p=0,002$), гиперурикемия ($\beta=0,11$; $p=0,04$) и возраст старше 90 лет ($\beta=0,12$; $p=0,005$). Результаты логистической регрессии также продемонстрировали значимость повышения уровня ФНО- α при ИБС ($\chi^2=4,95$; $p=0,03$). При выполнении анализа ANOVA гиперурикемия ($F=1,9$; $p=0,0001$), повышение уровня ФНО- α ($F=1,4$; $p=0,001$) и ожирение ($F=0,52$; $p=0,04$) были независимыми значимыми предикторами ИБС.

Наиболее значимыми факторами, ассоциированными с ХСН в нашей группе больных, были ИБС ($\beta=0,36$; $p=0,01$), фибрилляция предсердий ($\beta=0,34$; $p=0,01$), уровень интерлейкина-6 ($\beta=0,36$; $p=0,01$), мочевой кислоты ($\beta=0,32$; $p=0,03$) и триглицеридов ($\beta=0,30$; $p=0,01$). Результаты логистической регрессии подтвердили значимость гиперурикемии при ХСН ($\chi^2=6,3$; $p=0,01$). При выполнении анализа ANOVA фибрилляция предсердий ($F=11,5$; $p=0,0009$) и гиперурикемия ($F=4,1$; $p=0,04$) оказались наиболее значимыми предикторами ХСН.

Наиболее значимыми факторами, связанными с фибрилляцией предсердий в нашей группе больных, оказались ХСН ($\beta=0,48$; $p=0,007$), перенесенный инфаркт миокарда

($\beta=0,47$; $p=0,002$), женский пол ($\beta=0,39$; $p=0,01$), индекс массы тела ($\beta=1,64$; $p=0,0001$), повышение уровня ФНО- α ($\beta=0,83$; $p=0,0001$) и ИЛ-6 ($\beta=0,46$; $p=0,01$), снижение концентрации триглицеридов ($\beta=-0,77$; $p=0,0002$), гиперурикемия ($\beta=0,40$; $p=0,02$), нейтрофильно-лимфоцитарный индекс ($\beta=0,77$; $p=0,0006$) и сила кисти при динамометрии ($\beta=-0,45$; $p=0,004$). При выполнении анализа ANOVA наиболее значимыми предикторами фибрилляции предсердий были ХСН ($F=11,4$; $p=0,0009$) и гиперурикемия ($F=6,7$; $p=0,01$).

Ни один из изученных факторов не оказал независимого влияния как на риск возникновения сахарного диабета, так и на повышение ИМТ и развитие ожирения в нашей группе больных. Среди наиболее значимыми факторов, связанных с сахарным диабетом были возраст пациентов ($\beta=-0,31$; $p=0,04$ – обратная связь), значения индекса Бартел, оценивающего уровень повседневной активности ($\beta=-0,41$; $p=0,007$ – обратная связь) и выраженность старческой астении ($\beta=0,3$; $p=0,05$). С индексом массы тела больных больше всего были связаны ИБС ($\beta=0,3$; $p=0,09$) и значения индекса Бартел ($\beta=-0,24$; $p=0,19$).

Независимое влияние всех изученных факторов на выраженность старческой астении оказалось незначимым; наиболее заметный эффект обнаружен в отношении нейтрофильно-лимфоцитарного индекса ($\beta=-0,59$; $p=0,01$), холестерина ЛВП ($\beta=-0,3$; $p=0,1$) и гемоглобина ($\beta=-0,3$; $p=0,1$). Независимой связи индекса активности в повседневной жизни с другими изученными параметрами не найдено; наиболее заметный эффект обнаружен в отношении анемии ($\beta=-0,49$; $p=0,01$), индекса массы тела ($\beta=-0,36$; $p=0,02$) и силы кисти ($\beta=0,29$; $p=0,07$). Единственным фактором, оказавшим независимое достоверное влияние на показатели инструментальной активности в повседневной жизни, была сила кисти ($\beta=0,57$; $p=0,0004$). Ни один из изученных факторов не оказал независимого влияния на показатели минеральной плотности костной ткани, как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальном отделе бедренной кости.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты настоящего исследования свидетельствуют, прежде всего, о важной роли субклинического воспаления при патологических процессах в старческом возрасте у больных ИБС. Помимо этого, у таких больных отмечаются определенные особенности метаболических нарушений и возраст-ассоциированных заболеваний; причем можно выделить следующие основные особенности:

- высокую частоту гиперурикемии с ее значимым влиянием на различные заболевания;
- низкий уровень атерогенных липидов в сочетании с их негативной связью с ХСН и фибрилляцией предсердий;
- высокую частоту нарушений содержания лептина и его позитивную роль при различной патологии (в частности, при остеопорозе и анемии);
- более легкое, чем у лиц пожилого возраста, течение сахарного диабета;
- своеобразие композиционного состава тела со значительным числом лиц, у которых минеральная плотность костной ткани и содержание тощей ткани оставались в пределах нормальных величин, наряду с увеличением массы жира;
- относительно невысокую частоту остеопороза у долгожителей, особенно у мужчин старше 95 лет;
- более низкие, чем в общей группе больных ИБС, показатели минеральной плотности костной ткани при ХСН.

Наши наблюдения подтверждают точность ряда «парадоксов», описанных в рамках концепции обратной эпидемиологии: «парадокса ожирения», «холестеринового парадокса при ХСН», «холестеринового парадокса при фибрилляции предсердий», «адипокинового парадокса» и ряда других.

4.1. Исследование пуринового обмена у больных ИБС в старческом возрасте

Полученные нами результаты свидетельствуют о значительной распространенности гиперурикемии при ИБС как в старческом возрасте, так и у пациентов моложе 60 лет. Повышенное содержание мочевой кислоты в сыворотке крови обнаружено нами у 38,1% больных старческого возраста и у 42% лиц моложе 60 лет. Число больных с гиперурикемией в настоящей работе несколько превышает долю таких пациентов в ряде других исследований, согласно которым повышение уровня мочевой кислоты находилось в среднем в пределах от 2% до 35%

[196,345,472,590,665,694,830,888]. Вместе с тем наши данные соответствуют результатам ряда исследований (проведенных преимущественно в Юго-Восточной Азии), свидетельствующих о значительной, до 46-57%, частоте гиперурикемии в популяции пожилых людей [460,472]. Основанием для такого разброса данных можно считать различия изучаемых контингентов. В разных исследованиях группы пациентов отличались по возрасту, этническим особенностям, месту проживания (город или село, северные или южные регионы, равнина или горы), образу жизни и особенностям питания [185,694,851].

К особенностям наших пациентов следует отнести, прежде всего, их преклонный возраст (в среднем 88 лет), тогда как в большинство других исследований включали, как правило, больных моложе 80 лет, а нередко и лиц среднего и пожилого возраста. Распространенность гиперурикемии увеличивается обычно с возрастом [694,787,855]; этот факт нашел отражение и в результатах нашей работы. В одном из недавних исследований с участием более 5 тысяч лиц пожилого возраста гиперурикемия обнаружена у 9,5% пациентов 60 лет и старше, тогда как в группе больных старше 80 лет этот показатель достигал уже 22% [694]. В египетском исследовании распространенность гиперурикемии у больных в возрасте от 60 до 70 лет составила 11,1%, в то время как у пациентов старше 80 лет – 48% [787]. На значительную частоту гиперурикемии в наших наблюдениях могло повлиять и включение в исследование пациентов с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, связь которых с повышением уровня мочевой кислоты подтверждена неоднократно [607].

К несколько неожиданным результатам настоящей работы следует отнести высокую частоту гиперурикемии у женщин (у 41,8%) и относительно более редкое выявление ее у мужчин (27,6% наблюдений), хотя гиперурикемию значительно чаще обнаруживают у мужчин, да и в целом для них характерен более высокий уровень мочевой кислоты. Экскреция мочевой кислоты почками уменьшается обычно под влиянием андрогенов и стимулируется эстрогенами, поэтому гиперурикемию чаще выявляют у мужчин, тогда как у женщин она возникает преимущественно в постменопаузе, при снижении уровня эстрогенов [461]. Поскольку возраст большинства мужчин, включенных в наше исследование, достигал 85-90 лет, можно предполагать у них гипоандрогенемию, способствующую снижению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Такую гипотезу подтверждают отчасти результаты другого

исследования, показавшего, что распространенность гиперурикемии по мере старения у мужчин снижается (с 69% в возрасте 65-69 лет до 48% – у лиц старше 80 лет); у женщин же, напротив, повышается [461].

В нашей работе выявлен ряд существенных взаимосвязей между гиперурикемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наиболее значимая взаимозависимость отмечена между повышением уровня мочевой кислоты и клинически значимой хронической сердечной недостаточностью, риск формирования которой при гиперурикемии повышался втрое. По данным многих авторов, гиперурикемию довольно часто обнаруживают при сердечной недостаточности; повышение уровня мочевой кислоты рассматривают нередко как маркер прогрессирования ХСН и неблагоприятного прогноза [217,346,347,769,772,793]. Следует отметить, что в некоторых исследованиях показана большая значимость гиперурикемии при ХСН у женщин и при ХСН с сохраненной фракцией выброса [629]. Аналогичные результаты получены и в нашей работе: у женщин с ХСН гиперурикемия обнаружена в 67,3% наблюдений, тогда как у мужчин – в 44,4%. Кроме того, у большинства наших больных зарегистрирована ХСН с сохраненной фракцией выброса; лишь в 3,9% наблюдений фракция выброса находилась в пределах 30-40%, а в 79% эта величина превышала 50%. Концентрация мочевой кислоты у больных ХСН может возрастать за счет усиленного катаболизма пуринов, вызванного тканевой гипоксией, а также в результате избыточной активации фермента ксантиноксидазы и нарушения почечной экскреции [217,769].

Полученные нами данные свидетельствуют о безусловно значимой взаимосвязи между гиперурикемией и фибрилляцией предсердий, а также о влиянии повышенного уровня мочевой кислоты на формирование дилатации левого предсердия – ключевой физиологической основы развития фибрилляции предсердий. При гиперурикемии фибрилляция предсердий диагностирована в нашей работе почти у половины больных, тогда как у пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты – в 29% случаев. Аналогичные результаты получены и другими исследователями [158,168,181,345,404,448,456,512,532,776,794,838,874]. Для объяснения патогенетической связи между гиперурикемией и фибрилляцией предсердий предложен ряд концепций о влиянии мочевой кислоты на процессы воспаления и окислительного стресса (способствующие ремоделированию предсердий и их дилатации), а также о

непосредственном воздействии мочевой кислоты на ионные каналы в миоцитах предсердий [512,532,607].

Среди обследованных нами больных очень часто (в 75,4% наблюдений) встречалась закономерная для старческого возраста дилатация левого предсердия. Несмотря на столь значительную распространенность дилатации левого предсердия в общей группе больных, риск возникновения этой патологии при гиперурикемии повышался практически вдвое, по сравнению с пациентами, имевшими нормальное содержание мочевой кислоты. По нашим данным, диаметр левого предсердия увеличивался соответственно повышению уровня мочевой кислоты в крови. Не исключено, что гиперурикемия способствует ремоделированию предсердий (из-за субклинического воспаления) и их жесткости, аналогично подобному влиянию на стенки артерий. Это предположение подтверждают результаты крупного исследования с участием более 3800 человек, показавшие, что гиперурикемия вызывает увеличение объема левого предсердия с повышением его жесткости [779].

Избыточная масса тела и ожирение у наших больных встречались достоверно чаще на фоне гиперурикемии; данная взаимосвязь была более выражена у мужчин. Можно полагать, что в развитии гиперурикемии у мужчин старческого возраста большее значение имеет избыточный синтез мочевой кислоты, в том числе адипоцитами (особенно в абдоминальной области), тогда как у женщин в постменопаузе основную роль играет нарушение экскреции мочевой кислоты на фоне потери протективной роли эстрогенов в этом процессе. Для косвенного подтверждения этого предположения можно привести наши результаты, свидетельствующие о более значимых различиях в уровне мочевой кислоты при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин или более именно у женщин. Данные показатели у женщин составили 356 и 269 мкмоль/л, соответственно ($p=0,003$), тогда как у мужчин – 393 и 336 мкмоль/л ($p=0,1$).

Достоверных различий по иным компонентам метаболического синдрома нами не найдено, в отличие от ряда других исследований [185,417,545,688,787]. Так, частота сахарного диабета не отличалась между группами наших больных с гиперурикемией и с нормальной концентрацией мочевой кислоты; однако у женщин с сахарным диабетом распространенность гиперурикемии была заметно выше, чем у мужчин (45% и 20%, соответственно). Как в нашей работе, так и в исследовании с участием почти 19 тысяч лиц пожилого возраста взаимосвязь между уровнем мочевой кислоты и компонентами

метаболического синдрома по достижении 75 лет (особенно после 85 лет) уменьшалась и становилась недостоверной, прежде всего, у женщин [165]. Как уже отмечалось, средний возраст наших больных составлял 88 лет, причем подавляющее большинство из них было старше 85 лет. В одном из последних исследований также не найдена взаимосвязь между повышенным содержанием мочевой кислоты и такими компонентами метаболического синдрома, как дислипидемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет [490]. В этой работе у больных с индексом массы тела равным или более 35 кг/м^2 взаимосвязи между мочевой кислотой и компонентами метаболического синдрома были намного более значимыми, чем у лиц с меньшей массой тела (особенно с показателями липидного и углеводного обмена). В нашем же исследовании у абсолютного большинства больных индекс массы тела был менее 35 кг/м^2 , составляя в среднем $28,9 \text{ кг/м}^2$.

Среди наших больных не найдено сколько-нибудь значимой взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты и общего холестерина и холестерина ЛНП, как и в исследовании Seyed-Sadjadi N. и соавторов, обнаруживших, однако, высоко достоверную взаимосвязь между содержанием мочевой кислоты и висцерального жира, а также соотношением андроида и гиноида распределения жира [740]. Распределение жировой ткани и масса висцерального жира нами не изучались, но косвенным подтверждением роли висцерального жира могут служить результаты другого раздела данной работы. При изучении состава тела у аналогичной популяции больных с включением в нее и ряда участников исследования по гиперурикемии отмечена высоко достоверная корреляция между гиперурикемией и содержанием жира в туловище, причем эта связь была наиболее значимой среди всех показателей жировой ткани. Отсутствие какой-либо связи между концентрацией мочевой кислоты и содержанием подкожного жира позволяет предположить, что именно висцеральный жир становится основой патологического процесса, ведущего к гиперурикемии. Эти результаты согласуются с данными других авторов, согласно которым именно висцеральное ожирение представляет собой более чувствительный предиктор метаболических изменений (в том числе, гиперурикемии), чем рутинный показатель индекса массы тела [183,327,427,795].

По нашим наблюдениям среди больных, страдавших сахарным диабетом, и у пациентов без нарушений углеводного обмена средние значения мочевой кислоты в сыворотке крови были идентичны. Однако у женщин с сахарным диабетом содержание мочевой кислоты оказалось более высоким по сравнению с пациентами того же пола, но

без нарушений углеводного обмена; тем не менее эти различия не достигали степени статистической достоверности. При сахарном диабете у мужчин средний уровень мочевой кислоты был на 40 мкмоль/л ниже, чем у мужчин без диабета; эти различия тоже не достигали степени статистической достоверности. Аналогичные гендерные различия с более существенными взаимосвязями между мочевой кислотой и глюкозой описаны и в других исследованиях [177,511,897].

В ряде исследований показано, что у больных без сахарного диабета уровни мочевой кислоты и глюкозы в сыворотке крови прямо пропорциональны, но при возникновении диабета концентрация мочевой кислоты начинает уменьшаться [309,486,598]. Пороговым значением глюкозы для последующего снижения концентрации мочевой кислоты было 7 ммоль/л [598]. Стоит отметить, что у 64,1% наших пациентов уровень глюкозы натощак превышал 7 ммоль/л. По мнению ряда авторов, снижение уровня мочевой кислоты в крови при сахарном диабете обусловлено скорее нарушениями почечной экскреции, а не уменьшением ее синтеза [296,486]. Одни авторы высказываются в пользу увеличения канальцевой секреции мочевой кислоты, другие – повышенной скорости клубочковой фильтрации, что может способствовать гиперурикозурии [296,486]. В нашей работе признаков гиперфильтрации не отмечено ни в одном наблюдении, а средняя скорость клубочковой фильтрации у больных сахарным диабетом составила 38 мл/мин. Вместе с тем у наших больных и глюкозурией (конкурентно ингибирующей реабсорбцию мочевой кислоты в проксимальных почечных канальцах) нельзя объяснить снижение уровня мочевой кислоты у больных сахарным диабетом, так как среди лиц старческого возраста (в том числе и наших) распространенность глюкозурии мала, по сравнению с более молодыми пациентами.

Результаты нашей работы свидетельствуют о гендерных различиях взаимосвязей между концентрацией мочевой кислоты и триглицеридов. Среди обследованных нами мужчин средние уровни триглицеридов при гиперурикемии были выше, чем при нормальном содержании мочевой кислоты. В то же время у женщин с повышенным и нормальным уровнем мочевой кислоты концентрации триглицеридов были идентичны (1,61 ммоль/л). В недавнем исследовании с участием почти 25 тысяч человек взаимосвязь между повышенным уровнем мочевой кислоты и гипертриглицеридемией была очень выраженной в молодом и среднем возрасте, но заметно ослаблялась после 50 лет [918]. В отличие от наших данных, в исследовании Marotta T. и соавторов у женщин были

выявлены более значимые взаимосвязи между мочевой кислотой и компонентами метаболического синдрома (включая гипертриглицеридемию), тогда как у мужчин наиболее достоверная взаимосвязь отмечена в отношении холестерина ЛВП [545].

Основное отличие нашей работы заключается в преклонном возрасте больных, 47% которых были долгожителями; средний же возраст участников вышеуказанных исследований варьировал от 46 до 67 лет. Наиболее значимым фактором, определяющим повышенный уровень триглицеридов в нашей работе, был более молодой возраст ($p=0,006$); у долгожителей содержание триглицеридов снижалось вне зависимости от каких-либо иных факторов. Стоит отметить, что при нормальной концентрации мочевой кислоты различия в уровне триглицеридов у долгожителей и лиц моложе 90 лет были очень существенными ($p=0,0003$), а при наличии гиперурикемии значимых различий не выявлено ($p=0,5$). Можно полагать, что взаимосвязь между гиперурикемией и дислипидемией (особенно при метаболическом синдроме) более выражена в среднем и пожилом возрасте, тогда как у долгожителей данная связь существенно ослабляется.

В нашей работе не найдено сколько-нибудь значимой взаимосвязи между концентрацией мочевой кислоты и показателями артериального давления, несмотря на хорошо известную роль мочевой кислоты в патогенезе артериальной гипертензии [607]. В ряде исследований с участием лиц преклонного возраста (как и в наших наблюдениях) также не обнаружено взаимосвязи между уровнями артериального давления и мочевой кислоты в сыворотке крови [267,445,518]. В данной ситуации наиболее вероятным представляется следующее: у лиц старческого возраста и, особенно, у долгожителей основным патогенетическим механизмом артериальной гипертензии может быть жесткость аорты, ведущая к изолированной систолической артериальной гипертензии, что и наблюдалось у наших пациентов. В то же время мочевая кислота в большей степени воздействует на эндотелиальную дисфункцию более мелких сосудов, активацию системы ренин-ангиотензин-альдостерон и ряд других механизмов.

Нами не установлено также различий в частоте перенесенного инфаркта миокарда у лиц при гиперурикемии и нормальной концентрации мочевой кислоты в крови, а средние значения мочевой кислоты в крови у больных с инфарктом миокарда в прошлом и без данной патологии значимо не различались. Среди женщин, перенесших инфаркт миокарда в прошлом, частота гиперурикемии составляла 41%, тогда как у мужчин подобный показатель оставался в пределах 22%. Различий по частоте перенесенного в

прошлом острого нарушения мозгового кровообращения у наших больных также не отмечено, но среди женщин с инсультом в анамнезе частота гиперурикемии достигала 59%, а среди мужчин – всего 19%.

Аналогичные гендерные различия по распространенности инфаркта миокарда у женщин и мужчин с гиперурикемией описаны и в других исследованиях. В нескольких крупных эпидемиологических проектах отмечено, что при наличии гиперурикемии риск возникновения инфаркта миокарда, инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний выше у женщин [336,582,771,772]. Для объяснения гендерных различий такого рода предлагается «метаболическая» гипотеза, согласно которой женщины более склонны к развитию инсулинорезистентности, сахарного диабета и других метаболических нарушений, усугубляющих течение сердечно-сосудистых заболеваний [336,772,848]. Однако в отношении наших больных применение этой гипотезы маловероятно, поскольку отчетливой взаимосвязи между гиперурикемией и другими компонентами метаболического синдрома обнаружить не удалось. Одна из оригинальных концепций связывает более значительный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при гиперурикемии у женщин с тем, что окислительный стресс (в патогенезе которого большое участие принимает мочевая кислота и ксантиоксидаза) рассматривается в качестве более сильного предиктора сердечно-сосудистых заболеваний именно у женщин [843,844]. Окислительный стресс может представлять собой поэтому биохимическую основу для интерпретации гендерных различий, выявленных в эпидемиологических исследованиях [844].

В отличие от лиц старческого возраста, среди наших больных ИБС моложе 60 лет зарегистрирована отчетливая прямая взаимосвязь между гиперурикемией и перенесенным в прошлом инфарктом миокарда, риск которого возрастал более чем в 8 раз при повышении уровня мочевой кислоты. Такие же результаты получены и другими исследователями, продемонстрировавшими более высокий риск развития инфаркта миокарда, критических стенозов и многососудистого поражения коронарных артерий у лиц моложе 50 лет с гиперурикемией [801,807]. Можно предположить, что по мере старения накапливается все больше факторов, влияющих на риск развития острых и хронических коронарных синдромов, поэтому непосредственный эффект гиперурикемии в старческом возрасте ослабляется [772].

Повышение уровня мочевой кислоты в нашей работе закономерно ассоциировалось с ухудшением азотовыделительной функции почек и с такими показателями, как креатинин, мочевины и СКФ. Средние уровни креатинина и мочевины у больных с гиперурикемией были значительно выше, а СКФ существенно ниже, чем у пациентов с нормальным содержанием мочевой кислоты. Концентрация мочевины в крови была наиболее значимым фактором, определявшим содержание мочевой кислоты. Хотя в данное исследование не включали больных с клинически значимой хронической болезнью почек, эта взаимосвязь может быть обусловлена общеизвестным снижением фильтрационной функции почек по мере старения [460]. В подтверждение этого положения можно привести наши данные, свидетельствующие о том, что у долгожителей обратная корреляция между мочевой кислотой и СКФ была намного более значимой, чем у лиц моложе 90 лет ($p=0,000001$ и $p=0,4$, соответственно).

Среди наших больных установлена достоверная обратная взаимосвязь между содержанием мочевой кислоты и выраженность старческой астении. В тайваньском исследовании с участием почти 128 тысяч человек в среднем возрасте 72 года показано, что зависимость между мочевой кислотой и прогнозом лиц пожилого возраста имеет вид U-образной кривой [823]. Самая высокая смертность в этом проекте наблюдалась у пациентов как с высоким (более 8 мг/дл), так и с низким (менее 4 мг/дл) содержанием мочевой кислоты. В нашей работе лишь в 14,3% наблюдений уровень мочевой кислоты в крови был менее 4 мг/дл и в этой группе больных обнаружена наибольшая выраженность старческой астении (4,7 баллов, по сравнению с 3,8 баллами в группе с высокой концентрацией мочевой кислоты, $p=0,04$). Наиболее вероятным объяснением этих находок может быть снижение антиоксидантной активности мочевой кислоты; гипотеза о взаимосвязи низкого уровня мочевой кислоты с мальнутрицией к нашим больным применима мало, поскольку лишь 0,4% из них имели низкий индекс массы тела.

На рисунке 4.1 представлено возможное влияние мочевой кислоты на различные возраст-ассоциированные патологические состояния. Подводя итог вышесказанному, можно полагать, что у лиц старческого возраста и долгожителей негативное влияние гиперурикемии в большей степени связано с ее провоспалительными эффектами и влиянием на сердечно-сосудистую патологию, нежели на метаболические нарушения. Вместе с тем, низкое содержание мочевой кислоты также может иметь отрицательное

прогностическое значение, в первую очередь отражаясь на выраженности старческой астении и остеопороза.



Рисунок 4.1 Гиперурикемия и возраст-ассоциированная патология

4.2. Исследование липидного обмена у больных ИБС в старческом возрасте

Результаты проведенного нами исследования позволяют говорить об определенных особенностях липидного профиля у больных ИБС в старческом возрасте. К несколько неожиданным результатам настоящей работы следует отнести относительно невысокую частоту гиперхолестеринемии и уменьшения содержания холестерина ЛВП. Повышение уровня общего холестерина обнаружено у 12,6%, а гипертриглицеридемия – у 10% больных нашей группы. Уменьшение концентрации ХС ЛВП отмечено у 5% больных, а увеличение индекса атерогенности – у 6,7% участников данной работы. Число больных с повышенным уровнем общего холестерина в нашем исследовании было несколько ниже доли таких пациентов в ряде других проектов, где эта величина варьировала от 17 до 91,7% [29,30,87,254,304].

По нашим наблюдениям уровень холестерина ЛНП превышал 4,9 ммоль/л у 3% больных, что соответствует категории высокого риска при отсутствии других факторов риска [527]. Целевые значения ХС ЛНП (как минимум, менее 1,8 ммоль/л) зарегистрированы у 17,4% наших больных; из них только 8 человек получали статины (практически во всех случаях, кроме двух, аторвастатин в дозе 10-20 мг/сут). Из 7 человек с концентрацией холестерина ЛНП менее 1 ммоль/л четверо не получали никакой

гиполипидемической терапии, причем уровни ХС ЛНП у них были самые низкие, по сравнению с другими участниками данного исследования.

Как и в нашей работе, в одном тайландском исследовании гиперхолестеринемия зафиксирована у 14% мужчин и 17% женщин [418]. Только у 9,0% участников крупного китайского исследования обнаружено повышение уровня холестерина более 6,2 ммоль/л и у 23,8% - выше 5,2 ммоль/л; в нашей же работе последний показатель составил 37% [321]. Частота выявления холестерина ЛНП свыше 4,9 ммоль/л в том же исследовании почти не отличалась от наших результатов (2,7% и 3%, соответственно); низкий уровень холестерина ЛВП обнаружен у 19,2% больных, тогда как в нашей работе – только у 5%. В испанском эпидемиологическом исследовании снижение уровня ХС ЛВП отмечено у четверти участников [304]. По данным турецких авторов, повышение уровня общего холестерина более 5,2 ммоль/л найдено у 37,5% обследованных, что соответствовало нашим данным. Уровень ХС ЛНП выше 3,3 ммоль/л выявлен у 44,5% участников этого исследования, а среди наших пациентов – у 29% [237].

Одним из вероятных объяснений такого рода различий могут служить возрастные особенности сравниваемых групп больных: в другие исследования включали преимущественно пациентов в возрасте от 60 до 75 лет (у которых, как известно, более высокие концентрации липидов), тогда как средний возраст лиц в нашей работе составил 87 лет, а 90% ее участников было старше 80 лет. Кроме того, могут иметь значение этнические особенности исследуемых групп, их образ жизни и питания. Так, в европейских странах и США частота дислипидемии намного выше, чем в Азии, что и показано в ряде вышеупомянутых исследований [321,418].

Надо отметить еще один значимый вывод из нашего исследования: снижение концентрации липидов в крови по мере старения больных вне зависимости от применения статинов. По мере увеличения возраста пациентов наиболее отчетливо уменьшался уровень общего холестерина и холестерина ЛНП, тогда как различия по другим группам липидов не достигали степени статистической достоверности. Средний уровень холестерина ЛНП у долгожителей снижался на 31%, по сравнению с больными моложе 80 лет. Подобная возрастная динамика общего холестерина и ХС ЛНП наблюдалась в группе больных, никогда не получавших статины, тогда как среди пациентов, применявших гиполипидемическую терапию, возрастные различия не достигали степени

статистической достоверности. Показательно, что возрастные различия в уровне липидов наблюдались в большей степени у мужчин.

Эти данные подтверждают результаты других исследований, свидетельствующие о повышении уровня общего холестерина и холестерина ЛНП в период от пубертатного возраста до 55-65 лет, а затем – о постепенном снижении этих показателей [31,63,131,137,543,783]. В американском исследовании липидного профиля у 662 тысяч лиц старше 60 лет содержание как общего холестерина, так и холестерина ЛНП снижалось каждое десятилетие, начиная с 60 лет и до 100 лет, после чего отмечалась стабилизация показателей липидного профиля или некоторое их увеличение. Коэффициенты корреляции между возрастом и показателями общего холестерина, холестерина ЛНП и триглицеридов для мужчин составили -0,25, -0,27 и -0,11, соответственно; у женщин возрастные различия липидного профиля были менее значимыми [783]. Такие результаты соответствовали нашим данным о максимально значимой ассоциации с холестерином ЛНП и минимальной – с триглицеридами, а также о более выраженной взаимосвязи между возрастом и показателями липидного профиля у мужчин.

Учитывая результаты нашего исследования, а также данные литературы, для описания возраст-ассоциированного снижения уровня липидов можно предложить такой термин, как «*спонтанная возраст-ассоциированная гиполлипидемия*», однако данный феномен требует дальнейшего изучения.

Понижение содержания липидов по мере старения можно трактовать отчасти как следствие уменьшения синтеза холестерина в печени за счет нарушения ее функции [131,553]. На уровень холестерина могут влиять и особенности питания (снижение потребления животных жиров), и патологические состояния, характерные для старческого возраста – от новообразований до хронических инфекций [31,63,131]. Не исключено, что снижение уровня холестерина по мере старения может объясняться и иными факторами. Максимальная продолжительность жизни наблюдается среди лиц с более низкими значениями холестерина, тогда как больные с выраженной дислипидемией умирают в более раннем возрасте и, прежде всего, от сердечно-сосудистых заболеваний [131]. Предполагается, что лица с низким уровнем холестерина обладают максимальной длиной теломер – показателя более молодого биологического возраста [63].

Среди наших пациентов у женщин зарегистрирована значительно более выраженная дислипидемия, по сравнению с мужчинами. Показатели всех групп липидов (общего холестерина, холестерина ЛНП и ЛВП, триглицеридов) у женщин были заметно выше, чем у мужчин. Нельзя не отметить, что снижение уровня холестерина ЛВП найдено у четверти мужчин и лишь у 8% женщин. Такой результат согласуется с данными других авторов и объясняется физиологическими особенностями человека: эстрогены способствуют повышению уровня холестерина ЛВП, наряду со снижением содержания общего холестерина, холестерина ЛНП и триглицеридов [265,543]. Эти особенности липидного профиля с их «защитными» свойствами в большинстве случаев стираются или уменьшаются при наступлении менопаузы и постменопаузы, поэтому у женщин пожилого и старческого возраста содержание общего холестерина и холестерина ЛНП возрастает. Ряд исследователей отмечает также снижение концентрации холестерина ЛВП, но в нашей работе, как и в других, это не подтверждается [543].

По нашим наблюдениям, у больных старческого возраста выявляются существенные взаимосвязи между показателями липидного профиля и различными заболеваниями. Наиболее значима взаимосвязь между содержанием липидов и ХСН. Концентрация всех изученных липидов была достоверно ниже при клинически значимой ХСН; наибольшие различия найдены в уровне общего холестерина и холестерина ЛНП, содержание которого у больных ХСН было на 27% ниже. Это подтверждают данные других исследований, согласно которым при ХСН отмечается более низкий уровень холестерина и холестерина ЛНП; причем низкая концентрация ХС ЛНП рассматривается как предиктор плохого прогноза при данной патологии [160,161,162,178,302,338,382,672].

Обратную связь холестерина с ХСН трактуют как следствие того, что холестерин представляет собой маркер нутритивного статуса при сердечной недостаточности [55]. Вполне возможно также, что вызванный ХСН застой в печени обуславливает нарушение печеночного биосинтеза холестерина и, соответственно, снижение его уровня в крови [45]. Другим вероятным объяснением такого феномена считают застойные явления в кишечнике с ухудшением всасывания холестерина [167]. Предполагают, кроме того, что при ХСН липиды играют протективную роль, модулируя активность провоспалительных медиаторов и уменьшая выраженность воспаления [161,162,672]. Холестерин может связывать эндотоксины и липополисахариды бактерий, которые часто выявляются при тяжелой ХСН, и тем самым принимать участие в подавлении воспаления и деактивации

цитокинов, повреждающих кардиомиоциты [161,162,672]. Кроме того, содержание убихинона (важного вещества для нормальной работы митохондрий в кардиомиоцитах) у больных ХСН снижается, а применение статинов лишь усугубляет данное уменьшение [161]. По другой концепции, низкий уровень холестерина и холестерина ЛНП при ХСН отражает лишь степень тяжести сердечной недостаточности, которая характеризуется избыточным катаболизмом, повышенными метаболическими потребностями и чрезмерным расходом энергии [178,473,907].

Достаточно существенными представляются также выявленные нами особенности липидного профиля у больных с фибрилляцией предсердий. Уровень всех исследованных липидов при фибрилляции предсердий был ниже, чем у больных, не страдавших данной аритмией; наиболее значимые различия выявлены в отношении содержания общего холестерина. Эти неоднозначные, на первый взгляд, данные согласуются с результатами ряда исследований последних лет, показавших, что риск фибрилляции предсердий и их дилатации возрастает при снижении уровня общего холестерина, холестерина ЛНП и ЛВП [494,508,515,531,579,586,781]. Этот феномен назвали «холестериновым парадоксом при фибрилляции предсердий» [781]. Конкретная патогенетическая связь между низкими значениями липидов (в первую очередь, проатерогенных) и фибрилляцией предсердий пока еще не установлена. Предполагают, например, что низкие уровни общего холестерина и холестерина ЛНП могут стимулировать воспалительные процессы, способствующие, в свою очередь, развитию данной аритмии [781,875]. Более обоснована, однако, гипотеза, в соответствии с которой липиды крови (в частности общий холестерин и холестерин ЛНП) способны влиять на состав клеточных мембран, плотность и функцию ионных каналов, а также на другие аспекты возбудимости кардиомиоцитов [579]. В исследованиях *in vitro* показано, что холестерин может менять распределение и функцию некоторых ионных каналов, потенциально вовлеченных в развитие фибрилляции предсердий [515].

Дополнительный интерес представляют поэтому полученные нами данные о возможном влиянии дислипидемии на формирование дилатации левого предсердия. В наших наблюдениях выявлена достоверная обратная корреляция между диаметром левого предсердия и уровнем общего холестерина, холестерина ЛНП и холестерина ЛВП в крови. Можно полагать, что снижение холестерина ЛВП отчасти способствует

дилатации предсердий за счет стимуляции ремоделирования предсердий, а также увеличения массы миокарда левого желудочка с развитием его дисфункции [875].

В нашей работе выявлена также прямая корреляция между фракцией выброса левого желудочка и концентрацией холестерина ЛНП, а также общего холестерина. Как и в наших наблюдениях, в исследовании Liu Y. и соавторов отмечена положительная корреляция между уровнем общего холестерина и фракцией выброса левого желудочка у 236 больных ИБС с умеренно сниженной ФВ (более 35%) [513]. Для объяснения такой взаимосвязи можно использовать предположение об увеличении запаса энергетических субстратов, что, в свою очередь, способствует поддержанию сократительной способности миокарда. Помимо того, в исследовании Liu Y. и соавторов влияние общего холестерина на ФВ левого желудочка ослаблялось при включении в прогностическую модель концентрации С-реактивного белка; возможно, что протективные эффекты общего холестерина на функцию кардиомиоцитов отчасти опосредуются противовоспалительным действием. В пользу последней гипотезы можно привести результаты другого раздела данной работы, в котором продемонстрирована достоверная обратная взаимосвязь между общим холестерином и ФНО- α .

В исследовании других авторов с участием 442 пациентов с ХСН обнаружена значительная отрицательная корреляция между уровнем общего холестерина, ХС ЛНП, ХС ЛВП и триглицеридов, с одной стороны, и размерами правого желудочка и правого предсердия – с другой; данная взаимосвязь оставалась существенной после учета других факторов [167]. Среди наших больных тоже установлена наиболее значимая обратная корреляция между уровнем общего холестерина, холестерина ЛНП и триглицеридов и диаметром правого желудочка, а также расчетным давлением в легочной артерии. По мнению Chen Y. и соавторов, обратная связь между уровнями липидов и размером правого желудочка может свидетельствовать о важности перегрузки правых отделов сердца и венозного застоя в метаболизме липидов при ХСН, однако точные механизмы этой взаимосвязи не ясны [154]. По нашему мнению, низкий уровень липидов и большие размеры камер сердца могут просто отражать более высокую степень тяжести ХСН.

В наших наблюдениях уровень триглицеридов возрастал при сахарном диабете или нарушении толерантности к глюкозе. Повышение уровня триглицеридов при сахарном диабете и инсулинорезистентности обусловлено усилением синтеза в печени богатых триглицеридами липопротеинов очень низкой плотности, а также нарушением выведения

хиломикроннов – частиц с высоким содержанием триглицеридов [60,447,569]. В нашей работе гипертриглицеридемия, как и снижение концентрации холестерина ЛВП, закономерно сопровождалась еще одним метаболическим нарушением – повышением уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Наши данные подтвердили известную взаимосвязь гиперурикемии с другими компонентами метаболического синдрома (в том числе дислипидемией с преимущественным повышением уровня триглицеридов при снижении холестерина ЛВП) [503,627,640]. Потенциальные механизмы, объясняющие взаимосвязь между повышением содержания триглицеридов и мочевой кислоты в крови до конца не ясны. Наиболее логичная из предложенных концепций связывает усиление синтеза жирных кислот в печени со стимуляцией синтеза пуринов [627]. По другим данным, мочевая кислота увеличивает содержание жира (в том числе триглицеридов) в гепатоцитах путем стимуляции митохондриального окислительного стресса [501]. Достаточно частая при гиперурикемии инсулинорезистентность может объяснять уменьшение уровня холестерина ЛВП при повышении содержания мочевой кислоты в крови, что показано и в нашем исследовании, и в ряде других [627].

Результаты нашей работы подтверждают данные ряда авторов о повышении уровня триглицеридов и снижении холестерина ЛВП при нарастании азотемии [567,824]. У наших больных содержание триглицеридов нарастало, а ХС ЛВП уменьшалось пропорционально повышению концентрации креатинина в крови. Хотя в нашем исследовании не участвовали больные с клинически значимой хронической болезнью почек, эта взаимосвязь может быть обусловлена общеизвестным снижением фильтрационной функции почек по мере старения. Гипертриглицеридемия представляет собой наиболее частый вариант дислипидемии при ХБП и отмечается уже на ранних ее стадиях, даже при нормальных значениях креатинина [824]. К основным механизмам данного повышения относят замедление катаболизма липидов, наряду с повышенной продукцией богатых триглицеридами липопротеинов в условиях частой инсулинорезистентности [567,824].

При более высоких значениях креатинина у наших больных уровень ХС ЛВП был ниже, что соответствует данным других авторов [567,824]. При ухудшении функции почек нередко отмечается уменьшение уровня аполипопротеинов АІ и АІІ – основных компонентов ХС ЛВП. Помимо того, снижается активность лецитин-холестерин ацилтрансферазы – фермента, важного для метаболизма ХС ЛВП. В то же время

увеличивается активность белка–переносчика эфиров холестерина, который участвует в транспортировке эфиров холестерина из ХС ЛВП к атерогенным липопротеинам [567].

Данные о меньшей концентрации общего холестерина и холестерина ЛНП у больных, получавших статины, вполне закономерны, хотя (как отмечено ранее) таких пациентов было немного – всего лишь 13,3%. Тем не менее полученные нами данные о естественном уменьшении содержания липидов по мере старения, а также относительно более низких значениях липидов (в первую очередь, «атерогенных») при достаточно тяжелых заболеваниях, делают целесообразным обсуждение вопроса о необходимости рутинного использования гиполипидемических препаратов и, в первую очередь, статинов, у такого рода больных. Необходимость применения статинов как препаратов вторичной профилактики после перенесенных ОКС, ОНМК или оперативного лечения при атеросклерозе коронарных, сонных или периферических артерий не вызывает сомнений, что было продемонстрировано и в других работах [16]. Что же касается первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, то первичное назначение статинов лицам старше 90 лет, с малой ожидаемой продолжительностью жизни, на фоне старческой астении, полиморбидности и неизбежной при этом полипрагмазии, может быть, по нашему мнению, не вполне оправдано.

4.3 Исследование лептина у больных ИБС в старческом возрасте

Полученные нами результаты свидетельствуют о значительной частоте патологии лептина у лиц старческого возраста как с ИБС, так и без данного заболевания. Повышенный уровень лептина обнаружен нами более чем у половины больных, сниженный – у 16%, а нормальный – лишь в четверти всех наблюдений. В нашем исследовании, включавшем в себя лиц и с ожирением, и с нормальной массой тела, доля больных с гиперлептинемией достигала 58%. Содержание лептина с возрастом повышается, что было показано и в ряде других исследований [236,643,696].

Наше исследование отличается от большинства других особенностями изучаемой группы пациентов – прежде всего, преклонным возрастом (в среднем 88 лет) и множеством сопутствующих патологических состояний. Выраженная распространенность гиперлептинемии в наших наблюдениях может объясняться отчасти наличием у всех больных старческой астении. В исследовании Lana A. и соавторов с участием более 1500 человек пожилого и старческого возраста продемонстрирована прямая корреляция между содержанием лептина и проявлениями старческой астении,

особенно мышечной слабостью и истощением, вероятность которого повышалась более чем вдвое при увеличении концентрации лептина [664]. Наиболее убедительной выглядит концепция, интерпретирующая повышение уровня лептина по мере старения возрастным увеличением доли жировой ткани и ее перераспределением по висцеральному типу [67]. В старческом возрасте не только повышается уровень лептина, но и нарастает резистентность к нему, которая не преодолевается увеличением содержания этого адипокина. Резистентность к лептину, в свою очередь, дополнительно усугубляет метаболические нарушения в старческом возрасте [67,138,561].

Обнаруженные нами гендерные различия в концентрации лептина в крови, свидетельствующие о значительно более высоком содержании этого адипокина и более частой гиперлептинемии у женщин, продемонстрированы и в других работах [363,548]. Концентрация лептина у женщин, как известно, намного выше, чем у мужчин. Некоторые авторы полагают, что высокие уровни лептина у женщин обусловлены более высоким содержанием у них жировой ткани; другие исследователи считают, что содержание лептина не полностью зависит от жира [548]. В основе таких гендерных различий могут лежать стимулирующие воздействия эстрогенов и супрессорные влияния андрогенов на синтез лептина. Кроме того, эстрогены повышают чувствительность к лептину и стимулируют его эффекты, а андрогены индуцируют резистентность к нему [139,363,745].

В нашем исследовании уровень лептина снижался по мере старения больных; причем наибольшая концентрация этого адипокина отмечена у лиц 75-80 лет, а наименьшая – у долгожителей. Наши данные подтверждают и результаты других работ, свидетельствующих о более низком содержании лептина у долгожителей [52,53,71,555]. В исследовании с участием здоровых людей выявлена отрицательная корреляция между длиной теломер (показателя биологического возраста) и уровнем лептина; это может служить косвенным доказательством того, что максимальной продолжительностью жизни обладают лица с низким содержанием лептина [670]. В нашей работе выявлена обратная корреляция между концентрацией лептина в крови и возрастом больных; аналогичная взаимосвязь обнаружена и в другом исследовании, где более заметное возрастное снижение содержания лептина было отмечено у женщин [363]. По нашим же наблюдениям не найдено четких гендерных различий, однако стоит отметить, что 46% наших больных мужского пола было старше 90 лет, а младше 80 лет – только 1.

Различий в концентрации лептина у больных ИБС и лиц без данной патологии в нашей работе не отмечено, но в ряде других исследований показана взаимосвязь между содержанием этого адипокина и наличием ИБС [148,578,749,919]. Результаты одного из метаанализов, включавшего в себя 8 исследований с участием более 13 тысяч человек, свидетельствуют о существенном увеличении риска инсульта (в 2,1 раза) и ИБС (в 1,9 раза) при повышенном уровне лептина [919]. Однако в других работах, как и в наших наблюдениях, не отмечено достоверной взаимосвязи между содержанием лептина и риском сердечно-сосудистых заболеваний [546,718,739,900]. В одном из метаанализов, изучавших взаимосвязь лептина с сердечно-сосудистой патологией и включавшем в себя 13 исследований, не обнаружено независимой достоверной ассоциации между содержанием этого адипокина и риском развития ИБС или острого нарушения мозгового кровообращения [900]. Еще в одном метаанализе с участием более 21 тысячи пациентов наблюдалось только незначительное увеличение риска ИБС при повышении лептина у мужчин, тогда как у женщин данная взаимосвязь не достигала степени статистической достоверности [148]. Эти результаты вполне соотносятся с нашими, поскольку в нашей группе больных обнаружены более высокие значения лептина у мужчин с ИБС, по сравнению с лицами того же пола, но без ИБС ($p=0,01$). У женщин же концентрация лептина при ИБС и при отсутствии данного заболевания была идентична.

Проведенные исследования показали, что потенциальная роль лептина в развитии сердечно-сосудистой патологии может обуславливаться его эффектами в отношении артериального давления, инсулинорезистентности и регуляции углеводного обмена, катаболизма жирных кислот, агрегации тромбоцитов, ангиогенеза и воспаления в сосудистой стенке [520,900]. Тем не менее клиническая связь между высоким уровнем лептина и риском сердечно-сосудистых заболеваний остается все еще противоречивой; часть исследователей полагает, что убедительной причинно-следственной связи между содержанием лептина и сердечно-сосудистой патологией нет, а этот адипокин представляет собой просто маркер ожирения [900]. Более того, в одной из работ с участием больных ИБС отмечено, что низкий, а не высокий, уровень лептина можно рассматривать как независимый фактор риска повторных сердечно-сосудистых событий [850].

Среди наших больных, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, и у пациентов без инфаркта миокарда в анамнезе содержание лептина существенно не различалось. В

ряде других работ отмечено повышение уровня лептина при инфаркте миокарда [597]. В одном из первых клинических исследований такого рода установлено, что пиковые концентрации лептина наблюдаются на второй день после возникновения инфаркта миокарда, а в последующем снижаются, достигая лишь 6% от исходной величины к 5 дню заболевания [557]. По мнению авторов этой работы, повышение лептина в острой стадии инфаркта миокарда обусловлено как метаболическими изменениями, так и вовлеченностью этого адипокина в реакции на стресс (с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы) и в стимуляцию провоспалительных цитокинов. Повышение уровня лептина у больных инфарктом миокарда связывают также с дислипидемией, нарушениями синтеза инсулина и ФНО- α [597]. Обнаружена тенденция к более заметному повышению лептина при инфаркте миокарда по мере увеличения числа атеросклеротически измененных коронарных артерий [414]. Отсутствие в нашем исследовании различий в концентрации лептина у больных с инфарктом миокарда в анамнезе может быть связано, отчасти, с тем, что в эту работу не включали больных с недавно перенесенным ОКС, хотя в других исследованиях у лиц с уже перенесенным инфарктом тоже наблюдался более высокий уровень лептина [749].

У больных с клинически значимой сердечной недостаточностью нами установлено снижение уровня лептина; такое же явление обнаружено и в других исследованиях [107]. Вероятность низких значений лептина у больных ХСН повышалась более чем втрое, по сравнению с соответствующими показателями у пациентов без ХСН. По данным ряда авторов, уровень лептина в крови при ХСН может повышаться на ранних ее стадиях и снижаться в терминальном периоде, особенно при сердечной кахексии. Не исключено, что в более ранних стадиях ХСН уменьшается преимущественно мышечная ткань с последующим снижением соотношения мышечная ткань/жировая ткань, что может определять повышенную продукцию лептина. Дальнейшая потеря массы тела в терминальной стадии ХСН приводит к дополнительному снижению массы тела и сочетается, по-видимому, с уменьшением содержания лептина [107]. В нашей же работе больных с признаками кахексии не было, несмотря на тяжелую ХСН.

По мнению некоторых авторов, повышение уровня лептина при сердечной недостаточности не зависит от массы тела и обусловлено увеличением локальной продукции этого адипокина в сердце [722]. В эксперименте дефицит лептина или резистентность к нему сочетались с кардиальной дисфункцией и худшей выживаемостью

лабораторных животных [73,554]. В других экспериментальных исследованиях продемонстрирован кардиопротективный эффект лептина и его стимулирующее воздействие на пролиферацию кардиомиоцитов и на вазодилатацию [550,691,757,846]. В клиническом исследовании у больных, перенесших инфаркт миокарда, повышенные уровни лептина коррелировали с увеличением фракции выброса левого желудочка через 12 месяцев наблюдения, но только у пациентов без метаболического синдрома [562]. Авторы этой работы предположили, что кардиальные эффекты лептина могут определяться его взаимоотношениями с другими адипокинами и медиаторами, а также с классическими факторами риска сердечно-сосудистой патологии.

Можно предполагать, что на ранних стадиях ХСН лептин играет защитную роль, а на поздних, при его дефиците, течение ХСН прогрессивно ухудшается. В исследовании с участием больных дилатационной кардиомиопатией показано, что низкие концентрации лептина представляют собой значимый предиктор прогрессирования сердечной недостаточности, ведущей в итоге к трансплантации сердца [882]. Авторы этой работы приходят к выводу о том, что более низкие уровни лептина означают утрату защитных свойств этого адипокина при ХСН. В другом исследовании обнаружили выраженную обратную корреляцию между концентрацией лептина и смертностью пожилых мужчин с ХСН и предположили, что защитные свойства лептина при ХСН опосредуются его нейтрализующим влиянием на такой провоспалительный цитокин, как ФНО- α [871]. Эту концепцию косвенно подтверждают и результаты нашей работы (раздел, посвященный ФНО- α), продемонстрировавшей как обратную взаимосвязь между лептином и ФНО- α , так и достоверно более высокие значения этого цитокина у больных ХСН.

Еще одним косвенным свидетельством «протективного» влияния лептина у наших больных можно считать данные эхокардиографии, указывающие на отрицательную корреляцию между лептином с одной стороны и размерами и объемом левых отделов сердца (у всех больных), а также давлением в легочной артерии (у женщин) – с другой. В одном из японских исследований (как и в нашем) выявлена обратная корреляция между уровнем лептина и размерами левого желудочка и левого предсердия, а также прямая корреляция с фракцией выброса левого желудочка [721]. Из этих данных следует, что лептин может оказывать и негативное, и позитивное влияние на структуру и функцию сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях, что согласуется с результатами других исследований об отрицательной взаимосвязи между содержанием лептина и размерами

левого желудочка и левого предсердия, а также показателями гипертрофии левого желудочка [38,496,744]. Противоречивые данные о кардиальных эффектах лептина могут частично объясняться резистентностью к этому адипокину, которая нарастает по мере увеличения массы тела или по мере старения (как у наших больных).

Никаких различий в содержании лептина у больных с фибрилляцией предсердий и без данной аритмии нами не отмечено, в отличие от ряда других исследований. В одной из последних работ на эту тему повышение уровня лептина увеличивало риск фибрилляции предсердий на 34% [46]. В этом исследовании было показано также, что проаритмический эффект ожирения зависит не только от состава тела и уровня адипокинов, но и от секреторной активности жировой ткани, на которую способны повлиять физическая активность, перераспределение жировой ткани по висцеральному типу, резистентность к лептину или инсулинорезистентность. По нашим данным ни общее содержание жировой ткани, ни ее распределение не влияют достоверно на риск фибрилляции предсердий, дилатации предсердий и не связаны с какими-либо иными эхокардиографическими параметрами. Однако у женщин в нашей группе больных зарегистрирована достоверная прямая корреляция между фракцией выброса левого желудочка и индексом массы тела, а также отрицательная корреляция между ИМТ и размером и объемом левого желудочка, достигавшая степени максимальной достоверности в отношении конечно-систолического размера. Вместе с тем отмечена тенденция к увеличению размеров всех камер сердца у женщин с более высоким содержанием жировой ткани в нижних конечностях, по сравнению с туловищем. Взаимосвязь между содержанием жира в нижних конечностях и расчетным давлением в легочной артерии оказалась максимально выраженной ($r=0,5$; $p=0,03$).

В исследовании с участием более 6800 женщин в постменопаузе тоже не обнаружено достоверной независимой взаимосвязи между уровнем лептина и риском развития фибрилляции предсердий. Однако в этой работе, в отличие от нашей, более высокий индекс массы тела был достоверно связан с увеличением риска фибрилляции предсердий [238]. Различия нашего и указанных исследований обусловлены отчасти особенностями включенных в них больных. Средний возраст участников нашей работы достигал 88 лет, тогда как в других исследованиях средний возраст составлял 64-69 лет. Между тем известно, что по мере старения риск развития фибрилляции предсердий существенно увеличивается в связи с возрастными изменениями и, прежде всего, с

дилатацией предсердий даже без влияния каких-либо иных факторов риска. В наших наблюдениях дилатация левого предсердия найдена у 82% больных, а средний диаметр левого предсердия превышал норму на 6 мм. Кроме того, в исследовании Anaszewicz M. и соавторов мужчины составляли чуть более половины всех больных, тогда как в нашем исследовании – одну треть. В одном из недавних исследований с участием более 1500 человек не найдено никакой взаимосвязи между эхокардиографическими параметрами левых отделов сердца и содержанием лептина у мужчин, в то время как у женщин наблюдалась высоко достоверная обратная корреляция с диаметром левого предсердия и размерами левого желудочка [389]. Эти данные могут свидетельствовать о гендерных различиях не только в концентрации лептина, но и в его влиянии, в том числе на сердце.

Никаких различий в концентрации лептина у больных, перенесших в прошлом ОНМК, и у лиц без инсульта в анамнезе в нашей работе не обнаружено. Однако среди перенесших ОНМК пациентов с избыточной массой или ожирением в 72,7% наблюдений выявлено повышение содержания лептина, тогда как в группе больных с ОНМК в анамнезе и нормальной массой тела уровень этого адипокина был увеличен лишь в 20% случаев. У женщин с инсультом в прошлом повышение концентрации лептина установлено в 70% наблюдений, в то время как у мужчин с ОНМК в анамнезе – в 37,5%. Аналогичные гендерные различия найдены и в крупном американском исследовании с участием более 5 тысяч человек, в котором продемонстрирована значимая взаимосвязь между содержанием лептина и риском ОНМК, вдвое возраставшим при увеличении концентрации лептина, но только у женщин [510]. Подобные результаты получены еще в одном исследовании, где повышение содержания лептина вызывало значительное (более, чем втрое) увеличение риска инсульта у женщин; у мужчин эта взаимосвязь была намного слабее [749]. Однако результаты метаанализа, включавшего в себя 13 исследований с участием более 30 тысяч человек, свидетельствовали об отсутствии достоверной независимой взаимосвязи между увеличением концентрации лептина и риском развития ОНМК, как у мужчин, так и у женщин [900]. По данным Фремингемского исследования, тоже не выявлено значимой взаимосвязи между содержанием лептина и риском инсульта, в том числе, ишемического [702]. В качестве несколько неожиданной находки в этом исследовании можно отметить то, что более высокие уровни лептина сочетались с меньшим риском развития инсульта, но только среди лиц с наибольшим отношением объема талии к объему бедер. По мнению авторов данного проекта, защитная роль этого

адипокина при ожирении может быть связана с тем, что он предохраняет нежировые ткани и органы от липотоксичности и окислительного повреждения, а также играет важную роль в регуляции синтеза оксида азота [702]. По нашим данным, в группе больных с ожирением все случаи ОНМК в прошлом зарегистрированы у лиц с повышенным уровнем лептина, тогда как при нормальной или избыточной массе тела 36,3% ОНМК было у пациентов с повышенным лептином, 45,4% – с нормальным, 18,3% – с низким.

Сахарный диабет, по нашим наблюдениям, заметно повышал вероятность гиперлептинемии; при этом отмечалась высоко достоверная прямая корреляция между содержанием лептина и глюкозы в крови. Полученные нами данные подтверждают взаимосвязь повышенной концентрации лептина с патологией углеводного обмена. В других исследованиях гиперлептинемия тоже сочеталась с повышением уровня глюкозы в крови и инсулинорезистентностью [68,260,311,535]. Стоит отметить, что в отличие от нашей работы, во все указанные исследования были включены больные в среднем возрасте от 40 до 61 года; аналогичных данных по взаимосвязи лептина и сахарного диабета у долгожителей нам найти не удалось.

По мнению многих авторов, указавших на обратную взаимосвязь лептина с инсулином и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR, увеличение уровня этого адипокина оказывает существенное влияние на патогенез инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа [241,750,758]. Причем в большинстве этих исследований взаимосвязь лептина с сахарным диабетом 2 типа и инсулинорезистентностью не зависела от индекса массы тела, окружности талии и других показателей ожирения [868,878]. Связь лептина с инсулинорезистентностью обнаружена не только при ожирении, но даже у лиц с нормальной массой тела [535,930]. Липотоксичный эффект лептина (особенно при резистентности к нему) может способствовать развитию дисфункции β -клеток поджелудочной железы, что приводит к развитию сахарного диабета 2 типа [200].

В нашем исследовании средние значения лептина у больных с ожирением почти в 2,5 раза превышали соответствующие показатели при нормальной массе тела. Вместе с тем при повышенном уровне этого адипокина обнаружено заметное увеличение содержания жировой ткани в целом, а также жира в туловище и конечностях; причем выявлена высоко достоверная прямая корреляция между концентрацией лептина в крови и содержанием жировой ткани. Выраженную взаимосвязь между уровнем лептина и жировой тканью, обнаруженную в нашем исследовании, подтверждают данные других

авторов [318,341,519]. Предполагают, что уровень лептина может служить индикатором содержания жировой ткани; не случайно его концентрация экспоненциально увеличивается по мере повышения содержания жира в организме [548,616,780].

Прямую взаимосвязь между жировой тканью и содержанием лептина в крови связывают, прежде всего, с повышенным высвобождением лептина клетками висцерального жира [519]. Однако в некоторых работах уровень лептина достоверно коррелировал с содержанием и подкожного, и висцерального жира [341,741]. По нашим данным у больных с низкой концентрацией лептина выявлено достоверно более низкое содержание жировой ткани в туловище (по сравнению с конечностями), тогда как у пациентов с высокой и нормальной концентрацией лептина – значительно больший объем жира в туловище, что может быть косвенным свидетельством более высокой продукции лептина жировой тканью абдоминальной области. Подразделение абдоминального жира на подкожный и висцеральный нами не проводилось по техническим причинам. В нашем исследовании обнаружена обратная корреляция между уровнем лептина и содержанием тощей ткани, максимально выраженная в отношении тощей ткани нижних конечностей и ее общего содержания. Наши результаты подтверждают и данные других авторов [519].

Различий в концентрации лептина при гиперурикемии и нормальном содержании мочевой кислоты в наших наблюдениях не найдено, в отличие от других исследований, показавших, что лептин и мочевая кислота взаимосвязаны, прежде всего в рамках метаболического синдрома [54,88,332,539,618]. Однако в нашей работе у мужчин с повышенным лептином уровень мочевой кислоты был намного (на 100 мкмоль/л) больше, чем у мужчин с нормальной концентрацией этого адипокина. Вместе с тем, у мужчин с гиперурикемией уровень лептина более, чем вдвое превышал соответствующий показатель у мужчин с нормальным содержанием мочевой кислоты. В одном из исследований с участием здоровых лиц среднего возраста только у мужчин, как и в нашей работе, найдена значимая взаимосвязь между уровнем лептина и мочевой кислоты [705].

Для объяснения данных гендерных различий можно отметить, что у женщин в нашем исследовании отмечалась обратная корреляция между всеми показателями жировой ткани и концентрацией мочевой кислоты (максимально достоверная для общего содержания жира), тогда как у мужчин – напротив, прямая взаимосвязь (хотя и не достигавшая степени статистической значимости). Можно предположить, что у мужчин мочевая кислота и лептин выступают в качестве маркеров метаболического синдрома,

ассоциированного с ожирением, в то время как у женщин повышение мочевой кислоты обусловлено, прежде всего, нарушением экскреции. Прямая корреляция между уровнем мочевой кислоты и азотемией в данном исследовании у женщин была намного более выражена ($p < 0,0000001$), чем у мужчин, как и в других разделах нашей работы.

По нашим наблюдениям, достоверной взаимосвязи между содержанием лептина и креатинина в крови не обнаружено. В отличие от нашего исследования, в других работах найдена обратная корреляция между уровнем лептина и скоростью клубочковой фильтрации, а также прогрессированием ХБП [570,622,623,743,768]. Показано также, что различные генетические полиморфизмы способны определять влияние лептина на азотовыделительную функцию почек и соотношение альбумин/креатинин. В отличие от указанных исследований, у наших больных ни сахарный диабет, ни ожирение, ни артериальная гипертензия не влияли на повышение уровня креатинина при увеличении лептина, как, например в работе Shankar A. и соавторов [743]. В другом исследовании с участием почти 1500 человек сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия и пол не влияли (как и в наших наблюдениях) на значимую прямую взаимосвязь между повышением содержания лептина и снижением азотовыделительной функции почек [498].

Поскольку лептин в основном метаболизируется клетками проксимальных канальцев почек, ХБП может вести к снижению клиренса лептина и, следовательно, к повышению его сывороточного уровня. Однако сам по себе лептин может и не влиять на скорость прогрессирования ХБП, как показано в одном из крупных исследований [715]. В работе Shankar A. и соавторов вероятность возникновения ХБП у лиц с повышенным содержанием лептина заметно уменьшалась при увеличении возраста больных старше 60 лет (а в нашем исследовании принимали участие пациенты в среднем возрасте 88 лет и лишь 3,6% из них были моложе 80 лет) [743]. Кроме того, в наше исследование не включали пациентов с клинически значимой ХБП и снижением скорости клубочковой фильтрации, соответствующей IV-V стадии болезни. По нашему мнению, не повышение уровня лептина, а возрастное снижение скорости клубочковой фильтрации имеет основное значение в снижении азотовыделительной функции у наших больных.

В нашем исследовании у больных с повышенным уровнем лептина наблюдались более высокие показатели общего холестерина, триглицеридов и холестерина ЛНП, чем у пациентов с низким его содержанием; обнаружена также высоко достоверная прямая

корреляция между лептином и общим холестерином и триглицеридами. Полученные нами результаты подтверждают данные других авторов о значимой взаимосвязи между содержанием лептина и повышением уровня общего холестерина, холестерина ЛНП и триглицеридов [705,721]. Среди наших больных с разным содержанием лептина явных различий в содержании холестерина ЛВП не обнаружено, как и в некоторых других исследованиях [721]. Вместе с тем рядом авторов установлена значимая обратная взаимосвязь между лептином и холестерином ЛВП только у мужчин [618,705].

В нашем исследовании, как и в работе Samaga A. и соавторов, у мужчин выявлены более значимые взаимосвязи между повышением уровня лептина и содержанием липидов, достигавшие максимальной достоверности в отношении общего холестерина, триглицеридов и индекса атерогенности. Согласно данным ряда исследований, у мужчин выявляют более крупные адипоциты, с более высокой липолитической активностью, особенно в интраабдоминальных депо, а также более высокую их метаболическую активность, что может отражаться на большей корреляции между содержанием адипокинов (таких, как лептин) и липидов [705]. Эти гендерные различия, по данным ряда авторов, нивелируются при выраженном ожирении, однако в нашем исследовании лишь у 1 больного диагностировано ожирение 3 степени. Стоит отметить, что в вышеуказанные исследования были включены лица (как больные, так и здоровые) в среднем возрасте 41-43 года, тогда как в нашей работе участвовали пациенты очень преклонного возраста и с наличием различной коморбидной патологии, которая могла оказать влияние на снижение концентрации холестерина ЛВП вне зависимости от содержания лептина.

По нашим наблюдениям, у пациентов с повышенным содержанием лептина средняя концентрация гемоглобина была достоверно выше, чем у лиц с низким его уровнем; причем наблюдалась достоверная прямая корреляция между лептином и гемоглобином. В отличие от нашей работы, другие авторы обнаружили отрицательную взаимосвязь между показателями гемоглобина, гематокрита и эритроцитов, с одной стороны, и величиной лептина – с другой [519,828,914]. Однако в эти исследования, в отличие от нашего, включали лиц более молодого возраста с ожирением и избыточной массой тела. При изучении роли лептина у больных, находящихся на гемодиализе вследствие терминальной стадии ХБП, напротив, выявлена стимуляция эритропоэза при повышении уровня этого адипокина [350,668]. Надо полагать, что у наших больных с выраженной старческой астенией и мальнутрицией так же, как и у пациентов с

терминальной ХБП, лептин служит маркером нутритивного статуса. Соответственно, чем лучше питание и потребление необходимых питательных веществ, витаминов и микроэлементов, тем выше уровень лептина и показатели гемопоеза.

В нашем исследовании у больных с низкой концентрацией лептина наблюдалась более низкая минеральная плотность костной ткани, чем у пациентов с нормальным или повышенным его содержанием. Все показатели МПКТ и в поясничном отделе позвоночника, и в проксимальных отделах бедренных костей у этих больных были существенно меньше. Влияние лептина на МПКТ может быть обусловлено его многогранным эффектом в отношении метаболизма костной ткани. Один из механизмов действия лептина заключается в стимулировании дифференцировки стромальных клеток костного мозга в остеобласты, пролиферации остеобластов и ингибировании остеокластов. Положительное влияние лептина на МПКТ также опосредуется увеличением остеопротегерина, ингибирующего остеокластогенез [189,199,399,476,834].

По нашим данным, при снижении уровня лептина увеличивалось содержание продуктов деградации коллагена I типа, что может объясняться ингибирующим влиянием этого адипокина на процессы костной резорбции [232,399]. Вместе с тем содержание остеокальцина в крови не различалось в зависимости от концентрации лептина, что можно объяснить отчасти преклонным возрастом наших больных; в таких случаях уровень костеобразования очень небольшой, что было показано и в других разделах нашей работы. Однако в исследовании с участием 294 пожилых больных с переломами бедра, в отличие от нашего, была найдена достоверная прямая корреляция между уровнями лептина и остеокальцина [261].

Значимой взаимосвязи между содержанием лептина и провоспалительных цитокинов, в первую очередь, ФНО- α нами не выявлено. В отличие от нашей работы в большинстве других исследований продемонстрированы провоспалительные эффекты лептина и его прямые взаимосвязи с провоспалительными цитокинами [121,357]. Однако повышение уровня ФНО- α обнаружено нами у 78% больных с низкой концентрацией лептина; у 64% из них была терминальная стадия ХСН. Вместе с тем у 51% наших пациентов с высоким содержанием лептина найдена нормальная концентрация ФНО- α , причем 72% из этих больных были относительно сохранны (у трети из них даже не было ИБС). Можно полагать, что у лиц старческого возраста повышенное содержание лептина имеет и позитивное прогностическое значение, тогда как ФНО- α – только негативное. В

ряде других исследований тоже не найдено значимой прямой взаимосвязи между лептином и ФНО- α ; более того, зарегистрирована отрицательная корреляция, хотя и не достигавшая степени статистической достоверности [341,721]. В некоторых работах отмечена прямая взаимосвязь провоспалительных цитокинов только с висцеральным, но не подкожным, жиром (маркером которого является лептин), особенно в нижних конечностях, для которого отмечена отрицательная корреляция с показателями субклинического воспаления (как и в нашем исследовании) [84].

В наших наблюдениях выявлена тенденция (достигавшая степени статистической достоверности для показателей базовой активности в повседневной жизни) к худшим функциональным способностям у больных с высоким уровнем лептина. Наши данные согласуются с результатами испанского исследования с участием более 1500 пожилых людей в среднем возрасте 67-70 лет [463]. В испанской работе обнаружено, что с течением времени повышенное содержание лептина способствует возникновению функциональных нарушений, причем связь между лептином и показателями функциональной недостаточности не зависела от каких-либо заболеваний, от содержания жировой ткани и лишь в небольшой степени объяснялась сопутствующим повышением уровня С-реактивного белка и инсулинорезистентностью [463]. По нашим данным на показатели функциональной активности также не влияли ни сахарный диабет, ни ожирение, ни повышение содержания ФНО- α . Такая же связь между повышенным уровнем лептина и снижением функциональных способностей продемонстрирована еще в одной работе с участием 511 женщин; однако средний возраст этих женщин составлял 45 лет (а в наших наблюдениях – 88 лет) [400]. Учитывая отсутствие каких-либо взаимосвязей между лептином, показателями функциональной активности и другими исследованными параметрами, в настоящее время невозможно рационально объяснить влияние этого адипокина на функциональные нарушения.

На рисунке 4.2 представлено возможное влияние лептина на различные возраст-ассоциированные патологические состояния.

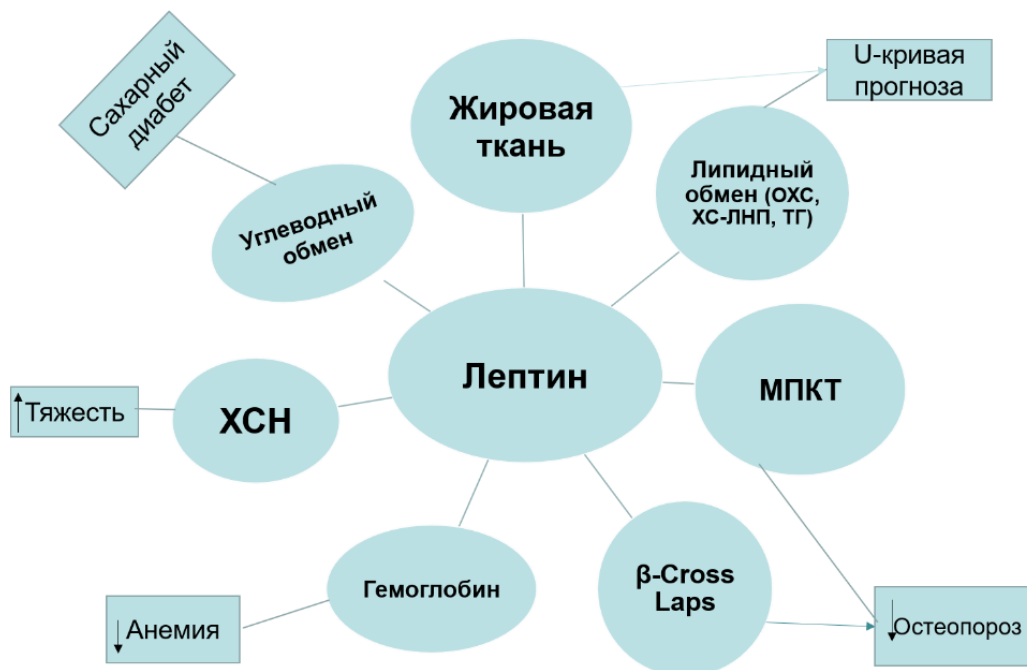


Рисунок 4.2 Лептин и возраст-ассоциированная патология

Полученные нами данные позволяют говорить не только о негативном, но и о позитивном прогностическом значении лептина для больных старческого возраста и долгожителей. Не только гиперлептинемия, но и снижение уровня этого адипокина отрицательно влияют на течение ряда заболеваний, в первую очередь, ХСН, остеопороза и анемии.

4.4 Исследование углеводного обмена у больных ИБС в старческом возрасте

Содержание глюкозы в крови натощак, по нашим данным, было относительно невысоким, составляя в среднем 5,9-6,9 ммоль/л; в то же время уровень постпрандиальной гликемии (через 2-3 часа после еды) достигал 9,2 ммоль/л. Полученные нами результаты подтверждаются данными других исследований углеводного обмена у лиц пожилого и старческого возраста [153,175,387,909].

Поскольку уровень гликемии натощак у больных пожилого и старческого возраста, страдающих сахарным диабетом, нередко находится в пределах нормы или слегка повышается, использование только этого теста заметно ухудшает диагностику заболевания у лиц данной возрастной группы [386,387]. По данным ряда авторов, у 35%-70% больных пожилого возраста с впервые диагностированным сахарным диабетом отмечалась только изолированная постпрандиальная гипергликемия [175]. По сравнению с лицами более молодого возраста, уровень гликемии после приема пищи повышается даже у относительно здоровых пожилых людей [76,386,436]. Предполагают, что

основным механизмом, лежащим в основе возрастного увеличения постпрандиальной гликемии, становится изменение состава тела и, в первую очередь, повышение содержания жировой ткани. Вместе с тем нарушение толерантности к глюкозе может быть обусловлено и снижением физической активности, и диетическими погрешностями [175,387].

Глюкозурия обнаружена лишь у каждого девятого из наших больных, причем ее уровень отрицательно коррелировал с возрастом. Такое редкое выявление глюкозурии обусловлено, прежде всего, тем, что почечный порог экскреции глюкозы с возрастом повышается, поэтому глюкозурия у пожилых больных сахарным диабетом обнаруживается нечасто [753]. Средний уровень гликированного гемоглобина у наших больных старческого возраста был относительно невысоким и составил 7,3%. Как и в нашей работе, в других исследованиях гликированный гемоглобин у больных сахарным диабетом в пожилом и старческом возрасте также не превышал в среднем 7,0-7,9% [343,489,521,724,904]. В недавнем китайском исследовании с участием 5770 больных сахарным диабетом в пожилом и старческом возрасте обнаружено, что среднее значение гликированного гемоглобина при постановке диагноза составляло 7,9%, а через год наблюдения этот показатель уменьшился до 6,6% [521]. В ряде исследований также отмечен относительно низкий (6,6-6,7%) уровень гликированного гемоглобина при дебюте сахарного диабета в старческом возрасте [767,909]. Оптимальный уровень гликированного гемоглобина, когда наблюдается минимальная смертность больных пожилого и старческого возраста, находится в пределах 6-9% [266,282,343]. Содержание гликированного гемоглобина находилось в этих оптимальных пределах у подавляющего большинства наших больных и лишь у 6 пациентов этот показатель превышал 9%. Результаты нашей работы подтверждают данные крупного китайского исследования, в котором уровень гликированного гемоглобина возрастал до 79-летнего возраста, а затем стабилизировался. Вместе с тем частота повышения гликированного гемоглобина более 6,5% с возрастом уменьшалась; причем выявлялась отрицательная корреляция между величиной гликированного гемоглобина и возрастом больных [524,889].

В нашей работе отмечена прямая корреляция между длительностью сахарного диабета и уровнем гликемии (особенно постпрандиальной), а также глюкозурии. Полученные нами данные подтверждают результаты других исследований, свидетельствующие об ухудшении контроля за течением сахарного диабета по мере

возрастания длительности болезни [89,379,537,608,847]. В наших наблюдениях отмечено достоверное увеличение показателей постпрандиальной гликемии во всех временных точках в тех случаях, когда длительность сахарного диабета превышала 10 лет; об аналогичных результатах сообщили и другие авторы [379,608]. Такая особенность течения сахарного диабета может объясняться прогрессирующим со временем нарушением секреции инсулина, наряду с увеличением резистентности к нему [537,608]. В нашей группе больных найдена прямая корреляция между длительностью сахарного диабета и уровнем глюкозурии, тогда как в других исследованиях отмечено повышение почечного порога экскреции глюкозы по мере увеличения продолжительности заболевания [912].

По нашим наблюдениям, у больных старческого возраста выявляется обратная корреляция между всеми показателями углеводного обмена и возрастом дебюта сахарного диабета. Это согласуется с результатами других исследований, свидетельствующих о том, что чем позднее начинается сахарный диабет, тем легче он протекает. Речь идет как о контроле нарушений углеводного обмена, так и о частоте и выраженности осложнений сахарного диабета [353,489,521,585,724,767,869,909]. Этим данным соответствуют результаты проведенного нами сравнительного анализа больных старческого возраста и пациентов моложе 70 лет с сахарным диабетом. У больных старческого возраста все показатели гликемии были ниже, чем у более молодых пациентов, а частота глюкозурии значительно меньше. В то же время у больных моложе 70 лет чаще выявляли ожирение и более высокие показатели индекса массы тела, содержания триглицеридов и индекса атерогенности, а концентрация холестерина ЛВП была значительно ниже, чем у лиц старческого возраста. По данным других авторов, у больных преклонного возраста также зарегистрированы более низкие, чем у пациентов с возрастом дебюта заболевания менее 65 лет, показатели гликированного гемоглобина и глюкозы крови, индекса массы тела и частоты ожирения, наряду с менее выраженной дислипидемией [521,767,909]. Однако у наших больных старческого возраста обнаружены более высокие показатели азотемии и более низкая скорость клубочковой фильтрации, что может объясняться возрастным снижением азотовыделительной функции почек [767].

Учитывая заметные различия между группами пациентов преклонного возраста, некоторые авторы предлагают подразделять больных сахарным диабетом в пожилом и

старческом возрасте на 2 группы: 1 – с поздним началом заболевания («сенильный тип», с дебютом болезни в возрасте старше 65 лет), 2 – с длительно текущим диабетом, возникшем в среднем или в пожилом возрасте [431,521,585,837,909]. Как уже было отмечено, развитие сахарного диабета в старческом возрасте может быть обусловлено как нарастанием инсулинорезистентности (вызванной ожирением, саркопенией и сокращением физической активности), так и снижением по мере старения синтеза инсулина [431]. Однако, как показали наши данные, представленные в других разделах этой работы, пациентов с выраженным ожирением или тяжелой саркопенией среди обследованных нами больных было очень мало. Наиболее вероятно предположение о снижении функции клеток поджелудочной железы, наряду с уменьшением их пролиферативной способности и чувствительности к инкретинам [153].

Вполне ожидаемым результатом нашего исследования оказалась прямая взаимосвязь между индексом массы тела и показателями гликированного гемоглобина. Однако в крупных эпидемиологических проектах отмечено, что взаимосвязь между ожирением и сахарным диабетом по мере старения больных уменьшается [169]. Нами тоже не обнаружено достоверной взаимосвязи между индексом массы тела и показателями гликемии. Поскольку содержание жировой ткани и ее перераспределение по висцеральному типу по мере старения увеличивается, возрастание риска сахарного диабета у лиц пожилого и старческого возраста при повышении индекса массы тела более вероятно. Отсутствие подобной связи может свидетельствовать о том, что в патогенезе сенильного диабета более важную роль играет не инсулинорезистентность, а снижение синтеза инсулина поджелудочной железой.

В нашей работе установлена обратная взаимосвязь между уровнем мочевой кислоты в крови и показателями углеводного обмена. В некоторых исследованиях также показано именно снижение концентрации мочевой кислоты по мере увеличения показателей гликемии [486,598]. По мнению ряда авторов, снижение уровня мочевой кислоты в крови больных сахарным диабетом обусловлено, главным образом, нарушением почечной экскреции за счет того, что глюкозурия способна конкурентно ингибировать реабсорбцию мочевой кислоты в проксимальных канальцах [296,486]. Именно этот механизм сыграл, возможно, определенную роль в возникновении обратной взаимосвязи между мочевой кислотой и показателями углеводного обмена; к тому же, у

наших пациентов обнаружена отрицательная корреляция между уровнем глюкозурии и содержанием мочевой кислоты в крови.

В нашем исследовании найдена прямая корреляция между содержанием триглицеридов и концентрацией глюкозы в крови натощак. Взаимосвязь между гипергликемией и гипертриглицеридемией описана давно, особенно в контексте метаболического синдрома. Избыток глюкозы при гипергликемии расходуется на синтез триглицеридов в печени и содержание их повышается. Гипертриглицеридемия возникает, прежде всего, из-за инсулинорезистентности; гипертриглицеридемия, в свою очередь, усиливает инсулинорезистентность и способствует прогрессированию сахарного диабета [330]. В работе корейских ученых (как и в нашей) отмечена взаимосвязь уровня триглицеридов только с глюкозой в крови натощак, но не с постпрандиальной глюкозой, с содержанием которой коррелировали лишь постпрандиальные триглицериды [474].

Достоверной взаимозависимости между показателями углеводного обмена и другими липидами (общим холестерином, ХС ЛНП и ХС ЛВП) не обнаружено ни нами, ни иными авторами [42]. Однако в других исследованиях выявлена достоверная корреляция между показателями углеводного и липидного обмена [281,354,415,714]. Полученные нами результаты можно объяснить отчасти явным превалированием женщин (85%), у которых обнаружена значительно более высокая концентрация всех липидов, включая ХС ЛВП, что могло повлиять на взаимосвязь между показателями углеводного и липидного обмена. Аналогично нашим данным, в исследовании Alzahrani S.H. и соавторов с участием 69% женщин также не обнаружено значимой корреляции между показателями гликированного гемоглобина и липидов (ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП) [42]. У мужчин нами отмечена значимая обратная корреляция между уровнем глюкозы (особенно постпрандиальной) и холестерина ЛВП ($r=-0,69$; $p=0,03$). Отличия от результатов других исследований могли обуславливаться также преклонным (в среднем 86 лет) возрастом наших больных, тогда как в большинство аналогичных работ включали пациентов среднего и пожилого возраста [42,281,354,415,714]. Кроме того, наши больные отличались относительно низкой частотой ожирения (лишь у 13 из них выявлено ожирение 2-3 степени, а средний по группе индекс массы тела составлял 30 кг/м^2), по сравнению с другими исследованиями [42].

В нашей работе не обнаружена взаимосвязь между уровнем гликемии и показателями азотемии, что было продемонстрировано и в других исследованиях

[149,489]. Так в крупном китайском исследовании с участием почти 30 тысяч больных сахарным диабетом лишь у 1,5% пациентов с дебютом заболевания в пожилом и старческом возрасте диагностирована диабетическая нефропатия [489]. Среди наших больных сколько-нибудь значимая взаимосвязь между показателями углеводного обмена и величиной артериального давления не установлена. По данным других авторов, при позднем начале сахарного диабета наблюдаются более высокие показатели систолического артериального давления и частоты систолической артериальной гипертензии, но меньшие значения диастолического артериального давления и диастолической гипертензии, по сравнению с более молодыми пациентами [521,767].

Гендерных различий по всем изучаемым показателям углеводного обмена в нашей группе больных сахарным диабетом не выявлено, как и в шведском регистре с участием более 100 тысяч больных сахарным диабетом [767]. Однако в ряде других исследований показано, что гликемия у женщин контролируется хуже, чем у мужчин [42,390,905].

При сравнении больных сахарным диабетом в старческом возрасте не выявлено различий между лицами, перенесшими инфаркт миокарда, и пациентами, у которых инфаркта миокарда не было. При детальном анализе установлено, что у больных с длительным (более 10 лет) течением сахарного диабета различий действительно не было. Однако при давности диабета менее 10 лет у лиц, перенесших инфаркт миокарда, найдены более низкие показатели гликемии, достигавшие статистической достоверности при исследовании в 9 часов ($p=0,001$), в 16 часов ($p=0,01$) и утром натощак ($p=0,04$). Одной из вероятных концепций может быть более строгий контроль гликемии у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и с менее длительным анамнезом сахарного диабета.

В нашей работе не было выявлено значимых различий при сравнении показателей углеводного обмена у больных сахарным диабетом, страдавших ХСН, и у пациентов без этого осложнения, хотя наблюдалась тенденция к более высоким значениям гликемии на фоне ХСН. Указанные различия у женщин были более заметными, а в некоторых временных точках достигали степени статистической достоверности. Кроме того, различия были более значимыми у лиц с длительным течением сахарного диабета (более 10 лет). В метаанализе с участием более 12 миллионов человек показано, что сахарный диабет представляет собой более серьезный фактор возникновения ХСН у женщин, чем у мужчин [620]. Более высокий риск ХСН у женщин с сахарным диабетом может быть обусловлен тем, что риск развития ИБС у них на 44% выше, чем у мужчин с патологией

углеводного обмена [645]. Значение этого фактора у наших больных маловероятно, поскольку и мужчины, и женщины, включенные в наше исследование, уже страдали ИБС. У женщин с сахарным диабетом возникает также чаще диабетическая кардиомиопатия, вызывающая диастолическую дисфункцию миокарда и ХСН с сохраненной фракцией выброса [701]. У женщин отмечается обычно и более длительное течение сахарного диабета и инсулинорезистентности [94]. По нашим данным, срок от момента установления диагноза был на 3 года больше у женщин. Помимо того, более высокий риск ХСН при сахарном диабете у женщин в какой-то степени может объясняться худшим контролем других факторов риска сердечно-сосудистой патологии [146,294,645,870].

По нашим наблюдениям не отмечено различий при сравнении показателей углеводного обмена при сахарном диабете у больных с фибрилляцией предсердий и у пациентов без нее. Однако в метаанализе 4177 публикаций у больных сахарным диабетом установлено повышение риска фибрилляции предсердий на 49%, а при учете иных факторов возникновения данной аритмии величина риска уменьшалась до 23% [895]. В том же метаанализе риск развития фибрилляции предсердий у женщин, страдавших сахарным диабетом, оказался на 24% выше, чем у мужчин. В нашей работе никаких гендерных различий по частоте фибрилляции предсердий не установлено. В отличие от большинства других исследований, у всех наших больных отмечены и артериальная гипертензия, и ИБС; у 20% пациентов зарегистрирована клинически значимая ХСН, а у 78% – дилатация левого предсердия. Все эти факторы безусловно повышают вероятность возникновения фибрилляции предсердий, поэтому, возможно, и значимого влияния сахарного диабета на риск этой аритмии в нашем исследовании не отмечено.

В нашей работе не выявлено значимых различий при сравнении показателей углеводного обмена у больных сахарным диабетом, перенесших в прошлом ОНМК, и без этого осложнения, за исключением концентрации глюкозы в плазме крови натощак. Эти результаты не совпадают с данными других исследований и метаанализов, в которых продемонстрирована убедительная связь между сахарным диабетом и повышенным (почти в 4 раза) риском развития инсульта [646,827]. Однако при более детальном анализе наших наблюдений обнаружено, что все показатели гликемии у мужчин, перенесших ОНМК, были выше, чем у мужчин без инсульта в анамнезе. Полученные нами данные отличаются от результатов других исследований, в которых выявлена более высокая частота ОНМК у женщин с сахарным диабетом [646]. Тем не менее в некоторых

исследованиях показано, что ОНМК возникал преимущественно у мужчин с сахарным диабетом [355,617]. Наши наблюдения не позволяют говорить убедительно о гендерных различиях из-за небольшого числа мужчин, перенесших ранее ОНМК.

Влияние гипотиреоза на показатели углеводного обмена среди наших больных не выявлено. Однако другие авторы отмечали высокую частоту гипотиреоза у больных сахарным диабетом, наряду с ухудшением течения и развитием осложнений диабета при пониженной функции щитовидной железы [314]. Такие различия могут объясняться, отчасти, преклонным возрастом наших больных с явным доминированием женщин (субклинический гипотиреоз чаще всего встречается, как известно, у женщин пожилого и старческого возраста). В нашей работе мы не встретились ни с очень тяжелым течением сахарного диабета, ни с клинически выраженным гипотиреозом, что также отразилось на отсутствии взаимосвязи между этими эндокринными заболеваниями.

4.5 Исследование композиционного состава тела у долгожителей с ИБС

Согласно доступным данным медицинской литературы, наше исследование представляет собой одно из единичных исследований композиционного состава тела у долгожителей [223,641,751]. В большинстве других публикаций были представлены результаты исследований состава тела у лиц пожилого возраста и сравнение их с более молодыми людьми [534,892]. Следует отметить, что результаты изучения композиционного состава тела долгожителей с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в доступной нам литературе не встретились; в немногочисленных исследованиях у долгожителей использовалась менее чувствительная методика – биоимпедансный анализ [223,641,751,752].

Полученные нами результаты свидетельствуют о большом числе больных 90-летнего возраста (70%) с избыточной массой тела или ожирением. Следует подчеркнуть, что чаще всего регистрировалось ожирение 1 степени, тогда как ожирение 3 степени не отмечалось совсем. Вместе с тем, дефицит массы тела выявлен лишь у 1 больного, в отличие, например, от португальского исследования состава тела у долгожителей, где четверть участников имела низкую массу тела [641]. Напротив, число больных с избыточной массой тела в наших наблюдениях несколько превышает долю таких пациентов в ряде других исследований. Так, в наиболее крупном исследовании по изучению состава тела у 252 долгожителей только 13,3% имели избыточную массу тела, а ожирение было зарегистрировано лишь у 6 человек [641]. Средние значения индекса

массы тела в наших наблюдениях составили $27,6 \text{ кг/м}^2$, тогда как в уже приведенных португальских исследованиях и бразильском этот показатель равнялся 21 кг/м^2 [223,641,752]. Столь значительное расхождение полученных результатов может отчасти объясняться довольно существенными различиями (от этнических до возрастных) изучаемых контингентов больных.

В наших наблюдениях средняя масса тела женщин составляла 64 кг, а мужчин – 73 кг, тогда как в португальском и бразильском исследованиях эти показатели были намного меньше – 46 и 51 кг [223,641]. Не исключено, что этническими факторами может объясняться и более высокий рост наших больных – в среднем 165 см у мужчин и 152 см у женщин, против 148 см у женщин в бразильском исследовании [223]. Так, Santoro A. и соавторы в своем проекте продемонстрировали значительные различия в композиционном составе тела у представителей 5 разных стран (Польши, Франции, Нидерландов, Великобритании и Италии), объяснив этот факт особенностями как генетических характеристик популяции, так и разного образа жизни [709]. Интересным представляет тот факт, что в этой работе жители Польши (наиболее близкая к нам этническая группа) имели максимальные значения индекса массы тела (28 кг/м^2 , сопоставимо с $27,6 \text{ кг/м}^2$ в нашей работе) и общее содержание жировой ткани (28 кг, по сравнению с 20,4 кг – у французов) [709].

У большинства (60,9%) наших больных индекс массы тела находился в оптимальном диапазоне, поскольку в старческом возрасте самая низкая смертность наблюдается у лиц, ИМТ которых соответствует избыточной массе тела или ожирению 1 степени [156]. Содержание жировой массы увеличивается, как известно, с возрастом; это нашло отражение и в результатах нашей работы [367,765]. Считается, что в старческом возрасте жировая ткань оказывает протективное действие и так называемый «парадокс ожирения» означает, что прогноз у пожилых с избыточной массой тела лучше, чем у лиц с нормальной или сниженной массой тела [818,899].

Отношение содержания жировой ткани в туловище к общему содержанию жировой ткани равнялось в среднем у женщин 0,53, тогда как у мужчин – 0,62; иначе говоря, половина жировой ткани у женщин распределялась в туловище (преимущественно в абдоминальном регионе), а у мужчин – более половины. В то же время отношение содержания жировой ткани в конечностях к содержанию жировой ткани в туловище у женщин составляло 0,83, а у мужчин – 0,56; таким образом, наличие жировой ткани в

конечностях у женщин более чем 1,5 раза превышало соответствующие показатели у мужчин. Вместе с тем отношение жировой ткани туловища к жиру конечностей у женщин-долгожителей равнялось 1,29, а у мужчин – 1,83; отношение доли жира в туловище к такому же показателю в нижних конечностях составило у женщин 0,95, а мужчин – 1,23. Эти данные подтверждают широко известный тип распределения жировой ткани у мужчин (больше в туловище, по типу «яблока») и у женщин (больше в нижних конечностях, по типу «груши»), хотя по мере старения жировая ткань накапливается у женщин и в абдоминальной области. В связи с отсутствием референсных значений компонентов состава тела для лиц старше 90 лет при сопоставлении результатов за основу нами взята американская референсная база данных параметров состава тела, измеренных с помощью рентгеновской абсорбиометрии у лиц в возрасте 85 лет [317,399]. В соответствии с этой базой данных у мужчин 85 лет отношение жировой ткани туловища к жировой массе конечностей составляло 1,27, а у женщин – 0,95; отношение жира туловища к жиру нижних конечностей у мужчин этого возраста достигает 1,05, а у женщин – 0,87 [328,411]. По нашим данным все эти показатели были выше, что свидетельствует в пользу более значительного накопления жировой ткани в туловище по мере старения и у мужчин, и у женщин.

Вместе с тем, у женщин-долгожителей нами обнаружено более высокое содержание жировой ткани; причем наиболее заметные различия между женщинами и мужчинами касались жировой ткани конечностей. В нашем исследовании доля жировой ткани в организме женщин-долгожителей достигала в среднем 37%, а у мужчин – 30%; общая же масса жира у женщин составила 21,5 кг, а у мужчин – 23,7 кг. В соответствии с американской базой данных общая доля жира у мужчин 85 лет достигает 31,6%, в то время как у женщин того же возраста – 42,1% [328,411]. Согласно бразильскому исследованию, процентная доля жировой ткани у женщин-долгожителей равнялась 42,5%, что соответствовало 20,2 кг [223]. В китайском исследовании при изучении состава тела у более чем 5 тысяч человек в возрасте от 20 до 90 лет процентная доля жировой ткани у мужчин в возрасте 90 лет составила 26,5% и у женщин того же возраста – 35,5% [892]. По данным крупного европейского исследования, изучавшего особенности состава тела 1121 жителя 5 стран в возрасте 65-79 лет, среднее содержание жировой ткани у женщин достигало 26,2 кг и у мужчин – 22,0 кг [709]. В португальском исследовании состава тела у долгожителей общая масса жировой ткани составила 10,7 кг [641].

Выявленные различия можно объяснить отчасти этническими и возрастными особенностями изученных популяций. Так, в нашем исследовании больные были несколько моложе (92,4 года), чем в работе da Silva A. (100 лет), но старше – чем в исследовании Santoro A. и соавторов (71 год) [641,709]. Кроме того, на результатах исследований могла сказаться также различная методика анализа состава тела. Так, в исследовании Duarte и соавторов, изучавших состав тела 24 женщин-долгожителей с помощью различных методик, содержание жировой ткани варьировало у одних и тех же больных от 25,2% до 42,5% [223].

Как известно, существуют значительные различия у женщин и мужчин по частоте ожирения, распределению жировой массы и метаболизму жира [467,709]. В целом у женщин доля жировой ткани выше, чем у мужчин, причем у них больше подкожного жира и жира в области нижних конечностей; мужчины более склонны к отложению висцерального жира [467]. Существенное влияние на жировую ткань оказывают половые гормоны. Но уровень эстрогенов в постменопаузе снижается, что приводит у женщин к избыточному накоплению и висцерального жира. В постменопаузе выявляется более высокая масса жира и его процентная доля, чем в пре- и перименопаузе [411]. Чем больше времени проходит после наступления менопаузы, тем выше прирост массы тела, индекса массы тела и доли жировой ткани [467]. В наших наблюдениях у всех женщин после наступления менопаузы прошло, как минимум, 40 лет и больше.

К несколько неожиданным результатам настоящего исследования можно отнести значительную долю больных с нормальной минеральной плотностью костной ткани, хотя по мере старения отмечается обычно неуклонное снижение плотности костей. Для клинической интерпретации полученных результатов можно предложить следующую концепцию: максимальной продолжительностью жизни отличаются лица с более высокой плотностью костной массы и, соответственно, низким риском переломов, тогда как больные с выраженным остеопорозом умирают в более раннем возрасте и, в первую очередь, после переломов шейки бедра.

Остеопороз выявлен у 40% наших больных, а нормальные значения МПКТ – у 30,7% пациентов, у оставшихся 29,3% обнаружена остеопения. Как в других исследованиях, так и в нашей работе по остеопорозу, эта патология существенно чаще регистрировалась у женщин. В группе мужчин-долгожителей нормальные показатели МПКТ установлены у 55,9%, а остеопороз – у 23,7%; в то же время у женщин-

долгожителей нормальная МПКТ найдена лишь в 19,6% наблюдений, а остеопороз – в 48,5%. Стоит отметить сохранение гендерных различий по остеопорозу и у лиц старше 95 лет. Несмотря на преклонный возраст, у 45,5% мужчин старше 95 лет оставались нормальные значения МПКТ; у женщин этот показатель составил 18,2%. Все абсолютные значения МПКТ у женщин также были существенно ниже. В отличие от наших данных, в португальском исследовании состава тела 95% мужчин-долгожителей соответствовали критериям остеопороза, однако в этой работе для диагностики остеопороза применялся малочувствительный метод биоимпедансного анализа, а не двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия («золотой» стандарт диагностики остеопороза) [641].

По нашим наблюдениям общая МПКТ у мужчин достигала 1130 мг/см³, у женщин – 957 мг/см³, тогда как общая МПКТ у мужчин 85 лет, согласно референсным значениям американской базы данных, равняется 1093 мг/см³, у женщин – 920 мг/см³ [411]. В связи с этим не исключено, что состояние МПКТ у наших больных (особенно у мужчин) было лучше, несмотря на более преклонный возраст. В пользу данного предположения свидетельствуют результаты анализа Z-критерия (отклонения МПКТ пациента от средних значений МПКТ людей того же возраста, пола и веса): в наших наблюдениях этот показатель у мужчин был положительным и составлял +0,5SD, у женщин он был -0,1SD.

Наименьшие значения МПКТ, по нашим наблюдениям, зарегистрированы в ребрах, наибольшие – в позвоночнике и в нижних конечностях, причем это распределение не зависело от пола. Может быть, именно поэтому у лиц старческого возраста часто возникают переломы ребер. Однако в китайском исследовании снижение МПКТ по мере старения было наименьшим в ребрах среди 6 участков скелета (18,2%, по сравнению с 23% для костей таза, у женщин и 9,5% у мужчин) [902]. Наибольшие показатели МПКТ по нижним конечностям обусловлены, скорее всего, тем, что в режиме «Состав тела» измеряется средняя МПКТ всех костей нижних конечностей, а не только проксимального отдела бедра, как в обычном режиме двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Наши данные по МПКТ проксимального отдела бедра у аналогичной группы долгожителей указывают на то, что МПКТ в проксимальном отделе бедра у долгожителей действительно низкая, что способствует у них высокому риску переломов шейки бедра, как и у лиц пожилого возраста. При этом частота переломов среди долгожителей, включенных в исследование состава тела и в работу по изучению МПКТ, была сопоставимой (26% и 27%, соответственно). Кроме того, на результаты измерения

МПКТ поясничного отдела позвоночника могут влиять дегенеративно-дистрофические изменения (остеосклероз и остеофитоз), неизбежно возникающие у лиц старше 90 лет.

Еще одним непредвиденным результатом нашего исследования, позволяющим по-новому взглянуть на состояние здоровья долгожителей, можно считать относительную сохранность мышечной массы у наблюдавшихся нами больных. Скелетно-мышечный индекс оставался нормальным практически у трех четвертей пациентов, тогда как снижение этого индекса выявлено у 35% мужчин и у 25% женщин. Следует отметить, что в соответствии с прежними рекомендациями по диагностике саркопении снижение скелетно-мышечного индекса отмечено лишь у 22,8% мужчин и у 19,1% женщин. Надо полагать, что новые пороговые значения скелетно-мышечного индекса для диагностики саркопении более точны и лучше соответствуют реальной клинической картине.

В нашей группе мужчин скелетно-мышечный индекс составлял в среднем $7,3 \text{ кг/м}^2$, у женщин – $6,6 \text{ кг/м}^2$, тогда как референсные значения этого показателя в американской базе данных у мужчин 85 лет достигали $7,72 \text{ кг/м}^2$, а у женщин – $6,2 \text{ кг/м}^2$ [411]. В европейском исследовании «Body composition among healthy elderly» средние значения скелетно-мышечного индекса у женщин были идентичны показателям в нашей группе и составляли $6,56 \text{ кг/м}^2$, однако эти женщины были, как минимум, на 20 лет моложе, чем наши пациенты и не имели каких-либо серьезных заболеваний [709]. В китайском проекте по изучению состава тела у лиц в возрасте от 20 до 90 лет средние значения скелетно-мышечного индекса у мужчин в возрасте 90 лет составили $6,42 \text{ кг/м}^2$ и у женщин того же возраста – $5,33 \text{ кг/м}^2$ [892]. Однако сопоставлять результаты этого исследования с нашими наблюдениями невозможно из-за отчетливых этнических различий.

Общее содержание тощей ткани у обследованных нами мужчин более чем на 10 кг превышало аналогичный показатель у женщин (48 и 38 кг, соответственно). Гендерные различия в содержании тощей ткани туловища, нижних конечностей и общем ее содержании в нашей работе были примерно сопоставимы и составляли 21%, а по тощей ткани верхних конечностей – еще более значимы, достигая 26%. У мужчин, как известно, мышечная масса исходно выше в связи с анаболическим действием тестостерона, уменьшение ее по мере старения, в отличие от женщин, происходит менее заметно и более постепенно [467]. В европейском исследовании разница между тощей тканью у мужчин и женщин составляла 17 кг (57 и 40 кг, соответственно) [709]. В китайском проекте эти различия составляли 13 кг (46 и 33 кг, соответственно) [892]. В бразильском

исследовании масса тощей ткани у женщин-долгожителей колебалась (в зависимости от метода оценки) от 27 кг до 33,5 кг [223].

Старческая астения диагностирована у большинства (70%) наших больных; «крепких» пациентов (лиц с отсутствием признаков старческой астении) было лишь 3,4%. Снижение мышечной силы, по данным динамометрии, выявлено у 74% пациентов в соответствии с прежними рекомендациями, у 44% - в соответствии с новым руководством по диагностике саркопении. Четверть наших больных была не в состоянии ходить или могла пройти максимально несколько шагов по палате, лишь у 4,5% сохранялась нормальная скорость ходьбы (более 0,8 метров в секунду). Вместе с тем скелетно-мышечный индекс (наиболее точный показатель мышечной массы) был нормальным в трех четвертях всех наблюдений. Хотя именно саркопения, по мнению большинства исследователей, определяет снижение функциональных способностей пожилых людей, в развитии феномена старческой астении могут участвовать, по всей вероятности, и другие факторы: не только уменьшение объема и числа мышечных волокон, но также инфильтрация скелетных мышц фиброзной и жировой тканью способны уменьшать мышечную силу и функциональные возможности человека преклонного возраста [367]. Не случайно в последних рекомендациях по диагностике саркопении на первый план выдвигают снижение мышечной силы, но не мышечной массы [203].

В нашем исследовании, как и предполагалось, обнаружена выраженная корреляция между индексом массы тела больных и содержанием жировой ткани (как общей, так и в различных участках тела). Важно подчеркнуть, что индекс массы тела по-прежнему остается ключевым, хотя и суррогатным, показателем ожирения.

У долгожителей нами установлены существенные взаимосвязи между костной, жировой и тощей тканью. Отмечена высоко достоверная прямая корреляция между индексом массы тела, содержанием жировой ткани во всех участках тела и МПКТ; наиболее достоверные показатели найдены для корреляции между МПКТ ребер и содержанием жировой ткани в туловище. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях, продемонстрировавших прямую взаимосвязь между жировой тканью и МПКТ [331,710]. В метаанализе с участием более 20 тысяч человек, включенных в 44 исследования, максимально выраженная взаимосвязь между костной и жировой тканью наблюдалась у женщин европеоидной расы в постменопаузе (такие же лица составили абсолютное большинство наших пациентов) [331]. У женщин в наших наблюдениях

обнаружена высоко достоверная (практически по всем показателям $p < 0,0000001$) корреляция между содержанием жировой ткани и МПКТ, тогда как у мужчин данные взаимосвязи были менее значимыми и в отношении общих показателей МПКТ, МПКТ конечностей, а также позвоночника они не достигали степени статистической достоверности. Данные различия могут объясняться отчасти гормональными особенностями – уровни лептина и эстрогенов, секретируемых адипоцитами и позитивно влияющих на состояние МПКТ, у женщин выше, даже если они находятся в состоянии постменопаузы. Так, гендерная разница по лептину была подтверждена и нами, что представлено в другом разделе данной диссертационной работы.

Все показатели МПКТ позитивно коррелировали с общим содержанием жировой ткани и жиром в туловище. Иная картина наблюдалась в отношении конечностей: между долей жира и МПКТ нижних конечностей обнаружена достоверная обратная корреляция; аналогичная взаимосвязь отмечена между долей жира и МПКТ верхних конечностей. Можно полагать, что при увеличении жировой ткани в конечностях уменьшается мышечная масса (или, наоборот, уменьшение мышечной массы сопровождается ее замещением жиром). Мышечная масса обладает, в свою очередь, доказанным протективным эффектом в отношении МПКТ. Для подтверждения этой гипотезы можно привести наши данные, согласно которым прямая корреляция между тощей тканью в конечностях и МПКТ конечностей была намного более сильной ($p < 0,0000001$), чем связь между жировой тканью и МПКТ в конечностях. В исследованиях других авторов также показано более значимое влияние на МПКТ именно тощей, а не жировой ткани [331,710].

Между жировой и костной тканью существуют определенные взаимосвязи. Сюда входит, прежде всего, положительный эффект механической нагрузки (особенно при избыточной массе тела), стимулирующей формирование костной ткани за счет уменьшения апоптоза и увеличения пролиферации и дифференцировки остеобластов и остеоцитов [331,547]. Кроме того, взаимосвязь между жировой и костной тканью может опосредоваться различными биологическими активными веществами, в частности, лептином и эстрогенами, синтезируемыми адипоцитами, а также склеростином и остеокальцином, синтезируемыми остеобластами и стимулирующими секрецию адипокинов и инсулина [331,367,679]. Так, позитивный эффект лептина на минеральную плотность костной ткани и ее метаболизм был подтвержден и нами, что представлено в другом разделе данной работы.

Следует отметить, что все эффекты жировой ткани на состояние МПКТ до конца не выяснены; они могут меняться (от позитивного до негативного) в зависимости от массы и распределения жира – подкожного или висцерального [358,367]. По мнению ряда авторов, увеличение содержания жира в организме свыше 35-40% может негативно влиять на МПКТ, тогда как меньшая его доля действует позитивно [509]. По нашим данным уменьшения МПКТ при повышении доли жира до 40% и более не выявлено, за исключением МПКТ верхних конечностей, где средний показатель составлял 777,8 мг/см³ у лиц с ожирением и 828,9 мг/см³ – у больных с долей жира меньше 40% (p=0,03).

В нашем исследовании обнаружена высоко достоверная прямая корреляция между отношением жира туловища к общему содержанию жира и всеми показателями МПКТ, а также обратная – между МПКТ и отношениями жира нижних конечностей к общему содержанию жира и жира конечностей к жиру туловища. Высоко достоверная позитивная корреляция между жиром туловища и показателями МПКТ выявлена и для костей верхних и нижних конечностей; эта корреляция была даже более выражена, чем для костей туловища и позвоночника. Аналогично данным нашей работы, в других исследованиях также установлена прямая корреляция между отношением жира туловища к содержанию жира в нижних конечностях и показателями МПКТ и обратная – между МПКТ и отношением жира нижних конечностей к общему содержанию жира [221,278]. В то же время показана и отрицательная взаимосвязь между содержанием жира в туловище и абдоминальным распределением жира и МПКТ, но преимущественно у женщин [514]. В нашей работе значимых гендерных различий по взаимосвязи распределения жира и показателей МПКТ не найдено, хотя у мужчин данные корреляции были менее заметны, что противоречит концепции Douchi T. и соавторов, предполагавших участие мужских половых гормонов в большей плотности костей при андроидном распределении жира [221].

Для интерпретации полученных результатов можно предложить следующую гипотезу. Адипоциты абдоминального (в том числе, висцерального) жира метаболически более активны, чем адипоциты в нижних конечностях, и секретируют больше различных медиаторов (в том числе провоспалительных), но меньше адипонектина [398]. Так как, по нашим наблюдениям, жировая ткань абдоминального региона более значимо связана с лучшими показателями МПКТ, можно предположить, что адипоциты этой области либо сами генерируют костно-протективные вещества (например, склеростин), либо

способствуют синтезу таких веществ (например, инсулина, амилина и прептина) β -клетками поджелудочной железы в условиях инсулинорезистентности, характерной для пожилых людей [334,600,679]. В то же время нельзя исключить более низкий синтез адипоцитами абдоминального региона адипонектина, который отрицательно влияет на состояние МПКТ, стимулируя остеокластогенез [49]. В нашей работе обнаружено больше жировой ткани в абдоминальном регионе; вероятно, поэтому, синтез адипонектина меньше, а показатели МПКТ лучше. Уровень адипонектина нам не удалось определить, однако влияние лептина (другого адипокина) на эту взаимосвязь не установлено. Возможные взаимоотношения между жиром и костной тканью отражены на Рисунке 4.3.



Рисунок 4.3 Возможные взаимосвязи между жировой и костной тканью у лиц старческого возраста

В нашем исследовании, как и ожидалось, выявлена отчетливая позитивная корреляция между содержанием тощей ткани и минеральной плотностью костной ткани. Данная взаимосвязь между содержанием тощей ткани в верхних и нижних конечностях и показателями МПКТ в соответствующих областях была более значима, нежели влияние жира на МПКТ конечностей. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [331,710,751]. По данным крупного метаанализа Ho-Pham L.T. и соавторов, влияние тощей ткани на МПКТ существенно больше, чем жира, особенно у мужчин, а также у женщин в менопаузе [331].

В отличие от результатов метаанализа Ho-Pham L.T. и соавторов в нашем исследовании взаимосвязи между тощей тканью и МПКТ были более существенны у

женщин, несмотря на то, что все они находились в состоянии давней менопаузы [331]. Эти авторы трактуют более значимую взаимосвязь между тощей тканью и МПКТ у мужчин более значительной мышечной массой и более высокой физической активностью. По нашим данным, у мужчин тоже отмечалась существенно большая мышечная масса, более высокая физическая активность и менее выраженная старческая астения, чем у женщин, однако влияние тощей ткани на МПКТ было меньше, возможно, из-за того, что у них были существенно лучшие показатели МПКТ и более половины из них не имели остеопороза. Среди наших больных выявлена высоко достоверная прямая корреляция между всеми показателями МПКТ и значениями скелетно-мышечного индекса, однако сила этой взаимосвязи была меньше, чем в исследовании Santos V.R. и соавторов [710].

Взаимозависимость между костной и мышечной тканью может объясняться несколькими факторами. Прежде всего, при увеличении мышечной массы возрастает нагрузка на кость, что способствует ее укреплению [331]. Увеличение мышечной массы приводит к удлинению коллагеновых волокон и гипертрофии надкостницы в месте прикрепления мышц, что стимулирует рост кости в этой области. Приток крови к конечностям увеличивается пропорционально мышечной массе, а повышение притока крови к кости способствует, очевидно, увеличению прочности кости [383]. Мышцы выполняют также эндокринную функцию, синтезируя биологически активные молекулы (миокины), способные влиять на регуляцию костной ткани [358,367]. В уменьшении костной и мышечной ткани по мере старения могут лежать одинаковые патогенетические факторы: субклиническое воспаление, дефицит гормонов и питательных веществ, а также снижение физической активности [367]. Возможные взаимоотношения между мышечной и костной тканью отражены на Рисунке 4.4.



Рисунок 4.4 Возможные взаимосвязи между мышечной и костной тканью у лиц старческого возраста

В нашем исследовании установлена ожидаемая обратная корреляция между содержанием жировой и тощей ткани. По мере старения содержание жировой ткани увеличивается, а мышечной уменьшается, что получило название саркопеническое ожирение [358,367]. Однако не ясно, замещает ли жировая ткань пустое пространство, оставшееся после гибели мышечных волокон, или число и размеры мышечных клеток сокращаются вследствие жировой инфильтрации мышечных волокон [358]. Наши данные свидетельствуют в пользу концепции замещения; не случайно наиболее выраженная отрицательная корреляция выявлена между относительным содержанием жировой и тощей ткани в нижних конечностях, а жир туловища (в граммах) и общее содержание жира (в граммах), напротив, позитивно коррелировали с содержанием тощей ткани. В других исследованиях обнаружена обратная взаимосвязь между содержанием жировой ткани (особенно в абдоминальной области) и мышечной массой [428,919]. Показательно, что уменьшение мышечной массы не сопровождалось соответствующим изменением индекса массы тела, поскольку жир замещал, по-видимому, утраченную мышечную ткань [428]. В исследовании Zhang P. и соавторов с участием почти 9 тысяч человек у мужчин отмечена более выраженная отрицательная корреляция между подкожным жиром и мышечной массой; у них же обнаружена большая мышечная масса, но менее плотные мышечные волокна в абдоминальном регионе, чем у женщин [919]. В нашем исследовании также установлены гендерные различия; по большинству показателей

взаимосвязи жировой и тощей ткани у мужчин отмечены обратные корреляции (хотя и не достигавшие степени достоверности), тогда как у женщин выявлены высоко достоверные прямые корреляции между жировой и тощей тканью.

Типичное уменьшение мышечной массы и плотности костной ткани при увеличении содержания жировой ткани по мере старения все чаще определяют термином «остеосаркопеническое ожирение» [358,367]. Стоит отметить, что остеосаркопеническое ожирение выявлено лишь у 2% наших больных, а саркопеническое ожирение – у 5%. Вместе с тем у 17% пациентов обнаружены нормальные показатели МПКТ и мышечной ткани при отсутствии ожирения. Наиболее многочисленную группу (25,5%) составили больные с нормальными показателями МПКТ и мышечной массы; при этом ожирение могло как встречаться, так и отсутствовать. Одним из вероятных объяснений такой низкой частоты остеосаркопенического ожирения может служить следующее. В нашей группе больных было достаточно много (треть) мужчин, а, как известно, мужчины меньше подвержены остеопорозу. Лишь у четверти мужчин выявлен остеопороз, и из них только у одного (1,7%) отмечены одновременно и саркопения, и ожирение.

В нашей работе установлены высоко достоверная прямая корреляция между содержанием тощей ткани в туловище и отношением жировой ткани в туловище к общему содержанию жира, наряду с обратной корреляцией между тощей тканью в туловище и отношением жировой ткани в нижних конечностях к жиру туловища. Можно полагать, что жир в туловище оказывает положительное влияние на состояние мышечной ткани, особенно – в туловище. Такая зависимость может свидетельствовать о хорошем питании индивида, тогда как жир в нижних конечностях может отражать развитие саркопении. Мышцы бедра (особенно передней группы) уходят по мере старения быстрее и более значимо, чем другие мышцы [24]. Можно допустить, что в нижних конечностях на месте погибших мышечных волокон накапливается больше жира, что отражает выраженность процесса саркопении; поэтому и возникает обратная корреляция между тощей тканью и отношением жира нижних конечностей к общему жиру.

Как в наших наблюдениях, так и в исследованиях других авторов, мышечная сила позитивно коррелировала с показателями минеральной плотности костной ткани, особенно – в конечностях [746]. Физическая активность способствует формированию и ремоделированию костной ткани; поэтому снижение физической активности обуславливает уменьшение механической нагрузки на кость с последующим снижением

МПКТ [416]. Взаимосвязь между мышечной силой и МПКТ более выражена у женщин [746]. Однако в нашей работе такая связь оказалась у мужчин намного более значимой. Стоит отметить, что в наших наблюдениях мужчины были заметно крепче, с менее выраженными признаками старческой астении и более высокими функциональными способностями, что могло повлиять, в свою очередь, на хорошее состояние МПКТ (и наоборот). Так, 11,1% мужчин в нашей группе больных были без признаков старческой астении («крепкие») и почти у половины (44,4%) была диагностирована пре-астения, тогда как только 1 женщина (0,8%) была «крепкой» и 25% были с признаками пре-астении ($p=0,0002$). Среднее значение теста 6-минутной ходьбы у мужчин составило 170 метров, у женщин – 132 метра ($p=0,002$); 50% мужчин были способны пройти более 200 м, тогда как этот показатель для женщин составил лишь 26% ($p=0,005$).

У наших больных, как и предполагалось, обнаружена высоко достоверные прямая корреляция между мышечной силой (измеренной посредством динамометрии) и содержанием тощей ткани (как в целом, так и в каждой отдельной области). Эта взаимосвязь подтверждается данными других авторов, согласно которым мышечную силу рассматривают в настоящее время в качестве ключевого показателя саркопении, причем сила кисти хорошо коррелирует с другими параметрами саркопении и прогнозом больных [203,214]. Однако в наших наблюдениях у женщин не найдено достоверной корреляции между мышечной силой кисти и содержанием тощей ткани в верхних конечностях. Можно предполагать, что на силу сжатия кисти влияют, помимо объема мышечной массы, ее функциональные параметры, тренированность и состояние суставов и сухожильно-связочного аппарата в этой области; у женщин (к тому же пожилых) эти показатели, как известно, хуже, чем у мужчин. В отличие от наших пациентов (очень преклонного возраста) в других исследованиях продемонстрирована явная корреляция между силой кисти и мышечной массой в верхних конечностях [746].

Ожидаемо, что показатели динамометрии у наших больных были отрицательно связаны с содержанием жировой ткани, особенно – в конечностях. Содержание тощей ткани в нижних конечностях, по нашим наблюдениям, позитивно коррелировало с дистанцией, пройденной в тесте 6-минутной ходьбы. В других работах также показана взаимосвязь между мышечной массой в нижних конечностях и скоростью ходьбы [746].

В нашем исследовании выявлена отрицательная корреляция между выраженностью старческой астении и показателями МПКТ во всех отделах скелета.

Наиболее значимые взаимосвязи установлены в отношении МПКТ костей таза и нижних конечностей (самых «нагрузочных») костей, что еще раз подтверждает влияние физической активности и механической нагрузки на состояние МПКТ. Более выраженной старческой астении (у более «хрупких» пациентов) соответствуют более значительный остеопороз и, следовательно, риск переломов [284].

Как и предполагалось, проявления старческой астении, по нашим данным, были менее заметны у лиц с более высоким содержанием тощей ткани (особенно – в нижних конечностях). Саркопению рассматривают как один из основных факторов развития старческой астении. Не случайно и саркопения, и старческая астения проявляются снижением мышечной силы, скорости ходьбы и массы тела [8-10,19,216].

В нашей работе никаких значимых взаимосвязей между выраженностью старческой астении и содержанием жировой ткани не обнаружено, хотя выявлена тенденция (с уровнем достоверности $p=0,05-0,07$) к более явной старческой астении у лиц с более высоким содержанием жира в нижних конечностях. Нельзя исключить, что жировая ткань нижних конечностей точнее отражает процессы саркопении и связанной с ней старческой астении.

Нами зарегистрирована ожидаемая прямая взаимосвязь между содержанием жировой ткани и концентрацией общего холестерина и холестерина ЛНП в крови. Корреляционные взаимоотношения между содержанием жировой ткани и уровнем триглицеридов были еще более заметными. Достаточно известная роль жировой ткани в процессах липолиза и метаболизма липидов подтверждена и в нашей работе. Жировые депо, особенно при ожирении, содержат более 50% общего содержания холестерина в организме, а изменения в жировых депо оказывают существенное влияние на транспорт липидов, структуру и концентрацию липопротеинов крови [227]. Триглицериды жировых депо представляют собой основной источник свободных жирных кислот и энергетических запасов организма.

Наиболее значимые взаимосвязи между жировой тканью и содержанием триглицеридов, холестерина ЛНП и индексом атерогенности наблюдались у наших больных в отношении содержания жира в туловище. Эти различия обусловлены, вероятно, тем, что висцеральная жировая ткань (практически полностью локализованная в туловище) обладает более заметной способностью генерировать свободные жирные кислоты, в то время как подкожная жировая ткань более активна относительно абсорбции

циркулирующих свободных жирных кислот и триглицеридов [356]. Кроме того, висцеральный жир гораздо больше ассоциируется с гипертриглицеридемией, чем подкожный; данная взаимосвязь отчетливо проявляется, например, при метаболическом синдроме [227]. Корреляционные взаимосвязи между содержанием жировой ткани и уровнем холестерина ЛВП среди наших больных были менее выраженными, хотя существовала высоко достоверная обратная корреляция между концентрацией холестерина ЛВП и отношением жира туловища к общему содержанию жира. Известно, что негативное влияние ожирения на содержание холестерина ЛВП максимально выражено при преимущественно висцеральном (абдоминальном) отложении жира [227].

В настоящем исследовании не выявлено сколько-нибудь значимых взаимосвязей между показателями минеральной плотности костной ткани и концентрацией общего холестерина, холестерина ЛНП и триглицеридов в крови. Вместе с тем обнаружена высоко достоверная обратная корреляция между показателями МПКТ и содержанием холестерина ЛВП. В рамках другого раздела данной работы с участием аналогичной группы долгожителей нами также найдена обратная корреляция между показателями МПКТ и ХС ЛВП, но прямая – с уровнем триглицеридов. Подробно обсуждение данных находок представлено в следующей главе, однако, стоит отметить, что результаты исследований по взаимосвязи МПКТ с липидами крови очень противоречивы [388].

Между содержанием жира в различных областях тела и концентрацией мочевой кислоты в крови в наших наблюдениях установлены достоверные прямые корреляции, наиболее значимые в отношении жировой ткани туловища. По данным разных авторов, висцеральный жир теснее, чем подкожный жир, связан с гиперурикемией [740]. Висцеральная жировая ткань метаболически более активна и регулирует многочисленные адипокины, сопряженные с инсулинорезистентностью. Гиперинсулинемия или инсулинорезистентность способны увеличить реабсорбцию мочевой кислоты в почечных канальцах, снижая ее экскрецию с мочой и повышая тем самым ее уровень в крови. Избыточное накопление висцерального жира, стимулирующее синтез липидов, повышает также продукцию пуринов, увеличивая тем самым содержание мочевой кислоты [740].

В нашем исследовании выявлены достоверные прямые корреляции между МПКТ в различных участках скелета и уровнем мочевой кислоты в крови; наиболее заметная взаимосвязь найдена в отношении МПКТ позвоночника и костей туловища. В другом разделе данной работы по изучению МПКТ у долгожителей тоже обнаружена значимая

прямая взаимосвязь между МПКТ (особенно в поясничном отделе позвоночника) и концентрацией мочевой кислоты в крови.

Достоверная прямая взаимосвязь установлена также между содержанием тощей ткани в различных областях и уровнем мочевой кислоты в крови. При гиперурикемии у женщин выявлено достоверно более значительное содержание тощей ткани, чем у женщин с нормальным уровнем мочевой кислоты. Как и в нашей работе, в одном из японских исследований с участием более 14 тысяч человек в среднем возрасте 41 год показана прямая взаимосвязь между уровнем мочевой кислоты (при нормальной ее концентрации) в крови и мышечным объемом и силой; эти авторы предположили, что на концентрацию мочевой кислоты в крови может влиять ее продукция в скелетных мышцах [452]. В итальянском исследовании с 497 участниками в среднем возрасте 76 лет также обнаружена прямая корреляция между уровнем мочевой кислоты и мышечной силой [525]. По мнению авторов данной работы, мочевая кислота может обладать протективным антиоксидантным эффектом в отношении повреждения мышечных белков свободными радикалами кислорода. Однако в других исследованиях отмечена не позитивная, а негативная, роль мочевой кислоты в отношении мышечной силы [342]. Возраст, этнические особенности и диапазон концентраций мочевой кислоты могут лежать в основе выявленных различий в результатах исследований. Так, в нашем исследовании участвовали лица преклонного возраста и антиоксидантный эффект мочевой кислоты у них был, по-видимому, более выражен, так как механизмы антиоксидантной защиты в этом возрасте снижены. Следует подчеркнуть, что у наших больных значимой корреляции между мышечной силой и уровнем мочевой кислоты не найдено, однако у мужчин наблюдалась тенденция к обратной связи.

При анализе композиционного состава тела в группах больных, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, и пациентов без этой патологии значимых различий по всем параметрам не выявлено. Работ по изучению состава тела посредством рентгеновской абсорбциометрии у больных преклонного возраста с инфарктом миокарда нам не встретилось, а практически все исследования по этой проблеме посвящены анализу влияния антропометрических показателей ожирения на частоту данной патологии.

При сравнении параметров состава тела у больных, страдавших ХСН, и пациентов без этого осложнения значимых различий по всем показателям МПКТ не обнаружено. Однако в группе женщин с ХСН наблюдалась тенденция к более низким общим

значениям МПКТ, а также МКПТ костей конечностей и ребер, достигавшая степени достоверности в отношении МПКТ ребер. Следует отметить, что в данном исследовании, как и в нашей работе по изучению МПКТ у больных ХСН, различия МПКТ были более заметны у женщин и в конечностях, что может объясняться в известной мере уменьшением внутрикостной микроциркуляции (особенно в конечностях, по сравнению с позвоночником). В исследовании состава тела МПКТ в позвоночнике и костях таза при ХСН и без нее была идентичной.

Вместе с тем все показатели жировой ткани при ХСН были ниже; наиболее достоверные различия найдены в отношении жировой ткани туловища. Несмотря на то, что ярких гендерных различий в содержании и распределении жировой ткани у больных ХСН нами не обнаружено, уменьшение содержания жира при сердечной недостаточности у женщин было более существенным. При тяжелой ХСН, как известно, снижается масса тела и утрачиваются жировая и мышечная ткани (вплоть до развития сердечной кахексии). К факторам, способствующим сердечной кахексии, относят нарушение нормального функционирования желудочно-кишечного тракта, снижение потребления пищи, иммунологическую и нейрогуморальную активацию, а также дисбаланс между анаболическими и катаболическими процессами [737].

Однако в нашей работе снижения мышечной массы у больных ХСН не обнаружено. Одной из вероятных причин этой находки может быть то, что в группе больных ХСН 22% составляли лица старше 95 лет, тогда как среди пациентов без ХСН таких было 14%, а в данной работе содержание тощей ткани у больных старше 95 лет было даже несколько выше, чем у более молодых. Стоит отметить, что среди наших пациентов наиболее значимыми факторами, определяющими общее содержание тощей ткани был возраст ($p=0,006$ —прямая связь), наряду с массой тела и жира. Можно полагать, что до 95-летнего возраста доживают только очень крепкие люди с достаточно большой мышечной массой.

Более значительное уменьшение жировой ткани у наших больных ХСН обнаружено в области туловища. По данным другой работы, снижение мышечной массы вплоть до кахексии наблюдалось лишь у 10,5% из 238 больных ХСН, тогда как масса абдоминального жира уменьшалась более значительно даже у пациентов без кахексии [179]. По мнению авторов этого исследования, активация липолиза абдоминальной жировой ткани происходит за счет нейро-гуморальных механизмов (связанных, прежде всего, с мозговым натрийуретическим пептидом).

Значимых различий по содержанию жировой ткани во всех участках тела у больных с фибрилляцией предсердий и у лиц без данной патологии не обнаружено. Однако при ожирении взаимосвязь между содержанием жировой ткани и фибрилляцией предсердий была более значимой. Все показатели жировой ткани у больных с фибрилляцией предсердий и ожирением были значительно выше, чем у пациентов с ожирением, но без аритмии, и достигали наибольшей степени достоверности в отношении жира нижних конечностей ($p=0,00008$). Показатели тощей ткани достоверно не различались у больных с фибрилляцией предсердий и пациентов без данного нарушения ритма. Однако у женщин с этой аритмией наблюдалась тенденция к более высокому содержанию тощей ткани в конечностях ($p=0,05-0,06$) и общему содержанию тощей ткани ($p=0,09$), чем у лиц того же пола, но без фибрилляции предсердий.

В отличие от наших данных, в крупном популяционном исследовании с участием 487 тысяч человек установлена прямая корреляция между содержанием и жировой, и безжировой ткани и риском развития фибрилляции предсердий [811]. Многими авторами показано, что ожирение способствует возникновению фибрилляции предсердий за счет гиперпродукции различных провоспалительных цитокинов и адипокинов, стимулирующих ремоделирование предсердий [603]. В то же время за последние годы появилось несколько работ, свидетельствующих о том, что мышечная масса также способна играть определенную роль в возникновении этой аритмии за счет увеличения размера и массы предсердий. Простейшее объяснение взаимосвязи между мышечной массой и фибрилляцией состоит в том, что чем крупнее и выше человек, тем больше его предсердие и тем более вероятно возникновение данной аритмии [603]. Среди наших больных выявлена значимая прямая корреляция между диаметром левого предсердия и содержанием тощей ткани, достигавшая максимальной достоверности в отношении общего ее содержания ($p=0,03$) и тощей ткани туловища ($p=0,02$), а наиболее значимыми факторами, связанными с возникновением фибрилляции предсердий были женский пол ($p=0,01$), повышенный уровень мочевой кислоты ($p=0,001$) и более высокое содержание тощей ткани в нижних конечностях ($p=0,03$).

В нашем исследовании никаких значимых различий между пациентами, перенесшими ранее ОНМК, и без ОНМК не выявлено, ни по показателям минеральной плотности костной ткани, ни по содержанию жировой и тощей ткани. Жировой ткани в нижних конечностях при ОНМК было несколько больше; это различие, более заметное у

женщин, было связано, возможно, с уменьшением физической активности после перенесенного инсульта. Что же касается гендерных различий, то надо отметить, что всего лишь 9 из наблюдавшихся нами мужчин перенесли ОНМК. В отличие от наших данных, в исследовании Chang К.-V. и соавторов у больных, перенесших инсульт более 6 месяцев назад, отмечено достоверное уменьшение мышечной массы и плотности костной ткани (независимо от пареза в пораженной конечности) и увеличение жировой ткани в туловище, но не в конечностях [155]. Данные различия могут быть связаны, по-видимому, с особенностями изученных групп больных. Так, в указанной работе у 48,6% больных с ОНМК диагностировали саркопению, тогда как по нашим наблюдениям таких пациентов была треть (33,3%) и у них был относительно небольшой функциональный дефицит.

Каких-либо значимых различий в показателях минеральной плотности костной ткани у больных сахарным диабетом и лиц без нарушений углеводного обмена не выявлено. Следует отметить, что и в другом разделе данной работы по изучению МПКТ у долгожителей также не наблюдалось каких-либо взаимосвязей между остеопорозом и нарушениями углеводного обмена. В отличие от наших данных, в других исследованиях зарегистрированы более высокие значения МПКТ у больных сахарным диабетом как с ожирением, так и без него [335,371,488]. По нашему мнению, у лиц старше 90 лет неизбежное угасание костеобразования в значительно большей степени влияет на состояние МПКТ, чем патология углеводного обмена.

Вместе с тем у наших больных сахарным диабетом отмечено более высокое содержание жировой ткани в туловище и верхних конечностях, по сравнению с пациентами без диабета. Кроме того, у пациентов, страдавших сахарным диабетом, обнаружено более высокое соотношение жира туловища к общему содержанию жира. При сахарном диабете у женщин различия в содержании жировой ткани были более значимы и достигали степени достоверности по абсолютному содержанию жира в туловище ($p=0,03$) и по отношению жира в туловище к общему содержанию жира ($p=0,003$). Связь между ожирением и сахарным диабетом, составляющими основу метаболического синдрома, хорошо известна. Именно абдоминальное распределение жира обуславливает инсулинорезистентность и способствует развитию сахарного диабета за счет более значительной выработки адипокинов и провоспалительных цитокинов адипоцитами этой локализации [500]. Ассоциация сахарного диабета с

абдоминальным ожирением была выявлена и у наших больных, несмотря на их очень преклонный возраст и ряд метаболический особенностей.

Каких-либо значимых различий в показателях минеральной плотности костной ткани у больных с гиперурикемией и у лиц с нормальной концентрацией мочевой кислоты нами не обнаружено, хотя при гиперурикемии наблюдалась тенденция к более высоким показателям МПКТ в костях туловища, таза и позвоночника. Однако у женщин выявлена достоверная прямая корреляция между содержанием мочевой кислоты и показателями МПКТ в костях туловища и таза, тогда как у мужчин никакой значимой взаимосвязи не отмечено. При гиперурикемии во всех участках тела зарегистрировано достоверно более высокое содержание жировой ткани, чем у пациентов с нормальной концентрацией мочевой кислоты. У женщин отмечались более выраженные взаимосвязи; у них же выявлено достоверно более высокое отношение жира туловища к общему содержанию жира. Установленная в нашей работе взаимосвязь между гиперурикемией и ожирением, особенно абдоминальным, хорошо известна и описана другими авторами [740].

На основании полученных нами данных можно говорить о «парадоксе ожирения», по крайней мере, в отношении долгожителей. До такого преклонного возраста доживают чаще люди с избыточной массой тела или незначительным (1 степени) ожирением, тогда как лица с низким или, напротив, очень высоким индексом массы тела умирают раньше. Косвенным подтверждением этой гипотезы могут служить наши результаты сравнительного анализа состава тела, свидетельствующие о существенно большей (почти в 2 раза) частоте клинически значимого ожирения у женщин 75-85 лет, по сравнению с долгожителями. Наряду с этим нами обнаружено, что в течение периода наблюдения долгожители с избыточной массой тела или ожирением 1 степени имели лучшие показатели выживаемости по сравнению с лицами аналогичного возраста, но с нормальным индексом массы тела. Небольшое увеличение массы жира у долгожителей служит показателем хорошего нутритивного статуса, более высокой МПКТ и даже большего содержания тощей ткани (особенно в туловище), а в конечном итоге – лучшего прогноза.

4.6 Исследование минеральной плотности костной ткани

Минеральная плотность костной ткани у долгожителей с ИБС

Выполненная нами работа представляет собой фактически одно из немногочисленных исследований минеральной плотности костной ткани у долгожителей

[222,708,751]. Остеопороз в поясничном отделе позвоночника выявлен нами у 26% больных старше 90 лет, а в проксимальном отделе бедренной кости – у 39%. По мере старения регистрируют обычно неуклонное снижение плотности костей, но в наших наблюдениях выявлена немалая доля больных с нормальной МПКТ. Можно было бы предположить, что максимальной продолжительностью жизни отличаются лица с более высокой плотностью костной массы и, соответственно, низким риском переломов; больные же с выраженным остеопорозом умирают в более раннем возрасте и, в первую очередь, после переломов шейки бедра. Эту концепцию подтверждают результаты проведенного нами дополнительного анализа, свидетельствующие о том, что среди мужчин старше 95 лет отмечались более высокие показатели МПКТ, чем у лиц того же пола, но в возрасте 90-95 лет, причем указанные различия были высоко достоверными в отношении МПКТ поясничного отдела позвоночника ($p=0,007$) и приближались к уровню достоверности по МПКТ шейки бедренной кости ($p=0,07$). В то же время у женщин старше 95 лет все показатели МПКТ были ниже или равны аналогичным параметрам у женщин 90-95 лет; причем различия достигали статистической достоверности в проксимальном отделе и в шейке бедренной кости ($p=0,01$).

Если в наших наблюдениях число больных с переломами в анамнезе составляло 27,6%, то в исследовании итальянских авторов остеопороз с наличием хотя бы одного перелома в прошлом зарегистрирован у 84% 100-летних больных в домах престарелых, а с множественными переломами – у 56% [708]. Однако в итальянское исследование были включены больные старше 98 лет (треть из них было 102-109 лет), тогда как только 2,4% наших пациентов были в возрасте 98-101 год, а лиц старше 101 года у нас не было. К еще одному отличию нашей работы надо отнести и то, что 35,6% всех больных составляли мужчины, тогда как в вышеуказанном исследовании мужчин было лишь 4,5%. Между тем выраженность остеопороза у мужчин (даже в таком преклонном возрасте) существенно меньше. В португальском исследовании остеопороза и саркопении у 253 долгожителей доля лиц с остеопорозом достигала 81%, однако в этой работе не использовали денситометрию («золотой» стандарт точной диагностики состояния МПКТ) [751].

Минимальные значения МПКТ среди наших больных зарегистрированы, как и предполагалось, в шейке бедренной кости, где остеопороз выявлен в 60% наблюдений. Для сенильного остеопороза, встречаемого в основном в нашей группе пациентов, характерно поражение кортикальной кости, особенно в шейке бедра [163,337]. Не

случайно именно переломы шейки бедра представляют собой наиболее частые и инвалидизирующие переломы в старческом возрасте [401,402].

К одному из ожидаемых результатов нашего исследования следует отнести значительно меньшую минеральную плотность костной ткани у женщин, поскольку с возрастом МПКТ у них снижается более значительно. С этим положением согласуются и наши данные: как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальном отделе бедра у женщин обнаружена намного меньшая МПКТ. Более заметная потеря МПКТ у женщин обусловлена снижением уровня эстрогенов в постменопаузе [773,863]. Андрогены тоже способны позитивно влиять на плотность костной ткани, хотя и не столь отчетливо, как эстрогены [190].

В изученной группе больных обнаружена высоко достоверная прямая корреляция между всеми показателями МПКТ и индексом массы тела. Известно, что низкая масса тела представляет собой фактор риска остеопороза и остеопоротических переломов. Данное положение подтверждается и в нашей работе, и в крупных эпидемиологических исследованиях, и в метаанализах [375,458].

Нами установлена значимая прямая взаимосвязь между минеральной плотностью костной ткани (особенно в поясничном отделе позвоночника) и уровнем мочевой кислоты в крови. Вероятность обнаружения нормальных значений МПКТ в поясничном отделе позвоночника при гиперурикемии повышалась почти в 4 раза, по сравнению с соответствующими показателями у больных с нормальным уровнем мочевой кислоты, но чаще страдающими остеопорозом. О позитивном влиянии мочевой кислоты на МПКТ свидетельствуют и результаты немногочисленных работ последних лет [42,218,502,925].

Тем не менее конкретные механизмы влияния мочевой кислоты на костную ткань все еще не ясны. Предполагают, например, что антиоксидантные свойства мочевой кислоты способны оказывать защитное действие на состояние костной ткани [502]. Обследуя 7500 женщин в постменопаузе, Ahn S. и соавторы нашли как положительный эффект мочевой кислоты на МПКТ и переломы, так и обратную связь между лабораторными маркерами костной резорбции и уровнем мочевой кислоты. В экспериментальной части исследования эти авторы показали, что мочевая кислота в зависимости от дозы уменьшает выработку остеокластов, а также снижает продукцию активных форм кислорода в костной ткани [32]. Обнаружено также, что в эксперименте мочевая кислота способна усиливать дифференцировку мезенхимальных стволовых

клеток костного мозга в остеобласты и повышать тем самым костеобразование [506]. В то же время другие авторы не нашли прямого влияния мочевой кислоты на формирование костной ткани в эксперименте *in vitro*; более того, в их работе более высокие концентрации мочевой кислоты способствовали даже небольшому увеличению формирования остеокластов [205]. По нашему мнению, убедительно говорить о протективной роли мочевой кислоты в отношении остеопороза и риска переломов пока нельзя, так как отсутствуют данные крупномасштабных клинических исследований, а экспериментальные данные малочисленны и достаточно противоречивы.

Среди наших больных установлена высоко достоверная прямая взаимосвязь между уровнем креатинина в крови и всеми изученными показателями МПКТ в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедра. Эти данные несколько отличаются от общепринятых представлений, согласно которым состояние костной ткани, ее микроархитектоника и ремоделирование неуклонно ухудшаются по мере снижения клубочковой фильтрации [339]. Наиболее частыми осложнениями при таких минерально-костных нарушениях на фоне хронической болезни почек становятся снижение МПКТ и уремическая кальцификация мягких тканей [339]. Однако в нашей работе больных с клинически значимой хронической болезнью почек не было, а средний по группе уровень креатинина составил 104 мкмоль/л.

Как в наших наблюдениях, так и в одном из корейских исследований с участием 8648 человек 45-95 лет без выраженной нефропатии отмечена положительная корреляция между уровнем креатинина и МПКТ в поясничном отделе позвоночника и в бедренной кости [349]. По мнению авторов этой работы сывороточный креатинин отражает как уровень физической активности, так и массу скелетных мышц, а оба эти фактора важны в поддержании нормальной структуры костной ткани [81,349]. Однако применимость указанной концепции к нашей группе больных затруднительна, поскольку наши пациенты были намного старше (в среднем 92,5 года по сравнению с 61-64 годами в корейском исследовании) и у большинства масса скелетных мышц была снижена, как показано в предыдущем разделе. Кроме того, лишь у 3,9% наших больных уровень креатинина соответствовал низким значениям, согласно нормативам корейских исследователей, а средняя по группе концентрация заметно превышала 88 мкмоль/л – показатель, отнесенный корейскими учеными к значениям выше нормы [349].

Еще одна оригинальная концепция связана с результатами исследования Fernandez-Real J. и соавторов, обнаруживших прямую взаимосвязь между длиной теломер клеток жировой ткани и уровнем креатинина в крови [255]. Иначе говоря, снижение креатинина в крови связано с ключевым маркером клеточного старения и, в том числе, может сочетаться со снижением МПКТ. Так как все наши больные относились к долгожителям, то у них можно предполагать как более высокие уровни креатинина и большую длину теломер, так и лучшее состояние МПКТ.

В нашем исследовании обнаружена прямая корреляция между уровнем триглицеридов и минеральной плотностью костной ткани, а также обратная корреляция между показателями МПКТ и уровнем холестерина ЛВП. Существует немало исследований о взаимосвязи остеопороза и липидов, но в этих работах представлены крайне противоречивые результаты [27,278,388,495,711,760,761]. Корейские и индийские авторы обнаружили (как и в нашем исследовании) положительное влияние триглицеридов на МПКТ [388,711]. В крупномасштабном шведском проекте, а также в корейской работе с участием женщин в постменопаузе найдена, как и в наших наблюдениях, обратная корреляция между показателями МПКТ и уровнем холестерина ЛВП [495,632]. Опубликованы, однако, и другие исследования, указывающие на прямую связь между ХС ЛВП и МПКТ [27]. В отличие от других подобных исследований, в нашей работе не обнаружено сколько-нибудь значимой взаимосвязи между общим холестерином и холестерином ЛНП и костной тканью [278]. В одном из метаанализов результатов 20 исследований с участием более 43 тысяч человек, продемонстрировавших противоречивые результаты (от позитивных до нейтральных и негативных эффектов липидов на МПКТ), не найдено значимого независимого влияния показателей липидного состава крови на состояние костной ткани [388]. Столь противоречивые данные о связи МПКТ с липидами не позволяют пока еще говорить о наличии подобной независимой взаимосвязи и ее механизмах.

В нашей работе значимых взаимосвязей между сывороточным уровнем глюкозы и показателями МПКТ не отмечено, не выявлено также и различий в плотности костной ткани у больных сахарным диабетом и у пациентов без нарушений углеводного обмена. В отличие от наших данных, в других исследованиях зарегистрированы более высокие значения МПКТ у больных сахарным диабетом как с ожирением, так и без него [335,371,488,497]. Установлено также, что частота остеопороза заметно снижается по

мере увеличения уровня глюкозы и гликированного гемоглобина [488]. Следует подчеркнуть, что средняя концентрация глюкозы в крови у наших больных была невысокой и превышала 10 ммоль/л лишь в 5% наблюдений, а сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе диагностированы у 15% пациентов. Еще одним фактором, объясняющим отсутствие прямой корреляции между уровнем глюкозы и показателями МПКТ у наших больных, может быть их очень преклонный возраст. У лиц старше 90 лет вне зависимости от каких-либо дополнительных факторов неизбежно отмечается возрастное снижение МПКТ, связанное с угасанием костеобразования.

По нашим данным выявлена достоверная прямая корреляция между всеми показателями МПКТ и содержанием гемоглобина. Кроме того, у больных с анемией, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем гемоглобина, отмечена тенденция к более низким значениям МПКТ, достигавшая степени достоверности для показателей МПКТ в проксимальном отделе бедра. Положительная взаимосвязь между состоянием МПКТ и эритропоезом установлена и в других работах [147,442,465,839]. Так, в итальянском популяционном исследовании с участием лиц в среднем возрасте 75 лет найдено, что повышенные уровни гемоглобина связаны с увеличением плотности трабекулярной и кортикальной кости, определенной с помощью компьютерной томографии [147]. Авторы другой работы, показавшей достоверную взаимосвязь между уровнем гемоглобина и T-критерием у мужчин и женщин старше 75 лет, полагают, что снижение содержания гемоглобина может служить маркером для выявления тех пожилых людей, у которых скрининг на остеопороз может дать более высокую эффективность [465]. Турецкие исследователи пришли к выводу, что наличие анемии может служить независимым предиктором снижения МПКТ у женщин в постменопаузе [442].

Для интерпретации возможной взаимосвязи между анемией и снижением МПКТ предложено несколько механизмов. Показано, например, что остеобласты представляют собой важный компонент микроокружения и способны напрямую модулировать эритропоез [886]. Некоторые авторы считают, что повышение кроветворной активности при анемии (с увеличением числа гемопоэтических клеток, включая остеокласты, и расширением костного мозга) приводит к уменьшению объема костной структуры [840]. Стоит отметить, что антиостеопоретический препарат терипаратид (при назначении его женщинам с постменопаузальным остеопорозом) увеличивал пул гемопоэтических стволовых клеток; таким образом, терапия, направленная на стимуляцию

костеобразования, способна влиять и на кроветворение [910]. Не исключена и роль субклинического воспаления, как в возникновении анемии (хронических заболеваний или воспаления), так и в развитии остеопороза. Как и предполагалось, значимых взаимосвязей между показателями МПКТ и скорость оседания эритроцитов нами не обнаружено, поскольку в нашу работу не включали больных с какими-либо воспалительными, онкологическими или инфекционными заболеваниями.

В нашей группе больных выявлена взаимосвязь между выраженностью старческой астении и снижением минеральной плотности костной ткани. Лица с более выраженной старческой астенией (более «хрупкие») более уязвимы, как известно, в отношении остеопороза и риска переломов [284]. По нашим данным обнаружены также существенные взаимосвязи между функциональными способностями больных и показателями МПКТ. Низкие функциональные способности считают независимым предиктором падений и сопряженных с ними переломов у лиц преклонного возраста [746]. Однако непосредственная взаимосвязь между МПКТ и функциональными способностями менее заметна; в различных работах получены достаточно противоречивые результаты [746]. Физическая активность, как известно, способствует формированию и ремоделированию костной ткани, а сокращение активности ведет к уменьшению механической нагрузки на кость с последующим снижением ее плотности [416].

Стоит отметить, что среди долгожителей наиболее значимым фактором, оказавшим влияние на показатели МПКТ как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальных отделах бедренных костей, был индекс Бартела, оценивающий уровень базовой повседневной активности больного. В связи с этим можно полагать, что сохранение даже элементарной активности в пределах квартиры и способности к самообслуживанию, может играть позитивную роль в поддержании МПКТ и уменьшении риска переломов.

В наших наблюдениях больные, перенесшие в прошлом инфаркт миокарда и пациенты без этой патологии значимо не различались по всем показателям МПКТ; по данным других исследований и метаанализов риск возникновения инфаркта миокарда при остеопорозе повышался [880]. В одном из самых крупных метаанализов, в который включены 28 исследований с участием более 1 миллиона человек, установлено, что лица с низкими показателями МПКТ отличаются более высоким (в 1,3 раза) риском

возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИБС, цереброваскулярных болезней и смерти от них [848]. Взаимосвязь между остеопорозом и сердечно-сосудистой патологией может объясняться отчасти наличием общих факторов риска. К таким факторам относят, прежде всего, субклиническое воспаление и кальцификацию сосудов на фоне атеросклероза.

Отсутствие значимой взаимосвязи между показателями МПКТ и сердечно-сосудистыми заболеваниями среди наших больных можно интерпретировать следующим образом. В данное исследование уже изначально включены только пациенты с ИБС, при этом группы контроля без ИБС не было. В связи с очень преклонным возрастом у большинства наших больных были кальцифицированы сосуды. Наконец в другом разделе данной работы показано, что маркеры субклинического воспаления значительно чаще повышаются при ИБС, чем без ИБС, однако значимого влияния этих провоспалительных цитокинов на показатели МПКТ найдено не было. Можно полагать, что на состояние МПКТ у долгожителей влияет, прежде всего, снижение костеобразования, а не субклиническое воспаление с активацией остеокластов и повышенной костной резорбцией.

В данной работе у пациентов с клинически значимой ХСН и у больных без данного осложнения статистически значимых различий по показателям МПКТ не обнаружено. При наличии ХСН наблюдалась тенденция к более низким абсолютным показателям МПКТ в проксимальных отделах бедренных костей, однако эти различия не достигали степени статистической достоверности. В отличие от нашего исследования, представленного ниже, отсутствие различий можно трактовать следующим образом. В работе по изучению МПКТ у долгожителей было всего лишь 14% пациентов с клинически значимой ХСН по сравнению с исследованием МПКТ при ХСН, где таких больных была практически половина. Тяжелая ХСН III-IV ФК у долгожителей встречалась значительно реже, чем у подобных больных, но более молодого возраста. Не исключено, что оба этих фактора способствовали нивелированию различий МПКТ у больных с ХСН и без ХСН.

Исследование минеральной плотности и метаболизма костной ткани у больных старческого возраста с ХСН

Полученные нами результаты свидетельствуют о существенном снижении минеральной плотности костной ткани при ХСН у больных старческого возраста сравнительно с пациентами того же возраста и с аналогичными сердечно-сосудистыми

заболеваниями, но не страдавшими клинически значимой сердечной недостаточностью. По мнению ряда авторов, ХСН может рассматриваться как дополнительный фактор риска остеопороза [25,59,134,275,372,412,552,707,863]. Однако наша работа отличается, прежде всего, преклонным возрастом наших пациентов (в среднем 87 лет, причем три четверти больных были старше 85 лет). В других исследованиях по данной тематике средний возраст больных ХСН не превышал 74-75 лет [25,59,552,707]. Еще одной особенностью нашей группы пациентов было явное превалирование лиц женского пола, в отличие от большинства подобных исследований [59,372,805]. Кроме того, среди наших больных явно преобладали пациенты с ХСН и сохраненной фракцией выброса (достаточно типичной для лиц старческого возраста), тогда как в подавляющее большинство других работ включали лиц с выраженной систолической дисфункцией и даже больных после трансплантации сердца [59,372,478,805]. Лишь в одном исследовании изучали взаимосвязь МПКТ с показателями диастолической дисфункции левого желудочка у 432 женщин в среднем возрасте 68 лет [863]. Результаты этой работы показали, что МПКТ в поясничном отделе позвоночника и в шейке бедренной кости может быть независимо связана с параметрами диастолической дисфункции у женщин.

В проведенном китайскими исследователями метаанализе выявлены более низкие значения МПКТ (как в целом, так и в шейке бедренной кости, в костях голени и предплечья) у больных ХСН, по сравнению с группами контроля [894]. Однако в данном метаанализе, как и в нашем исследовании, не найдено достоверных различий в показателях МПКТ в поясничном отделе позвоночника.

Единой точки зрения, всесторонне объясняющей взаимосвязь остеопороза и ХСН, пока еще нет. Тем не менее выявлен ряд общих факторов риска для остеопороза и сердечной недостаточности. К ним относят, в первую очередь, гиперпаратиреоз, гиповитаминоз витамина Д, снижение продукции половых гормонов (в том числе состояние постменопаузы у женщин) и низкую физическую активность [41,245,372,805,863,894]. Сам по себе пожилой возраст тоже предрасполагает к формированию этих двух патологических состояний. Ряд препаратов для лечения ХСН (прежде всего, петлевые диуретики) способны уменьшать МПКТ [41]. Не исключено, что застойные изменения в печени и в кишечнике на фоне правожелудочковой недостаточности нарушают всасывание и синтез витамина D. Свой вклад в развитие и

прогрессирование остеопороза при ХСН вносит, вероятно, и снижение перфузии костной ткани [245].

К одному из значимых результатов настоящего исследования можно отнести и более заметное влияние ХСН на минеральную плотность костной ткани у женщин, в большей степени подверженных выраженному уменьшению МПКТ при старении. Это положение подтверждают и результаты нашей работы у больных ХСН.

Более заметные различия МПКТ у больных ХСН и в контрольной группе отмечены нами в отношении костной ткани проксимального отдела бедренной кости. Для клинической интерпретации полученных нами результатов можно предложить следующую концепцию. Нарушения микроциркуляции у больных ХСН наиболее выражены в конечностях и поэтому могут приводить к уменьшению внутрикостной микроциркуляции в бедренной кости и, следовательно, связанному с этим снижению МПКТ. В пользу данного положения говорят и результаты других исследований состояния МПКТ при сердечно-сосудистых заболеваниях, свидетельствующие о более значительном снижении минеральной плотности в бедренной кости, по сравнению с поясничным отделом позвоночника [245,894]. Косвенным подтверждением данной концепции служит тот факт, что в нашей работе обнаружено более существенное снижение функции остеобластов и уменьшение синтеза остеокальцина, по сравнению с активацией костной резорбции. Усиление костной резорбции при хронической сердечной недостаточности, продемонстрированное и в нашем исследовании с помощью достоверного повышения концентрации продуктов деградации коллагена, может быть обусловлено, в свою очередь, субклиническим воспалением и гиперпродукцией ряда провоспалительных цитокинов у больных ХСН [303,479]. Наличие субклинического воспаления при ХСН было подтверждено и в нашей работе: в группе больных ХСН отмечено достоверное повышение такого провоспалительного цитокина, как ФНО- α , по сравнению с контрольной группой. Наряду с этим выявлена обратная корреляция между уровнем ФНО- α и минеральной плотностью костной ткани, особенно в бедренной кости. Возможные механизмы снижения минеральной плотности костной ткани при ХСН представлены на Рисунке 4.5.

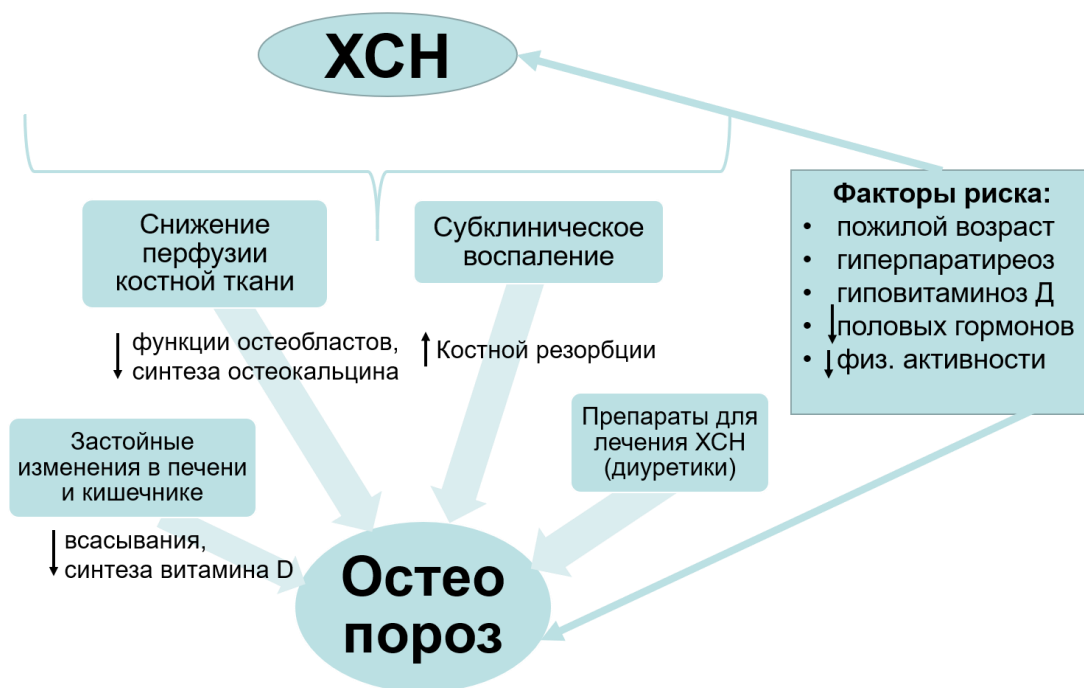


Рисунок 4.5 ХСН и Остеопороз: возможные патогенетические механизмы

4.7 Исследование фактора роста соединительной ткани

По нашим данным настоящая работа представляет собой одно из первых клинических исследований в России и одно из немногочисленных исследований в мире, посвященное изучению роли фактора роста соединительной ткани при различной патологии у лиц старческого возраста. ФРСТ регулирует разнообразные клеточные функции, в том числе, пролиферацию, миграцию, адгезию, дифференцировку и синтез белков внеклеточного матрикса в клетках различных типов, а также участвует в более сложных биологических процессах ангиогенеза, хондрогенеза, остеогенеза, заживления ран, фиброза и онкогенеза [58]. Повышенная экспрессия ФРСТ наблюдается, прежде всего, при патологических состояниях, связанных с фиброзом [470]. Этот фактор роста привлек к себе внимание тем, что некоторые авторы рассматривают его в качестве одного из биомаркеров старения. Однако в нашем исследовании содержание ФРСТ у лиц старческого возраста оказалось ниже, чем у молодых людей контрольной группы; при этом не было найдено никаких взаимосвязей между его уровнем и возрастом участников исследования. Стоит отметить, что установленного диапазона нормальных величин ФРСТ не существует, поэтому мы (аналогично некоторым зарубежным исследователям) за основу взяли медиану данного показателя.

В нашей группе больных в целом не обнаружено различий по сывороточной концентрации ФРСТ у лиц, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, и без него. Однако

при проведении дополнительного анализа у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе отмечено большее содержание ФРСТ. В двух крупномасштабных исследованиях последних лет было показано, что повышение уровня ФРСТ связано с возникновением новых сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин [280,351]. Различия в результатах нашего и вышеуказанных исследований могут быть обусловлены характеристиками изучаемых групп больных, прежде всего, их возрастом и полом. Средний возраст пациентов, включенных в основные исследования ФРСТ, составлял 57-62 года, тогда как наших участников – 88 лет. В нашей работе основной группой были женщины (71%), в то время как в других исследованиях доля женщин была значительно ниже (4-22%) [280,351]. Еще одно отличие связано с тем, что все наши больные имели множественную коморбидную патологию (артериальную гипертензию, цереброваскулярные заболевания, ХСН, сахарный диабет и другое), которая могла повлиять на полученные результаты.

Среди наших пациентов с клинически значимой хронической сердечной недостаточностью среднее содержание ФРСТ было достоверно выше, чем у пациентов без ХСН. Наши данные подтверждаются результатами и других немногочисленных исследований [174,230,438]. В недавнем исследовании Chi H. и соавторов с участием 114 пациентов с диастолической сердечной недостаточностью выявлено, что уровни ФРСТ в этой группе больных существенно выше, чем в контрольной и коррелируют с эхокардиографическими показателями диастолической дисфункции [174]. В другом исследовании также было показано повышение содержания ФРСТ у 52 пациентов с ХСН и достоверная корреляция этого фактора со степенью тяжести ХСН, концентрацией мозгового натрийуретического пептида и эхокардиографическими параметрами диастолической дисфункции [438]. По мнению авторов последней работы влияние ФРСТ на диастолическую сердечную недостаточность обусловлено его профибротическим действием. Вместе с тем, в исследовании ФРСТ у больных острой сердечной недостаточностью максимальное повышение ФРСТ наблюдалось у больных с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, по сравнению с контрольной группой без СН или с СН с сохраненной фракцией выброса [230]. В нашей же работе почти во всех случаях диагностирована ХСН с сохраненной фракцией выброса и лишь у 1 больного этот показатель был ниже 50%.

По нашим данным 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 ($p=0,045$). Полученные нами результаты косвенно подтверждают мнение других авторов о возможном профибротическом эффекте ФРСТ, приводящем к усугублению сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, характерной, прежде всего, для лиц старческого возраста. Следует отметить, что анализ показателей диастолической дисфункции мы не проводили по техническим причинам.

В наших наблюдениях каких-либо различий по содержанию ФРСТ у больных с фибрилляцией предсердий и лиц без данного нарушения ритма не выявлено. В отличие от полученных нами данных, в других исследованиях продемонстрирована важная роль ФРСТ в развитии фиброза и дилатации предсердия и связанной с этим фибрилляции [166,437,861]. Однако в большинстве этих работ использовались либо экспериментальные модели, либо содержание ФРСТ изучали в ткани предсердий, удаленной во время проведения кардиохирургических вмешательств [166,437]. Кроме того, у 79% наших пациентов была дилатация предсердий и, возможно, ожидаемо связанный с возрастом фиброз предсердий, поэтому в данной группе больных возможный профибротический эффект ФРСТ мог нивелироваться за счет других факторов.

Значимой разницы в концентрации ФРСТ у больных, перенесших в прошлом ОНМК, и без инсульта в анамнезе нами не обнаружено. В отличие от наших данных, в исследовании Leeuwis J.W. и соавторов у пациентов с ОНМК уровень ФРСТ был выше, чем у больных с транзиторными ишемическими атаками, однако в этой работе ФРСТ определяли в атеросклеротических бляшках, удаленных во время каротидной эндартерэктомии [475]. В этом исследовании в бляшках с высоким содержанием ФРСТ выявляли больше коллагена и гладкомышечных клеток, поэтому авторы пришли к выводу, что ФРСТ ассоциируется с более стабильным фенотипом атеросклеротических бляшек [475].

Содержание ФРСТ у наших больных сахарным диабетом и пациентов без данной патологии было сопоставимым, а корреляция между уровнем этого фактора и показателями углеводного обмена отсутствовала, в отличие от других работ [595,692,916]. Однако в большинство подобных исследований включали больных с диабетической нефропатией и именно на этой модели убедительно показана роль ФРСТ при этом заболевании [368,595,611,916]. При сравнении различных групп пациентов с

сахарным диабетом наиболее высокие уровни ФРСТ обнаружены при диабетической нефропатии; существенных различий в содержании этого фактора среди всех больных диабетом и пациентов без этой патологии не выявлено [692,916]. Но в нашей работе не было ни одного человека с диабетической нефропатией, средний уровень глюкозы составлял лишь 7,2 ммоль/л, а у всех пациентов с наличием белка в моче это была минимальная протеинурия.

В нашем исследовании достоверных взаимосвязей между содержанием ФРСТ и значениями индекса массы тела, а также наличием ожирения, не обнаружено. В одной из недавних работ показано, что экспрессия ФРСТ более выражена в преадипоцитах, но не в адипоцитах, а уровень этого фактора коррелирует с содержанием жировой ткани и чувствительностью к инсулину. При этом ФРСТ-позитивные клетки обнаруживали преимущественно в зонах фиброза подкожной жировой клетчатки передней стенки живота, а снижение массы тела приводило к уменьшению экспрессии ФРСТ в жировой ткани. Авторы исследования пришли к выводу о том, что повышенная экспрессия ФРСТ ассоциируется с содержанием жировой ткани, фиброзом жировой ткани и инсулинорезистентностью у лиц с ожирением [908]. Вместе с тем, на экспериментальных моделях животных ФРСТ ингибировал дифференцировку преадипоцитов, причем содержание ФРСТ в висцеральной жировой ткани было в два раза выше, чем в подкожном жире [796]. По результатам другого эксперимента те же авторы пришли к выводу, что ФРСТ, влияя на дифференцировку адипоцитов, может играть роль в патогенезе ожирения и связанной с ним инсулинорезистентности [797]. Отличия наших данных могут быть обусловлены, отчасти, тем, что мы изучали содержание ФРСТ в крови, а не в жировой ткани; кроме того, среди наших больных ожирение 2-3 степени отмечено лишь у четырех, а средний по группе индекс массы тела составлял 28 кг/м².

Концентрация ФРСТ в крови у наших пациентов, перенесших в прошлом онкологическое заболевание, и без новообразований в анамнезе не отличалась. Однако результаты проводимых в последнее время экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о высокой активности ФРСТ почти при трех десятках опухолей. Обнаружено, что ФРСТ регулирует пролиферацию опухолевых клеток, их миграцию и метастазирование, а также ангиогенез и устойчивость к лекарственным препаратам, что в итоге приводит к ухудшению прогноза при большом числе онкологических заболеваний [877]. Следует отметить, что в настоящее исследование мы

не включали лиц с онкологическими заболеваниями в активной фазе. В прошлом у большинства наших больных регистрировали базалиому кожи, которая не относится к ассоциированным с ФРСТ опухолям.

Среди наших больных, страдавших остеоартрозом, и у пациентов без клинически значимого остеоартроза различий в содержании ФРСТ не выявлено. В единственном клиническом исследовании, которое нам удалось найти, достоверного повышения ФРСТ у больных остеоартрозом не отмечено, в отличие от пациентов с ревматоидным артритом [901]. В общей группе больных с диагностированным остеопорозом и без остеопороза достоверной разницы по уровню ФРСТ нами не найдено. Но у женщин наблюдалась обратная корреляция между показателями МПКТ и содержанием ФРСТ, не достигавшая, однако, уровня достоверности ($r=-0,31$; $p=0,1$). В экспериментальных исследованиях показано, что ФРСТ, секретируемый остеобластами во время пролиферации, дифференцировки, образования костной ткани и заживления переломов, регулирует остеогенез в остеобластах [896]. Эти эксперименты позволили высказать предположение, что патологическая экспрессия ФРСТ может быть новым механизмом развития сенильного остеопороза путем подавления функции остеобластов [896]. К сожалению, клинических исследований о роли ФРСТ при остеопорозе нам найти не удалось.

Содержание ФРСТ у наших больных с эмфиземой легких было достоверно выше, чем у пациентов без данной патологии; аналогичные результаты получены и в отношении пневмосклероза. В одном из наиболее интересных исследований по этой проблеме, где изучали экспрессию ФРСТ в эпителиальных клетках бронхов человека и экспериментальных животных, показано, что экспрессия ФРСТ у человека возрастает с увеличением тяжести ХОБЛ и связана с ускорением клеточного старения [370]. По мнению авторов этой работы, ФРСТ, ускоряя старение клеток эпителия дыхательных путей, может подавлять регенерацию этих клеток и приводить к эмфиземе легких [370]. В экспериментальных исследованиях также была показана роль ФРСТ в развитии и прогрессировании легочного фиброза путем активации коллагена I типа [504,654].

В нашем исследовании различий по уровню ФРСТ у больных с нефросклерозом и у пациентов без этой патологии не выявлено. Однако в относительно большом числе как экспериментальных, так и клинических исследований было показано, что ФРСТ играет важную роль в развитии гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза, что ведет к прогрессированию хронической болезни почек [649,755,813]. Данные различия

можно объяснить тем, что в нашей группе не было больных с какой-либо клинически значимой нефропатией. Кроме того, мы ориентировались только на УЗИ-признаки нефросклероза (обладающие малой чувствительностью и специфичностью), в отличие от большинства других исследований, где проводился анализ биоптатов ткани почек. И, наконец, мы не изучали содержание ФРСТ в моче, что является более чувствительным маркером нефросклероза [755]. По нашим данным не выявлено никакой значимой взаимосвязи между уровнем ФРСТ в крови и показателями азотемии, скоростью клубочковой фильтрации, протеинурией и цилиндрурией, что можно отчасти объяснить отсутствием больных с какой-либо явной нефропатией и минимальными изменениями как в моче (минимально выраженная протеинурия в 18 случаях и незначительная эритроцитурия в 11), так и в крови. Что касается скорости клубочковой фильтрации, то у подавляющего большинства наших больных она была снижена (главным образом, в связи с возрастным уменьшением фильтрационной функции почек) и лишь у 3 пациентов этот показатель превышал 60 мл в минуту, составляя в среднем 47 мл/мин. В отличие от нашего исследования, в других, доступных нам, работах средняя скорость клубочковой фильтрации составляла 76-82 мл/мин [351,595].

По нашим данным отмечена достоверная обратная взаимосвязь между содержанием ФРСТ и общего холестерина, а также холестерина ЛНП. В отличие от наших результатов, в двух клинических исследованиях, которые нам удалось найти, выявлена прямая корреляция между ФРСТ и этими липидами [280,351]. Стоит отметить, что среди женщин нами установлена значимая обратная корреляция между уровнем ФРСТ и общим холестерином, ХС ЛНП, триглицеридами и индексом атерогенности, достигавшая наибольшей достоверности для общего холестерина ($r=-0,65$; $p=0,0002$). Напротив, у мужчин наблюдалась тенденция к прямой взаимосвязи между ФРСТ и всеми изученными липидами, которая, однако, не достигала степени статистической достоверности. В исследовании Hunt К. и соавторов, обнаруживших прямую взаимосвязь между ФРСТ и липидами, 97% пациентов были мужчинами, в отличие от наших 29%, что могло сказаться на разнице в результатах [351]. В отличие от наших данных, не показавших никакой значимой взаимосвязи между ФРСТ и холестерином ЛВП (особенно у мужчин, $p=0,98$), в одной из экспериментальных работ с применением математического моделирования уровень ФРСТ был положительно связан с ХС ЛВП [369].

Среди наших больных выявлена обратная корреляция между концентрацией ФРСТ и показателями артериального давления, особенно – диастолического. В одном из наиболее крупных клинических исследований по изучению ФРСТ у 952 больных сахарным диабетом пациенты с наиболее низким уровнем ФРСТ имели достоверно меньшее систолическое артериальное давление, чем лица с наиболее высоким содержанием этого фактора, однако достоверных различий по уровню диастолического артериального давления обнаружено не было [351]. В этой работе средний уровень систолического и диастолического артериального давления составлял 127 и 73 мм рт. ст., соответственно, тогда как в нашей – 142 и 81 мм рт. ст. В египетском исследовании с участием 60 больных сахарным диабетом 2 типа также не обнаружено значимой взаимосвязи между концентрацией ФРСТ и показателями артериального давления [595]. Следует подчеркнуть, что все наши больные страдали артериальной гипертензией в отличии от 2-х вышеуказанных исследований, где частота гипертензии составляла от 30 до 80%, в зависимости от подгруппы [351,595].

В нашей работе не обнаружено никакой значимой взаимосвязи между содержанием ФРСТ и функциональными способностями больных, а также выраженностью старческой астении. К сожалению, в доступной нам литературе не встретились какие-либо исследования (как клинические, так и экспериментальные) по изучению этого фактора роста при саркопении или старческой астении.

4.8 Исследование фактора некроза опухоли-альфа

Полученные нами результаты свидетельствуют о частом (более чем у половины наших больных), хотя и незначительном, повышении уровня ФНО- α у лиц старческого возраста. Средняя по группе концентрация (9,2 пг/мл) и медиана уровня ФНО- α (8,4 пг/мл) немного превышали нормальные значения данного показателя, составлявшие менее 8,1 пг/мл. Необходимо подчеркнуть, что в наше исследование не включали пациентов с какими-либо воспалительными, инфекционными или онкологическими заболеваниями, способными вызывать повышение содержания ФНО- α . Других проявлений воспалительной реакции (в том числе заметного ускорения СОЭ) у наших больных не было.

По нашим наблюдениям уровень ФНО- α по мере старения уменьшался, в отличие от исследования Ое У. и соавторов (обнаруживших прямую корреляцию между содержанием этого цитокина и возрастом больных), что может быть сопряжено, в

частности, с возрастными различиями участников [619]. В описанном выше исследовании средний возраст больных составил 73 года, а максимальный – 86 лет, тогда как в нашу работу были включены лица в среднем возрасте 89 лет и максимальном – 101 год. Не исключено, что у долгожителей субклиническое воспаление менее выражено; поэтому у них меньше той или иной патологии и выше продолжительность жизни. Однако в исследовании Bruunsgaard Н. и соавторов, наблюдавших 126 больных 100-летнего возраста, обнаружены значимое повышение ФНО- α , наряду с корреляцией данного цитокина со смертностью пациентов [124].

В нашем исследовании выявлен ряд существенных взаимосвязей между повышением уровня ФНО- α и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наиболее значимая ассоциация найдена между повышением концентрации этого цитокина и развитием ИБС. Вероятность обнаружения повышенного уровня ФНО- α у наших больных ИБС возрастала в 16 раз, по сравнению с аналогичным показателем у пациентов без ИБС. Результаты клинических и экспериментальных исследований указывают на важную роль ФНО- α в атерогенезе и возникновении сосудистой дисфункции, при артериальной гипертензии и патологическом ремоделировании миокарда [120,424,517,704]. На протяжении последних 20 лет в кардиологии прочно закрепилась концепция о том, что не только дислипидемия, но и воспаление активно участвуют в процессе атерогенеза и в развитии сердечно-сосудистой патологии, в том числе ИБС [11,322,397]. И хроническая ИБС, и острый инфаркт миокарда представляют собой воспалительные процессы, в которых важную роль играют цитокины (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) и С-реактивный белок [11,322,580,747].

Повышение уровня ФНО- α в нашем исследовании наблюдалось и у больных с клинически значимой ХСН. По нашим наблюдениям, ХСН увеличивала вероятность обнаружения повышенной концентрации ФНО- α в крови практически втрое. Такое возрастание содержания ФНО- α при ХСН обнаружено и другими исследователями, подтвердившими роль провоспалительных цитокинов в патогенезе хронической сердечной недостаточности, особенно с сохраненной фракцией выброса [732,821]. Экспрессия ФНО- α кардиомиоцитами ведет к угнетению их сократительной активности. Вместе с тем ФНО- α может взаимодействовать с β -адренергическими рецепторами и тем самым усугублять отрицательный инотропный эффект [110,663,732,738,831,836,845].

В группе больных с фибрилляцией предсердий нами обнаружены более высокие концентрации ФНО- α , чем у лиц, не страдавших этой аритмией. Полученные нами

данные подтверждают результаты ряда исследований, показавших, что риск фибрилляции предсердий при повышенном уровне провоспалительных цитокинов (включая ФНО- α) заметно возрастает [682]. Конкретная патогенетическая связь между провоспалительными цитокинами и фибрилляцией предсердий пока еще не ясна; тем не менее предложен ряд концепций, связывающих хроническое воспаление со структурным и электрофизиологическим ремоделированием предсердий [682,734]. И в нашем исследовании, и в работах других авторов найдена достоверная прямая корреляция между уровнем ФНО- α и диаметром левого предсердия [211].

Среди наших пациентов обнаружена значимая прямая корреляция между содержанием ФНО- α , с одной стороны, и диаметром левого предсердия, конечно-систолическими и конечно-диастолическими размерами и объемами левого желудочка, размером правого желудочка и расчетным давлением в легочной артерии – с другой. Как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях установлено, что ФНО- α способен оказывать негативное влияние на ремоделирование левого желудочка и других камер сердца посредством индукции матриксных металлопротеиназ и активации протеолитических процессов [112]. Следует отметить, что в нашей группе больных взаимосвязи между повышенной концентрацией ФНО- α и эхокардиографическими параметрами были намного более значимы у пациентов моложе 90 лет, тогда как у долгожителей ни одной достоверной корреляции не найдено. Можно полагать, что субклиническое воспаление играет более заметную роль в ремоделировании камер сердца и прогрессировании сердечной недостаточности в более молодом возрасте, а у долгожителей более значимы процессы кардиосклероза.

По нашим наблюдениям обнаружена отчетливая взаимосвязь между повышением содержания ФНО- α и гиперурикемией. Средние значения ФНО- α при гиперурикемии в 1,5 раза превышали концентрацию данного цитокина у лиц с нормальной концентрацией мочевой кислоты; установлена также высоко достоверная прямая корреляция между содержанием ФНО- α и мочевой кислоты в крови. Следует подчеркнуть, что эти данные получены у больных с бессимптомной гиперурикемией, но не с подагрой. Аналогичные результаты отмечены и в других исследованиях [376,523,625,700]. Провоспалительное действие мочевой кислоты может быть связано со стимуляцией ею синтеза цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) мононуклеарами и гладкомышечными клетками сосудов [376,800].

Среди наших больных, перенесших в прошлом острое нарушение мозгового кровообращения, и у пациентов без этой патологии показатели ФНО- α заметно не различались. По данным некоторых авторов, ФНО- α представляет собой один из ключевых цитокинов, провоцирующих и усиливающих воспалительный ответ после инсульта. В ряде исследований установлено, что ФНО- α -позитивные клетки удается обнаружить в головном мозге больных с тяжелым ишемическим инсультом с 3 дня после ОНМК; такие клетки сохраняются до 15 месяцев после инсульта. Сывороточная концентрация ФНО- α возрастает в течение 6 часов после инсульта и сохраняется повышенной на протяжении 10 дней [373]. Однако в нашу работу не включали больных, перенесших ОНМК в течение последних 6 месяцев, возможно, поэтому повышенного содержания ФНО- α у наших пациентов не обнаружено.

Уровни ФНО- α были идентичны как у наших больных, страдавших сахарным диабетом, так и у пациентов без нарушений углеводного обмена. В отличие от наших наблюдений, при сахарном диабете, по данным других авторов, зарегистрированы более высокие концентрации ФНО- α . Так, в исследовании Swaroop J. и соавторов, у больных сахарным диабетом 2 типа установлена значимая взаимосвязь между уровнем ФНО- α и функционированием β -клеток поджелудочной железы, индексом инсулинорезистентности и содержанием инсулина [782]. Многие авторы полагают, что ФНО- α представляет собой один из ключевых цитокинов, участвующих в возникновении инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа. Повышенный уровень ФНО- α индуцирует резистентность к инсулину в адипоцитах и в периферических тканях, нарушая передачу сигналов инсулина посредством фосфорилирования серина [34]. Основное отличие нашей работы от других заключается в преклонном возрасте наших больных, когда не столько инсулинорезистентность (которую стимулирует субклиническое воспаление и ФНО- α , в частности), сколько снижение синтеза инсулина «стареющей» поджелудочной железой может способствовать развитию сахарного диабета [153].

Сколько-нибудь значимых взаимосвязей между ФНО- α и индексом массы тела, по нашим наблюдениям, не обнаружено; отсутствие такой взаимосвязи отмечалось во всех подгруппах пациентов и не зависело от пола, возраста, наличия ИБС, ХСН, сахарного диабета и ожирения. Можно полагать, что такой суррогатный маркер, как индекс массы тела, не отражающий распределение жировой ткани, не стоит использовать в качестве предиктора субклинического воспаления при избыточной массе тела. Именно

висцеральный, а не подкожный, жир «ответственен», очевидно, за развитие провоспалительных реакций. Для подтверждения данной гипотезы можно привести результаты нашей работы, в которой найдена прямая корреляция между уровнем ФНО- α и отношением жира туловища к общему содержанию жира (отражающим абдоминальное перераспределение жировой ткани). В исследовании Ое У. и соавторов, изучавших влияние провоспалительных цитокинов на показатели нутритивного статуса у пожилых людей, взаимосвязи между ФНО- α и ИМТ также не выявлено [619]. Авторы данной работы предположили, что у пожилых людей ФНО- α может играть роль маркера мальнутриции, но не ожирения, однако среди наших больных не было ни одного с недостаточной массой тела, а у 46% пациентов ИМТ превышал 30 кг/м².

Несмотря на то, что пациенты с выраженными нарушениями функциями почек не были включены в данное исследование, у наших больных содержание ФНО- α повышалось по мере нарастания азотемии, что отмечено и другими авторами [43,911]. Между уровнем провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , и тяжестью хронической болезни почек, а также концентрацией креатинина в крови обнаружена отчетливая корреляция [43]. Наряду с этим показано, что повышенные уровни ФНО- α и других провоспалительных медиаторов способствуют более быстрому снижению скорости клубочковой фильтрации и прогрессированию ХБП даже с учетом влияния других факторов [43]. В почках провоспалительные цитокины индуцируют экспрессию радикалов кислорода, липидов и молекул адгезии, стимулируют патологическое накопление матрикса и прокоагулянтную активность клеток эндотелия [43,136,915].

В нашем исследовании выявлена выраженная обратная корреляция между ФНО- α и холестерином ЛВП, как и в других работах [898]. Известно, что ХС ЛВП может снижать выработку ФНО- α макрофагами. В связи с наличием противовоспалительных и антиоксидантных эффектов ХС ЛВП рассматривают нередко в качестве отрицательного регулятора концентрации ФНО- α [228,898]. К непредвиденным результатам настоящей работы можно отнести обратную корреляцию между содержанием общего холестерина и ФНО- α . Согласно общепринятой точки зрения, общий холестерин оказывает, как правило, провоспалительное действие. Для клинической интерпретации полученных нами результатов можно предложить следующую концепцию. Как известно, у лиц старческого возраста и долгожителей отмечен так называемый «холестериновый парадокс», который заключается в лучшей выживаемости лиц с более высокими

концентрациями общего холестерина, даже при наличии у них сердечно-сосудистой патологии [31]. Вместе с тем субклиническое воспаление и повышение ФНО- α сопряжены с ухудшением прогноза у больных пожилого и старческого возраста. Таким образом, более сохранны пациенты старческого возраста с более высокими значениями общего холестерина, но низкими – провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α .

Содержание триглицеридов при увеличении концентрации ФНО- α у наших больных было несколько выше (1,5 и 1,2 ммоль/л, соответственно), но указанные различия не достигали статистической достоверности. В ряде экспериментальных исследований отмечено, что гипертриглицеридемия стимулирует гиперэкспрессию ФНО- α [499]. Между тем ФНО- α способствует повышению концентрации триглицеридов в крови, уменьшая активность липопротеинлипазы жировой ткани (что ведет к повышению уровня свободных жирных кислот) и стимулируя синтез триглицеридов в печени [120].

В нашей работе обнаружена также обратная корреляция между ФНО- α и лептином. Лептин обладает провоспалительными свойствами и повышает, в свою очередь, секрецию провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α и ИЛ-6. В то же время ФНО- α повышает экспрессию м-РНК лептина в жировой ткани, что создает условия для стимуляции и усугубления воспалительных реакций [142]. Однако, как полагают некоторые авторы, секрецию лептина стимулирует острое (непродолжительное) воздействие провоспалительных цитокинов, а ингибирует – длительное их влияние [408].

Между концентрацией ФНО- α в крови и содержанием жировой и тощей ткани существенных взаимосвязей не выявлено. У больных с повышенным уровнем ФНО- α наблюдалась тенденция к более низкому содержанию жировой ткани в нижних конечностях (но большему – в туловище), а также тощей ткани в этой области, по сравнению с пациентами с нормальной концентрацией ФНО- α . Однако у женщин найдена достоверная обратная корреляция между содержанием ФНО- α и тощей ткани в нижних конечностях, а также отношением жировой ткани в конечностях к жиру туловища. Напротив, взаимосвязь между уровнем ФНО- α и отношением жира туловища к общему содержанию жира оказалась положительной. Кроме того, у лиц с ожирением негативная взаимосвязь между жиром нижних конечностей и уровнем ФНО- α была значительно более выражена, чем у пациентов с нормальной массой тела. Как уже говорилось ранее, адипоциты абдоминального жира метаболически более активны и секретируют более значительное число провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО- α , чем адипоциты

в нижних конечностях [398]. Так как в нашей работе именно жировая ткань абдоминального региона была более значимо связана с содержанием ФНО- α , то эта находка также подтверждает более значимую роль висцеральных адипоцитов в синтезе ФНО- α .

В наших наблюдениях обнаружена прямая корреляция между уровнем ФНО- α и концентрацией продуктов деградации коллагена (β -Cross Laps) в крови. ФНО- α – это ключевой фактор, стимулирующий патологическую костную резорбцию при различных воспалительных заболеваниях. Этот цитокин может непосредственно стимулировать синтез предшественников остеокластов и косвенно усиливать остеокластогенез посредством повышения экспрессии RANK (основного медиатора остеокластогенеза) на предшественниках остеокластов [924]. Тем не менее у наших пациентов не отмечено корреляции между уровнем ФНО- α и показателями минеральной плотности костной ткани. Не исключено, что у лиц преклонного возраста не только стимуляция остеокластогенеза, но и снижение синтеза и функции остеобластов имеют определенное значение для состояния плотности костной ткани. Подавление синтеза остеобластов у таких же больных продемонстрировано нами в другом разделе данного диссертационного исследования. В настоящей работе, как и ожидалось, никакой значимой взаимосвязи между содержанием остеокальцина и концентрацией ФНО- α не найдено.

Взаимозависимости между скоростью оседания эритроцитов и уровнем ФНО- α в наших наблюдениях не выявлено, что противоречит, казалось бы, основному провоспалительному эффекту ФНО- α . В то же время у пожилых людей этот цитокин считается, прежде всего, маркером хронического субклинического воспаления, тогда как ИЛ-6, например, в большей степени отражает острый воспалительный ответ [299]. Но в нашу работу не включали больных с воспалительными, инфекционными или онкологическими заболеваниями, поэтому медиана величины СОЭ, по нашим данным, составила 17 мм/ч.

В нашем исследовании не обнаружено значимой взаимосвязи между уровнем гемоглобина и ФНО- α . Необходимо отметить, что у наших больных моложе 90 лет выявлена достоверная обратная корреляция между содержанием гемоглобина и ФНО- α ($r=-0,31$; $p=0,02$), в то время как у долгожителей никакой взаимосвязи не найдено. Наряду с этим у лиц моложе 90 лет установлена как отчетливая обратная корреляция между уровнем гемоглобина и выраженностью старческой астении ($r=-0,4$; $p=0,03$), так и прямая корреляция между содержанием гемоглобина и более высокими (оцененными с помощью индекса Бартел) функциональными способностями больных ($r=0,49$; $p=0,01$). В других

экспериментальных и клинических исследованиях показано, что ФНО- α способен как подавлять выработку эритропоэтина, так и активировать гепсидин, что может вызывать анемию хронического воспаления. Выявлено также ингибирующее влияние ФНО- α на образование и дифференцировку стволовых клеток эритроидного ряда. Различия наших данных можно интерпретировать следующим образом. Повышение уровня ФНО- α у наших больных было незначительным, в отличие от пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями (у которых чем выше уровень провоспалительных цитокинов, тем более выражено их ингибирующее влияние на эритропоэз) [526]. Здесь стоит отметить, что среднее значение и медиана уровня гемоглобина у наших больных достигали 121 г/л (нормальной величины для женщин). Вместе с тем анемию у пожилых людей могут вызывать и такие факторы, как дефицит железа, витамина В12 и фолиевой кислоты. По данным крупных популяционных исследований треть всех случаев анемии в пожилом возрасте обусловлена недостатком витамина В12, фолиевой кислоты или железа; у трети таких больных причина анемии остается необъясненной [526].

В общей группе больных существенной взаимосвязи между содержанием ФНО- α и субпопуляциями лейкоцитов не выявлено. Вместе с тем у пациентов, не страдавших ИБС, установлена обратная корреляция между концентрацией ФНО- α и нейтрофильно-лимфоцитарным индексом ($r=-0,40$; $p=0,03$) и содержанием сегментоядерных лейкоцитов ($r=-0,37$; $p=0,05$) наряду с тенденцией к значимой прямой корреляции с содержанием лимфоцитов. Следует подчеркнуть, что взаимосвязи между концентрацией ФНО- α и субпопуляциями лейкоцитов были более заметны у пациентов моложе 90 лет. Как в нашей работе, так и в японском исследовании с участием 390 человек в среднем возрасте 73 года обнаружена только тенденция к значимой взаимосвязи между сывороточным уровнем ФНО- α и общим содержанием лейкоцитов, а также моноцитов [619]. Стоит отметить, что в японском исследовании корреляции между ФНО- α и содержанием лейкоцитов были более выражены у мужчин, тогда как среди наших больных отчетливых гендерных различий не выявлено. В одной из первых клинических работ по изучению роли воспаления в процессах старения установлена прямая взаимосвязь между концентрацией ФНО- α и активацией лимфоцитов (тогда как у наших пациентов более высокий уровень этого цитокина коррелировал с увеличением содержания лимфоцитов и уменьшением нейтрофильно-лимфоцитарного индекса) [121].

Между концентрацией ФНО- α и мышечной силой в наших наблюдениях никакой взаимосвязи не обнаружено. Выраженность старческой астении, а также функциональные способности больных, оцененные по индексу Бартела и шкале IADL, также не зависели от содержания ФНО- α в крови. Однако у больных моложе 90 лет с повышенным уровнем ФНО- α наблюдались более выраженные признаки старческой астении – средний балл по опроснику «Возраст не помеха» составил 5,5, а при нормальном ФНО- α – 4,7 ($p=0,01$). Можно полагать, что у больных старческого возраста субклиническое воспаление играет более значимую роль в развитии старческой астении и уменьшении функциональных способностей, как это и было показано в других работах [10,37]. Однако у долгожителей функциональные способности определяются, возможно, другими факторами.

Вместе с тем у больных ИБС значимых взаимосвязей между ФНО- α , старческой астенией и функциональными способностями не выявлено, тогда как у пациентов без ИБС при повышенном уровне ФНО- α отмечена более выраженная старческая астения (6,3 и 4,9 балла; $p=0,005$) и значимая корреляция между выраженностью старческой астении и концентрацией этого цитокина ($r=0,57$; $p=0,007$). Возможно, что при ИБС другие факторы (например, выраженность одышки и стенокардии) определяют снижение функциональных способностей и выраженность старческой астении, однако анализ симптомов ИБС выходил за рамки нашей работы.

Наиболее значимыми факторами, связанными с уровнем ФНО- α среди наших больных, оказались ИБС ($p=0,000003$), уровень интерлейкина-6 ($p=0,000001$), число сегментоядерных нейтрофилов ($p=0,0002$) и процентное содержание лимфоцитов ($p=0,0005$). Наши данные согласуются с рядом известных фактов, свидетельствующих о том, что гранулоциты и лимфоциты способны синтезировать ФНО- α (наряду с макрофагами), а ФНО- α представляет собой сильный индуктор синтеза ИЛ-6. Что же касается ИБС, то роль субклинического воспаления при этом заболевании в настоящее время не вызывает сомнений и была подробно проанализирована в других разделах нашей работы.

4.9 Исследование интерлейкина-6

Повышенный уровень интерлейкина-6 в крови обнаружен у 41,9% наших больных; среднее содержание ИЛ-6 было невысоким и составило 7,6 пг/мл (при верхней границе нормы 7 пг/мл). Результаты нашей работы, как и данные других авторов, свидетельствуют о том, что субклиническое воспаление при старении характеризуется незначительным

повышением уровня таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6 [653]. В нашем исследовании выявлено повышение концентрации ИЛ-6 в крови по мере увеличения возраста больных. Другими авторами также отмечено увеличение содержания этого цитокина по мере старения; не случайно ИЛ-6 называют «цитокином геронтологов» [529].

В наших наблюдениях обнаружена взаимосвязь между повышением уровня ИЛ-6 и хронической ИБС; уровень этого цитокина у больных ИБС был почти в 1,5 раза выше, чем у лиц без ИБС. В других исследованиях тоже установлено повышение содержания ИЛ-6 и при хронической ИБС, и при острых коронарных синдромах [206,322,397,775].

Заметных различий в содержании ИЛ-6 у больных, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, и пациентов без инфаркта миокарда в анамнезе в нашей работе не найдено. В отличие от наших данных, другими авторами при длительном наблюдении установлено, что ИЛ-6 значительно увеличивает риск возникновения инфаркта миокарда [397]. В ряде работ отмечено повышение содержания ИЛ-6 у больных в острой стадии инфаркта миокарда [47,322]. По данным Heinisch R. и соавторов концентрация ИЛ-6 заметно повышалась у больных с острым коронарным синдромом во время госпитализации, но уже к 15 дню пребывания в стационаре уровень этого цитокина в крови не определялся совсем [322]. Динамика содержания ИЛ-6 в этой работе контрастировала с изменениями концентрации ФНО- α , повышение которого при госпитализации было менее значительным (по сравнению с ИЛ-6), однако высокий уровень ФНО- α сохранялся и к 30 дню после острого коронарного синдрома. Надо сказать, что среди наших больных не было ни одного участника исследования, у кого бы инфаркт миокарда развился в течение ближайших 6 месяцев.

Клинически значимая ХСН встречалась, по нашим наблюдениям, достоверно чаще среди больных с повышенной концентрацией ИЛ-6; вместе с тем вероятность увеличения уровня ИЛ-6 при ХСН возрастала в 3,1 раза, сравнительно с аналогичным показателем у пациентов без ХСН. В ряде других работ также найдено повышение уровня ИЛ-6 у больных ХСН; причем отмечено негативное влияние этого цитокина на прогноз пациентов с сердечной недостаточностью [240,249,544,842]. Механизм действия ИЛ-6 при ХСН связан с угнетением функций кардиомиоцитов, снижением сократительной способности миокарда, развитием гипертрофии и ремоделирования камер сердца [639].

В крупном европейском исследовании BIOSTAT-CHF у 56% из 2329 пациентов, включенных в исследование, выявлено повышение содержания ИЛ-6; увеличение

концентрации этого цитокина оказалось независимым фактором риска утяжеления ХСН и увеличения смертности больных [544]. Следует отметить, что и в этом, и в большинстве других исследований принимали участие пациенты, страдавшие ХСН со сниженной фракцией выброса (у 90% участников фракция выброса была меньше 40%), тогда как лишь у двоих из наших больных этот показатель был меньше 40%. Согласно результатам приведенного выше исследования, фракцию выброса более 40%, но не сниженную, можно считать независимым предиктором повышения ИЛ-6 [544].

По данным ряда авторов, повышение уровня ИЛ-6 при ИБС прямо коррелирует с показателями диастолической, а не систолической, дисфункции миокарда [444]. В нашей работе показатели диастолической дисфункции не изучались по техническим причинам, однако значимой связи ИЛ-6 с изученными эхокардиографическими параметрами (ФВ, размерами и объемами левого желудочка, размерами левого предсердия и правого желудочка) среди наших пациентов не найдено. Стоит отметить, что у женщин обнаружена прямая корреляция между уровнем ИЛ-6 и расчетным давлением в легочной артерии ($r=0,43$; $p=0,03$). В других исследованиях выявлено негативное влияние провоспалительных цитокинов (включая ИЛ-6) на течение легочной артериальной гипертензии и связанного с ней ремоделирования и дисфункции правого желудочка [784]. По мнению вышеуказанных авторов, ИЛ-6 может быть вовлечен и в процессы ремоделирования и дисфункции левого желудочка. Для подтверждения этой гипотезы можно привести результаты нашей работы, в которой найдена прямая корреляция между уровнем ИЛ-6 и показателями конечно-систолического и конечно-диастолического размеров и объемов левого желудочка. Однако такая связь выявлена только у мужчин, а с учетом небольшого их числа делать сколько-нибудь определенные выводы в этом отношении не представляется возможным.

В наших наблюдениях отмечена более высокая концентрация ИЛ-6 у больных с фибрилляцией предсердий, по сравнению с пациентами без данного нарушения ритма. Аналогично нашим данным во многих исследованиях последних лет обнаружено повышение уровня ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов при фибрилляции предсердий. Так, в крупном метаанализе, где рассматривались результаты 52 исследований с участием более 29 тысяч человек, выявлено достоверное повышение содержания ИЛ-6 при фибрилляции предсердий, а также при возникновении данной аритмии после операции аорто-коронарного шунтирования и при рецидиве аритмии

после аблации [890]. Влияние ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов на риск развития фибрилляции предсердий связывают со стимуляцией ремоделирования предсердий на фоне хронического воспаления [890].

По нашим данным различий в концентрации ИЛ-6 у больных с ОНМК в прошлом и у лиц, не перенесших инсульт, не было. Другие авторы показали, однако, что повышение содержания ИЛ-6 у больных, перенесших ОНМК, связано с ухудшением и функциональных, и когнитивных способностей [128]. В ряде исследований установлено, что более высокому уровню ИЛ-6 при ишемическом инсульте соответствуют бóльший размер зоны инфаркта головного мозга, более заметная неврологическая симптоматика, а также повышенный риск смерти и сниженные функциональные способности. Содержание ИЛ-6 возрастает и в первые дни после геморрагического инсульта, что связано с более быстрым развитием неврологического дефицита и более тяжелым прогнозом при более обширной зоне поражения [226]. Стоит подчеркнуть, что больных, перенесших ОНМК в течение последних 6 месяцев, в нашей работе не было. Кроме того, у наших пациентов с инсультом в анамнезе отмечался незначительный неврологический дефицит, поэтому от других участников исследования они заметно не отличались.

Значимых различий в содержании ИЛ-6 при сахарном диабете и у пациентов без нарушений углеводного обмена, по нашим наблюдениям, не обнаружено. Не отмечено также существенных различий концентрации ИЛ-6 в различных подгруппах больных сахарным диабетом; уровень этого цитокина фактически не зависел от возраста, пола, ожирения, ИБС и других факторов. В других исследованиях, в отличие от наших данных, обнаружено повышение уровня ИЛ-6 при сахарном диабете и его влияние на развитие диабетической микро- и макроангиопатии [572,748,926]. В одном из метаанализов, изучавшем данные почти 30 тысяч человек, найдена сильная прямая корреляция между повышением ИЛ-6 и развитием сахарного диабета 2 типа; эта взаимосвязь была гораздо более выраженной, чем связь ФНО- α с патологией углеводного обмена [507]. ИЛ-6 считают ключевым цитокином, ответственным за развитие «метаболического воспаления», ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета [551]. Основное отличие нашего исследования от других работ связано с преклонным возрастом наших больных, когда важную роль в развитии сахарного диабета играет не столько инсулинорезистентность, сколько снижение синтеза инсулина поджелудочной железой.

В нашем исследовании обнаружена значимая взаимосвязь между гиперурикемией и увеличением содержания ИЛ-6. Вероятность обнаружения повышенного ИЛ-6 при гиперурикемии возрасала более чем в 5 раз, по сравнению с больными с нормальным содержанием мочевой кислоты. Уровень ИЛ-6 ($p=0,02$) и креатинина ($p<0,0001$) в крови оказался наиболее значимым фактором, влияющим на концентрацию мочевой кислоты у наших больных. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований, где обнаружена прямая взаимосвязь между содержанием ИЛ-6 и мочевой кислоты в крови [523,700,798]. В основе этой взаимосвязи лежит способность мочевой кислоты стимулировать синтез ИЛ-6 мононуклеарными клетками [523].

У наших больных содержание интерлейкина-6 коррелировало с повышением концентрации мочевины ($p=0,009$). При этом достоверных взаимосвязей между показателями азотемии и уровнем ИЛ-6 у долгожителей не найдено, тогда как у лиц моложе 90 лет отмечена прямая корреляция между ИЛ-6 и мочевиной ($r=0,56$; $p=0,002$). В других исследованиях также показана негативная роль ИЛ-6 и других провоспалительных медиаторов в снижении скорости клубочковой фильтрации и развитии хронической болезни почек [43,556,742]. Влияние ИЛ-6 и других цитокинов на прогрессирование ХБП обусловлено тем, что в почках цитокины вызывают экспрессию активных форм кислорода, биологически активных липидов и молекул адгезии, а также способствуют нарушению метаболизма матрикса, наряду с профибротическим действием, в том числе за счет активации ангиотензина II [43,922]. Отсутствие значимой взаимосвязи между ИЛ-6 и показателями азотемии у наблюдаемых нами долгожителей может объясняться тем, что в снижении азотовыделительной функции почек более важную роль у них играет, по-видимому, не субклиническое воспаление, а возрастные профибротические процессы, ведущие в итоге не к воспалению, а к нефросклерозу.

Среди наших больных с повышенным уровнем ИЛ-6 обнаружены более низкие концентрации общего холестерина и холестерина ЛНП, однако данные различия не достигали степени статистической достоверности. Как и в наших наблюдениях, так и в исследовании Conraads V.M. и соавторов, изучавших цитокиновый профиль у больных с ХСН ишемического генеза, достоверной корреляции между показателями липидного состава крови и уровнем ИЛ-6 не выявлено [197]. Этими авторами, как и нами, обнаружена тенденция к обратной корреляции между концентрацией ИЛ-6 и содержанием общего холестерина, холестерина ЛНП и отношением общего холестерина

к холестерину ЛВП. Вместе с тем некоторые исследователи выявили достоверные обратные взаимосвязи между ИЛ-6 и ХС ЛВП [297,804,929]. Показано, что ХС ЛВП может ингибировать синтез ИЛ-6 эндотелиальными клетками, уменьшая, тем самым, проатерогенный эффект данного цитокина [297]. Результаты этих исследований согласуются с нашими данными, свидетельствующими о том, что у лиц моложе 90 лет при повышении уровня ИЛ-6 зарегистрированы более низкие показатели холестерина ЛВП ($r=-0,44$; $p=0,03$).

Что же касается отрицательной взаимосвязи между ИЛ-6 и показателями липидного состава крови, то можно предположить следующее: у больных с выраженной старческой астенией возможны и более низкие показатели липидов, и более высокие концентрации провоспалительных цитокинов (включая ИЛ-6); каждый из этих факторов может просто служить маркером тяжелого соматического статуса [197]. В пользу этой концепции свидетельствует обратная взаимосвязь между показателями липидного состава крови и выраженностью старческой астении, а также мышечной силой (ключевым параметром старческой астении) среди наших пациентов-долгожителей; эта взаимосвязь была наиболее значимой в отношении уровня общего холестерина ($r=-0,31$; $p=0,07$) и холестерина ЛНП ($r=-0,44$; $p=0,03$).

В общей группе больных с повышенной скоростью оседания эритроцитов содержание ИЛ-6 было достоверно выше, по сравнению с пациентами с нормальной СОЭ ($p=0,01$). Наряду с этим при корреляционном анализе выявлена достоверная обратная корреляция между уровнем ИЛ-6 и содержанием гемоглобина ($p=0,03$). По мнению ряда авторов, ИЛ-6 может играть ключевую роль в развитии анемии хронического воспаления (в том числе у пожилых). Предполагают, что ИЛ-6 подавляет эритропоэз, ингибирует синтез эритропоэтина, активирует гепсидин и нарушает утилизацию железа; все эти факторы приводят в итоге к развитию анемии [526].

ИЛ-6 играет, как известно, ведущую роль в острофазовых реакциях. Поэтому можно полагать, что уровень ИЛ-6 коррелирует с СОЭ, однако данная взаимосвязь, по нашим наблюдениям, наиболее значима у долгожителей и у мужчин. У мужчин по мере старения не только возрастает содержание провоспалительных цитокинов, но и снижается синтез противовоспалительных медиаторов. Между тем у женщин продукция противовоспалительных цитокинов, наоборот, повышается [628]. Не исключено, что у женщин баланс про- и противовоспалительных цитокинов обуславливает отсутствие

заметного повышения СОЭ (ключевого маркера острофазового ответа) при увеличении уровня ИЛ-6. Ускорение СОЭ у долгожителей с повышенным ИЛ-6 отмечено в 75% наблюдений, тогда как у лиц моложе 90 лет – в 50%. В таком случае возникает вопрос: не надо ли рассматривать иммунную систему у долгожителей как более адаптивную с более быстрой реакцией на внешние раздражители при одновременной активации разных звеньев иммунитета?

В наших наблюдениях выявлена значимая взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и общим содержанием лейкоцитов, а также содержанием нейтрофилов; эти связи были более заметны у женщин и у долгожителей. Как в нашей работе, так и в исследовании Women's Health and Aging Study I с участием 619 пожилых женщин отмечена значимая корреляция между уровнем ИЛ-6, с одной стороны, и общим содержанием лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов – с другой. Авторы этого исследования полагают, что общее содержание лейкоцитов и содержание их отдельных субпопуляций вносят немаловажный вклад в повышение концентрации ИЛ-6 в крови [480]. В экспериментальных исследованиях *in vitro* установлено, что различные субпопуляции лейкоцитов способны продуцировать ИЛ-6, а этот цитокин участвует в рекрутировании нейтрофилов в очаг повреждения [480,529]. Следует отметить, что у долгожителей определяют, как правило, адекватные концентрации лейкоцитов и их субпопуляций, наряду с сохраняющейся способностью этих клеток мигрировать в очаг повреждения и инактивировать патогенный фактор [683].

По нашим данным обнаружены достоверные взаимосвязи между уровнями ИЛ-6 и ФНО- α в крови. Такой результат можно было ожидать, поскольку ФНО- α представляет собой сильный индуктор синтеза ИЛ-6, а оба эти цитокина рассматривают как ключевые медиаторы субклинического воспаления в процессе старения [584]. Более выраженная взаимосвязь между ИЛ-6 и ФНО- α ($r=0,44$; $p=0,01$) обнаружена нами у женщин, но не у мужчин. Разница по содержанию ФНО- α у мужчин и женщин старческого возраста отмечена и в исследовании Bruunsgaard Н. и соавторов, но в этой работе увеличение концентрации ФНО- α имело более важное прогностическое значение для мужчин [123]. Значимых взаимосвязей между ФНО- α и ИЛ-6 у долгожителей, по нашим данным, не найдено, тогда как у лиц моложе 90 лет выявлена достоверная прямая корреляция между ФНО- α и ИЛ-6 ($r=0,46$; $p=0,02$). Более того, у 42,3% долгожителей в наших наблюдениях отмечены нормальные значения как ФНО- α , так и ИЛ-6. Изолированное повышение

ФНО- α зарегистрировано лишь в одном случае, тогда как у 53,8% долгожителей обнаружено увеличение ИЛ-6 (причем у половины из них это повышение было изолированным, без роста ФНО- α).

В нашей работе никаких значимых взаимосвязей между содержанием ИЛ-6 в крови и показателями минеральной плотности костной ткани не выявлено. Отсутствие связи сохранялось во всех подгруппах больных и не зависело от возраста, пола, наличия ИБС, ожирения и других факторов. В то же время другие авторы обнаружили прямую взаимосвязь между ИЛ-6 и остеопорозом. Показано, что ИЛ-6 стимулирует активность остеокластов, что усиливает костную резорбцию [597]. Можно предполагать, что у больных преклонного возраста не только стимуляция остеокластогенеза, но и снижение синтеза и функции остеобластов играют определенную роль в состоянии костной ткани.

Какой-либо значимой взаимосвязи между концентрацией ИЛ-6 и выраженностью старческой астении в наших наблюдениях не найдено. Отсутствие такой связи сохранялось во всех подгруппах больных и не зависело от каких-либо других факторов. Это не соответствует результатам других исследований, показавших, что повышение уровня ИЛ-6 вызывает снижение мышечной силы больных, способствуя развитию и прогрессированию старческой астении [459,584]. Можно думать, что не только саркопения, вызываемая, прежде всего, ИЛ-6, но и другие факторы способствуют снижению мышечной силы у лиц преклонного возраста.

Наиболее значимым фактором, влияющим на концентрацию ИЛ-6 среди наших больных, оказалась гиперурикемия ($p=0,03$), что лишний раз подтверждает прямую взаимосвязь между уровнями мочевой кислоты и ИЛ-6 в крови. В основе этой связи лежит способность мочевой кислоты стимулировать синтез данного цитокина мононуклеарными клетками [523].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные находятся в соответствии с концепцией «Inflamm-aging», подразумевающей развитие субклинического воспаления у лиц пожилого и старческого возраста. Для него характерны пять основных признаков: незначительное, бессимптомное, контролируемое, хроническое и системное (с одновременным воздействием на различные органы и системы). В отличие от обычного ответа на тот или иной патогенный агент, воспаление по мере старения не исчезает, а стабильно сохраняется, приводя к различной патологии и возраст-ассоциированным заболеваниям [268,891].

В нашей группе больных отмечена ожидаемая прямая взаимосвязь между концентрацией ФНО- α и ИЛ-6 в крови. Субклиническое воспаление, ассоциированное с процессами старения, как известно, сопровождается повышением не одного, а нескольких провоспалительных цитокинов, ключевыми из которых являются ФНО- α и ИЛ-6. Увеличение концентрации как ФНО- α , так и ИЛ-6, сопровождается аддитивным негативным влиянием на течение возраст-ассоциированных заболеваний и приводит к ухудшению прогноза пожилых людей, вплоть до летального исхода [446]. На основании наших данных можно полагать, что у долгожителей по мере старения в большей степени повышается содержание ИЛ-6, а уровень ФНО- α может даже снижаться. Таким образом, ИЛ-6 действительно представляет собой «геронтологический цитокин», в большей степени связанный с процессами старения. В то же время содержание ФНО- α , связанного преимущественно с различными возраст-ассоциированными заболеваниями, у долгожителей может снижаться, поскольку обусловленные им хронические болезни приводят, как правило, к смерти в более раннем возрасте. Несмотря на одновременное повышение уровня ФНО- α и ИЛ-6 и их влияние на прогноз пожилых больных в ряде исследований показано, что эффекты этих цитокинов зачастую не зависят друг от друга [123].

Повышение содержания провоспалительных цитокинов у долгожителей в нашей работе может служить подтверждением относительно новой концепции «Anti-inflammaging», означающей, что долгожители способны, по-видимому, справляться с хроническим субклиническим воспалением посредством противовоспалительного ответа [271,571]. Если «Inflamm-aging» считают ключом к пониманию процессов старения и возраст-ассоциированных заболеваний, то «Anti-inflammaging» можно рассматривать,

очевидно, как один из секретов долгожительства. Следует подчеркнуть, что несмотря на повышенное содержание провоспалительных цитокинов (в частности, ИЛ-6, ФНО- α) у долгожителей сохраняется нередко хорошее здоровье и не развиваются какие-либо тяжелые возраст-ассоциированные заболевания, что наблюдалось и в нашей группе больных. С этой точки зрения субклиническое воспаление у долгожителей можно рассматривать как следствие благоприятной компенсаторной реакции, направленной на уменьшение хронической антигенной нагрузки. Однако чрезмерная активация воспалительного ответа может оказаться вредоносной, поэтому скорость достижения порога провоспалительного состояния и персональная способность адаптироваться к различным стрессовым воздействиям имеют, по всей вероятности, решающее значение для развития возраст-ассоциированных заболеваний [270,628].

При анализе роли провоспалительных цитокинов в развитии различных возраст-ассоциированных патологических состояний обнаружено, что наиболее значимыми факторами, связанными с ИБС у наших больных, были ожирение ($p=0,01$), повышение концентрации ФНО- α ($p=0,002$) и гиперурикемия ($p=0,04$). В то же время гиперурикемия ($p=0,0001$) и повышение уровня ФНО- α ($p=0,001$) оказались наиболее значимыми предикторами развития ИБС. Полученные результаты подтверждают значимую роль субклинического воспаления в развитии и прогрессировании ИБС, поскольку с воспалением так или иначе связаны как ФНО- α , так и повышение содержания мочевой кислоты, способствующей синтезу провоспалительных цитокинов.

При ХСН наиболее значимыми факторами (наряду с ИБС и фибрилляцией предсердий) у наших пациентов оказались гиперурикемия ($p=0,03$) и уровень интерлейкина-6 ($p=0,001$), что еще раз свидетельствует в пользу важной и многогранной взаимосвязи между повышением содержания мочевой кислоты и сердечной недостаточностью, а также подтверждает роль субклинического воспаления при ХСН.

Повышение уровня ФНО- α ($p=0,0001$) и ИЛ-6 ($p=0,001$) в изученной группе больных было значимым параметром, ассоциированным с фибрилляцией предсердий, наряду с такими традиционными факторами как ХСН, перенесенный инфаркт миокарда и индекс массы тела. Наиболее значимыми предикторами фибрилляции предсердий были ХСН ($p=0,0009$) и гиперурикемия ($p=0,01$).

Следует отметить, что наиболее высокая концентрация провоспалительных цитокинов в наших наблюдениях была зарегистрирована у наиболее тяжелых больных.

Все случаи значительного повышения уровня ФНО- α отмечены у пациентов с выраженной ХСН, у 6 из 9 этих больных диагностирована терминальная стадия сердечной недостаточности. В течение периода наблюдения смертность больных с повышенным содержанием ФНО- α была практически втрое выше, чем у пациентов с нормальным уровнем ФНО- α ($p=0,0003$). Более низкая концентрация ФНО- α в крови оказалась одним из наиболее значимых факторов, ассоциированных с лучшей выживаемостью больных ($p=0,001$).

Оба случая существенного увеличения уровня ИЛ-6 также наблюдались у терминальных больных, один из которых умер через несколько дней после включения в исследование от обширного ОНМК.

Подводя итог вышесказанному, можно полагать, что субклиническое воспаление действительно играет значимую роль в развитии и прогрессировании различных заболеваний и гериатрических синдромов у лиц старческого возраста и долгожителей. Наличие и степень выраженности хронического воспалительного ответа определяют нередко тяжесть имеющихся патологических процессов и, в конечном итоге, прогноз больных старческого возраста, как в отношении инвалидизации, так и в отношении ожидаемой продолжительности жизни. Возможные взаимосвязи между субклиническим воспалением и различными возраст-ассоциированными патологическими состояниями представлены на Рисунке 4.6.



Рисунок 4.6 Субклиническое воспаление и возраст-ассоциированная патология

Значимого влияния субклинического воспаления и других изученных факторов на выраженность старческой астении и функциональные способности больных старческого возраста (особенно долгожителей) в нашей работе не обнаружено. Можно полагать, что на выраженность старческой астении оказывают совокупное влияние как генетические и внешне-средовые, так и все факторы, связанные с состоянием здоровья.

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.

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 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. 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. Определены не изученные ранее метаболические особенности долгожителей с ИБС (по сравнению с больными старческого возраста):

- Более выраженная азотемия и обусловленное этим повышение мочевой кислоты;
- Низкое содержание атерогенных липидов, не связанное с приемом гиполипидемических препаратов;

- Низкая концентрация такого адипокина, как лептин;
- Невысокий уровень гликемии и глюкозурии;
- Незначительное увеличение доли жировой ткани при нормальном содержании тощей ткани и нормальных показателях МПКТ (особенно у мужчин старше 95 лет);
- Более высокое содержание ИЛ-6 и более значимая его роль при различных патологических процессах, чем у лиц моложе 90 лет;
- Более низкое, чем у больных моложе 90 лет, содержание ФНО- α и менее заметная его роль;
- Более высокие функциональные способности при менее выраженной старческой астении у мужчин-долгожителей, по сравнению с женщинами-долгожителями.

На основании результатов проведенного исследования предложен алгоритм ведения больных ИБС в старческом возрасте и долгожителей (рисунок 4.7).

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.

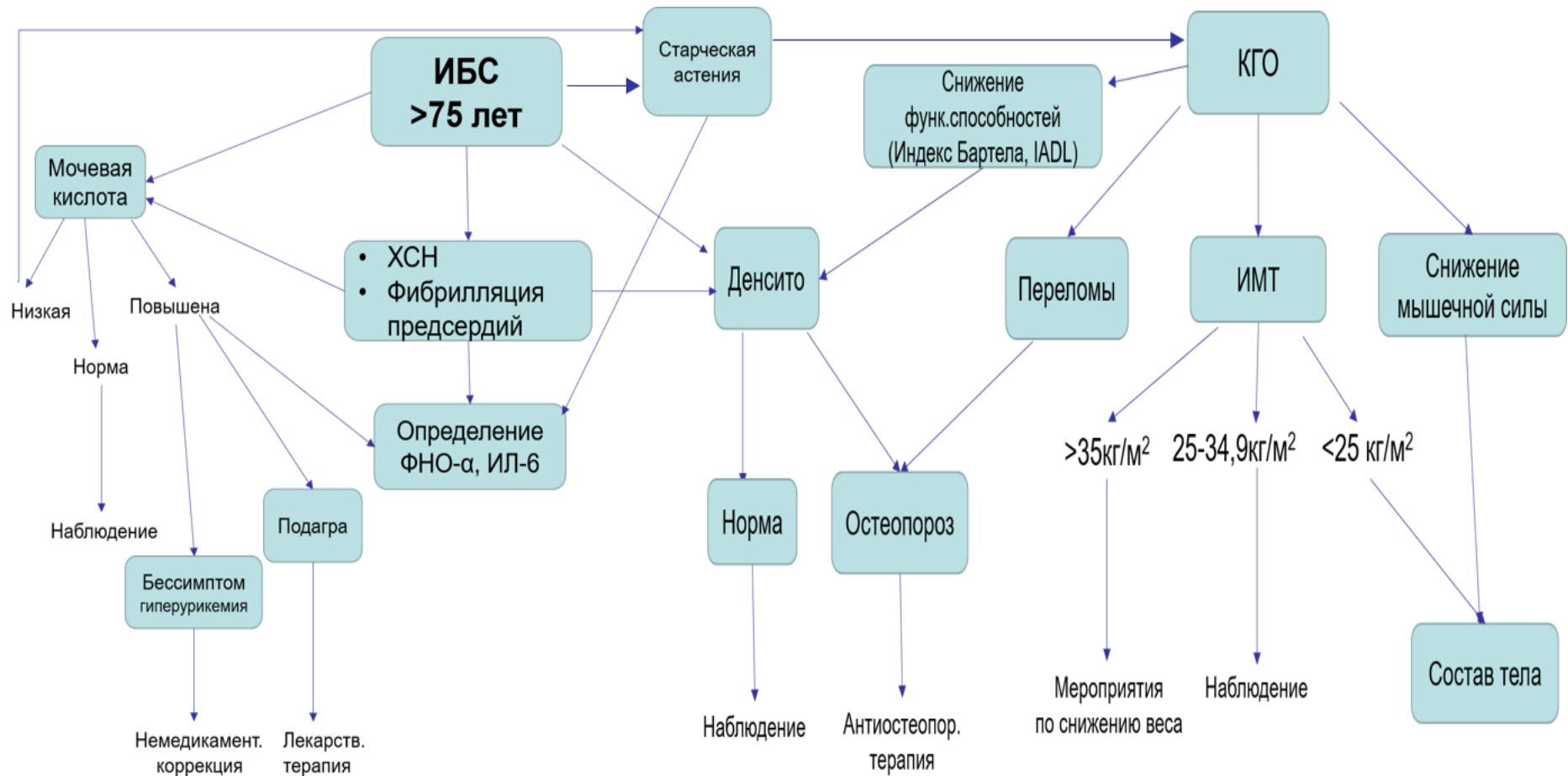


Рисунок 4.7 Алгоритм ведения больных ИБС старше 75 лет

Несмотря на достаточно существенные результаты, полученные в настоящем исследовании, в данной работе имеется ряд ограничений. В отличие от большинства аналогичных исследований, включавших в себя более молодых пациентов, наше исследование выполнено с участием особой популяции больных – лиц очень преклонного возраста, страдавших не только клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и множественной коморбидной патологией, способной повлиять на результаты исследования. Когнитивные особенности изучаемой группы больных не позволили в должной мере оценить роль образа жизни, диеты и других факторов, оказывающих обычно определенное влияние на изучаемые показатели. К одному из ограничений нашего исследования относится и его одномоментный, а не проспективный характер, в связи с чем было невозможно изучение динамики различных патологических процессов по мере дальнейшего старения больных. Тем не менее в данной работе были 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. Полученные нами результаты особенно актуальны в связи с выраженным постарением населения и накоплением в популяции лиц преклонного возраста. 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

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

ВЫВОДЫ

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

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

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

4. Установлено, что у больных ишемической болезнью сердца в старческом возрасте и у долгожителей наблюдается более легкое, чем у пожилых лиц, течение сахарного диабета с более низкими показателями гликемии ($p=0,00005$ –для уровня глюкозы натощак), глюкозурии ($p=0,004$), индекса массы тела ($p=0,03$), уровня триглицеридов ($p<0,00001$) и

индекса атерогенности ($p=0,002$), но более высоким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности ($p=0,03$), чем у больных пожилого возраста, что может говорить о лучшем прогнозе сахарного диабета у пациентов с поздним его началом.

5. У долгожителей с ишемической болезнью сердца избыточная масса тела или ожирение диагностированы в 70,3% наблюдений. Саркопеническое ожирение обнаружено у 5% больных, остеосаркопеническое ожирение – у 2%, сочетание остеопороза с ожирением – у 8,7%; нормальные показатели минеральной плотности костной ткани при отсутствии саркопении и ожирения зарегистрированы у 16,8% пациентов, а изолированный остеопороз – у 20,4%. Установлены достоверные взаимосвязи между содержанием жировой и тощей ткани, а также минеральной плотностью костной ткани, с одной стороны, и мышечной силой, и выраженностью старческой астении – с другой ($p<0,001$), что свидетельствует о влиянии композиционного состава тела на функциональные способности долгожителей, а также на развитие и прогрессирование старческой астении.

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

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

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

9. Установлена патогенетическая и прогностическая роль субклинического воспаления при кардиальной патологии: у больных ишемической болезнью сердца и хронической

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

10. Метаболические нарушения имеют прогностическое значение в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Среди больных с гиперурикемией достоверно чаще выявлялась хроническая сердечная недостаточность ($p<0,0001$), фибрилляция предсердий ($p<0,001$), дилатация предсердий ($p=0,004$). Гиперурикемия была одним из наиболее значимых прогностических факторов для ишемической болезни сердца ($p=0,0001$), хронической сердечной недостаточности ($p=0,04$) и фибрилляции предсердий ($p=0,01$). При хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий чаще наблюдалась дислипидемия с парадоксальным снижением уровня общего холестерина ($p<0,0001$ и $p<0,0001$ соответственно), холестерина липопротеинов низкой плотности ($p<0,0001$ и $p=0,0007$ соответственно), холестерина липопротеинов высокой плотности ($p=0,006$ и $p=0,04$ соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью более точного определения прогноза заболевания и выработки оптимальной тактики ведения больных ИБС в старческом возрасте и долгожителей целесообразно проведение комплексного обследования, включающего в себя анализ провоспалительных цитокинов, состояние пуринового, липидного и углеводного обмена, а также диагностику старческой астении.

2. Определение уровня провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-6) в крови больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей может использоваться для прогностической оценки течения болезни и развития осложнений.

3. Всем больным ИБС в старческом возрасте и долгожителям необходимо обязательное определение уровня мочевой кислоты в крови и регулярный его мониторинг, особенно при наличии таких факторов риска, как ХСН.

4. При принятии решения о первичном назначении гиполипидемических препаратов пациентам старше 90 лет целесообразно учитывать феномен «спонтанной возраст-ассоциированной гиполипидемии».

5. При проведении терапии сахароснижающими препаратами у пациентов старше 90 лет целесообразно принимать во внимание более легкое течение сахарного диабета в этой возрастной группе.
6. Исследование концентрации лептина в крови больных ИБС в старческом возрасте может быть использовано для оценки дополнительных факторов риска остеопороза, особенно при наличии клинически значимой ХСН.
7. С целью скрининговой диагностики саркопении в условиях рутинной клинической практики необходимо оценивать мышечную силу (с помощью динамометрии) и определять скорость ходьбы; при их снижении целесообразно направлять больного на исследование композиционного состава тела.
8. Долгожителям не желательно рекомендовать обязательное снижение массы тела при значениях ИМТ в диапазоне 25-34,9 кг/м² с учетом большей продолжительности жизни долгожителей с избыточной массой тела или незначительным (I степени) ожирением.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД –	Артериальное давление
АПФ	Ангиотензин-превращающий фермент
ДИ –	Доверительный интервал
ИБС –	Ишемическая болезнь сердца
ИЛ –	Интерлейкин
ИМТ –	Индекс массы тела
КГО –	Комплексная гериатрическая оценка
КДО –	Конечно-диастолический объем
КДР –	Конечно-диастолический размер
КСО –	Конечно-систолический объем
КСР –	Конечно-систолический размер
ЛОНП –	Лipoproteины очень низкой плотности
ЛП –	Левое предсердие
МК –	Мочевая кислота
НД –	Не достоверно
НТГ –	Нарушение толерантности к глюкозе
ОКС –	Острый коронарный синдром
ОНМК –	Острое нарушение мозгового кровообращения
ОП –	Остеопороз
ОПЕ –	Остеопения
ОХС –	Общий холестерин
ОШ –	Отношение шансов
СД –	Сахарный диабет
СКФ –	Скорость клубочковой фильтрации
СО –	Стандартное отклонение
СОЭ –	Скорость оседания эритроцитов
ФВ –	Фракция выброса левого желудочка
ФК –	Функциональный класс
ФНО- α –	Фактор некроза опухоли- α
ФРСТ –	Фактор роста соединительной ткани
ХБП –	Хроническая болезнь почек
ХС ЛВП –	Холестерин липoproteинов высокой плотности
ХС ЛНП –	Холестерин липoproteинов низкой плотности
ХСН –	Хроническая сердечная недостаточность
Эхо-КГ –	Эхокардиография
СКD-EPI –	Chronic kidney disease epidemiology collaboration
FRAX –	Fracture Risk Assessment Tool
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Coenzyme A reductase
IADL –	Instrumental Activity of Daily Living
NYHA –	New York Heart Association
RANKL –	Receptor Activator of Nuclear factor kappa-B Ligand
SD –	Standard deviation

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года: [принята Распоряжением Правительства РФ от 05.02.2016 №164–п]. – Москва, 2016. – 29 с.
2. Остеопороз. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – 2019. – Режим доступа: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_op_24.12.2019.pdf
3. Старческая астения. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – 2018. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_324981/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/
4. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – 2019. – Режим доступа: https://scardio.ru/content/activities/2019/guide/КР_ХСН_2019.pdf
5. Бочарова, К.А., и др. Скрининг саркопении: результаты пилотного исследования / К.А.Бочарова, А.В. Герасименко, С.Л. Жабоева // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 9-10. – С. 1690-1693.
6. Воробьев, П.А., и др. Подагра в гериатрической практике (Методические рекомендации) / П.А. Воробьев, В.В. Цурко, М.Е. Елисеева // Клиническая геронтология. – 2016. – № 3-4. – С. 3-9.
7. Егшатын, Л.В., и др. Роль витамина D в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний / Л.В. Егшатын, Е.Н. Дудинская, О.Н. Ткачева, Д.А. Каштанова // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – Т. 17. – № 3. – с. 27-30.
8. Ильницкий, А., и др. Синдром старческой астении (frailty): клиника, диагностика, лечение, профилактика / А. Ильницкий, К. Прощаев, Л. Варавина, В. Кривецкий // Врач. – 2014. – № 6. – С. 3-5.
9. Ильницкий, А.Н., и др. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии / А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев // Геронтология. – 2013. – № 1. – Режим доступа: www.gerontology.esrae.ru/ru/1-2
10. Ильницкий, А.Н., и др. Старческая астения (frailty): оксидативные и нейроиммуноэндокринные изменения / А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев, Л.Ю. Варавина, В.В. Кривецкий // Российский семейный врач. – 2013. – Т.17. – №3. – С. 37-39.
11. Кушкова, Д.Х. Диагностическое и прогностическое значение ФНО–А у больных ишемической болезнью сердца: автореф.дис. ...канд. мед. наук / Кушкова Дина Хасбиевна. – М., 2019. – 27 с.
12. Каштанова, Д.А., и др. Участие микробиоты кишечника человека в процессах хронического системного воспаления / Д.А. Каштанова, Л.В. Егшатын, О.Н. Ткачева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17. – № 4. – С. 310-317.
13. Ткачева, О.Н., и др. Лечение артериальной гипертонии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. Согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Геронтологического общества при Российской академии наук, Российского медицинского общества по артериальной гипертонии / О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина, Ю.В. Котовская, Н.В. Шарашкина, В.С. Остапенко, Недогада С.В. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16. – № 1. – С. 8-21.
14. Ткачева, О.Н., и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике / О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина, В.С. Остапенко, Н.В. Шарашкина, Э.А. Мхитарян, Ю.С. Онучина, С.Н. Лысенков // Успехи геронтологии. – 2017. – Т. 30. – № 2. – С. 236-242.
15. Ткачева, О.Н., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения» / О.Н. Ткачева, Ю.В. Котовская, Н.К. Рунихина, Е.В. Фролова, А.В. Наумов, Н.М. Воробьева, В.С. Остапенко, Э.А. Мхитарян, Н.В. Шарашкина, Е.А. Тюхменев, А.П. Переверзев, Е.Н. Дудинская // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 1. – С.11-46.

16. Ушкалова, Е.А., и др. Эффективность и безопасность гиполипидемических препаратов в качестве средств первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого возраста / Е.А. Ушкалова, О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина, Н.А. Чухарева, А.Ю. Бевз // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12. – № 3. – С. 351-358.
17. Чазова, И.Е., и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации / И.Е.Чазова // Системные гипертензии. – 2019. – 16 (1). – С. 6–31.
18. Чазова, И.Е., и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском / И.Е.Чазова // Системные гипертензии. – 2019. – 16 (4). – С. 8–21.
19. Чукаева, И.И., и др. Возраст-ассоциированные состояния (гериатрические синдромы) в практике врача-терапевта поликлиники / И.И. Чукаева, В.Н. Ларина // Лечебное дело. – 2017. – № 1. – С. 6-15.
20. Шарашкина, Н.В., и др. Распространенность, методы диагностики и коррекции саркопении у пожилых / Н.В. Шарашкина, Н.К. Рунихина, О.Н. Ткачева, В.С. Остапенко, Е.Н. Дудинская, Н.В. Шарашкина // Клиническая геронтология. – 2016. – Т. 22. – № 3-4. – С. 46-51.
21. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и центральной Азии [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.osteoporoz.ru/images/stories/St/russian_audit_ru.pdf
22. FRAX. Инструмент оценки риска перелома [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>
23. Abbatecola, A. M. Treating Diabetes Mellitus in Older and Oldest Old Patients / A. M. Abbatecola, G. Paolisso, A. J. Sinclair // Current Pharmaceutical Design. – 2015. – Vol. 13 – № 21. – P. 1665–1671.
24. Abe, T. Age-related, site-specific muscle loss in 1507 Japanese men and women aged 20 to 95 years / T. Abe, M. Sakamaki, T. Sakamaki, et al. // Journal of Sports Science and Medicine. – 2011. – Vol.10 – № 1. – P. 145–150.
25. Abou-Raya, S. Osteoporosis and congestive heart failure (CHF) in the elderly patient: Double disease burden / S. Abou-Raya, A. Abou-Raya // Archives of Gerontology and Geriatrics. – 2009. – Vol.49 – № 2. – P. 250–254.
26. Abrahamsen, B. Excess mortality following hip fracture: A systematic epidemiological review / B. Abrahamsen, T. Van Staa, R. Ariely, M. Olson, C. Cooper // Osteoporosis International. – 2009. – Vol.20 – № 10. – P. 1633–1650.
27. Ackert-Bicknell, C.L. HDL cholesterol and bone mineral density: Is there a genetic link? / C. L. Ackert-Bicknell // Bone. – 2012. – Vol.50 – № 2. – P. 525–533.
28. Agarwal, V. Effect of Allopurinol on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis / V. Agarwal, N. Hans, F. H. Messerli // The Journal of Clinical Hypertension. – 2013. – Vol.6 – № 15. – P. 435–442.
29. Aguilar-Salinas, C.A. Prevalence of dyslipidemias in the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006 / C. A. Aguilar-Salinas, F. Gomez-Perez, Rull J., et al. // Salud Publica de Mexico. – 2010. – Vol.Suppl.1. – № 52. – P. S44–S53.
30. Aguilar-Salinas, C.A. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey / C. A. Aguilar-Salinas, G. Olaiz, V. Valles, et al. // Journal of Lipid Research. – 2001. – Vol.42 – № 8. – P. 1298–1307.
31. Ahmadi, S.–F.F. Reverse Epidemiology of Traditional Cardiovascular Risk Factors in the Geriatric Population / S.–F.F. Ahmadi, E. Streja, G. Zahmatkesh, et al. // Journal of the American Medical Directors Association. – 2015. – Vol.11 – № 16. – P. 933–939.
32. Ahn, S.H. Higher serum uric acid is associated with higher bone mass, lower bone turnover, and lower prevalence of vertebral fracture in healthy postmenopausal women / S. H. Ahn, S. Lee, B. Kim, et al. // Osteoporosis International. – 2013. – Vol.12 – № 24. – P. 2961–2970.
33. Ait-Oufella, H. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis / H. Ait-Oufella, S.

- Taleb, Z. Mallat, A. Tedgui // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2011. – Vol.31 – № 5. – P. 969–979.
34. Akash, M.S.H. Tumor Necrosis Factor–Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus / M. S. H. Akash, K. Rehman, A. Liaqat // *Journal of Cellular Biochemistry*. – 2018. – Vol.1 – № 119. – P. 105–110.
 35. Akdis, M. Interleukins, from 1 to 37, and interferon– γ : Receptors, functions, and roles in diseases / M. Akdis, S. Burgler, R. Cramer, et al. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – Vol.127 – № 3. – P. 701–721.
 36. Akerblom, J. L. Relation of plasma lipids to all–cause mortality in Caucasian, African–American and Hispanic elders / J. L. Akerblom, R. Costa, J. A. Luchsinger, et al. // *Age and Ageing*. – 2008. – Vol.2 – № 37. – P. 207–213.
 37. Allen, S.C. Systemic Inflammation in the Genesis of Frailty and Sarcopenia: An Overview of the Preventative and Therapeutic Role of Exercise and the Potential for Drug Treatments / S. C. Allen, J. S. K. Kwan // *Geriatrics (Basel)*. – 2017. – Vol.2 – № 1. – P. 6.
 38. Allison, M.A. Relation of leptin to left ventricular hypertrophy (from the multi–ethnic study of atherosclerosis) / M. A. Allison, D. A. Bluemke, R. McClelland, et al. // *American Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol.112 – № 5. – P. 726–730.
 39. Almen, G.C. van. MicroRNA–18 and microRNA–19 regulate CTGF and TSP–1 expression in age–related heart failure / G. C. Almen van, W. Verhesen, R. E. W. Leeuwen van, et al. // *Aging Cell*. – 2011. – Vol.10 – № 5. – P. 769–779.
 40. Altabas, V. Diabetes, endothelial dysfunction, and vascular repair: What should a diabetologist keep his eye on? / V. Altabas // *International Journal of Endocrinology*. – 2015. – Vol.2015. – P. 848272.
 41. Aluoch, A.O. Heart failure as a risk factor for osteoporosis and fractures / A. O. Aluoch, R. Jessee, H. Habal, et al. // *Current Osteoporosis Reports*. – 2012. – Vol.10 – № 4. – P. 258–269.
 42. Alzahrani, S.H. Association between glycosylated hemoglobin (HbA1c) and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus at a tertiary care hospital: A retrospective study / S. H. Alzahrani, M. Baig, M. M. Aashi, et al. // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. – 2019. – Vol.12. – P. 1639–1644.
 43. Amdur, R.L. Inflammation and progression of CKD: The CRIC study / R. L. Amdur, H. I. Feldman, J. Gupta, et al. // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2016. – Vol.9 – № 11. – P. 1546–1556.
 44. Amin, S. Estradiol, Testosterone, and the Risk for Hip Fractures in Elderly Men from the Framingham Study / S. Amin, Y. Zhang, D. T. Felson, et al. // *American Journal of Medicine*. – 2006. – Vol.119 – № 5. – P. 426–433.
 45. Ananaba, I. Low serum cholesterol as prognostic indicator in heart failure / I. Ananaba, H. Taegtmeier // *Journal of Cardiac Failure*. – 2012. – Vol.18 – № 7. – P. 596.
 46. Anaszewicz, M. Leptin, adiponectin, tumor necrosis factor α , and irisin concentrations as factors linking obesity with the risk of atrial fibrillation among inpatients with cardiovascular diseases / M. Anaszewicz, A. Wawrzenczyk, B. Czerniak, et al. // *Kardiologia polska*. – 2019. – Vol.11 – № 77. – P. 1055–1061.
 47. Anderson, D.R. IL–6 and its receptors in coronary artery disease and acute myocardial infarction / D. R. Anderson, J. T. Poterucha, T. R. Mikuls, et al. // *Cytokine*. – 2013. – Vol.62 – № 3. – P. 395–400.
 48. Annweiler C. Fall prevention and vitamin D in the elderly: An overview of the key role of the non–bone effects / C. Annweiler, M. Montero-Odasso, A. Schott, et al. // *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. – 2010. – Vol.7 – № 1. – P.50.
 49. Ansari, M.G.A. Influence of bone mineral density in circulating adipokines among postmenopausal Arab women / M. G. A. Ansari, S. D. Hussain, K. A. Wani, et al. // *Saudi Journal of Biological Sciences*. – 2020. – Vol.27 – № 1. – P.374–379.
 50. Antonicelli, R. The interleukin–6–174 G>C promoter polymorphism is associated with a higher risk of death after an acute coronary syndrome in male elderly patients / R. Antonicelli, F.

- Olivieri, M. Bonafè, et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2005. – Vol.103 – № 3. – P.266-271.
51. Antunes, A.C. Sarcopenia and hospitalisation costs in older adults: a cross-sectional study / A. C. Antunes, D. A. Araújo, M. T. Veríssimo, T. F. Amaral // *Nutrition and Dietetics*. – 2017. – Vol.74 – № 1. – P.46-50.
 52. Arai, Y. Adipose endocrine function, insulin-like growth factor-1 axis, and exceptional survival beyond 100 years of age / Y. Arai, M. Takayama, Y. Gondo, et al. // *Journals of Gerontology – Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2008. – Vol.63 – № 11. – P.1209-1218.
 53. Arai, Y. Adipokines and Aging / Y. Arai, M. Takayama, Y. Abe, N. Hirose // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2011. – Vol.18 – № 7. – P. 545–550.
 54. Arai, Y. Adipokines and aging: Findings from centenarians and the very old / Y. Arai, K. Kamide, N. Hirose // *Frontiers in Endocrinology*. – 2019. – Vol.10. – P. 142.
 55. Araújo, J.P. Cholesterol – A marker of nutritional status in mild to moderate heart failure / J. P. Araújo, F. Friões, A. Azevedo, et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2008. – Vol.129 – № 1. – P. 65-68.
 56. Ardestani, S. New insights into tumor necrosis factor- α in cancer: distinct isoforms exert opposing effects on tumor associated myeloid cells and tumorigenesis. / S. Ardestani // – 2013.
 57. Armand, A.S. Apoptosis-inducing factor regulates skeletal muscle progenitor cell number and muscle phenotype / A. S. Armand, I. Laziz, D. Djegloul, et al. // *PLoS ONE*. – 2011. – Vol.6 – № 11. – P. e27283.
 58. Arnott, J.A. The role of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in skeletogenesis / J. A. Arnott, A. G. Lambi, C. Mundy, et al. // *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*. – 2011. – Vol. 21 – № 1. – P. 43–69.
 59. Arslan, A.K. Bone mineral density and hip fracture analysis in geriatric aged patients with heart failure / A. K. Arslan // *Konuralp Tıp Dergisi*. – 2019. – Vol.11 – № 2. – P. 242–246.
 60. Athyros, V.G. Diabetes and lipid metabolism / V. G. Athyros, M. Doumas, K. P. Imprialos, et al. // *Hormones*. – 2018. – Vol.17 – № 1. – P. 61–67.
 61. Atreya, R. Involvement of IL-6 in the pathogenesis of inflammatory bowel disease and colon cancer / R. Atreya, M. F. Neurath // *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. – 2005. – Vol.28 – № 3. – P. 187–196.
 62. Awad, A.E. Tumor necrosis factor induces matrix metalloproteinases in cardiomyocytes and cardiofibroblasts differentially via superoxide production in a PI3K γ -dependent manner / A. E. Awad, V. Kandalam, S. Chakrabarti, et al. // *American Journal of Physiology – Cell Physiology*. – 2010. – Vol.298 – № 3. – P. C679–692.
 63. Baden, M. Paradoxes in the old age – reverse epidemiology / M. Baden, R. Vreeswijk, M. Keijzers, et al. // *European Geriatric Medicine* – 2012. – Vol.3S – P. 10–11.
 64. Bae, E. Circulating TNF receptors predict cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease / E. Bae, R. H. Cha, Y. S. C. Kim, et al. // *Medicine (United States)*. – 2017. – Vol.96 – № 19. – P. e6666.
 65. Bahat, G. Sarcopenia and the cardiometabolic syndrome: A narrative review / G. Bahat, B. Ilhan // *European Geriatric Medicine*. – 2016. – Vol.7 – № 3. – P. 220-223.
 66. Baker, J.F. The Adiponectin Paradox in the Elderly: Associations with Body Composition, Physical Functioning, and Mortality / J. F. Baker, A. B. Newman, A. Kanaya, et al. // *Journals of Gerontology – Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2019. – Vol.74 – № 2. – P. 247-253.
 67. Balaskó, M. Leptin and aging: Review and questions with particular emphasis on its role in the central regulation of energy balance / M. Balaskó, S. Soós, M. Székely, E. Pétervári // *Journal of Chemical Neuroanatomy*. – 2014. – Vol.61. – P. 248–255.
 68. Bandaru, P. Association between plasma leptin levels and diabetes mellitus / P. Bandaru, A. Shankar // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. – 2011. – Vol.9 – № 1. – P. 19–23.
 69. Bani-Issa, W. Urinary incontinence among adult women with diabetes in Jordan: epidemiology, correlates and perceived impact on emotional and social well-being / W. Bani-Issa, F.

- Almomani, K. Eldeirawi // *Journal of Clinical Nursing*. – 2014. – Vol.17–18 – № 23. – P. 2451–2460.
70. Banks, W.A. Triglycerides Induce Leptin Resistance at the Blood–Brain Barrier / W. A. Banks, A. B. Coon, S. M. Robinson, et al. // *Diabetes*. – 2004. – Vol.53 – № 5. – P. 1253–1260.
 71. Baranowska, B. Neuroendocrine control of metabolic homeostasis in polish centenarians / B. Baranowska, W. Bik, A. Baranowska-Bik, et al. // *Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2006. – Vol.57 – № Suppl.6. – P. 55–61.
 72. Barbieri, M. Chronic inflammation and the effect of IGF–I on muscle strength and power in older persons / M. Barbieri, L. Ferrucci, E. Ragno, et al. // *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*. – 2003. – Vol.284 – № 3. – P. E481–487.
 73. Barouch, L.A. Cardiac myocyte apoptosis is associated with increased DNA damage and decreased survival in murine models of obesity / L. A. Barouch, D. Gao, L. Chen, et al. // *Circulation Research*. – 2006. – Vol.98 – № 1. – P. 119–124.
 74. Baruah, M. Management of hyperglycemia in geriatric patients with diabetes mellitus: South Asian consensus guidelines / M. Baruah, S. Kalra, A. Unnikrishnan, et al. // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol.15 – № 2. – P. 75.
 75. Bastard, J.P. Adipose tissue IL–6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro / J. P. Bastard, M. Maachi, J. T. Van Nhieu, et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2002. – Vol.87 – № 5. – P. 2084–2089.
 76. Basu, R. Effects of age and sex on postprandial glucose metabolism differences in glucose turnover, insulin secretion, insulin action, and hepatic insulin extraction / R. Basu, C. D. Man, M. Campioni, et al. // *Diabetes*. – 2006. – Vol.55 – № 7. – P. 2001–2014.
 77. Bathum, L. Association of lipoprotein levels with mortality in subjects aged 50 + without previous diabetes or cardiovascular disease: A population–based register study / L. Bathum, R. Depont Christensen, L. Engers Pedersen, et al. // *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. – 2013. – Vol.31 – № 3. – P. 172–180.
 78. Battelli, M.G. Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: New emerging roles for a multi–tasking enzyme / M. G. Battelli, A. Bolognesi, L. Polito // *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*. – 2014. – Vol.1842 – № 9. – P. 1502–1517.
 79. Bautista, L.E. Independent association between inflammatory markers (C–reactive protein, interleukin–6, and TNF– α) and essential hypertension / L. E. Bautista, L. M. Vera, I. A. Arenas, G. Gamarra // *Journal of Human Hypertension*. – 2005. – Vol.19 – № 2. – P. 149–154.
 80. Bautmans, I. Grip work estimation during sustained maximal contraction: Validity and relationship with dependency and inflammation in elderly persons / I. Bautmans, O. Onyema, K. Van Puyvelde, S. Pleck, T. Mets // *Journal of Nutrition, Health and Aging*. – 2011. – Vol.15 – № 8. – P. 731–736.
 81. Baxmann, A.C. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C / A. C. Baxmann, M. S. Ahmed, N. C. Marques, et al. // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2008. – Vol.3 – № 2. – P. 348–354.
 82. Baylis, D. Understanding how we age: insights into inflammaging / D. Baylis, D. B. Bartlett, H. P. Patel, H. C. Roberts // *Longevity & Healthspan*. – 2013. – Vol.2 – № 1. – P. 1–8.
 83. Bazzocchi, A. Health and ageing: A cross–sectional study of body composition / A. Bazzocchi, D. Diano, F. Ponti, et al. // *Clinical Nutrition*. – 2013. – Vol.32 – № 4. – P. 569–578.
 84. Beasley, L.E. Body Composition Measures from CT and Inflammation / L. E. Beasley, A. Koster, A. B. Newman, et al. // *Obesity (Silver Spring, Md.)*. – 2009. – Vol.17 – № 5. – P. 1062–1069.
 85. Beaudart, C. Prevalence of Sarcopenia: The Impact of Different Diagnostic Cut–Off Limits / J. Y. Reginster, J. Slomian, et al. // *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*. – 2014. – Vol.14 – № 4. – P. 425–431.
 86. Beaudart, C. Sarcopenia in daily practice: assessment and management / C. Beaudart, E. McCloskey, O. Bruyère, et al. // *BMC geriatrics*. – 2016. – Vol.16 – № 1. – P. 170.
 87. Beckett N., Nunes M., Bulpitt C. Is it advantageous to lower cholesterol in the elderly

- hypertensive? // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2000. – Vol.14 – № 4. – P. 397–405.
88. Bedir, A. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans / A. Bedir, M. Topbas, F. Tanyeri, M. Alvur, N. Arik // *Japanese Heart Journal*. – 2003. – Vol.44 – № 4. – P. 527–536.
 89. Benoit, S.R. Predictors of glycemic control among patients with Type 2 diabetes: A longitudinal study / S. R. Benoit, R. Fleming, A. Philis-Tsimikas, M. Ji // *BMC Public Health*. – 2005. – Vol.5. – P. 36.
 90. Berg, G. Cytokine changes in postmenopausal women treated with estrogens: A placebo-controlled study / G. Berg, C. Ekerfelt, M. Hammar, et al. // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2002. – Vol.48 – № 2. – P. 63–69.
 91. Berglund, E.D. Direct leptin action on POMC neurons regulates glucose homeostasis and hepatic insulin sensitivity in mice / E. D. Berglund, C. R. Vianna, J. Donato, et al. // *Journal of Clinical Investigation*. – 2012. – Vol.122 – № 3. – P. 1000–1009.
 92. Berry, C.E. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications / C. E. Berry, J. M. Hare // *The Journal of Physiology*. – 2004. – Vol.555 – № 3. – P. 589–606.
 93. Berthonneche, C. New insights into the pathological role of TNF- α in early cardiac dysfunction and subsequent heart failure after infarction in rats / C. Berthonneche, T. Sulpice, F. Boucher, et al. // *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. – 2004. – Vol.287 – № 1. – P. H340–350.
 94. Bertram, M.Y. Quantifying the duration of pre-diabetes / M. Y. Bertram, T. Vos // *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. – 2010. – Vol.34 – № 3. – P. 311–314.
 95. Bethin, K.E. Interleukin-6 is an essential, corticotropin-releasing hormone-independent stimulator of the adrenal axis during immune system activation / K. E. Bethin, S. K. Vogt, L. J. Muglia // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2000. – Vol.97 – № 16. – P. 9317–9322.
 96. Biagi, E. Through ageing, and beyond: Gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians / E. Biagi, L. Nylund, M. Candela, et al. // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol.5 – № 5. – P. e10667.
 97. Bickel, C. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease / C. Bickel, H. Rupprecht, S. Blankenberg, et al. // *American Journal of Cardiology*. – 2002. – Vol.89 – № 1. – P. 12–17.
 98. Bielecka-Dabrowa, A. The profile of selected single nucleotide polymorphisms in patients with hypertension and heart failure with preserved and mid-range ejection fraction / A. Bielecka-Dabrowa, A. Sakowicz, T. Pietrucha, et al. // *Scientific Reports*. 2017. – Vol.7 – № 1. – P. 8974.
 99. Bigalke, B. High plasma levels of adipocytokines are associated with platelet activation in patients with coronary artery disease / B. Bigalke, K. Stellos, T. Geisler, et al. // *Platelets*. – 2010. – Vol.21 – № 1. – P. 11–19.
 100. Biggelaar, A.H.J.J. Van Den. Inflammation underlying cardiovascular mortality is a late consequence of evolutionary programming / A.H.J.J. Biggelaar van den, A. J. M. M. De Craen, J. Gussekloo, et al. // *The FASEB Journal*. – 2004. – Vol.18 – № 9. – P. 1022–1024.
 101. Biscaglia, S. Uric acid and coronary artery disease: An elusive link deserving further attention / S. Biscaglia, C. Ceconi, M. Malagù, R. Pavasini, R. Ferrari // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol.213. – P. 28–32.
 102. Bischoff-Ferrari, H.A. Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older / H. A. Bischoff-Ferrari, J. E. Orav, J. A. Kanis, et al. // *Osteoporosis International*. – 2015. – Vol.26 – № 12. – P. 2793–2802.
 103. Blüher S. Leptin in humans: Lessons from translational research / S. Blüher, C. S. Mantzoros // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2009. – Vol.89 – № 3. – P. 991S.

104. Bona, D. Di. Effect of interleukin-6 polymorphisms on human longevity: A systematic review and meta-analysis / D. Di Bona, S. Vasto, C. Capurso, et al. // *Ageing Research Reviews*. – 2009. – Vol.8 – № 1. – P. 36–42.
105. Bone, A.E. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease: Lessons from gerontology / A. E. Bone, N. Heggul, S. Kon, M. Maddocks // *Chronic Respiratory Disease*. – 2017. – Vol.14 – № 1. – P. 85–99.
106. Bos, M.J. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: The Rotterdam Study / M. J. Bos, P. J. Koudstaal, A. Hofman, J. C. M. Witteman, M. M. B. Breteler // *Stroke*. – 2006. – Vol.37 – № 6. – P. 1503–1507.
107. Böttner, A. Serum leptin levels in heart failure patients may be altered differently according to clinical stage / A. Böttner, G. Eisenhofer, P. Friberg, B. Rundqvist, S. R. Bornstein // *European Heart Journal*. – 2000. – Vol.21 – № 4. – P. 334–335.
108. Boueiz, A. Xanthine oxidoreductase in respiratory and cardiovascular disorders / A. Boueiz, M. Damarla, P. M. Hassoun // *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2008. – Vol. 294 – № 5. – P. L830–840.
109. Bousson, V. Distribution of intracortical porosity in human midfemoral cortex by age and gender / V. Bousson, A. Meunier, C. Bergot, et al. // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2001. – Vol.16 – № 7. – P. 1308–1317.
110. Bozkurt, B. Biomarkers of inflammation in heart failure / B. Bozkurt, D. L. Mann, A. Deswal // *Heart Failure Reviews*. – 2010. – Vol.15 – № 4. – P.331–341.
111. Bradburn, S. Association of peripheral interleukin-6 with global cognitive decline in non-demented adults: A meta-analysis of prospective studies / S. Bradburn, J. Sarginson, C. A. Murgatroyd // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2018. – Vol.9. – P.438.
112. Bradham, W.S. Tumor necrosis factor- α and myocardial remodeling in progression of heart failure: A current perspective / W. S. Bradham, B. Bozkurt, H. Gunasinghe, D. Mann, F. G. Spinale // *Cardiovascular Research*. – 2002. – Vol.53 – № 4. – P. 822–830.
113. Bradley, J. TNF-mediated inflammatory disease / J. Bradley // *Journal of Pathology*. – 2008. – Vol.214 – № 2. – P. 149–160.
114. Braga, F. Hyperuricemia as risk factor for coronary heart disease incidence and mortality in the general population: A systematic review and meta-analysis / F. Braga, S. Pasqualetti, S. Ferraro, M. Panteghini // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2016. – Vol.54 – № 1. – P. 7–15.
115. Branchetti, E. Oxidative stress modulates vascular smooth muscle cell phenotype via CTGF in thoracic aortic aneurysm / E. Branchetti, P. Poggio, R. Sainger, et al. // *Cardiovascular Research*. – 2013. – Vol.100 – № 2. – P. 316–324.
116. Brennan, A.M. Drug Insight: The role of leptin in human physiology and pathophysiology – Emerging clinical applications / A. M. Brennan, C. S. Mantzoros // *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism*. – 2006. – Vol.2 – № 6. – P. 318–327.
117. Brescianini, S. Low total cholesterol and increased risk of dying: Are low levels clinical warning signs in the elderly? Results from the italian longitudinal study on aging / S. Brescianini, S. Maggi, G. Farchi, et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2003. – Vol.51 – № 7. – P. 991–996.
118. Brinkley, T.E. Chronic inflammation is associated with low physical function in older adults across multiple comorbidities / T. E. Brinkley, X. Leng, M. E. Miller, et al. // *Journals of Gerontology – Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2009. – Vol.64 – № 4. – P. 455–461.
119. Brinkley, T.E. Total and abdominal adiposity are associated with inflammation in older adults using a factor analysis approach / T. E. Brinkley, F. C. Hsu, K. M. Beavers, et al. // *Journals of Gerontology – Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2012. – Vol.67 – № 10. – P. 1099–1106.

120. Bruunsgaard, H. Ageing, tumour necrosis factor- α (TNF- α) and atherosclerosis / H. Bruunsgaard, P. Skinhøj, A. N. Pedersen, M. Schroll, B. K. Pedersen // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2000. – Vol.121 – № 2. – P. 255–260.
121. Bruunsgaard, H. TNF- α , leptin, and lymphocyte function in human aging / H. Bruunsgaard, A. N. Pedersen, M. Schroll, P. Skinhoj, B. K. Pedersen // *Life Sciences*. – 2000. – Vol.67 – № 22. – P. 2721–2731.
122. Bruunsgaard, H. Effects of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in elderly populations / H. Bruunsgaard // *European cytokine network*. – 2002. – Vol.13 – № 4. – P. 389–391.
123. Bruunsgaard, H. Predicting death from tumour necrosis factor- α and interleukin-6 in 80-year-old people / H. Bruunsgaard, S. Ladelund, A. N. Pedersen, et al. // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2003. – Vol.132 – № 1. – P. 24–31.
124. Bruunsgaard, H. Elevated levels of tumor necrosis factor alpha and mortality in centenarians / H. Bruunsgaard, K. Andersen-Ranberg, J. V. B. Hjelmberg, K. Pedersen, B. Jeune // *American Journal of Medicine*. – 2003. – Vol.115 – № 4. – P. 278–283.
125. Bruunsgaard, H. The tumor necrosis factor alpha – 308G > a polymorphism is associated with dementia in the oldest old / H. Bruunsgaard, T. L. Benfield, K. Andersen-Ranberg, et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2004. – Vol.52 – № 8. – P. 1361–1366.
126. Brüünsgaard, H. Age-related inflammatory cytokines and disease / H. Brüünsgaard, B. K. Pedersen // *Immunology and Allergy Clinics of North America*. – 2003. – Vol.23 – № 1. – P. 15–39.
127. Buckinx, F. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard / F. Buckinx, F. Landi, M. Cesari, et al. // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. – 2018. – Vol.9 – № 2. – P. 269–278.
128. Bunevicius, A. Role of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide, High-Sensitivity C-Reactive Protein, and Inteleukin-6 in Predicting a Poor Outcome after a Stroke / A. Bunevicius, H. Kazlauskas, N. Raskauskiene, et al. // *NeuroImmunoModulation*. – 2015. – Vol.22 – № 6. – P. 365–372.
129. Burks, T.N. Losartan restores skeletal muscle remodeling and protects against disuse atrophy in sarcopenia / T. N. Burks, E. Andres-Mateos, R. Marx, et al. // *Science Translational Medicine*. – 2011. – Vol.3 – № 82. – P. 82ra37.
130. Buzas, R. Effect of aging on serum uric acid and arterial hypertension. Prevalence-data from SEPHAR III SURVEY / R. Buzas, O. F. Gheorghe-Fronea, V. Ivan, et al. // *Journal of Hypertension*. – 2019. – Vol.37. – P. e227–e228.
131. Cabrera, M.A.S. Lipids and all-cause mortality among older adults: A 12-year follow-up study / M. A. S. Cabrera, S. M. De Andrade, R. M. I. Dip // *The Scientific World Journal*. – 2012. – Vol.2012. – P. 930139.
132. Calvo, R.Y. Relation of serum uric acid to severity and progression of coronary artery calcium in postmenopausal white and Filipino women (from the Rancho Bernardo study) / R. Y. Calvo, M. Araneta, D. Kritz-Silverstein, G. Laughlin, E. Barrett-Connor // *American Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol.113 – № 7. – P. 1153–1158.
133. Cappola, A.R. Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women / A. R. Cappola, Q. L. Xue, L. Ferrucci, et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2003. – Vol.88 – № 5. – P. 2019–2025.
134. Carbone, L. Hip fractures and heart failure: Findings from the Cardiovascular Health Study / L. Carbone, P. Bková, H. A. Fink, et al. // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol.31 – № 1. – P. 77–84.
135. Carey, A.L. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α are not increased in patients with Type 2 diabetes: Evidence that plasma interleukin-6 is related to fat mass and not insulin responsiveness / A. L. Carey, C. R. Bruce, M. Sacchetti, et al. // *Diabetologia*. – 2004. – Vol.47 – № 6. – P. 1029–1037.

136. Carlsson, A.C. Soluble TNF Receptors and Kidney Dysfunction in the Elderly / A. C. Carlsson, T. E. Larsson, J. Helmersson-Karlqvist, et al. // *J Am Soc Nephrol.* – 2014. – Vol.25. – P. 1313–1320.
137. Carroll, M.D. Trends in lipids and lipoproteins in US adults, 1988–2010 / M. D. Carroll, B. K. Kit, D. A. Lacher, S. T. Shero, M. E. Mussolino // *JAMA – Journal of the American Medical Association.* – 2012. – Vol.308 – № 15. – P. 1545–1554.
138. Carter, S. Role of leptin resistance in the development of obesity in older patients / S. Carter, A. Caron, D. Richard, F. Picard // *Clinical Interventions in Aging.* – 2013. – Vol.8. – P. 829–844.
139. Casabiell, X. Leptin, reproduction and sex steroids / X. Casabiell, V. Piñeiro, F. Vega, et al. // *Pituitary.* – 2001. – Vol.4 – № 1-2. – P. 93–99.
140. Casiglia, E. Total cholesterol and mortality in the elderly / E. Casiglia, A. Mazza, V. Tikhonoff, et al. // *Journal of Internal Medicine.* – 2003. – Vol.254 – № 4. – P. 353–362.
141. Caspersen, C.J. Aging, diabetes, and the public health system in the United States / C. J. Caspersen, G. D. Thomas, L. A. Boseman, G. L. A. Beckles, A. L. Albright // *American Journal of Public Health.* – 2012. – Vol.102 – № 8. – P. 1482–1497.
142. Cava, A.La. Leptin in inflammation and autoimmunity / A. La Cava // *Cytokine.* – 2017. – Vol.98. – P. 51–58.
143. Cawthon, P.M. Loss of hip BMD in older men: The osteoporotic fractures in men (MrOS) study / P. M. Cawthon, S. K. Ewing, C. E. McCulloch, et al. // *Journal of Bone and Mineral Research.* – 2009. – Vol.24 – № 10. – P. 1728–1735.
144. Cederholm, T. Polymorphisms in cytokine genes influence long-term survival differently in elderly male and female patients / T. Cederholm, M. Persson, P. Andersson, et al. // *Journal of Internal Medicine.* – 2007. – Vol.262 – № 2. – P. 215–223.
145. Center, J.R. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women / J. R. Center, D. Bliuc, T. V. Nguyen, J. A. Eisman // *Journal of the American Medical Association.* – 2007. – Vol.297 – № 4. – P. 387–394.
146. Cesari, M. Inflammatory Markers and Physical Performance in Older Persons: The InCHIANTI Study / M. Cesari, B. W. J. H. Penninx, M. Pahor, et al. // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* – 2004. – Vol.59 – № 3. – P. 242–248.
147. Cesari, M. Bone density and hemoglobin levels in older persons: Results from the InCHIANTI study / M. Cesari, M. Pahor, F. Lauretani, et al. // *Osteoporosis International.* – 2005. – Vol.16 – № 6. – P. 691–699.
148. Chai, S.B. Leptin and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis / S. B. Chai, F. Sun, X. L. Nie, J. Wang // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol.233 – № 1. – P. 3–10.
149. Chan, J.C.N. Premature mortality and comorbidities in young-onset diabetes: A 7-year prospective analysis / J. C. N. Chan, E. S. H. Lau, A. O. Y. Luk, et al. // *American Journal of Medicine.* – 2014. – Vol.127 – № 7. – P. 616–624.
150. Chan, J.L. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men / J. L. Chan, K. Heist, A. M. DePaoli, J. D. Veldhuis, C. S. Mantzoros // *Journal of Clinical Investigation.* – 2003. – Vol.111 – № 9. – P. 1409–1421.
151. Chan, J.L. Differential regulation of metabolic, neuroendocrine, and immune function by leptin in humans / J. L. Chan, G. Matarese, G. K. Shetty, et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2006. – Vol.103. – № 22. – P. 8481–8486.
152. Chan, J.L. Leptin does not mediate short-term fasting-induced changes in growth hormone pulsatility but increases IGF-I in leptin deficiency states / J. L. Chan, C. J. Williams, P. Raciti, et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2008. – Vol.93 – № 7. – P. 2819–2827.
153. Chang, A.M. Aging and insulin secretion / A. M. Chang, J. B. Halter // *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism.* – 2003. – Vol.284 – № 1. – P. E7–12.
154. Chang, K.V. Association Between Sarcopenia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. V. Chang, T. H. Hsu, W. T. Wu, K. C. Huang, D. S. Han // *Journal of the American Medical Directors Association.* – 2016. – Vol.17 – № 12. – P. 1164.e7–1164.e15.

- 155.Chang, K.V. Segmental body composition transitions in stroke patients: Trunks are different from extremities and strokes are as important as hemiparesis / K. V. Chang, W. T. Wu, K. C. Huang, D. S. Han // *Clinical Nutrition*. – 2020. – Vol.39 – № 6. – P. 1968-1973.
- 156.Chang, S.H. A systematic review of body fat distribution and mortality in older people / S. H. Chang, T. S. Beason, J. M. Hunleth, G. A. Colditz // *Maturitas*. – 2012. – Vol.72 – № 3. – P. 175-191.
- 157.Chao, H.H. Uric acid stimulates endothelin-1 gene expression associated with NADPH oxidase in human aortic smooth muscle cells / H. H. Chao, J. C. Liu, J. W. Lin, et al. // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2008. – Vol.29 – № 11. – P. 1301-1312.
- 158.Chao, T.F. The association between hyperuricemia, left atrial size and new-onset atrial fibrillation / T. F. Chao, C. L. Hung, S. J. Chen, et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol.168 – № 4. – P. 4027-4032.
- 159.Chapman, I.M. Obesity paradox during aging / I. M. Chapman // *Interdisciplinary Topics in Gerontology*. – 2010. – Vol.37. – P. 20-36.
- 160.Charach, G. Baseline Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Outcome in Patients With Heart Failure / G. Charach, J. George, A. Roth, et al. // *American Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol.105 – № 1. – P. 100-104.
- 161.Charach, G. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol: A negative predictor of survival in elderly patients with advanced heart failure / G. Charach, A. Rabinovich, A. Ori, et al. // *Cardiology (Switzerland)*. – 2013. – Vol.127 – № 1. – P. 45-50.
- 162.Charach, G. A longitudinal 20 years of follow up showed a decrease in the survival of heart failure patients who maintained low LDL cholesterol levels / G. Charach, O. Argov, H. Nochomovitz, et al. // *Qjm*. – 2018. – Vol.111 – № 5. – P. 319-325.
- 163.Chen, H. Age-related changes in trabecular and cortical bone microstructure / H. Chen, X. Zhou, H. Fujita, M. Onozuka, K. Y. Kubo // *International Journal of Endocrinology*. – 2013. – Vol.2013. – P. 213234.
- 164.Chen, J.-H. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: A Chinese cohort study / J.-H. Chen, S.-Y. Chuang, H.-J. Chen, W.-T. Yeh, W.-H. Pan // *Arthritis & Rheumatism*. – 2009. – Vol.61 – № 2. – P. 225-232.
- 165.Chen, J.H. The power of serum uric acid in predicting metabolic syndrome diminishes with age in an elderly Chinese population / J. H. Chen, C. H. Hsieh, J. S. Liu, et al. // *Journal of Nutrition, Health and Aging*. – 2016. – Vol.20 – № 9. – P. 912-917.
- 166.Chen, J.Q. TGFβ1 and HGF regulate CTGF expression in human atrial fibroblasts and are involved in atrial remodelling in patients with rheumatic heart disease / J. Q. Chen, Y. S. Guo, Q. Chen, et al. // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2019. – Vol.23 – № 4. – P. 3032-3039.
- 167.Chen, Y. Relationship between lipids levels and right ventricular volume overload in congestive heart failure / Y. Chen, X. M. He, H. Meng, et al. // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2014. – Vol.11 – № 3. – P. 192-199.
- 168.Chen, Y. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: A cross-sectional community-based study in China / Y. Chen, Y. Xia, X. Han, et al. // *BMJ Open*. – 2017. – Vol.7 – № 12. – P. 1-7.
- 169.Chen, Y. Association of body mass index and age with incident diabetes in Chinese adults: A population-based cohort study / Y. Chen, X. P. Zhang, J. Yuan, et al. // *BMJ Open*. – 2018. – Vol.8 – № 9. – P. e021768.
- 170.Cheng, F.W. Weight Change and All-Cause Mortality in Older Adults: A Meta-Analysis / F. W. Cheng, X. Gao, G. L. Jensen // *Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics*. – 2015. – Vol.34 – № 4. – P. 343-368.
- 171.Cheng, T.-H. Uric acid activates extracellular signal-regulated kinases and thereafter endothelin-1 expression in rat cardiac fibroblasts / T.-H. Cheng, J.-W. Lin, H.-H. Chao, et al. // *International journal of cardiology*. – 2010. – Vol.139 – №1. – P. 42-49.
- 172.Chentli, F. Diabetes mellitus in elderly / F. Chentli, S. Azzoug, S. Mahgoun // *Indian Journal of*

- Endocrinology and Metabolism. – 2015. – Vol.19 – № 6. – P. 744–752.
173. Chevalley, T. Incidence of hip fracture over a 10-year period (1991–2000): Reversal of a secular trend / T. Chevalley, E. Guilley, F. R. Herrmann, et al. // *Bone*. – 2007. – Vol.40 – № 5. – P. 1284–1289.
174. Chi, H. Circulating Connective Tissue Growth Factor Is Associated with Diastolic Dysfunction in Patients with Diastolic Heart Failure / H. Chi, H. Feng, X. Shang, et al. // *Cardiology (Switzerland)*. – 2019. – Vol.143 – № 3-4. – P. 77–84.
175. Chia, C.W. Age-related changes in glucose metabolism, hyperglycemia, and cardiovascular risk / C. W. Chia, J. M. Egan, L. Ferrucci // *Circulation Research*. – 2018. – Vol.123 – № 7. – P. 886–904.
176. Chia, S. Intra-arterial tumor necrosis factor- α impairs endothelium-dependent vasodilatation and stimulates local tissue plasminogen activator release in humans / S. Chia, M. Qadan, R. Newton, et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2003. – Vol.23 – № 4. P. 695–701.
177. Chou, P. Gender differences in the relationships of serum uric acid with fasting serum insulin and plasma glucose in patients without diabetes / P. Chou, K. C. Lin, H. Y. Lin, S. T. Tsai // *Journal of Rheumatology*. – 2001. – Vol.28 – № 3. – P. 571–576.
178. Christ, M. Prognostic significance of serum cholesterol levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / M. Christ, T. Klima, W. Grimm, H. Mueller, B. Maisch // *European heart journal*. – 2006. – Vol.27 – № 6. – P. 691–699.
179. Christensen, H.M. Prevalence of cachexia in chronic heart failure and characteristics of body composition and metabolic status / H. M. Christensen, C. Kistorp, M. Schou, et al. // *Endocrine*. – 2013. – Vol.43 – № 3. – P. 626–634.
180. Chuang, S.Y. Hyperuricemia and increased risk of ischemic heart disease in a large Chinese cohort / S. Y. Chuang, J. H. Chen, W. T. Yeh, C. C. Wu, W. H. Pan // *International Journal of Cardiology*. – 2012. – Vol.154 – № 3. – P. 316–321.
181. Chuang, S.Y. Hyperuricemia and incident atrial fibrillation in a normotensive elderly population in Taiwan / S. Y. Chuang, C. C. Wu, P. F. Hsu, et al. // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2014. – Vol.24 – № 9. – P. 1020–1026.
182. Chung, H.Y. Redefining chronic inflammation in aging and age-related diseases: Proposal of the senoinflammation concept / H. Y. Chung, D. H. Kim, E. K. Lee, et al. // *Aging and Disease*. – 2018. – Vol.10 – № 2. – P. 367–382.
183. Cibičková, L. Correlation of Uric Acid Levels and Parameters of Metabolic Syndrome / L. Cibičková, K. Langová, H. Vaverková, V. Kubíčková, D. Karásek // *Physiol. Res*. – 2017. – Vol.66. – P. 481–487.
184. Cicerchi, C. Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids / C. Cicerchi, N. Li, J. Kratzer, et al. // *The FASEB Journal*. – 2014. – Vol.28 – № 8. – P. 3339–3350.
185. Cicero, A.F.G. Serum uric acid predicts incident metabolic syndrome in the elderly in an analysis of the Brisighella Heart Study / A. F. G. Cicero, F. Fogacci, M. Giovannini, et al. // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol.8 – № 1. – P. 2018–2019.
186. Cicha, I. Connective tissue growth factor is overexpressed in complicated atherosclerotic plaques and induces mononuclear cell chemotaxis in vitro / I. Cicha, A. Yilmaz, M. Klein, et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2005. – Vol.25 – № 5. – P. 1008–1013.
187. Cicoira, M. Elevated serum uric acid levels are associated with diastolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy / M. Cicoira, L. Zanolla, A. Rossi, et al. // *American Heart Journal*. – 2002. – Vol.143 – № 6. – P. 1107–1111.
188. Cingolani, H.E. The Effect of Xanthine Oxidase Inhibition Upon Ejection Fraction in Heart Failure Patients: La Plata Study / H. E. Cingolani, J. A. Plastino, E. M. Escudero, et al. // *Journal of Cardiac Failure*. – 2006. – Vol.12 – № 7. – P. 491–498.
189. Cirmanová, V. The effect of leptin on bone – An evolving concept of action / V. Cirmanová, M. Bayer, L. Stárka, K. Zajíčková // *Physiological Research*. – 2008. – Vol.57 – № Suppl.1. – P.

- S143-151.
190. Clarke, B.L. Androgens and bone / B. L. Clarke, S. Khosla // *Steroids*. – 2009. – Vol.74 – № 3. – P. 296–305.
 191. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetes–2018. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol.41 – № Suppl.1. – P. S13–S27.
 192. Coin, A. Pathophysiology of Body Composition Changes in Elderly People / A. Coin, G. Sergi, E. M. Inelmen, G. Enzi // – Springer, Milano. – 2006.
 193. Coin, A. Limb fat-free mass and fat mass reference values by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in a 20–80 year-old Italian population / A. Coin, S. Giannini, N. Minicuci, et al. // *Clinical Nutrition*. – 2012. – Vol.31 – № 4. – P. 506-511.
 194. Colagiuri S. International Diabetes Federation Managing older people with type 2 diabetes / S. Colagiuri. – Brussels, Belgium. – 2013. – 96p.
 195. Collins-Hooper, H. Age-related changes in speed and mechanism of adult skeletal muscle stem cell migration / H. Collins-Hooper, T. E. Woolley, L. Dyson, et al. // *Stem Cells*. – 2012. – Vol.30 – № 6. – P. 1182-1195.
 196. Conen, D. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country / D. Conen, V. Wietlisbach, P. Bovet, et al. // *BMC Public Health*. – 2004. – Vol.4 – P. 9.
 197. Conraads, V.M. Association of lipoproteins with cytokines and cytokine receptors in heart failure patients Differences between ischaemic versus idiopathic cardiomyopathy / V. M. Conraads, J. M. Bosmans, A. J. Schuerwegh, et al. // *European Heart Journal*. – 2003. – Vol.24 – № 24. – P. 2221–2226.
 198. Cooper, C. Tools in the assessment of sarcopenia / C. Cooper, R. Fielding, M. Visser, et al. // *Calcified Tissue International*. – 2013. Vol.93. – P. 201-210.
 199. Cornish, J. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo / J. Cornish, K. E. Callon, U. Bava, et al. // *Journal of Endocrinology*. – 2002. – Vol.175 – P. 405–415.
 200. Correia, M.L.G. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome / M. L. G. Correia, K. Rahmouni // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2006. – Vol.8 – № 6. – P. 603-610.
 201. Cruz-Jentoft, A.J. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis / A. J. Cruz-Jentoft, J. P. Baeyens, J. M. Bauer, et al. // *Age and Ageing*. – 2010. – Vol.39 – № 4. – P. 412-423.
 202. Cruz-Jentoft, A.J. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: A systematic review. Rort of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS) / A. J. Cruz-Jentoft, F. Landi, S. M. Schneider, et al. // *Age and Ageing*. – 2014. – Vol.43 (6). – P.748–759.
 203. Cruz-Jentoft, A.J. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis / A. J. Cruz-Jentoft, G. Bahat, J. Bauer, et al. // *Age and Ageing*. – 2019. – Vol.48 – № 1. – P. 16-31.
 204. D'Elia, H.F. Hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis is associated with lower serum levels of soluble IL-6 receptor and higher insulin-like growth factor 1 / H. F. D'Elia, L. A. Mattsson, C. Ohlsson, E. Nordborg, H. Carlsten // *Arthritis research & therapy*. – 2003. – Vol.5. – P. R202.
 205. Dalbet, N. Soluble urate: A direct mediator of bone turnover? / N. Dalbet, B. Pool, A. Chhana, et al. // *Arthritis and Rheumatology*. – 2016. – Vol.68. – № Suppl.10. – P. 2957–2958.
 206. Danesh, J. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: Two new prospective studies and a systematic review / J. Danesh, S. Kaptoge, A. G. Mann, et al. // *PLoS Medicine*. – 2008. – Vol.5– № 4. – P. e78.
 207. Dardeno, T.A. Leptin in human physiology and therapeutics / T. A. Dardeno, S. H. Chou, H. S. Moon // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 2010. – Vol.31 – № 3. – P. 377–393.
 208. Dasgupta, A. Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus / A. Dasgupta, U. Saikia, D. Sarma // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2012. – Vol.16 – № 6. – P. 1000.
 209. Davey, A. Diabetes mellitus in centenarians / A. Davey, U. Lele, M. F. Elias, et al. // *Journal of*

- the American Geriatrics Society. 2012. – Vol.60 – № 3. – P. 468-473.
- 210.Davies, M.J. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD) / M. J. Davies, D. A. D'Alessio, J. Fradkin, et al. // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol.41 – № 12. – P. 2669–2701.
- 211.Deng, H. Role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of a atrial fibrillation / H. Deng, Y. M. Xue, X. Z. Zhan, et al. // *Chinese Medical Journal*. – 2011. – Vol.124 – № 13. – P. 1976–1982.
- 212.Desai, R.V. Effect of serum Insulin on the association between hyperuricemia and incident heart failure / R. V. Desai, M. I. Ahmed, G. C. Fonarow, et al. // *American Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol.106 – № 8. – P. 1134–1138.
- 213.Divella, R. Obesity and cancer: The role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation / R. Divella, R. De Luca, I. Abbate, E. Naglieri, A. Daniele // *Journal of Cancer*. – 2016. – Vol.7 – № 15. – P. 2346–2359.
- 214.Dodds, R.M. Grip strength across the life course: Normative data from twelve British studies / R. M. Dodds, H. E. Syddall, R. Cooper, et al. // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol.9 – № 12. – P. e113637.
- 215.Doehner, W. Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure: Relationship to leg vascular resistance / W. Doehner, M. Rauchhaus, V. G. Florea, et al. // *American Heart Journal*. – 2001. – Vol.141 – № 5. – P. 792–799.
- 216.Doehner, W. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: Results from 2 placebo-controlled studies / W. Doehner, N. Schoene, M. Rauchhaus, et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol.105 – № 22. – P. 2619–2624.
- 217.Doehner, W. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure – Emerging data and therapeutic implications / W. Doehner, E. A. Jankowska, J. Springer, M. Lainscak, S. D. Anker // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol.213. – P. 15–19.
- 218.Dong, X.W. Elevated Serum Uric Acid Is Associated with Greater Bone Mineral Density and Skeletal Muscle Mass in Middle-Aged and Older Adults / X. W. Dong, H. Y. Tian, J. He, et al. // *PloS one*. – 2016. – Vol.11 – № 5. – P. e0154692.
- 219.Donzis, E.J. Modulation of learning and memory by cytokines: Signaling mechanisms and long term consequences / E. J. Donzis, N. C. Tronson // *Neurobiology of Learning and Memory*. – 2014. – Vol.115. – P. 68–77.
- 220.Dörge, H. Coronary microembolization: The role of TNF- α in contractile dysfunction / H. Dörge, R. Schulz, S. Belosjorow, et al. // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2002. – Vol.34 – № 1. – P. 51–62.
- 221.Douchi, T. Relationship between body fat distribution and bone mineral density in premenopausal Japanese women / T. Douchi, S. Yamamoto, T. Oki, et al. // *Obstetrics and Gynecology*. – 2000. – Vol.95 – № 5. – P. 722–725.
- 222.Du, F. Association of osteoporotic fracture with smoking, alcohol consumption, tea consumption and exercise among Chinese nonagenarians/centenarians / F. Du, H. Qiukui, D. Birong, et al. // *Journal of Nutrition, Health and Aging*. – 2011. – Vol.15 – № 5. – P. 327–331.
- 223.Duarte, M.G. Comparison of body composition analysis methods among centenary women: Seeking simpler methods / M. G. Duarte, P. O. Duarte, A. Pelichek, et al. // *SAGE Open Medicine*. – 2019. – Vol.7 – P. 1-7.
- 224.Dudley, S.C. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: Role of the NADPH and xanthine oxidases / S. C. Dudley, N. E. Hoch, L. A. McCann, et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol.112 – № 9. – P. 1266–1273.
- 225.Duggal, N.A. Reversing the immune ageing clock: lifestyle modifications and pharmacological interventions / N. A. Duggal // *Biogerontology*. – 2018. – Vol.19 – № 6. – P. 481–496.
- 226.Dziedzic, T. Clinical significance of acute phase reaction in stroke patients / T. Dziedzic // *Frontiers in Bioscience*. – 2008. – Vol.13. – P. 2922–2927.
- 227.Ebbert, J.O. Fat depots, free fatty acids, and dyslipidemia / J. O. Ebbert, M. D. Jensen //

- Nutrients. – 2013. – Vol.5 – № 2. – P. 498–508.
- 228.Ebtehaj, S. The anti-inflammatory function of HDL is impaired in type 2 diabetes: Role of hyperglycemia, paraoxonase-1 and low grade inflammation / S. Ebtehaj, E. G. Gruppen, M. Parvizi, U. J. F. F. Tietge, R. P. F. F. Dullaart // *Cardiovascular Diabetology*. – 2017. – Vol.16 – № 1. – P. 132.
- 229.Eghbali-Fatourechi, G. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women / G. Eghbali-Fatourechi, S. Khosla, A. Sanyal, et al. // *Journal of Clinical Investigation*. – 2003. – Vol.111 – № 8. – P. 1221–1230.
- 230.Ehnes, M. Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2): Diagnostic and prognostic value in acute heart failure / M. Ehnes, M. Brueckmann, S. Lang, et al. // *Clinical Research in Cardiology*. – 2014. – Vol.103. – P. 107–116.
- 231.Ekundayo, O.J. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: A propensity-matched study / O. J. Ekundayo, L. J. Dell'Italia, P. W. Sanders, et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol.142 – № 3. – P. 279–287.
- 232.Elefteriou, F. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART / F. Elefteriou, J. D. Ahn, S. Takeda, et al. // *Nature*. – 2005. – Vol.434. – P. 514–520.
- 233.Elosua, R. Association between physical activity, physical performance, and inflammatory biomarkers in an elderly population: The InCHIANTI study / R. Elosua, B. Bartali, J. M. Ordovas, et al. // *Journals of Gerontology – Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2005. – Vol.60 – № 6. – P. 760–767.
- 234.Engberding, N. Allopurinol attenuates left ventricular remodeling and dysfunction after experimental myocardial infarction: A new action for an old drug? / N. Engberding, S. Spiekermann, A. Schaefer, et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol.110 – № 15. – P. 2175–2179.
- 235.Enhörning, S. Plasma copeptin, a unifying factor behind the metabolic syndrome / S. Enhörning, J. Struck, E. Wirfält, et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol.96 – № 7. – P. E1065–1072.
- 236.Enroth, L. Cardiometabolic and Inflammatory Biomarkers as Mediators Between Educational Attainment and Functioning at the Age of 90 Years / L. Enroth, J. Raitanen, A. Hervonen, et al. // *Journals of Gerontology – Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2016. – Vol.71 – № 3. – P. 412–419.
- 237.Erem, C. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon lipid study / C. Erem, A. Hacıhasanoglu, O. Deger, M. Kocak, M. Topbas // *Endocrine*. – 2008. – Vol.34. – P. 36–51.
- 238.Ermakov, S. The associations between leptin, adiponectin and resistin with incident atrial fibrillation in women / S. Ermakov, F. Azarbal, M.L. Stefanick, et al. // *Heart*. – 2015. – Vol.102. – № 17. – P. 1354–1362.
- 239.Ershler, W.B. Interleukin-6: A Cytokine for Gerontologists / W. B. Ershler // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1993. – Vol.41 – № 2. – P. 176–181.
- 240.Eskandari, V. Gene expression and levels of IL-6 and TNF α in PBMCs correlate with severity and functional class in patients with chronic heart failure / V. Eskandari, A. A. Amirzargar, M. J. Mahmoudi, et al. // *Irish Journal of Medical Science*. – 2018. – Vol.187 – № 2. – P. 359–368.
- 241.Esteghamati, A. Association of serum leptin levels with homeostasis model assessment-estimated insulin resistance and metabolic syndrome: The key role of central obesity / A. Esteghamati, O. Khalilzadeh, M. Anvari, et al. // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. – 2009. – Vol.7 – № 5. – P. 447–452.
- 242.Fan, Z.X. Interleukin-6, but Not Soluble Adhesion Molecules, Predicts a Subsequent Mortality from Cardiovascular Disease in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / Z. X. Fan, Q. Hua, Y. P. Li, R. K. Liu, Z. Yang // *Cell Biochemistry and Biophysics*. – 2011. – Vol.61. – P. 443–448.
- 243.Fang, J. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey / J. Fang, M. H. Alderman // *JAMA*. – 2000. – Vol.283 – № 18. – P. 2404–2410.

244. Fang, W. MC-002 exhibits positive effects against platelets aggregation and endothelial dysfunction through thromboxane A2 inhibition / W. Fang, J. Wei, D. Han, et al. // *Thrombosis Research*. – 2014. – Vol.133 – № 4. – P. 610–615.
245. Farhat, G.N. The link between osteoporosis and cardiovascular disease / G. N. Farhat, J. A. Cauley // *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. – 2008. – Vol.5 – № 1. – P. 19–34.
246. Farooqi, I.S. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency / I. S. Farooqi, G. Matarese, G. M. Lord, et al. // *Journal of Clinical Investigation*. – 2002. – Vol.110 – № 8. – P. 1093–1103.
247. Farquharson, C.A.J. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure / C. A. J. Farquharson, R. Butler, A. Hill, J. J. F. Belch, A. D. Struthers // *Circulation*. – 2002. – Vol.106 – № 2. – P. 221–226.
248. Febbraio, M.A. Muscle-derived interleukin-6: Mechanisms for activation and possible biological roles / M. A. Febbraio, B. K. Pedersen // *FASEB Journal*. – 2002. – Vol.16 – № 11. – P. 1335–1347.
249. Fedacko, J. Inflammatory mediators in chronic heart failure in North India / J. Fedacko, R. R. B. Singh, A. Gupta, et al. // *Acta Cardiologica*. – 2014. – Vol.69 – № 4. – P. 391–398.
250. Feig, D.I. Uric Acid and Cardiovascular Risk / D. I. Feig, D.-H. Kang, R. J. Johnson // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol.359 – № 17. – P. 1811–1821.
251. Feig, D.I. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: A randomized trial / D. I. Feig, B. Soletsky, R. J. Johnson // *JAMA – Journal of the American Medical Association*. – 2008. – Vol.300 – № 8. – P. 924–932.
252. Feldstein, A. Bone mineral density measurement and treatment for osteoporosis in older individuals with fractures: A gap in evidence-based practice guideline implementation / A. Feldstein, P. J. Elmer, E. Orwoll, M. Herson, T. Hillier // *Archives of Internal Medicine*. – 2003. – Vol.163 – № 18. – P. 2165–2172.
253. Felicio, D.C. Inflammatory mediators, muscle and functional performance of community-dwelling elderly women / D. C. Felicio, D. S. Pereira, A. Assumpção, et al. // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. – 2014. – Vol.59 – № 3. – P. 549–553.
254. Félix-Redondo, F.J. Cholesterol and cardiovascular disease in the elderly. Facts and gaps / F. J. Félix-Redondo, M. Grau, D. Fernández-Bergés // *Aging and Disease*. – 2013. – Vol.4 – № 3. – P. 154–169.
255. Fernández-Real, J.M. Decreased serum creatinine concentration is associated with short telomeres of adipose tissue cells / J. M. Fernández-Real, J. M. Moreno-Navarrete, F. Ortega, W. Ricart // *Obesity*. – 2011. – Vol.19 – № 7. – P. 1511–1514.
256. Ferrari, S.L. Interactions of interleukin-6 promoter polymorphisms with dietary and lifestyle factors and their association with bone mass in men and women from the Framingham osteoporosis study / S. L. Ferrari, D. Karasik, J. Liu, et al. // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2004. – Vol.19 – № 4. – P. 552–559.
257. Ferrucci, L. The origins of age-related proinflammatory state / L. Ferrucci, A. Corsi, F. Lauretani, et al. // *Blood*. – 2005. – Vol.105 – № 6. – P. 2294–2299.
258. Ferrucci, L. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty / L. Ferrucci, E. Fabbri // *Nature Reviews Cardiology*. – 2018. – Vol.15. – P. 505–522.
259. Fielding, R.A. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. International Working Group on Sarcopenia / R. A. Fielding, B. Vellas, W. J. Evans, et al. // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2011. – Vol.12 – № 4. – P. 249–256.
260. Fischer, S. Insulin-resistant patients with type 2 diabetes mellitus have higher serum leptin levels independently of body fat mass / S. Fischer, M. Hanefeld, S. M. Haffner, et al. // *Acta Diabetologica*. – 2002. – Vol.39. – P. 105–110.
261. Fisher, A. Interactions between serum adipokines and osteocalcin in older patients with hip fracture / A. Fisher, W. Srikusalanukul, M. Davis, P. Smith // *International Journal of*

- Endocrinology. – 2012. – Vol.2012. – P. 684323.
- 262.Fisman, E.Z. Interleukin–6 and the Risk of Future Cardiovascular Events in Patients With Angina Pectoris and/or Healed Myocardial Infarction / E. Z. Fisman, M. Benderly, R. J. Esper, et al. // *American Journal of Cardiology*. – 2006. – Vol.98 – № 1. – P. 14–18.
- 263.Flesch, M. Activation and functional significance of the renin–angiotensin system in mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor / M. Flesch, A. Höper, L. Dell'Italia, et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol.108. – P. 598–604.
- 264.Fonseca, H. Bone quality: The determinants of bone strength and fragility / H. Fonseca, D. Moreira-Gonçalves, H. J. A. Coriolano, J. A. Duarte // *Sports Medicine*. – 2014. – Vol.44 – № 1. – P. 37–53.
- 265.Fonseca, M.I.H. Impact of menopause and diabetes on atherogenic lipid profile: Is it worth to analyse lipoprotein subfractions to assess cardiovascular risk in women? / M. I. H. Fonseca, I. T. Da Silva, S. R. G. I. Ferreira // *Diabetology and Metabolic Syndrome*. – 2017. – Vol.9. – P. 22.
- 266.Forbes, A. Mean HbA 1c , HbA 1c variability, and mortality in people with diabetes aged 70 years and older: a retrospective cohort study / A. Forbes, T. Murrells, H. Mulnier, A. J. Sinclair // *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. – 2018. – Vol.6. – № 6. – P. 476–486.
- 267.Forman, J.P. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men / J. P. Forman, H. Choi, G. C. Curhan // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2007. – Vol.18. – № 1. – P. 287–292.
- 268.Franceschi, C. Inflamm–aging An Evolutionary Perspective on Immunosenescence / C. Franceschi, M. Bonafè, S. Valensin, et al. // *Ann. N Y Acad. Sci*. – 2000. – Vol.908. – P. 244–254.
- 269.Franceschi, C. Do men and women follow different trajectories to reach extreme longevity? / C. Franceschi, L. Motta, S. Valensin, et al. // *Aging Clinical and Experimental Research*. – 2000. – Vol.12. – P. 77–84.
- 270.Franceschi, C. Genes involved in immune response/inflammation, IGF1/insulin pathway and response to oxidative stress play a major role in the genetics of human longevity: The lesson of centenarians / C. Franceschi, F. Olivieri, F. Marchegiani, et al. // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2005. – Vol.126. – № 2. – P. 351–361.
- 271.Franceschi, C. Inflammaging and anti–inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans / C. Franceschi, M. Capri, D. Monti, et al. // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2007. – Vol.128. – № 1. – P. 92–105.
- 272.Franceschi, C. Chronic inflammation (Inflammaging) and its potential contribution to age–associated diseases / C. Franceschi, J. Campisi // *Journals of Gerontology – Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2014. – Vol.69. – P. S4–S9.
- 273.Franse, L.V. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program (SHEP) / L. V. Franse, M. Pahor, M. D. Bari, et al. // *Journal of Hypertension*. – 2000. – Vol.18. – № 8. – P. 1149–1154.
- 274.Frontera, W.R. Aging of skeletal muscle: A 12–yr longitudinal study / W. R. Frontera, V. A. Hughes, R. A. Fielding, et al. // *Journal of Applied Physiology*. – 2000. – Vol.88. – № 4. – P. 1321–1326.
- 275.Frost, R.J.A. Effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in congestive heart failure / R. J. A. Frost, C. Sonne, U. Wehr, H. U. Stempfle // *European Journal of Endocrinology*. – 2007. – Vol.156. – № 3. – P. 309–314.
- 276.Fulop, T. The integration of inflammaging in age–related diseases / T. Fulop, J. M. Witkowski, F. Olivieri, A. Larbi // *Seminars in Immunology*. – 2018. – Vol.40. – P. 17–35.
- 277.Gabriele, P. Activation of the cardiac interleukin–6 system in advanced heart failure / P. Gabriele, S. Zhi Fang, Tonny D. T. T., et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2001. – Vol.3. – № 4. – P. 415–421.
- 278.Garg, M. Relationship of lipid parameters with bone mineral density in Indian population / M. Garg, R. Marwaha, N. Tandon, K. Bhadra, N. Mahalle // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2014. – Vol.18. – № 3. – P. 325–332.

279. Gavin, A.D. Allopurinol reduces B-type natriuretic peptide concentrations and haemoglobin but does not alter exercise capacity in chronic heart failure / A. D. Gavin, A.D. Struthers // *Heart*. – 2005. – Vol.91. – № 6. – P. 749–753.
280. Gerritsen, K.G. Plasma CTGF is independently related to an increased risk of cardiovascular events and mortality in patients with atherosclerotic disease: the SMART study / K. G. Gerritsen, L. L. Falke, S. H. van Vuuren, et al. // *Growth Factors*. – 2016. – Vol.34. – № 3-4. – P. 149–158.
281. Ghari Arab, A. Correlation between Hemoglobin A1c and Serum Lipid Profile in Type 2 Diabetic Patients Referred to the Diabetes Clinic in Gorgan, Iran / A. Ghari Arab, M. Zahedi, V. Kazemi Nejad, A. Sanagoo, M. Azimi // *Journal of Clinical and Basic Research*. – 2018. – Vol.2. – № 1. – P. 26–31.
282. Ghouse, J. Effect of diabetes duration on the relationship between glycaemic control and risk of death in older adults with type 2 diabetes / J. Ghouse, J. L. Isaksen, M. W. Skov, et al. // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2020. – Vol.22. – № 2. – P. 231–242.
283. Giacconi, R. The –174G/C polymorphism of IL-6 is useful to screen old subjects at risk for atherosclerosis or to reach successful ageing / R. Giacconi, C. Cipriano, F. Albanese, et al. // *Experimental Gerontology*. – 2004. – Vol.39. – № 4. – P. 621–628.
284. Gielen, E. Musculoskeletal frailty: A geriatric syndrome at the core of fracture occurrence in older age / E. Gielen, S. Verschueren, T. W. O'Neill, et al. // *Calcified Tissue International*. – 2012. – Vol.91. – P. 161–177.
285. Gielen, E. Osteoporosis in Frail Patients: A Consensus Paper of the Belgian Bone Club / E. Gielen, P. Bergmann, O. Bruyère, et al. // *Calcified Tissue International*. – 2017. – Vol.101. – № 2. – P. 111–131.
286. Gilbert, R.E. Urinary connective tissue growth factor excretion in patients with type 1 diabetes and nephropathy / R. E. Gilbert, A. Akdeniz, S. Weitz, et al. // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol.26. – № 9. – P. 2632–2636.
287. Giovannini, S. Interleukin-6, C-reactive protein, and tumor necrosis factor-alpha as predictors of mortality in frail, community-living elderly individuals / S. Giovannini, G. Onder, R. Liperoti, et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2011. – Vol.59. – № 9. – P. 1679–1685.
288. Giuliani, N. Serum interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor and soluble gp130 exhibit different patterns of age- and menopause-related changes / N. Giuliani, P. Sansoni, G. Girasole, et al. // *Experimental Gerontology*. – 2001. – Vol.36. – № 3. – P. 547–557.
289. Giunta, S. Is inflammaging an auto[innate]immunity subclinical syndrome? / S. Giunta // *Immunity and Ageing*. – 2006. – Vol.3. – P. 12.
290. Givertz, M.M. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: The xanthine oxidase inhibition for hyperuricemic heart failure patients (EXACT-HF) study / M. M. Givertz, K. J. Anstrom, M. M. Redfield, et al. // *Circulation*. – 2015. – Vol.131. – № 20. – P. 1763–1771.
291. Gluba, A. An update on biomarkers of heart failure in hypertensive patients / A. Gluba, A. Bielecka, D. P. Mikhailidis, et al. // *Journal of Hypertension*. – 2012. – Vol.30. – № 9. – P. 1681–1689.
292. Glynn, R. Rosuvastatin for primary prevention in older individuals with high C-reactive protein and low LDL levels: exploratory analysis of a randomized trial / R. Glynn, W. Koenig, J. Shepherd, P. Ridker // *Annals of internal medicine*. – 2010. – Vol.152. – № 8. – P. 488.
293. Goates, S. Economic Impact of Hospitalizations in US Adults with Sarcopenia / S. Goates, K. Du, M. B. Arensberg, et al. // *The Journal of frailty & aging*. – 2019. – Vol.8. – P. 93–99.
294. Göbl, C.S. Sex-specific differences in glycaemic control and cardiovascular risk factors in older patients with insulin-treated type 2 diabetes mellitus / C. S. Göbl, W. Brannath, L. Bozkurt, et al. // *Gender Medicine*. – 2010. – Vol.7. – № 6. – P. 593–599.
295. Gois, P.H.F. Pharmacotherapy for hyperuricemia in hypertensive patients / P. H. F. Gois, E. R. de M. Souza // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – Vol.2017. – № 4.
296. Gołembiewska, E. Renal handling of uric acid in patients with type 1 diabetes in relation to glycaemic control / E. Gołembiewska, K. Ciechanowski, K. Safranow, K. Kędzińska, J. Kabat-

- Koperska // Archives of Medical Research. – 2005. – Vol.36. – № 1. – P. 32–35.
- 297.Gomaraschi, M. High-density lipoproteins attenuate interleukin-6 production in endothelial cells exposed to pro-inflammatory stimuli / M. Gomaraschi, N. Basilico, F. Sisto, et al. // Biochimica et Biophysica Acta – Molecular and Cell Biology of Lipids. – 2005. – Vol.1736. – № 2. – P. 136–143.
- 298.Gonzalez, M.C. Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating? / M. C. Gonzalez, S. B. Heymsfield // Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. – 2017. – Vol.8. – № 2. – P. 187–189.
- 299.Gonzalo-Calvo, D. de. Differential inflammatory responses in aging and disease: TNF- α and IL-6 as possible biomarkers / D. de Gonzalo-Calvo, K. Neitzert, M. Fernández, et al. // Free Radical Biology and Medicine. – 2010. – Vol.49. – № 5. – P. 733–737.
- 300.Grados, F. Prevalence of vertebral fractures in French women older than 75 years from the EPIDOS study / F. Grados, C. Marcelli, P. Dargent-Molina, et al. // Bone. – 2004. – Vol.34. – № 2. – P. 362–367.
- 301.Gravning, J. Myocardial Connective Tissue Growth Factor (CCN2/CTGF) Attenuates Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction / J. Gravning, S. Ørn, O. J. Kaasbøll, et al. // PLoS ONE. – 2012. – Vol.7 – № 12. – P. e52120.
- 302.Greene, S.J. Prognostic significance of serum total cholesterol and triglyceride levels in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction (from the EVEREST Trial) / S. J. Greene, M. Vaduganathan, L. Lupi, et al. // American Journal of Cardiology. – 2013. – Vol.111. – № 4. – P. 574–581.
- 303.Grossman, C. Serum Uric Acid Is Associated With Coronary Artery Calcification / C. Grossman, J. Shemesh, N. Koren-Morag, et al. // The Journal of Clinical Hypertension. – 2014. – Vol.16. – № 6. – P. 424–428.
- 304.Guallar-Castillón, P. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008–2010: The ENRICA study / P. Guallar-Castillón, M. Gil-Montero, L. M. León-Muñoz, et al. // Revista Espanola de Cardiologia. – 2012. – Vol.65. – № 6. – P. 551–558.
- 305.Gullestad, L. Inflammatory cytokines in heart failure: Mediators and markers / L. Gullestad, T. Ueland, L. E. Vinge, et al. // Cardiology (Switzerland). – 2012. – Vol.122. – № 1. – P. 23–35.
- 306.Guo, F. Association between local interleukin-6 levels and slow flow/microvascular dysfunction / F. Guo, M. Dong, F. Ren, et al. // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. – 2014. – Vol.37. – № 4. – P. 475–482.
- 307.Guo, Y. Inflammation in atrial fibrillation / Y. Guo, G. Y. H. Lip, S. Apostolakis // Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Vol.60. – № 22. – P. 2263–2270.
- 308.Gustafsson, D. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality / D. Gustafsson, R. Unwin // BMC Nephrology. – 2013. – Vol.14. – № 1. – P. 1.
- 309.Hairong, N. Serum uric acid, plasma glucose and diabetes / N. Hairong, P. Zengchang, W. Shaojie, et al. // Diabetes & vascular disease research. – 2010. – Vol.7. – № 1. – P. 40–46.
- 310.Hamada, T. Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT 1) in hypertensive patients / T. Hamada, K. Ichida, M. Hosoyamada, et al. // American Journal of Hypertension. – 2008. – Vol.21. – № 10. – P. 1157–1162.
- 311.Hamed, E.A. Circulating leptin and insulin in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus: Relation to ghrelin and oxidative stress / E. A. Hamed, M. M. Zakary, N. S. Ahmed, R. M. Gamal // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2011. – Vol.94. – № 3. – P. 434–441.
- 312.Hamid, A. Fatty Acid Escape Hypothesis: The Pathway to Type-2 Diabetes / A. Hamid, M. Ali, W. Al-Kassas, et al. // Diabetes Res Open J. – 2019. – Vol.5. – № 1. – P. 8–17.
- 313.Hamzic-Mehmedbasic, A. Inflammatory Cytokines as Risk Factors for Mortality After Acute Cardiac Events / A. Hamzic-Mehmedbasic // Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina). – 2016. – Vol.70. – № 4. – P. 252–255.
- 314.Han, C. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis

- / C. Han, X. He, X. Xia, et al. // PLoS ONE. – 2015. – Vol.10. – № 8. – P. e0135233.
- 315.Han, Q.X. Risk factors for hyperuricemia in Chinese centenarians and near-centenarians / Q. X. Han, D. Zhang, Y. L. Zhao, et al. // *Clinical Interventions in Aging*. – 2019. – Vol.14. – P. 2239–2247.
- 316.Hare, J.M. Impact of Oxypurinol in Patients With Symptomatic Heart Failure. Results of the OPT-CHF Study / J. M. Hare, B. Mangal, J. Brown, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol.51. – № 24. – P. 2301–2309.
- 317.Harmer, D. Interleukin-6 interweaves the bone marrow microenvironment, bone loss, and multiple myeloma / D. Harmer, C. Falank, M. R. Reagan // *Frontiers in Endocrinology*. – 2019. – Vol.10 (JAN). – P. 788.
- 318.Harris, R.B.S. Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism / R. B. S. Harris // *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*. – 2014. – Vol.1842. – № 3. – P. 414–423.
- 319.Haugen, E. Increased interleukin-6 but not tumour necrosis factor- α predicts mortality in the population of elderly heart failure patients / E. Haugen, L. M. Gan, A. Isic, T. Skommevik, M. Fu // *Experimental and Clinical Cardiology*. – 2008. – Vol.13. – № 1. – P. 19–24.
- 320.Hayden, M.R. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle / M. R. Hayden, S. C. Tyagi // *Nutrition & Metabolism*. – 2004. – Vol.1. – № 1. – P. 10.
- 321.He, J. Serum total and lipoprotein cholesterol levels and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia in China / J. He, D. Gu, K. Reynolds, et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol.110. – № 4. – P. 405–411.
- 322.Heinisch, R.H. Serial changes in plasma levels of cytokines in patients with coronary artery disease / R. H. Heinisch, C. R. Zanetti, F. Comin, et al. // *Vascular health and risk management*. – 2005. – Vol.1. – № 3. – P. 245–250.
- 323.Henche, S.A. An evaluation of patterns of change in total and regional body fat mass in healthy Spanish subjects using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) / S. A. Henche, R. R. Torres, L. G. Pellico // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2008. – Vol.62. – P. 1440–1448.
- 324.Herder, C. Interleukin-6 in the prediction of primary cardiovascular events in diabetes patients: Results from the ESTHER study / C. Herder, B. Schöttker, D. Rothenbacher, et al. // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol.216. – № 1. – P. 244–247.
- 325.Hernlund, E. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden / E. Hernlund, A. Svedbom, M. Ivergård, et al. // *Archives of Osteoporosis*. – 2013. – Vol.8. – № 1-2. – P. 136.
- 326.Higuchi, Y. Involvement of reactive oxygen species-mediated NF- κ B activation in TNF- α -induced cardiomyocyte hypertrophy / Y. Higuchi, K. Otsu, K. Nishida, et al. // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2002. – Vol.34. – № 2. – P. 233–240.
- 327.Hikita, M. Relationship between hyperuricemia and body fat distribution / M. Hikita, I. Ohno, Y. Mori, et al. // *Internal Medicine*. – 2007. – Vol.46. – № 17. – P. 1353–1358.
- 328.Hinton, B.J. Dual energy X-ray absorptiometry body composition reference values of limbs and trunk from NHANES 1999–2004 with additional visualization methods / B. J. Hinton, B. Fan, B. K. Ng, J. A. Shepherd // PLoS ONE. – 2017. – Vol.12. – № 3. – P. e0174180.
- 329.Hirsch, G.A. Allopurinol acutely increases adenosine triphosphate energy delivery in failing human hearts / G. A. Hirsch, P. A. Bottomley, G. Gerstenblith, R. G. Weiss // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol.59. – № 9. – P. 802–808.
- 330.Hiyoshi, T. Postprandial hyperglycemia and postprandial hypertriglyceridemia in type 2 diabetes / T. Hiyoshi, M. Fujiwara, Z. Yao // *Journal of Biomedical Research*. – 2019. – Vol.33. – № 1. – P. 1–16.
- 331.Ho-Pham, L.T. Association between lean mass, fat mass, and bone mineral density: A meta-analysis / L. T. Ho-Pham, U. D. T. Nguyen, T. V. Nguyen // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2014. – Vol.99. – № 1. – P. 30–38.
- 332.Hodge, A.M. Leptin and other components of the Metabolic Syndrome in Mauritius – A factor

- analysis / A. M. Hodge, E. J. Boyko, M. De Courten, et al. // *International Journal of Obesity*. – 2001. – Vol.25. – № 1. – P. 126–131.
- 333.Høiegggen, A. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study / A. Høiegggen, M. H. Alderman, S. E. Kjeldsen, et al. // *Kidney International*. – 2004. – Vol.65. – № 3. – P. 1041–1049.
- 334.Holdsworth, G. Novel actions of sclerostin on bone / G. Holdsworth, S. J. Roberts, H. Z. Ke // *Journal of Molecular Endocrinology*. – 2019. – Vol.62. – № 2. – P. R167–185.
- 335.Holloway–Kew, K.L. Bone mineral density in diabetes and impaired fasting glucose / K. L. Holloway-Kew, N. Marijanovic, L. L. F. De Abreu, et al. // *Osteoporosis International*. – 2019. – Vol.30. – P. 1799–1806.
- 336.Holme, I. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417 734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RISk study (AMORIS) / I. Holme, A. H. Aastveit, N. Hammar, I. Jungner, G. Walldius // *Journal of Internal Medicine*. – 2009. – Vol.266. – № 6. – P. 558–570.
- 337.Holzer, G. Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength / G. Holzer, G. Von Skrbensky, L. A. Holzer, W. Pichl // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2009. – Vol.24. – № 3. – P. 216–224.
- 338.Horwich, T.B. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure / T. B. Horwich, M. A. Hamilton, W. R. MacLellan, G. C. Fonarow // *Journal of Cardiac Failure*. – 2002. – Vol.8. – № 4. – P. 216–224.
- 339.Hou, Y.C. Mineral bone disorders in chronic kidney disease / Y. C. Hou, C. L. Lu, K. C. Lu // *Nephrology*. – 2018. – Vol.23. – № S4. – P. 88–94.
- 340.Hrnciarikova, D. Serum lipids and neopterin in urine as new biomarkers of malnutrition and inflammation in the elderly / D. Hrnciarikova, R. Hyspler, P. Vyroubal, et al. // *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. – 2009. – Vol.25. – № 3. – P. 303–308.
- 341.Hsieh, C.J. The relationship between regional abdominal fat distribution and both insulin resistance and subclinical chronic inflammation in non–diabetic adults / C. J. Hsieh, P. W. Wang, T. Y. Chen // *Diabetology and Metabolic Syndrome*. – 2014. – Vol.6. – P. 49.
- 342.Huang, C. An inverted J–shaped association of serum uric acid with muscle strength among Japanese adult men: A cross–sectional study / C. Huang, K. Niu, Y. Kobayashi, et al. // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2013. – Vol.14. – P. 258.
- 343.Huang, E.S. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: The diabetes and aging study / E. S. Huang, J. Y. Liu, H. H. Moffet, P. M. John, A. J. Karter // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol.34. – № 6. – P. 1329–1336.
- 344.Huang, F. Leptin–induced vascular smooth muscle cell proliferation via regulating cell cycle, activating ERK1/2 and NF–B / F. Huang, X. Xiong, H. Wang, S. You, H. Zeng // *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. – 2010. – Vol.42. – № 5. – P. 325–331.
- 345.Huang, G. Hyperuricemia is associated with atrial fibrillation prevalence in very elderly – a community based study in Chengdu, China / G. Huang, R. H. Xu, J. B. Xu, et al. // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol.8. – № 1. – P. 1–6.
- 346.Huang, G. Prognostic value of serum uric acid in patients with acute heart failure: A meta–analysis / G. Huang, J. Qin, X. Deng, et al. // *Medicine*. – 2019. – Vol.98. – № 8. – P. e14525.
- 347.Huang, H. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta–analysis / H. Huang, B. Huang, Y. Li, et al. // *European journal of heart failure*. – 2014. – Vol.16. – № 1. – P. 15–24.
- 348.Hughes, V.A. Longitudinal changes in body composition in older men and women: Role of body weight change and physical activity / V. A. Hughes, W. R. Frontera, R. Roubenoff, W. J. Evans, M. A. Fiatarone Singh // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2002. – Vol.76. – № 2. – P. 473–481.
- 349.Huh, J.H. Lower serum creatinine is associated with low bone mineral density in subjects without overt nephropathy / J. H. Huh, S. I. Choi, J. S. Lim, et al. // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol.10. – № 7. – P. 1–11.
- 350.Hung, S.C. High–calorie supplementation increases serum leptin levels and improves response

- to rHuEPO in long-term hemodialysis patients / S. C. Hung, T. Y. Tung, C. S. Yang, D. C. Tarng // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2005. – Vol.45. – № 6. – P. 1073–1083.
- 351.Hunt, K.J. Plasma connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) levels predict myocardial infarction in the veterans affairs diabetes trial (VADT) cohort / K. J. Hunt, M. A. Jaffa, S. M. Garrett, et al. // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol.41. – № 4. – P. 840–846.
- 352.Hunter, G.R. Age Related Shift in Visceral Fat / G. R. Hunter, B. A. Gower, B. L. Kane // *International journal of body composition research*. – 2010. – Vol.8. – № 3. – P. 103–108.
- 353.Huo, X. Risk of non-fatal cardiovascular diseases in early-onset versus late-onset type 2 diabetes in China: A cross-sectional study / X. Huo, L. Gao, L. Guo, et al. // *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. – 2016. – Vol.4. – № 2. – P. 115–124.
- 354.Hussain, A. Correlation between hemoglobin A1c and serum lipid profile in Afghani patients with type 2 diabetes: hemoglobin A1c prognosticates dyslipidemia / A. Hussain, I. Ali, M. Ijaz, A. Rahim // *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. – 2017. – Vol.8. – № 4. – P. 51–57.
- 355.Hyvärinen, M. The impact of diabetes on coronary heart disease differs from that on ischaemic stroke with regard to the gender / M. Hyvärinen, J. Tuomilehto, T. Laatikainen, et al. // *Cardiovascular Diabetology*. – 2009. – Vol.8. – P. 17.
- 356.Ibrahim, M.M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Structural and functional differences / M. M. Ibrahim // *Obesity Reviews*. – 2010. – Vol.11. – № 1. – P. 11–18.
- 357.Iikuni, N. Leptin and Inflammation / N. Iikuni, Q. Lai, K. Lam, et al. // *Current Immunology Reviews*. – 2008. – Vol.4. – № 2. – P. 70–79.
- 358.Ilich, J.Z. Interrelationship among muscle, fat, and bone: Connecting the dots on cellular, hormonal, and whole body levels / J. Z. Ilich, O. J. Kelly, J. E. Inglis, et al. // *Ageing Research Reviews*. – 2014. – Vol.15. – P. 51–60.
- 359.International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas Ninth / International Diabetes Federation. – 2019. – 168 p.
- 360.Ioachimescu, A.G. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: A preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study / A. G. Ioachimescu, D. M. Brennan, B. M. Hoar, S. L. Hazen, B. J. Hoogwerf // *Arthritis & Rheumatism*. – 2008. – Vol.58. – № 2. – P. 623–630.
- 361.Iribarren, C. Cohort study of serum total cholesterol and in-hospital incidence of infectious diseases / C. Iribarren, D. R. Jacobs, S. Sidney, A. J. Claxton, K. R. Feingold // *Epidemiology and Infection*. – 1998. – Vol.121. – № 2. – P. 335–347.
- 362.Ishizaka, N. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals / N. Ishizaka, Y. Ishizaka, E. I. Toda, R. Nagai, M. Yamakado // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2005. – Vol.25. – № 5. – P. 1038–1044.
- 363.Isidori, A.M. Leptin and aging: Correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights / A. M. Isidori, F. Strollo, M. Moré, et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2000. – Vol.85. – № 5. – P. 1954–1962.
- 364.Itoh, S. CCN Family Member 2/Connective Tissue Growth Factor (CCN2/CTGF) Has Anti-Aging Effects That Protect Articular Cartilage from Age-Related Degenerative Changes / S. Itoh, T. Hattori, N. Tomita, et al. // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol.8. – № 8. – P. 1–31.
- 365.Ivkovic, S. Connective tissue growth factor coordinates chondrogenesis and angiogenesis during skeletal development / S. Ivkovic, B. S. Yoon, S. N. Popoff, et al. // *Development*. – 2003. – Vol.130. – P. 2779–2791.
- 366.Jackson, A.S. Longitudinal changes in body composition associated with healthy ageing: men, aged 20–96 years / A. S. Jackson, I. Janssen, X. Sui, T. S. Church, S. N. Blair // *The British journal of nutrition*. – 2012. – Vol.107. – № 7. – P. 1085–1091.
- 367.JafariNasabian, P. Aging human body: Changes in bone, muscle and body fat with consequent changes in nutrient intake / P. JafariNasabian, J. E. Inglis, W. Reilly, O. J. Kelly, J. Z. Ilich // *Journal of Endocrinology*. – 2017. – Vol.234. – № 1. – P. R37–51.

368. Jaffa, A.A. Connective tissue growth factor and susceptibility to renal and vascular disease risk in type 1 diabetes / A. A. Jaffa, W. R. Usinger, M. B. McHenry, et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2008. – Vol.93. – № 5. – P. 1893–1900.
369. Jaffa, M.A. Analysis of longitudinal semicontinuous data using marginalized two-part model / M. A. Jaffa, M. Gebregziabher, S. M. Garrett, et al. // *Journal of Translational Medicine*. – 2018. – Vol.16. – P. 301.
370. Jang, J.H. Connective Tissue Growth Factor Promotes Pulmonary Epithelial Cell Senescence and Is Associated with COPD Severity / J. H. Jang, H. S. Chand, S. Bruse, et al. // *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2017. – Vol.14. – № 2. – P. 228–237.
371. Jang, M. Effect of duration of diabetes on bone mineral density: A population study on East Asian males / M. Jang, H. Kim, S. Lea, et al. // *BMC Endocrine Disorders*. – 2018. – Vol.18. – P. 61.
372. Jankowska, E.A. Bone mineral status and bone loss over time in men with chronic systolic heart failure and their clinical and hormonal determinants / E. A. Jankowska, J. Jakubaszko, A. Cwynar, et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2009. – Vol.11. – № 1. – P. 28–38.
373. Jayaraj, R.L. Neuroinflammation: Friend and foe for ischemic stroke / R. L. Jayaraj, S. Azimullah, R. Beiram, F. Y. Jalal, G. A. Rosenberg // *Journal of Neuroinflammation*. – 2019. – Vol.16. – P. 42.
374. Jo, E. Potential mechanisms underlying the role of chronic inflammation in age-related muscle wasting / E. Jo, S. R. Lee, B. S. Park, J. S. Kim // *Aging Clinical and Experimental Research*. – 2012. – Vol.24. – P. 412–422.
375. Johansson, H. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women / H. Johansson, J. A. Kanis, A. Odén, et al. // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2014. – Vol.29. – № 1. – P. 223–233.
376. Johnson, R.J. Is There a Pathogenetic Role for Uric Acid in Hypertension and Cardiovascular and Renal Disease? / R. J. Johnson, D.-H. Kang, D. Feig, et al. // *Hypertension*. – 2003. – Vol.41. – P. 1183–1190.
377. Johnson, R.J. Lessons from comparative physiology: Could uric acid represent a physiologic alarm signal gone awry in western society? / R. J. Johnson, Y. Y. Sautin, W. J. Oliver, et al. // *Journal of Comparative Physiology B: Biochemical, Systemic, and Environmental Physiology*. – 2009. – Vol.179. – № 1. – P. 67–76.
378. Joseph, A.M. The impact of aging on mitochondrial function and biogenesis pathways in skeletal muscle of sedentary high- and low-functioning elderly individuals / A. M. Joseph, P. J. Adhietty, T. W. Buford, et al. // *Aging Cell*. – 2012. – Vol.11. – № 5. – P. 801–809.
379. Juarez, D.T. Factors associated with poor glycemic control or wide glycemic variability among diabetes patients in Hawaii, 2006–2009 / D. T. Juarez, T. Sentell, S. Tokumaru, et al. // *Preventing Chronic Disease*. – 2012. – Vol.9. – P. 120065.
380. Jun, J.I.I. CCN2 induces cellular senescence in fibroblasts / J. I. I. Jun, L. F. C. Lau // *Journal of Cell Communication and Signaling*. – 2017. – Vol.11. – № 1. – P. 15–23.
381. Jun, J.Y. Leptin treatment inhibits the progression of atherosclerosis by attenuating hypercholesterolemia in type 1 diabetic *Ins2^{+/+}Akita:apoE^{-/-}* mice / J. Y. Jun, Z. Ma, R. Pyla, L. Segar // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol.225. – № 2. – P. 341–347.
382. Kahn, M.R. Low-Density Lipoprotein Levels in Patients With Acute Heart Failure / M. R. Kahn, C. E. Kosmas, G. Wagman, et al. // *Congestive Heart Failure*. – 2013. – Vol.19. – № 2. – P. 85–91.
383. Kaji, H. Linkage between muscle and bone: Common catabolic signals resulting in osteoporosis and sarcopenia / H. Kaji // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2013. – Vol.16. – № 3. – P. 272–277.
384. Kalinkovich, A. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis / A. Kalinkovich, G. Livshits // *Ageing Research Reviews*. – 2017. – Vol.35. – P. 200–221.
385. Kalra, S. Endemic or epidemic? Measuring the endemicity index of diabetes / S. Kalra, A.

- Kumar, P. Jarhyan, A. G. Unnikrishnan // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – Vol.19. – № 1. – P. 5–7.
- 386.Kalra, S. Diabetes in the Elderly / S. Kalra, S. K. Sharma // *Diabetes Therapy*. – 2018. – Vol.9. – P. 493–500.
- 387.Kalyani, R.R. Diabetes and aging: Unique considerations and goals of care / R. R. Kalyani, S. H. Golden, W. T. Cefalu // *Diabetes Care*. – 2017. – Vol.40. – № 4. – P. 440–443.
- 388.Kamel, S. Total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, or high density lipoprotein and bone health: systematic review and mendelian randomization / S. Kamel, B. Richards, L. Dufresne, J. Engert, G. Thanassoulis // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol.31. – № 10. – P. S304.
- 389.Kamimura, D. Higher plasma leptin levels are associated with reduced left ventricular mass and left ventricular diastolic stiffness in black women: insights from the Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study / D. Kamimura, T. Suzuki, W. Wang, et al. // *Hypertension Research*. – 2018. . – Vol.41. – P. 629–638.
- 390.Kamuhabwa, A.R. Predictors of poor glycemic control in type 2 diabetic patients attending public hospitals in Dar es Salaam / A. R. Kamuhabwa, E. Charles // *Drug, Healthcare and Patient Safety*. – 2014. – Vol.6. – P. 155–165.
- 391.Kanbay, M. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease / M. Kanbay, M. Segal, B. Afsar, et al. // *Heart*. – 2013. – Vol.99. – № 11. – P. 759–766.
- 392.Kanellis, J. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2 / J. Kannelis, S. Watanabe, J. H. Li, et al. // *Hypertension*. – 2003. – Vol.41. – № 6. – P. 1287–1293.
- 393.Kanemoto, K. In situ expression of connective tissue growth factor in human crescentic glomerulonephritis / K. Kanemoto, J. Usui, K. Nitta, et al. // *Virchows Archiv*. – 2004. – Vol.444. – P. 257–263.
- 394.Kang, D.H. Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter / D. H. Kang, L. Han, X. Ouyang, et al. // *American Journal of Nephrology*. – 2005. – Vol.25. – № 5. – P. 425–433.
- 395.Kannegaard, P.N. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival / P. N. Kannegaard, S. van der Mark, P. Eiken, B. Abrahamsen // *Age and Ageing*. – 2010. – Vol.39. – № 2. – P. 203–209.
- 396.Kany, S. Cytokines in inflammatory disease / S. Kany, J. T. Vollrath, B. Relja // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol.20. – № 23. – P. 6008.
- 397.Kaptoge, S. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: New prospective study and updated meta-analysis / S. Kaptoge, S. R. K. Seshasai, P. Gao, et al. // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol.35. – № 9. – P. 578–589.
- 398.Karpe, F. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue – Link to whole-body phenotypes / F. Karpe, K. E. Pinnick // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2015. – Vol.11. – P. 90-100.
- 399.Karsenty, G. Convergence between bone and energy homeostases: Leptin regulation of bone mass / G. Karsenty // *Cell Metabolism*. – 2006. – Vol.4. – № 5. – P. 341–348.
- 400.Karvonen-Gutierrez, C.A. Higher leptin and adiponectin concentrations predict poorer performance-based physical functioning in midlife women: The Michigan study of women's health across the nation / C. A. Karvonen-Gutierrez, H. Zheng, P. Mancuso, S. D. Harlow // *Journals of Gerontology – Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2016. – Vol.71. – № 4. – P. 508–514.
- 401.Katz, J.D. Rheumatic Diseases in Older Adults / J. D. Katz, B. Walitt // *Clinics in Geriatric Medicine*. – 2017. – Vol.33. – № 1. – P. IX-X.
- 402.Katz, J.D. Rheumatic Diseases in Older Adults / J. D. Katz, B. Walitt // *Rheumatic disease clinics of North America*. – 2018. – Vol.44. – № 3. – P. XIII-XIV.
- 403.Kaufman J.M., Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications / J. M. Kaufman, A. Vermeulen // *Endocrine Reviews*. – 2005. – Vol.26.

- № 6. – P. 833–876.
404. Kawasoe, S. Uric acid level and prevalence of atrial fibrillation in a Japanese general population of 285,882 / S. Kawasoe, T. Kubozono, S. Yoshifuku, et al. // *Circulation Journal*. – 2016. – Vol.80. – № 12. – P. 2453–2459.
405. Kayaalti, Z. Distributions of interleukin–6 (IL–6) promoter and metallothionein 2A (MT2A) core promoter region gene polymorphisms and their associations with aging in Turkish population / Z. Kayaalti, L. Şahiner, M. E. Durakoğlugil, T. Söylemezoğlu // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. – 2011. – Vol.53. – № 3. – P. 354–358.
406. Keenan, T. Causal Assessment of Serum Urate Levels in Cardiometabolic Diseases Through a Mendelian Randomization Study / T. Keenan, W. Zhao, A. Rasheed, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol.67. – № 4. – P. 407–416.
407. Keeney, J.T. Vitamin D deficiency and Alzheimer disease: Common links / J. T. Keeney, D. A. Butterfield // *Neurobiology of Disease*. – 2015. – Vol.84. – P. 84–98.
408. Kelesidis, T. Narrative Review: The Role of Leptin in Human Physiology: Emerging Clinical Applications / T. Kelesidis, I. Kelesidis, S. Chou, C. S. Mantzoros // *Annals of Internal Medicine*. – 2010. – Vol.152. – № 2. – P. 93–100.
409. Keller, K. Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss / K. Keller, M. Engelhardt // *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*. – 2013. – Vol.3. – № 4. – P. 346–350.
410. Kelly, M. Activation of AMP–Activated Protein Kinase by Interleukin–6 in Rat Skeletal Muscle / M. Kelly, M. Gauthier, A. K. Saha, N. B. Ruderman // *Diabetes*. – 2009. – Vol.58. – № 9. – P. 1953–1960.
411. Kelly, T.L. Dual energy X–ray absorptiometry body composition reference values from NHANES / T. L. Kelly, K. E. Wilson, S. B. Heymsfield // *PLoS ONE*. – 2009. – Vol.4. – № 9. – P. e7038.
412. Kenny, A.M. Femoral bone mineral density in patients with heart failure / A. M. Kenny, R. Boxer, S. Walsh, W. D. Hager, L. G. Raisz // *Osteoporosis International*. – 2006. – Vol.17. – P. 1420–1427.
413. Kezerle, L. Treating the elderly diabetic patient: Special considerations / L. Kezerle, L. Shalev, L. Barski // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. – 2014. – Vol.7. – P. 391–400.
414. Khafaji, H.A.R.H. Elevated serum leptin levels in patients with acute myocardial infarction; Correlation with coronary angiographic and echocardiographic findings / H. A. R. H. Khafaji, A. B. Bener, N. M. Rizk, J. Al Suwaidi // *BMC Research Notes*. – 2012. – Vol.5. – P. 262.
415. Khan, H.A. Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA1c predicts dyslipidaemia / H. A. Khan, S. H. Sobki, S. A. Khan // *Clinical and Experimental Medicine*. – 2007. – Vol.7. – P. 24–29.
416. Khazzani, H. The relationship between physical performance measures, bone mineral density, falls, and the risk of peripheral fracture: A cross–sectional analysis / H. Khazzani, F. Allali, L. Bennani, et al. // *BMC Public Health*. – 2009. – Vol.9. – P. 297.
417. Khichar, S. Serum uric acid level as a determinant of the metabolic syndrome: A case control study / S. Khichar, S. Choudhary, V. B. Singh, et al. // *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. – 2017. – Vol.11. – № 1. – P. 19–23.
418. Khonputsa, P. Joint prevalence and control of hypercholesterolemia and hypertension in Thailand: Third national health examination survey / P. Khonputsa, J. L. Veerman, T. Vos, et al. // *Asia–Pacific Journal of Public Health*. – 2012. – Vol.24. – № 1. – P. 185–194.
419. Khosla, S. Effect of estrogen versus testosterone on circulating osteoprotegerin and other cytokine levels in normal elderly men / S. Khosla, E. J. Atkinson, C. R. Dunstan, W. M. O'Fallon // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2002. – Vol.87. – № 4. – P. 1550–1554.
420. Khosla, S. Osteoporosis in men / S. Khosla, S. Amin, E. Orwoll // *Endocrine Reviews*. – 2008. – Vol.29. – № 4. – P. 441–464.
421. Khosla, S. The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: Is a

- revision needed? / S. Khosla, L. J. Melton, B. L. Riggs // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2011. – Vol.26. – № 3. – P. 441–451.
- 422.Kim, H.J. Differential Effects of Interleukin–6 and –10 on Skeletal Muscle and Liver Insulin Action In Vivo / H. J. Kim, T. Higashimori, S. Y. Park, et al. // *Diabetes*. – 2004. – Vol.53. – № 4. – P. 1060–1067.
- 423.Kim, H.J.H. Asymptomatic hyperuricemia is independently associated with coronary artery calcification in the absence of overt coronary artery disease / H. J. H. Kim, S. S. H. Kim, A. R. Choi, et al. // *Medicine (United States)*. – 2017. – Vol.96. – № 14. – P. e6565.
- 424.Kim, H.L. Soluble tumor necrosis factor receptors and arterial stiffness in patients with coronary atherosclerosis / H. L. Kim, J. P. Lee, J. N. An, et al. // *American Journal of Hypertension*. – 2017. – Vol.30. – № 3. – P. 313–318.
- 425.Kim, K.H. Expression of connective tissue growth factor, a biomarker in senescence of human diploid fibroblasts, is up–regulated by a transforming growth factor– β –mediated signaling pathway / K. H. Kim, G. T. Park, Y. B. Lim, et al. // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2004. – Vol.318. – № 4. – P. 819–825.
- 426.Kim, S.Y. Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta–analysis / S. Y. Kim, J. P. Guevara, K. M. Kim, et al. // *Arthritis & Rheumatism*. – 2009. – Vol.61. – № 7. – P. 885–892.
- 427.Kim, T. The relationship between the regional abdominal adipose tissue distribution and the serum uric acid levels in people with type 2 diabetes mellitus / T. Kim, S. Lee, J. Yoo, et al. // *Diabetology and Metabolic Syndrome*. – 2012. – Vol.4. – P. 3.
- 428.Kim, T.N. Impact of visceral fat on skeletal muscle mass and vice versa in a prospective cohort study: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS) / T. N. Kim, M. S. Park, J. Y. Ryu, et al. // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol.9. – № 12. – P. e115407.
- 429.Kim, Y.B. In vivo administration of leptin activates signal transduction directly in insulin–sensitive tissues: Overlapping but distinct pathways from insulin / Y. B. Kim, S. Uotani, D. D. Pierroz, J. S. Flier, B. B. Kahn // *Endocrinology*. – 2000. – Vol.141. – № 7. – P. 2328–2339.
- 430.Kim, Y.S. Hyperuricemia and coronary heart disease: A systematic review and meta–analysis / Y. S. Kim, J. P. Guevara, K. M. Kim, et al. // *Arthritis Care and Research*. – 2010. – Vol.62. – № 2. – P. 170–180.
- 431.Kirkman, M.S. Diabetes in older adults / M. S. Kirkman, V. J. Briscoe, N. Clark, et al. // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol.35. – № 12. – P. 2650–2664.
- 432.Kittleson, M.M. Increased levels of uric acid predict haemodynamic compromise in patients with heart failure independently of B–type natriuretic peptide levels / M. M. Kittleson, M. E. St. John, V. Bead, et al. // *Heart*. – 2007. – Vol.93. – № 3. – P. 365–367.
- 433.Klaassen, I. The role of CTGF in diabetic retinopathy / I. Klaassen, R. J. van Geest, E. J. Kuiper, C. J. F. van Noorden, R. O. Schlingemann // *Experimental Eye Research*. – 2015. – Vol.133. – P. 37–48.
- 434.Klover, P.J. Chronic Exposure to Interleukin–6 Causes Hepatic Insulin Resistance in Mice / P. J. Klover, T. A. Zimmers, L. G. Koniaris, R. A. Mooney // *Diabetes*. – 2003. – Vol.52. – № 11. – P. 2784–2789.
- 435.Knuuti, J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuuti, W. Wins, A. Sareste, et al. // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol.00. – P. 1–71.
- 436.Ko, G.T.C. Effects of age on plasma glucose levels in non–diabetic Hong Kong Chinese / G. T. C. Ko, H. P. S. Wai, J. S. F. Tang // *Croatian Medical Journal*. – 2006. – Vol.47. – № 5. – P. 709–713.
- 437.Ko, W.C. Elevated expression of connective tissue growth factor in human atrial fibrillation and angiotensin II–treated cardiomyocytes / W. C. Ko, C. Y. Hong, S. M. Hou, et al. // *Circulation Journal*. – 2011. – Vol.75. – № 7. – P. 1592–1600.
- 438.Koitabashi, N. Plasma connective tissue growth factor is a novel potential biomarker of cardiac dysfunction in patients with chronic heart failure / N. Koitabashi, M. Arai, K. Niwano, et al. //

- European Journal of Heart Failure. – 2008. – Vol.10. – № 4. – P. 373–379.
- 439.Kojima, S. Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction (The Japanese acute coronary syndrome study) / S. Kojima, T. Sakamoto, M. Ishihara, et al. // American Journal of Cardiology. – 2005. – Vol.96. – № 4. – P. 489–495.
- 440.Korantzopoulos, P. The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation / P. Korantzopoulos, T. M. Kolettis, D. Galaris, J. A. Goudevenos // International Journal of Cardiology. – 2007. – Vol.115. – № 2. – P. 135–143.
- 441.Korantzopoulos, P. Xanthine oxidase and uric acid in atrial fibrillation / P. Korantzopoulos, K. P. Letsas, T. Liu // Frontiers in Physiology. – 2012. – Vol.3. – P. 1-4.
- 442.Korkmaz, U. Anemia as a risk factor for low bone mineral density in postmenopausal Turkish women / U. Korkmaz, N. Korkmaz, S. Yazici, et al. // European Journal of Internal Medicine. – 2012. – Vol.23. – № 2. – P. 154–158.
- 443.Koshman, Y.E. Regulation of connective tissue growth factor gene expression and fibrosis in human heart failure / Y. E. Koshman, N. Patel, M. Chu, et al. // Journal of Cardiac Failure. – 2013. – Vol.19. – № 4. – P. 283–294.
- 444.Kosmala, W. Plasma levels of TNF- α , IL-6, and IL-10 and their relationship with left ventricular diastolic function in patients with stable angina pectoris and preserved left ventricular systolic performance / W. Kosmala, R. Derzhko, M. Przewlocka-Kosmala, A. Orda, W. Mazurek // Coronary Artery Disease. – 2008. – Vol.19. – № 6. – P. 375–382.
- 445.Kosugi, T. Uric acid and hypertension: An age-related relationship? / T. Kosugi, T. Nakagawa, D. Kamath, R. J. Johnson // Journal of Human Hypertension. – 2009. – Vol.23. – P. 75–76.
- 446.Krabbe, K.S. Inflammatory mediators in the elderly / K. S. Krabbe, M. Pedersen, H. Bruunsgaard // Experimental Gerontology. – 2004. – Vol.39. – № 5. – P. 687–699.
- 447.Krauss, R.M. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes / R. M. Krauss // Diabetes Care. – 2004. – Vol.27. – № 6. – P. 1496–1504.
- 448.Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure / E. Krishnan // Circulation: Heart Failure. – 2009. – Vol.6. – № 2. – P. 556–562.
- 449.Krishnan, E. Hyperuricemia and the Echocardiographic Measures of Myocardial Dysfunction / E. Krishnan, A. Hariri, O. Dabbous, B. J. Pandya // Congestive Heart Failure. – 2012. – Vol.18. – № 3. – P. 138–143.
- 450.Krishnan, E. Hyperuricemia in Young Adults and Risk of Insulin Resistance, Prediabetes, and Diabetes: A 15-Year Follow-up Study / E. Krishnan, B. J. Pandya, L. Chung, A. Hariri, O. Dabbous // American Journal of Epidemiology. – 2012. – Vol.176. – № 2. – P. 108–116.
- 451.Kubota, S. Cellular and molecular actions of CCN2/CTGF and its role under physiological and pathological conditions / S. Kubota, M. Takigawa // Clinical Science. – 2014. – Vol.128. – № 3. – P. 181–196.
- 452.Kuriyama, S. Relationship between serum uric acid levels and muscle strength/volume: A new insight from a large-scale survey / S. Kuriyama, T. Nakano, Y. Maruyama, et al. // Japanese Journal of Nephrology. – 2014. – Vol.56. – № 8. – P. 1260–1269.
- 453.Kuroshima, S. A paradigm shift for bone quality in dentistry: A literature review / S. Kuroshima, M. Kaku, T. Ishimoto, et al. // Journal of Prosthodontic Research. – 2017. – Vol.61. – № 4 – P. 353–362.
- 454.Kuwabara, M. Hyperuricemia, Cardiovascular Disease, and Hypertension / M. Kuwabara // Pulse. – 2016. – Vol.3. – № 3-4. – P. 242–252.
- 455.Kuwabara, M. Uric Acid Is a Strong Risk Marker for Developing Hypertension from Prehypertension:A 5-Year Japanese Cohort Study / M. Kuwabara, I. Hisatome, K. Niwa, et al. // Hypertension. – 2018. – Vol.71. – № 1. – P. 78–86.
- 456.Kuwabara, M. Hyperuricemia Is an Independent Risk Factor of Atrial Fibrillation / M. Kuwabara, K. Niwa, I. Hisatome // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol.63. – № 12. – P. A469.
- 457.Kyle, U.G. Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass and fat mass between 18 and 94 years / U. G. Kyle, L. Genton, D. Hans, et al. // European Journal of

- Clinical Nutrition. – 2001. – Vol.55. – P. 663–672.
- 458.Laet, C. De. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis / C. De Laet, J. A. Kanis, A. Odén, et al. // *Osteoporosis International*. – 2005. – Vol.16. – P. 1330–1338.
- 459.Lai, H.Y. Association between inflammatory markers and frailty in institutionalized older men / H. Y. Lai, H. T. Chang, Y. L. Lee, S. J. Hwang // *Maturitas*. – 2014. – Vol.79. – № 3. – P. 329–333.
- 460.Lai, K.S.P. Peripheral inflammatory markers in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of 175 studies / K. S. P. Lai, C. S. Liu, A. Rau, et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2017. – Vol.88. – P. 876–882.
- 461.Lai, S.W. Epidemiology of hyperuricemia in the elderly / S. W. Lai, C. K. Tan, K. C. Ng // *Yale Journal of Biology and Medicine*. – 2001. – Vol.74. – № 3. – P. 151–157.
- 462.Lam, D.W. The worldwide diabetes epidemic / D. W. Lam, D. LeRoith // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. – 2012. – Vol.19. – № 2. – P. 93–96.
- 463.Lana, A. Leptin concentration and risk of impaired physical function in older adults: the Seniors-ENRICA cohort / A. Lana, E. Struijk, P. Guallar-Castillón, et al. // *Age and ageing*. – 2016. – Vol.45. – № 6. – P. 819–826.
- 464.Lana, A. Serum leptin concentration is associated with incident frailty in older adults / A. Lana, A. Valdés-Bécares, A. Buño, F. Rodríguez-Artalejo, E. Lopez-Garcia // *Aging and Disease*. – 2017. – Vol.8. – № 2. – P. 240–249.
- 465.Lara-Castro, C. Intracellular Lipid Accumulation in Liver and Muscle and the Insulin Resistance Syndrome / C. Lara-Castro, W. T. Garvey // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – 2008. – Vol.37. – № 4. – P. 841–856.
- 466.Laudisio, A. Haemoglobin levels are associated with bone mineral density in the elderly: A population-based study / A. Laudisio, E. Marzetti, F. Pagano, R. Bernabei, G. Zuccalà // *Clinical Rheumatology*. – 2009. – Vol.28. – P. 145–151.
- 467.Lauretta, R. Gender in endocrinological diseases: biological and clinical differences / R. Lauretta, M. Sansone, F. Romanelli, M. Appetecchia // *Ital J Gender-Specific Med*. – 2017. – Vol.3. – № 3. – P. 109–116.
- 468.Lavie, C.J. Obesity and Cardiovascular Disease. Risk Factor, Paradox, and Impact of Weight Loss / C. J. Lavie, R. V. Milani, H. O. Ventura // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol.53. – № 21. – P. 1925–1932.
- 469.Lazzeri, C. Uric acid in the acute phase of ST elevation myocardial infarction submitted to primary PCI: Its prognostic role and relation with inflammatory markers. A single center experience / C. Lazzeri, S. Valente, M. Chiostrì, et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol.138. – № 2. – P. 206–209.
- 470.Lazzeri, C. Uric acid in the early risk stratification of ST-elevation myocardial infarction / C. Lazzeri, S. Valente, M. Chiostrì, C. Picariello, G. F. Gensini // *Internal and Emergency Medicine*. – 2012. – Vol.7. – № 1. – P. 33–39.
- 471.Leask, A. CCN2 in skin fibrosis / A. Leask // *Methods in Molecular Biology*. – 2017. – Vol.1489. – P. 417–421.
- 472.Lee, M.-S.S. High prevalence of hyperuricemia in elderly Taiwanese / M.-S. S. Lee, S.-C. C. Lin, H.-Y. Y. Chang, et al. // *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. – 2005. – Vol.14. – № 3. – P. 285–292.
- 473.Lee, M.M.Y. Statins in the Prevention and Treatment of Heart Failure: a Review of the Evidence / M. M. Y. Lee, N. Sattar, J. J. V. McMurray, C. Packard // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2019. – Vol.21. – № 10. – P. 1–8.
- 474.Lee, S.H. Postprandial triglyceride is associated with fasting triglyceride and HOMA-IR in Korean subjects with type 2 diabetes / S. H. Lee, B. W. Lee, H. K. Won, et al. // *Diabetes and Metabolism Journal*. – 2011. – Vol.35. – № 4. – P. 404–410.
- 475.Leeuwis, J.W. Connective tissue growth factor is associated with a stable atherosclerotic plaque phenotype and is involved in plaque stabilization after stroke / J. W. Leeuwis, T. Q. Nguyen, M. G. J. Theunissen, et al. // *Stroke*. – 2010. – Vol.41. – P. 2979–2981.

476. Legiran, S. Bone mass regulation of leptin and postmenopausal osteoporosis with obesity / S. Legiran, M. L. Brandi // *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. – 2012. – Vol.9. – № 3. – P. 145–149.
477. Legrand, D. The relationship between grip strength and muscle mass (MM), inflammatory biomarkers and physical performance in community-dwelling very old persons / D. Legrand, W. Adriaensen, B. Vaes, et al. // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. – 2013. – Vol.57 – № 3. – P. 345–351.
478. Leidig-Bruckner, G. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: A follow-up study / G. Leidig-Bruckner, S. Hosch, P. Dodidou, et al. // *Lancet*. – 2001. – Vol.357. – № 9253. – P. 342–347.
479. Lencel, P. Inflammaging: The driving force in osteoporosis? / P. Lencel, D. Magne // *Medical Hypotheses*. – 2011. – Vol.76. – № 3. – P. 317–321.
480. Leng, S. Total and differential white blood cell counts and their associations with circulating interleukin-6 levels in community-dwelling older women / S. Leng, Q. L. Xue, Y. Huang, et al. // *Journals of Gerontology – Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2005. – Vol.60. – № 2. – P. 153–157.
481. Leng, S.X. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty / S. X. Leng, A. R. Cappola, R. E. Andersen, et al. // *Aging Clinical and Experimental Research*. – 2004. – Vol.16. – P. 195–199.
482. Leong, D.P. Prognostic value of grip strength: Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study / D. P. Leong, K. K. Teo, S. Rangarajan, et al. // *The Lancet*. – 2015. – Vol.386. – № 9990. – P. 266–273.
483. Leung, J.C.K. Regulation of CCN2/CTGF and related cytokines in cultured peritoneal cells under conditions simulating peritoneal dialysis / J. C. K. Leung, L. Y. Y. Chan, K. Y. Tam, et al. // *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. – 2009. – Vol.24. – № 2. – P. 458–469.
484. Li, G. Tumor necrosis factor- α induces insulin resistance in endothelial cells via a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent pathway / G. Li, E. J. Barrett, M. O. Barrett, W. Cao, Z. Liu // *Endocrinology*. – 2007. – Vol.148. – № 7. – P. 3356–3363.
485. Li, G. An overview of osteoporosis and frailty in the elderly / G. Li, L. Thabane, A. Papaioannou, et al. // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2017. – Vol.18. – № 1. – P. 1–5.
486. Li, H. An invert U-shaped curve: Relationship between fasting plasma glucose and serum uric acid concentration in a large health check-up population in China / H. Li, X. Zha, Y. Zhu, et al. // *Medicine (United States)*. – 2016. – Vol.95. – № 16. – P. e3456.
487. Li, H. Inflammatory biomarkers of coronary heart disease / H. Li, K. Sun, R. Zhao, et al. // *Frontiers in Bioscience – Scholar*. – 2018. – Vol.10. – № 1. – P. 185–196.
488. Li, K.H. A positive correlation between blood glucose level and bone mineral density in Taiwan / K. H. Li, Y. T. Liu, Y. W. Yang, et al. // *Archives of Osteoporosis*. – 2018. – Vol.13. – P. 78.
489. Li, L. Prevalence of microvascular diseases among tertiary care Chinese with early versus late onset of type 2 diabetes / L. Li, L. Ji, X. Guo, et al. // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 2015. – Vol.29. – № 1. – P. 32–37.
490. Li, L. Lack of Associations between Elevated Serum Uric Acid and Components of Metabolic Syndrome Such as Hypertension, Dyslipidemia, and T2DM in Overweight and Obese Chinese Adults / L. Li, Q. Song, X. Yang // *Journal of Diabetes Research*. – 2019. – Vol.2019. – P. 3175418.
491. Li, M. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis / M. Li, X. Hu, Y. Fan, et al. // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol.6. – № 1. – P. 1–11.
492. Li, X. Serum uric acid levels and multiple health outcomes: Umbrella review of evidence from observational studies, randomised controlled trials, and Mendelian randomisation studies / X. Li, X. Meng, M. Timofeeva, et al. // *BMJ (Online)*. – 2017. – Vol.357. – P. j2376.

- 493.Li, Y.X. Vitamin D deficiency, obesity and diabetes / Y. X. Li, L. Zhou // *Cellular and Molecular Biology*. – 2015. – Vol.61. – № 3. – P. 35–38.
- 494.Li, Z.Z. Association between blood lipid profiles and atrial fibrillation: A case–control study / Z. Z. Li, X. Du, X. Y. Guo, et al. // *Medical Science Monitor*. – 2018. – Vol.24. – P. 3903–3908.
- 495.Lidfeldt, J. The influence of hormonal status and features of the metabolic syndrome on bone density: A population–based study of Swedish women aged 50 to 59 years. The women’s health in the Lund area study / J. Lidfeldt, L. Holmdahl, G. Samsioe, et al. // *Metabolism: Clinical and Experimental*. – 2002. – Vol.51. – № 2. – P. 267–270.
- 496.Lieb, W. Relation of Serum Leptin With Cardiac Mass and Left Atrial Dimension in Individuals >70 Years of Age / W. Lieb, L. M. Sullivan, J. Aragam, et al. // *American Journal of Cardiology*. – 2009. – Vol.104. – № 4. – P. 602–605.
- 497.Liefde, I.I. De. Bone mineral density and fracture risk in type–2 diabetes mellitus: The Rotterdam Study / I.I. De Liefde, M. Van Der Klift, C. E. D. H. De Laet, et al. // *Osteoporosis International*. – 2005. – Vol.16. – P. 1713–1720.
- 498.Lim, C.C. Elevated serum leptin, adiponectin and leptin to adiponectin ratio is associated with chronic kidney disease in Asian adults / C. C. Lim, B. W. Teo, E. S. Tai, et al. // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol.10. – № 3. – P. e0122009.
- 499.Lim, J. Upregulation of TNF– α by Triglycerides is Mediated by MEK1 Activation in Jurkat T Cells / J. Lim, E. J. Yang, J. H. Chang // *Biomedical Science Letters*. – 2018. – Vol.24. – № 3. – P. 213–220.
- 500.Lim, S. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk / S. Lim, J. B. Meigs // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol.169. – № 3. – P. 166–176.
- 501.Lima, W.G. Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism / W. G. Lima, M. E. S. Martins–Santos, V. E. Chaves // *Biochimie*. – 2015. – Vol.116. – P. 17–23.
- 502.Lin, X. Association between serum uric acid and bone health in general population: A large and multicentre study / X. Lin, C. Zhao, A. Qin, et al. // *Oncotarget*. – 2015. – Vol.6. – № 34. – P. 35395–35403.
- 503.Lippi, G. Epidemiological association between uric acid concentration in plasma, lipoprotein(a), and the traditional lipid profile / G. Lippi, M. Montagnana, G. L. Salvagno, G. Targher, G. C. Guidi // *Clinical Cardiology*. – 2010. – Vol.33. – № 2. – P. E76–80.
- 504.Lipson, K.E. CTGF is a central mediator of tissue remodeling and fibrosis and its inhibition can reverse the process of fibrosis / K. E. Lipson, C. Wong, Y. Teng, S. Spong // *Fibrogenesis & Tissue Repair*. – 2012. – Vol.5. – P. S24.
- 505.Lisko, I. Inflammation, Adiposity, and Mortality in the Oldest Old / I. Lisko, K. Tiainen, S. Stenholm, et al. // *Rejuvenation Research*. – 2012. – Vol.15. – № 5. – P. 445–452.
- 506.Liu, B. The Effects of Uric Acid on Bone Mesenchymal Stem Cells Osteogenic Differentiation / B. Liu, N. Yang, L. Xu, et al. // *Journal of Applied Science and Engineering Innovation*. – 2017. – Vol.4. – № 2. – P. 39–45.
- 507.Liu, C. Adiponectin, TNF– α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta–analysis / C. Liu, X. Feng, Q. Li, et al. // *Cytokine*. – 2016. – Vol.86. – P. 100–109.
- 508.Liu, C. Change in lipid profile and risk of new–onset atrial fibrillation in patients with chronic heart failure / C. Liu, J. Geng, X. Ye, et al. // *Medicine*. – 2018. – Vol.97. – № 39. – P. e12485.
- 509.Liu, P.Y. New insight into fat, muscle and bone relationship in women: Determining the threshold at which body fat assumes negative relationship with bone mineral density / P. Y. Liu, J. Z. Ilich, K. Brummel–Smith, S. Ghosh // *International Journal of Preventive Medicine*. – 2014. – Vol.5. – № 11. – P. 1452 – 1463.
- 510.Liu, J. Leptinemia and its association with stroke and coronary heart disease in the Jackson Heart Study / J. Liu, K. R. Butler, S. G. Buxbaum, et al. // *Clinical Endocrinology*. – 2010. – Vol.72. – № 1. – P. 32 – 37.
- 511.Liu, Y. Serum uric acid levels and the risk of impaired fasting glucose: A prospective study in adults of north China / Y. Liu, C. Jin, A. Xing, et al. // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol.8. – № 12. –

- P. e84712.
- 512.Liu, Y. Hyperuricemia and Risk of Atrial Fibrillation / Y. Liu // *Journal of atrial fibrillation*. – 2014. – Vol.6. – № 5. – P. 967.
- 513.Liu, Y. Association of serum total cholesterol and left ventricular ejection fraction in patients with heart failure caused by coronary heart disease / Y. Liu, Z. Hao, C. Xiao, L. Liu, H. Liao // *Archives of Medical Science*. – 2018. – Vol.14. – № 5. – P. 988–994.
- 514.Liu, Y. hua. Association of Weight–Adjusted Body Fat and Fat Distribution with Bone Mineral Density in Middle–Aged Chinese Adults: A Cross–Sectional Study / Y. hua Liu, Y. Xu, Y. bin Wen, et al. // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol.8. – № 5. – P. e63339.
- 515.Lopez, F.L. Blood lipid levels, lipid–lowering medications, and the incidence of atrial fibrillation :The atherosclerosis risk in communities study / F. L. Lopez, S. K. Agarwal, R. F. MacLehose, et al. // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2012. – Vol.5. – P. 155–162.
- 516.Loppnow, H. Contribution of vascular cell–derived cytokines to innate and inflammatory pathways in atherogenesis / H. Loppnow, M. Buerke, K. Werdan, S. Rose-John // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2011. – Vol.15. – № 3. – P. 484–500.
- 517.Lowe, G. Circulating inflammatory markers and the risk of vascular complications and mortality in people with type 2 diabetes and cardiovascular disease or risk factors: the advance study / G. Lowe, M. Woodward, G. Hillis, et al. // *Diabetes*. – 2014. – Vol.63. – № 3. – P. 1115–1123.
- 518.Lu, Z. Serum uric acid level in primary hypertension among Chinese nonagenarians/centenarians / Z. Lu, B. Dong, H. Wu, et al. // *Journal of Human Hypertension*. – 2009. – Vol.23. – № 2. – P. 113–121.
- 519.Lubkowska, A. Serum adiponectin and leptin concentrations in relation to body fat distribution, hematological indices and lipid profile in humans / A. Lubkowska, A. Radecka, I. Bryczkowska, et al. // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2015. – Vol.12. – № 9. – P. 11528–11548.
- 520.Luo, J.D. Leptin and cardiovascular diseases / J. D. Luo, G. S. Zhang, M. S. Chen // *Timely topics in medicine. Cardiovascular diseases*. – 2005. – Vol.25. – № 9. – P. E34.
- 521.Lv, F. Characteristics of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes in Chinese Older Adults: A National Prospective Cohort Study / F. Lv, X. Cai, D. Hu, et al. // *Journal of Diabetes Research*. – 2019. – Vol.2019. – P. 5631620.
- 522.Lv, Y. Bin. Low–density lipoprotein cholesterol was inversely associated with 3–year all–cause mortality among Chinese oldest old: Data from the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey / Y. Bin. Lv, Z. X. Yin, C. L. Chei, et al. // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol.239. – № 1. – P. 137–142.
- 523.Lyngdoh, T. Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population–based colaus study / T. Lyngdoh, P. Marques-Vidal, F. Paccaud, et al. // *PLoS ONE*. – 2011. – Vol.6. – № 5. – P. 1–8.
- 524.Ma, Q. Association between glycated hemoglobin A1c levels with age and gender in Chinese adults with no prior diagnosis of diabetes mellitus / Q. Ma, H. Liu, G. Xiang, W. Shan, W. Xing // *Biomedical Reports*. – 2016. – Vol.4 – № 6. – P. 737–740.
- 525.Macchi, C. Higher circulating levels of uric acid are prospectively associated with better muscle function in older persons / C. Macchi, R. Molino-Lova, P. Polcaro, et al. // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2008. – Vol.129. – № 9. – P. 522–527.
- 526.MacCìò, A. Management of Anemia of inflammation in the elderly / A. MacCìò, C. Madeddu // *Anemia*. – 2012. – Vol.2012. – P. 563251.
- 527.Mach, F. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach, C. Baigent, A. L. Catapano, et al. // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol.41. – № 1. – P. 111–188.
- 528.Maeda, K. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin–6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure / K. Maeda, T. Tsutamoto, A. Wada, et al. // *Journal of the American*

- College of Cardiology. – 2000. – Vol.36. – № 5. – P. 1587–1593.
- 529.Maggio, M. Interleukin–6 in Aging and Chronic Disease: A Magnificent Pathway / M. Maggio, J. M. Guralnik, D. L. Longo, L. Ferrucci // *The Journals of Gerontology: Series A.* – 2006. – Vol.61. – № 6. – P. 575–584.
- 530.Maggio, M. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin–6 receptor in older men / M. Maggio, S. Basaria, A. Ble, et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2006. – Vol.91. – № 1. – P. 345–347.
- 531.Magnussen, C. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: Results from the biomarcare consortium (Biomarker for cardiovascular risk assessment in Europe) / C. Magnussen, T. J. Niiranen, F. M. Ojeda, et al. // *Circulation.* – 2017. – Vol.136. – P. 1588–1597.
- 532.Maharani, N. Hyperuricemia and atrial fibrillation: Possible underlying mechanisms / N. Maharani, M. Kuwabara, I. Hisatome // *International Heart Journal.* – 2016. – Vol.57. – № 4. – P. 395–399.
- 533.Maier, W. Inflammatory markers at the site of ruptured plaque in acute myocardial infarction: Locally increased interleukin–6 and serum amyloid a but decreased C–reactive protein / W. Maier, L. A. Altwegg, R. Corti, et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol.111. – P. 1355–1361.
- 534.Makizako, H. Age–dependent changes in physical performance and body composition in community–dwelling Japanese older adults / H. Makizako, H. Shimada, T. Doi, et al. // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* – 2017. – Vol.8. – № 4. – P. 607–6141.
- 535.Malecha–Jedraszka, A. Serum leptin concentration in patients with type 2 diabetes / A. Malecha–Jedraszka, A. Burska, B. Matyjaszek–Matuszek, H. Donica // *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences.* – 2015. – Vol.28. – № 4. – P. 236–241.
- 536.Malmstrom, T.K. SARC–F: A symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes / T. K. Malmstrom, D. K. Miller, E. M. Simonsick, L. Ferrucci, J. E. Morley // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* – 2016. – Vol.7 – № 1. – P. 28–36.
- 537.Mamo, Y. Determinants of poor glycemic control among adult patients with type 2 diabetes mellitus in Jimma University Medical Center, Jimma zone, south west Ethiopia: A case control study / Y. Mamo, F. Bekele, T. Nigussie, A. Zewudie // *BMC Endocrine Disorders.* – 2019. – Vol.19. – P. 91.
- 538.Mancuso, P. The impact of aging on adipose function and adipokine synthesis / P. Mancuso, B. Bouchard // *Frontiers in Endocrinology.* – 2019. – Vol.10. – P. 137.
- 539.Mangge, H. Uric acid best predicts metabolically unhealthy obesity with increased cardiovascular risk in youth and adults / H. Mangge, S. Zelzer, P. Puerstner // *Obesity.* – 2013. – Vol.21. – № 1. – P. E71–E77.
- 540.Mantovani, G. *Cachexia and Wasting: A Modern Approach.* – Springer, Milan. – 2006.
- 541.Mantzoros, C.S. Leptin in human physiology and pathophysiology / C. S. Mantzoros, F. Magkos, M. Brinkoetter, et al. // *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism.* – 2011. – Vol.301. – № 4. – P. E557–584.
- 542.Marcus, R.L. Fat modulates the relationship between sarcopenia and physical function in nonobese older adults / R. L. Marcus, D. I. Brixner, S. Ghate, P. Lastayo // *Current Gerontology and Geriatrics Research.* – 2012. – Vol.2012. – P. 216185.
- 543.Marhoum, T.A. Effects of age and gender on serum lipid profile in over 55 years–old apparently healthy Sudanese individuals / T. A. Marhoum, A. A. Abdrabo, M. F. Lutfi // *Asian Journal of Biomedical Sciences.* – 2013. – Vol.19. – № 3. – P. 10–14.
- 544.Markousis–Mavrogenis, G. The clinical significance of interleukin–6 in heart failure: results from the BIoSTAT–CHF study / G. Markousis–Mavrogenis, J. Tromp, W. Ouwerkerk, et al. // *European Journal of Heart Failure.* – 2019. – Vol.21. – № 8. – P. 965–973.
- 545.Marotta, T. Association of hyperuricemia with conventional cardiovascular risk factors in elderly patients / T. Marotta, M. Liccardo, F. Schettini, F. Verde, A. L. Ferrara // *Journal of Clinical Hypertension.* – 2015. – Vol.17. – № 1. – P. 27–32.
- 546.Martin, S.S. Leptin and incident cardiovascular disease: The Multi–Ethnic Study of

- Atherosclerosis (MESA) / S. S. Martin, M. J. Blaha, E. D. Muse, et al. // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol.239. – № 1. – P. 67–72.
547. Marwaha, R.K. Relationship of body fat and its distribution with bone mineral density in indian population / R. K. Marwaha, M. K. Garg, N. Tandon, et al. // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2013. – Vol.16. – № 3. – P. 353–359.
548. Maskari, M.Y. Al. Correlation between serum leptin levels, body mass index and obesity in Omanis / M. Y. Al. Maskari, A. A. Alnaqdy // *Sultan Qaboos University Medical Journal*. – 2006. – Vol.6. – № 2. – P. 27–31.
549. Matarese, G. Leptin in Immunology / G. Matarese, S. Moschos, C. S. Mantzoros // *The Journal of Immunology*. – 2005. – Vol.174. – № 6. – P. 3137–3142.
550. Matsuda, K. Leptin causes nitric-oxide independent coronary artery vasodilation in humans / K. Matsuda, H. Teragawa, Y. Fukuda, et al. // *Hypertension Research*. – 2003. – Vol.26. – № 2. – P. 147–152.
551. Mauer, J. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer / J. Mauer, J. L. Denson, J. C. Brü // *Trends in Immunology*. – 2015. – Vol.36. – № 2. – P. 92–101.
552. Mazziotti, G. Prevalence of thoracic vertebral fractures in hospitalized elderly patients with heart failure / G. Mazziotti, M. Baracca, M. Doga, et al. // *European Journal of Endocrinology*. – 2012. – Vol.167. – № 6. – P. 865–872.
553. Mc Auley, M.T. LDL-C levels in older people: Cholesterol homeostasis and the free radical theory of ageing converge / M. T. Mc Auley, K. M. Mooney // *Medical Hypotheses*. – 2017. – Vol.104. – P. 15–19.
554. McGaffin, K.R. Leptin signalling reduces the severity of cardiac dysfunction and remodelling after chronic ischaemic injury / K. R. McGaffin, C. K. Sun, J. J. Rager, et al. // *Cardiovascular Research*. – 2008. – Vol.77. – № 1. – P. 54–63.
555. Meazza, C. Common adipokine features of neonates and centenarians / C. Meazza, G. Vitale, S. Pagani, et al. // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol.24. – № 11–12. – P. 953–957.
556. Medenwald, D. Inflammation and renal function after a four-year follow-up in subjects with unimpaired glomerular filtration rate: Results from the observational, population-based CARLA cohort / D. Medenwald, M. Girndt, H. Loppnow, et al. // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol.9. – № 9. – P. e108427.
557. Meisel, S.R. Serum leptin levels increase following acute myocardial infarction / S. R. Meisel, M. Ellis, C. Pariente, et al. // *Cardiology*. – 2001. – Vol.95. – P. 206–211.
558. Meisinger, C. Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population the MONICA ORA cohort study / C. Meisinger, W. Koenig, J. Baumert, A. Döring // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2008. – Vol.28. – № 6. – P. 1186–1192.
559. Meneilly, G.S. CDA; Diabetes in Older People. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee / G. S. Meneilly, A. Knip, D. B. Miller, et al. // *Can J Diabetes*. – 2018. – Vol.42. – P. S283–S295.
560. Meng, Y. Elevated expression of connective tissue growth factor, osteopontin and increased collagen content in human ascending thoracic aortic aneurysms / Y. H. Meng, C. Tian, L. Liu, L. Wang, Q. Chang // *Vascular*. – 2014. – Vol.22. – № 1. – P. 20–27.
561. Michalakis, K. Obesity in the ageing man / K. Michalakis, D. G. Goulis, A. Vazaiou, et al. // *Metabolism: Clinical and Experimental*. – 2013. – Vol.62. – № 10. – P. 1341–1349.
562. Michalski, B. The role of selected adipokines & ghrelin in the prognosis after myocardial infarction in a 12-month follow-up in the presence of metabolic syndrome / B. Michalski, E. Szymczyk, L. Peczek, et al. // *Archives of Medical Science*. – 2017. – Vol.13. – № 4. – P. 785–794.
563. Michaud, M. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases / M. Michaud, L. Balardy, G. Moulis, et al. // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2013. – Vol.14. – № 12. – P. 877–882.

564. Mijndarends, D.M. Physical activity and incidence of sarcopenia: The population-based AGES-Reykjavik Study / D. M. Mijndarends, A. Koster, J. M. G. A. Schols, et al. // *Age and Ageing*. – 2016. – Vol.45. – № 5. – P. 614–620.
565. Mijndarends, D.M. Muscle, Health and Costs: A Glance at their Relationship / D. M. Mijndarends, Y. C. Luiking, R. J. G. Halfens, et al. // *Journal of Nutrition, Health and Aging*. – 2018. – Vol.22. – P. 766–773.
566. Mikó, A. Gender difference in the effects of interleukin-6 on grip strength—a systematic review and meta-analysis / A. Mikó, L. Póto, P. Mátrai, et al. // *BMC Geriatrics*. – 2018. – Vol.18. – P. 107.
567. Mikolasevic, I. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: Etiology and management / I. Mikolasevic, M. Zutelija, V. Mavrinac, L. Orlic // *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. – 2017. – Vol.10. – P. 35–45.
568. Mikuls, T.R. Gout epidemiology: Results from the UK General Practice Research Database, 1990–1999 / T. R. Mikuls, J. T. Farrar, W. B. Bilker, et al. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2005. – Vol.64. – № 2. – P. 267–272.
569. Miller, M. Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association / M. Miller, N. J. Stone, C. Ballantyne, et al. // *Circulation*. – 2011. – Vol.123. – № 20. – P. 2292–2333.
570. Mills, K.T. Circulating Adipocytokines and Chronic Kidney Disease / K. T. Mills, L. L. Hamm, A. B. Alper, et al. // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol.10. – № 8. – P. e76902.
571. Minciullo, P.L. Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity / P. L. Minciullo, A. Catalano, G. Mandraffino, et al. // *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. – 2016. – Vol.64. – № 2. – P. 111–126.
572. Mirza, S. Type 2–diabetes is associated with elevated levels of TNF–alpha, IL–6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: A cross–sectional study / S. Mirza, M. Hossain, C. Mathews, et al. // *Cytokine*. – 2012. – Vol.57. – № 1. – P. 136–142.
573. Mobbs, C.V., Hof, P.R. *Body Composition and Aging*. – Karger Medical and Scientific Publishers, Basel. – 2010 – 197 p.
574. Moe, G.W. In vivo TNF– α inhibition ameliorates cardiac mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and apoptosis in experimental heart failure / G. W. Moe, J. Marin-Garcia, A. Konig, et al. // *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. – 2004. – Vol.287. – № 4. – P. H813–820.
575. Moffett, S.P. Association of the G–174C variant in the Interleukin–6 promoter region with bone loss and fracture risk in older women / S. P. Moffett, J. M. Zmuda, J. A. Cauley, et al. // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2004. – Vol.19. – № 10. – P. 1612–1618.
576. Moghissi, E. Management of type 2 diabetes mellitus in older patients: Current and emerging treatment options / E. Moghissi // *Diabetes Therapy*. – 2013. – Vol.4. – № 2. – P. 239–256.
577. Montalescot, G. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach, et al. // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol.34. – P. 2949–3003.
578. Montazerifar, F. Obesity, serum resistin and leptin levels linked to coronary artery disease / F. Montazerifar, A. Bolouri, R. S. Paghalea, M. K. Mahani, M. Karajibani // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2016. – Vol.107. – № 4. – P. 348–353.
579. Mora, S. Paradoxical association of lipoprotein measures with incident atrial fibrillation / S. Mora, A. O. Akinkuolie, R. K. Sandhu, D. Conen, C. M. Albert // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2014. – Vol.7. – № 4. – P. 612–619.
580. Moreira, D.M. Role of Vascular Inflammation in Coronary Artery Disease: Potential of Anti-inflammatory Drugs in the Prevention of Atherothrombosis: Inflammation and Anti-inflammatory Drugs in Coronary Artery Disease / D. M. Moreira, R. L. da Silva, J. L. Vieira, et al. // *American Journal of Cardiovascular Drugs*. – 2015. – Vol.15. – № 1. – P. 1–11.

581. Mori, H. Socs3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity / H. Mori, R. Hanada, T. Hanada, et al. // *Nature Medicine*. – 2004. – Vol.10. – P. 739–743.
582. Moriarity, J.T. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study / J. T. Moriarity, A. R. Folsom, C. Iribarren, F. J. Nieto, W. D. Rosamond // *Annals of Epidemiology*. – 2000. – Vol.10. – № 3. – P. 136–143.
583. Morley, J.E. Sarcopenia in the elderly / J. E. Morley // *Family Practice*. – 2012. – Vol.29. – № Suppl.1. – P. i44–48.
584. Morley, J.E. Cytokine-Related Aging Process / J. E. Morley, R. N. Baumgartner // *The Journals of Gerontology. Series A*. – 2008. – Vol.59. – № 9. – P. M924–929.
585. Motta, M. Diabetes mellitus in the extreme longevity / M. Motta, E. Bennati, M. Capri, L. Ferlito, M. Malaguarnera // *Experimental Gerontology*. – 2008. – Vol.43. – № 2. – P. 102–105.
586. Mourtzinis, G. Relation Between Lipid Profile and New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Systemic Hypertension (From the Swedish Primary Care Cardiovascular Database [SPCCD]) / G. Mourtzinis, T. Kahan, K. Bengtsson Boström, et al. // *American Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol.122. – № 1. – P. 102–107.
587. Münzberg, H. Differential leptin access into the brain – A hierarchical organization of hypothalamic leptin target sites? / H. Münzberg // *Physiology and Behavior*. – 2008. – Vol.94. – № 5. – P. 664–669.
588. Muratoglu, S.C. LRP1 protects the vasculature by regulating levels of connective tissue growth factor and HtrA1 / S. C. Muratoglu, S. Belgrave, B. Hampton, et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2013. – Vol.33. – № 9. – P. 2137–2146.
589. Murphy, R.A. Weight change, body composition, and risk of mobility disability and mortality in older adults: A population-based cohort study / R. A. Murphy, K. V. Patel, S. B. Kritchevsky, et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2014. – Vol.62. – № 8. – P. 1476–1483.
590. Musacchio, E. Hyperuricemia, cardiovascular profile, and comorbidity in older men and women: The Pro.V.A. Study / E. Musacchio, E. Perissinotto, L. Sartori, et al. // *Rejuvenation Research*. – 2017. – Vol.20. – № 1. – P. 42–49.
591. Muscaritoli, M. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) ‘cachexia-anorexia in chronic wasting diseases’ and ‘nutrition in geriatrics’ / M. Muscaritoli, S. D. Anker, J. Argilés, et al. // *Clinical Nutrition*. – 2010. – Vol.29. – № 2. – P. 154–159.
592. Myers, M.G. Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance / M. G. Myers, S. B. Heymsfield, C. Haft, et al. // *Cell Metabolism*. – 2012. – Vol.15. – № 2. – P. 150–156.
593. Myers, M.G. Mechanisms of Leptin Action and Leptin Resistance / M. G. Myers, M. A. Cowley, H. Münzberg // *Annual Review of Physiology*. – 2008. – Vol.70. – № 1. – P. 537–556.
594. Myers, M.G. Leptin / M. G. Myers, M. Greenwald-Yarnell // Elsevier Inc. – 2013. – P. 1129–1134.
595. Naguib, M. Urinary connective tissue growth factor level in relation to nephropathy and retinopathy in patients with type 2 diabetes / M. Naguib, L. Rashed // *Kasr Al Ainy Medical Journal*. – 2018. – Vol.24. – № 1. – P. 14–18.
596. Nakamura, M. Effects of tumor necrosis factor- α on basal and stimulated endothelium-dependent vasomotion in human resistance vessel / M. Nakamura, H. Yoshida, N. Arakawa, et al. // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2000. – Vol.36. – № 4. – P. 487–492.
597. Nalini, D. ‘Role of the adipocyte hormone leptin in cardiovascular diseases – a study from Chennai based Population’ / D. Nalini, R. Karthick, V. Shirin, G. Manohar, R. Malathi // *Thrombosis Journal*. – 2015. – Vol.13. – № 1. – P. 12.
598. Nan, H. Diabetes associated with a low serum uric acid level in a general Chinese population / H. Nan, Y. Dong, W. Gao, J. Tuomilehto, Q. Qiao // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2007. – Vol.76. – № 1. – P. 68–74.
599. Nanna, M.G. The Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Older Adults: Results From the National Institutes of

- Health Pooled Cohorts / M. G. Nanna, A. M. Navar, D. Wojdyla, E. D. Peterson // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2019. – Vol.67. – № 12. – P. 2560–2567.
- 600.Naot, D. Cytokines and hormones that contribute to the positive association between fat and bone / D. Naot, J. Cornish // *Frontiers in Endocrinology*. – 2014. – Vol.5. – P. 70.
- 601.Narazaki, M. The Two-Faced Cytokine IL-6 in Host Defense and Diseases / M. Narazaki, T. Kishimoto // *International journal of molecular sciences*. – 2018. – Vol.19. – № 11. – P. 3528.
- 602.Nathan, C. Nonresolving Inflammation / C. Nathan, A. Ding // *Cell*. – 2010. – Vol.140. – № 6. – P. 871–882.
- 603.Nattel, S. Atrial Fibrillation and Body Composition: Is it Fat or Lean That Ultimately Determines the Risk? / S. Nattel // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol.69. – № 20. – P. 2498–2501.
- 604.Ndrepepa, G. Association of uric acid with mortality in patients with stable coronary artery disease / G. Ndrepepa, S. Braun, L. King, et al. // *Metabolism: Clinical and Experimental*. – 2012. – Vol.61. – № 12. – P. 1780–1786.
- 605.Ndrepepa, G. Uric acid and prognosis in angiography-proven coronary artery disease / G. Ndrepepa, S. Braun, L. King, et al. // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2013. – Vol.43. – № 3. – P. 256–266.
- 606.Ndrepepa, G. A gender-specific analysis of association between hyperuricaemia and cardiovascular events in patients with coronary artery disease / G. Ndrepepa, S. Cassese, S. Braun, et al. // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2013. – Vol.23. – № 12. – P. 1195–1201.
- 607.Ndrepepa, G. Uric acid and cardiovascular disease / G. Ndrepepa // *Clinica Chimica Acta*. – 2018. – Vol.484. – P. 150–163.
- 608.Nemeh, A A.–A. Glycemic Control and Its Determinants among Patients with type 2 Diabetes Mellitus Attending a Teaching Hospital / A A.–A. Nemeh, S. K. Yousef, M. A. Aysha // *Journal of Diabetes & Metabolism*. – 2011. – Vol.2. – № 1. – P. 4–9.
- 609.Newson, R.S. Association between serum cholesterol and noncardiovascular mortality in older age / R. S. Newson, J. F. Felix, J. Heeringa, et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2011. – Vol.59. – № 10. – P. 1779–1785.
- 610.Nguyen, T.Q. Urinary connective tissue growth factor excretion correlates with clinical markers of renal disease in a large population of type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy / T. Q. Nguyen, L. Tarnow, S. Andersen, et al. // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol.29. – № 1. – P. 83–88.
- 611.Nguyen, T.Q. Plasma connective tissue growth factor is an independent predictor of end-stage renal disease and mortality in type 1 diabetic nephropathy / T. Q. Nguyen, L. Tarnow, A. Jorsal, et al. // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol.31. – № 6. – P. 1177–1182.
- 612.Nieman, D.C. Muscle cytokine mRNA changes after 2.5 h of cycling: Influence of carbohydrate / D. C. Nieman, J. M. Davis, D. A. Henson, et al. // *Medicine and Science in Sports and Exercise*. – 2005. – Vol.37. – № 8. – P. 1283–1290.
- 613.Nigam, A. Senescence (ageing) / A. Nigam // *Indian Journal of Dermatology*. – 2011. – Vol.56. – № 6. – P. 615.
- 614.Nilsson, G. Ten-Year Survival in 75-Year-Old Men and Women: Predictive Ability of Total Cholesterol, HDL-C, and LDL-C / G. Nilsson, J. Öhrvik, I. Lönnberg, P. Hedberg // *Current Gerontology and Geriatrics Research*. – 2009. – Vol.2009. – P. 1–7.
- 615.Niskanen, L.K. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: A prospective cohort study / L. K. Niskanen, D. E. Laaksonen, K. Nyyssönen, et al. // *Archives of Internal Medicine*. – 2004. – Vol.164. – № 14. – P. 1546–1551.
- 616.Njelekela, M. Determinants of hyperleptinaemia in an African population / M. Njelekela, S. Kuga, J. Hiraoka, et al. // *East African Medical Journal*. – 2003. – Vol.80. – № 4. – P. 195–199.
- 617.Oba, S. Self-reported diabetes mellitus and risk of mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer in Takayama: A population-based prospective cohort study in Japan / S. Oba, C. Nagata, K. Nakamura, N. Takatsuka, H. Shimizu // *Journal of Epidemiology*. – 2008. – Vol.18.

- № 5. – P. 197.
- 618.Obeidat, A.A. Leptin and uric acid as predictors of metabolic syndrome in Jordanian adults / A. A. Obeidat, M. N. Ahmad, F. H. Haddad, F. S. Azzeh // *Nutrition Research and Practice*. – 2016. – Vol.10. – № 4. – P. 411–417.
- 619.Oe, Y. Plasma TNF- α is associated with inflammation and nutrition status in community-dwelling Japanese elderly / Y. Oe, K. Mochizuki, R. Miyauchi, et al. // *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. – 2015. – Vol.61. – № 3. – P. 263–269.
- 620.Ohkuma, T. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals / T. Ohkuma, Y. Komorita, S. A. E. Peters, M. Woodward // *Diabetologia*. – 2019. – Vol.62. – P. 1550–1560.
- 621.Okamura, T. Lower levels of serum albumin and total cholesterol associated with decline in activities of daily living and excess mortality in a 12-year cohort study of elderly Japanese / T. Okamura, T. Hayakawa, A. Hozawa, et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2008. – Vol.56. – № 3. – P. 529–535.
- 622.Okpechi, I.G. Microalbuminuria and the metabolic syndrome in non-diabetic black Africans / I. G. Okpechi, M. D. Pascoe, C. R. Swanepoel, B. L. Rayner // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2007. – Vol.4. – № 4. – P. 365–367.
- 623.Okpechi, I.G. Genetic variation at selected SNPs in the leptin gene and association of alleles with markers of kidney disease in a Xhosa population of South Africa / I. G. Okpechi, B. L. Rayner, L. Van Der Merwe, et al. // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol.5. – № 2. – P. e9086.
- 624.Okura, T. Elevated serum uric acid is an independent predictor for cardiovascular events in patients with severe coronary artery stenosis – Subanalysis of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study / T. Okura, J. Higaki, M. Kurata, et al. // *Circulation Journal*. – 2009. – Vol.73. – № 5. – P. 885–891.
- 625.Olexa, P. Uric acid – A marker for systemic inflammatory response in patients with congestive heart failure? / P. Olexa, M. Olexová, J. Gonsorčík, et al. // *Wiener Klinische Wochenschrift*. – 2002. – Vol.114. – № 5–6. – P. 211–215.
- 626.Oliveira, D.M.G. Muscle strength but not functional capacity is associated with plasma interleukin-6 levels of community-dwelling elderly women / D. M. G. Oliveira, F. M. S. Narciso, M. L. A. S. Santos, et al. // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2008. – Vol.41. – № 12. – P. 1148–1153.
- 627.Oliveira, E.P. De. High plasma uric acid concentration: Causes and consequences / E. P. de Oliveira, R. C. Burini // *Diabetology and Metabolic Syndrome*. – 2012. – Vol.4. – P. 12.
- 628.Ostan, R. Gender, aging and longevity in humans: An update of an intriguing/neglected scenario paving the way to a gender-specific medicine / R. Ostan, D. Monti, P. Guerresi, et al. // *Clinical Science*. – 2016. – Vol.130. – № 19. – P. 1711–1725.
- 629.Palazzuoli, A. Prevalence of Hyperuricemia in Patients With Acute Heart Failure With Either Reduced or Preserved Ejection Fraction / A. Palazzuoli, G. Ruocco, O. De Vivo, R. Nuti, P. A. McCullough // *American Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol.120. – № 7. – P. 1146–1150.
- 630.Palmeri, M. Cytokine serum profile in a group of Sicilian nonagenarians / M. Palmeri, G. Misiano, M. Malaguarnera, et al. // *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*. – 2012. – Vol.33. – № 1. – P. 82–90.
- 631.Pararasa C., Bailey C.J., Griffiths H.R. Ageing, adipose tissue, fatty acids and inflammation / C. Pararasa, C. J. Bailey, H. R. Griffiths // *Biogerontology*. – 2015. – Vol.16. – P. 235–248.
- 632.Park, K.K. Association between bone mineral density and metabolic syndrome in postmenopausal Korean women / K. K. Park, S. J. Kim, E. S. Moon // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 2010. – Vol.69. – P. 145–152.
- 633.Patel, H.P. Lean Mass, Muscle Strength and Gene Expression in Community Dwelling Older Men: Findings from the Hertfordshire Sarcopenia Study (HSS) / H. P. Patel, N. Al-Shanti, L. C. Davies, et al. // *Calcified Tissue International*. – 2014. – Vol.95. – № 4. – P. 308–316.
- 634.Patetsios, P. Identification of uric acid and xanthine oxidase in atherosclerotic plaque / P. Patetsios, M. Song, W. P. Shutze, et al. // *The American journal of cardiology*. – 2001. – Vol.88.

- № 2. – P. 188–191.
635. Patten, M. Endotoxin and cytokines alter contractile protein expression in cardiac myocytes in vivo / M. Patten, E. Krämer, J. Bünnemann, et al. // *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. – 2001. – Vol.442. – P. 920–927.
636. Paula, J.A. de. Análise de métodos para detectar sarcopenia em idosas independentes da comunidade / J. A. de Paula, E. L. Wamser, A. R. S. Gomes, et al. // *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*. – 2016. – Vol.19. – № 2. – P. 235–246.
637. Pedersen, B.K. Beneficial health effects of exercise – the role of IL–6 as a myokine / B. K. Pedersen, C. P. Fischer // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2007. – Vol.28. – № 4. – P. 152–156.
638. Pedersen, B.K. Exercise and interleukin–6 / B. K. Pedersen, A. Steensberg, P. Schjerling // *Current Opinion in Hematology*. – 2001. – Vol.8. – № 3. – P. 137–141.
639. Pedersen, M. Circulating levels of TNF–alpha and IL–6–relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in patients with type–2 diabetes / M. Pedersen, H. Bruunsgaard, N. Weis, et al. // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2003. – Vol.124. – № 4. – P. 495–502.
640. Peng, T.C. Relationship between hyperuricemia and lipid profiles in us adults / T. C. Peng, C. C. Wang, T. W. Kao, et al. // *BioMed Research International*. – 2015. – Vol.2015. – P. 127596.
641. Pereira da Silva, A. Body composition assessment and nutritional status evaluation in men and women Portuguese centenarians / A. Pereira da Silva, A. Matos, A. Valente, et al. // *Journal of Nutrition, Health and Ageing*. – 2016. – Vol.20. – P. 256–266.
642. Pereira, L.S.M. Correlation between manual muscle strength and interleukin–6 (IL–6) plasma levels in elderly community–dwelling women / L. S. M. Pereira, F. M. S. Narciso, D. M. G. Oliveira, et al. // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. – 2009. – Vol.48. – № 3. – P. 313–316.
643. Pérez, L.M. ‘Adipaging’: ageing and obesity share biological hallmarks related to a dysfunctional adipose tissue / L. M. Pérez, H. Pareja-Galeano, F. Sanchis-Gomar, et al. // *Journal of Physiology*. – 2016. – Vol.594. – № 12. – P. 3187–3207.
644. Peter, R.S. The effect of age on the shape of the BMI–mortality relation and BMI associated with minimum all–cause mortality in a large Austrian cohort / R. S. Peter, B. Mayer, H. Concini, G. Nagel // *International Journal of Obesity*. – 2015. – Vol.39. – № 3. – P. 530–534.
645. Peters, S.A.E. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: A systematic review and meta–analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events / S. A. E. Peters, R. R. Huxley, M. Woodward // *Diabetologia*. – 2014. – Vol.57. – P. 1542–1551.
646. Peters, S.A.E. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: A systematic review and meta–analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes / S. A. E. Peters, R. R. Huxley, M. Woodward // *The Lancet*. – 2014. – Vol.383. – № 9933. – P. 1973–1980.
647. Petersen, L.K. Lipid–lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+–year olds / L. K. Petersen, K. Christensen, J. Kragstrup // *Age and Ageing*. – 2010. – Vol.39. – № 6. – P. 674–680.
648. Petta, S. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non–alcoholic fatty liver disease / S. Petta, C. Cammà, D. Cabibi, V. Di Marco, A. Craxi // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2011. – Vol.34. – № 7. – P. 757–766.
649. Phanish, M.K. Connective tissue growth factor–(CTGF, CCN2) – A marker, mediator and therapeutic target for renal fibrosis / M. K. Phanish, S. K. Winn, M. E. C. Dockrell // *Nephron – Experimental Nephrology*. – 2010. – Vol.114. – № 3. – P. 1–2.
650. Piek, A. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? / A. Piek, W. Du, R. A. De Boer, H. H. W. Silljé // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. – 2018. – Vol.55. – № 4. – P. 246–263.
651. Pietschmann, P. Osteoporosis: An Age–Related and Gender–Specific Disease–A Mini–Review / P. Pietschmann, M. Rauner, W. Sipos, K. Kersch-Schindl // *Gerontology*. – 2009. – Vol.55.

- P. 3–12.
652. Pola, R. –174 G/C interleukin–6 gene polymorphism and increased risk of multi–infarct dementia: A case–control study / R. Pola, E. Gaetani, A. Flex, et al. // *Experimental Gerontology*. – 2002. – Vol.37. – № 7. – P. 949–955.
653. Ponce, O.J. Lipid–Lowering Agents in Older Individuals: A Systematic Review and Meta–Analysis of Randomized Clinical Trials / O. J. Ponce, L. Larrea–Mantilla, B. Hemmingsen, et al. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2019. – Vol.104. – № 5. – P. 1585–1594.
654. Ponticos, M. Pivotal role of connective tissue growth factor in lung fibrosis: MAPK–dependent transcriptional activation of type I collagen / M. Ponticos, A. M. Holmes, X. Shi–wen, et al. // *Arthritis and Rheumatism*. – 2009. – Vol.60. – № 7. – P. 2142–2155.
655. Ponticos, M. Connective tissue growth factor (CCN2) in blood vessels / M. Ponticos // *Vascular Pharmacology*. – 2013. – Vol.58. – № 3. – P. 189–193.
656. Pradhan, A.D. C–reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus / A. D. Pradhan, J. E. Manson, N. Rifai, J. E. Buring, P. M. Ridker // *Journal of the American Medical Association*. – 2001. – Vol.286. – № 3. – P. 327–334.
657. Prado, C.M.M. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence / C. M. M. Prado, J. C. K. Wells, S. R. Smith, B. C. M. Stephan, M. Siervo // *Clinical Nutrition*. – 2012. – Vol.31. – № 5. – P. 583–601.
658. Prasad, M. Uric Acid Is Associated with Inflammation, Coronary Microvascular Dysfunction, and Adverse Outcomes in Postmenopausal Women / M. Prasad, E. L. Matteson, J. Herrmann, et al. // *Hypertension*. – 2017. – Vol.69. – № 2. – P. 236–242.
659. Price, K.L. Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter / K. L. Price, Y. Y. Sautin, D. A. Long, et al. // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2006. – Vol.17. – № 7. – P. 1791–1795.
660. Primatesta, P. Levels of dyslipidaemia and improvement in its management in England: Results from the Health Survey for England 2003 / P. Primatesta, N. R. Poulter // *Clinical Endocrinology*. – 2006. – Vol.64. – №3. – P. 292–298.
661. Puddu, P. Relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction and cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications / P. Puddu, G. M. Puddu, E. Cravero, L. Vizioli, A. Muscari // *Journal of cardiology*. – 2012. – Vol.59. – № 3. – P. 235–242.
662. Pudil, R. Plasma interleukin–6 level is associated with NT–proBNP level and predicts short– and long–term mortality in patients with acute heart failure / R. Pudil, M. Tichý, C. Andrýs, et al. // *Acta medica (Hradec Králové) / Universitas Carolina, Facultas Medica Hradec Králové*. – 2010. – Vol.53. – № 4. – P. 225–228.
663. Putko, B.N. Circulating levels of tumor necrosis factor–alpha receptor 2 are increased in heart failure with preserved ejection fraction relative to heart failure with reduced ejection fraction: Evidence for a divergence in pathophysiology / B. N. Putko, Z. Wang, J. Lo, et al. // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol.9. – № 6. – P. e99495.
664. Puzianowska–Kuźnicka, M. Interleukin–6 and C–reactive protein, successful aging, and mortality: The PolSenior study / M. Puzianowska–Kuźnicka, M. Owczarz, K. Wieczorowska–Tobis, et al. // *Immunity and Ageing*. – 2016. – Vol.13. – P. 21.
665. Qiu, L. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces / L. Qiu, X. Q. Cheng, J. Wu, et al. // *BMC Public Health*. – 2013. – Vol.13. – P. 664.
666. Qu, D. IL–6 in diabetes and cardiovascular complications / D. Qu, J. Liu, C. W. Lau, Y. Huang // *British Journal of Pharmacology*. – 2014. – Vol.171. – № 15. – P. 3595–3603.
667. Quan, T. Reduced expression of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) mediates collagen loss in chronologically aged human skin / T. Quan, Y. Shao, T. He, J. J. Voorhees, G. J. Fisher // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2010. – Vol.130. – № 2. – P. 415–424.
668. Rafieian–Kopaei M., Nasri H. Correlation of serum leptin with levels of hemoglobin in hemodialysis / M. Rafieian–Kopaei, H. Nasri // *Journal of nephro pharmacology*. – 2012. – Vol.1.

- № 2. – P. 23–26.
- 669.Ramos, R. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: Retrospective cohort study / R. Ramos, M. Comas-Cufí, R. Martí-Lluch, et al. // *BMJ (Online)*. – 2018. – Vol.362. – P. 1–4.
- 670.Rana, K.S. Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults / K. S. Rana, M. Arif, E. J. Hill, et al. // *Age*. – 2014. – Vol.36. – P. 995–1001.
- 671.Rath, T. From physiology to disease and targeted therapy: interleukin–6 in inflammation and inflammation–associated carcinogenesis / T. Rath, U. Billmeier, M. J. Waldner, R. Atreya, M. F. Neurath // *Archives of Toxicology*. – 2015. – Vol.89. – P. 541–554.
- 672.Rauchhaus, M. The Relationship between Cholesterol and Survival in Patients with Chronic Heart Failure / M. Rauchhaus, A. L. Clark, W. Doehner, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol.42. – № 11. – P. 1933–1940.
- 673.Ravnskov, U. Lack of an association or an inverse association between low–density–lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: A systematic review / U. Ravnskov, D. M. Diamond, R. Hama, et al. // *BMJ Open*. – 2016. – Vol.6. – № 6. – P. e010401.
- 674.Ravnskov, U. Review and Hypothesis: Vulnerable plaque formation from obstruction of vasa vasorum by homocysteinylated and oxidized lipoprotein aggregates complexed with microbial remnants and LDL autoantibodies / U. Ravnskov, K. S. McCully // *Annals of Clinical and Laboratory Science*. – 2009. – Vol.39. – № 1. – P. 3–16.
- 675.Ravnskov, U. The statin–low cholesterol–cancer conundrum / U. Ravnskov, K. S. McCully, P. J. Rosch // *QJM*. – 2012. – Vol.105. – № 4. – P. 383–388.
- 676.Ray, I. Obesity: An Immunometabolic Perspective / I. Ray, S. K. Mahata, R. K. De // *Frontiers in Endocrinology*. – 2016. – Vol.7. – P. 157.
- 677.Rayego–Mateos, S. Connective tissue growth factor is a new ligand of epidermal growth factor receptor / S. Rayego-Mateos, R. Rodrigues-Díez, J. L. Morgado-Pascual, et al. // *Journal of Molecular Cell Biology*. – 2013. – Vol.5. – № 5. – P. 323–335.
- 678.Rea, I.M. Age and age–related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines / I. M. Rea, D. S. Gibson, V. Mcgilligan, et al. // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol.9. – № APR. – P. 586.
- 679.Reid, I.R. Relationships among body mass, its components, and bone / I. R. Reid // *Bone*. – 2002. – Vol.3. – № 5. – P. 547–555.
- 680.Reid, M.B. Tumor necrosis factor– α and muscle wasting: A cellular perspective / M. B. Reid, Y. P. Li // *Respiratory Research*. – 2001. – Vol.5. – № 2. – P. 269–272.
- 681.Reiss, J. Sarcopenia and osteoporosis are interrelated in geriatric inpatients / J. Reiss, B. Iglseider, R. Alzner, et al. // *Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie*. – 2019. – Vol.52. – № 7. – P. 688–693.
- 682.Ren, M. Role of tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of atrial fibrillation: A novel potential therapeutic target? / M. Ren, X. Li, L. Hao, J. Zhong // *Annals of Medicine*. – 2015. – Vol.47. – № 4. – P. 316–324.
- 683.Resnick, B. Resilience in aging: Concepts, research, and outcomes / B. Resnick, L. P. Gwyther. K. A. Roberto // Springer International Publishing. – 2011. – 420 p.
- 684.Ridker, P.M. Elevation of tumor necrosis factor– α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction / P. M. Ridker, N. Rifai, M. Pfeffer, et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol.101. – № 18. – P. 2149–2153.
- 685.Ridker, P.M. From CRP to IL–6 to IL–1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection HHS Public Access / P. M. Ridker // *Circ Res*. – 2016. – Vol.118. – № 1. – P. 145–156.
- 686.Riggs, B.L. Population–based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites / B. L. Riggs, L. J. Melton, R. A. Robb, et al. // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2004. – Vol.19. – № 12. – P. 1945–1954.
- 687.Ritschel, V. Evaluation of circulating levels of CCN2/connective tissue growth factor in patients with ST–elevation myocardial infarction / V. Ritschel, C. Shetelig, I. Seljeflot, et al. // *Scientific*

- Reports. – 2017. – Vol.7. – P. 11945.
- 688.Rivera-Paredes, B. Influence of genetic and non-genetic risk factors for serum uric acid levels and hyperuricemia in mexicans / B. Rivera-Paredes, L. Macías-Kauffer, J. C. Fernandez-Lopez, et al. // *Nutrients*. – 2019. – Vol.11. – № 6. – P. 1336.
- 689.Rizzoli, R. Management of osteoporosis of the oldest old / R. Rizzoli, J. Branco, M. L. Brandi, et al. // *Osteoporosis International*. – 2014. – Vol.25. – № 11. – P. 2507–2529.
- 690.Robertson, S.A. Molecular and neural mediators of leptin action / S. A. Robertson, G. M. Leininger, M. G. Myers // *Physiology and Behavior*. – 2008. – Vol.94. – № 5. – P. 637–642.
- 691.Rodríguez, A. Leptin inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells induced by angiotensin II through nitric oxide-dependent mechanisms / A. Rodríguez, J. Gmez-Ambrosi, V. Catalán, A. Fortuo, G. Frühbeck // *Mediators of Inflammation*. – 2010. – Vol.2010. – P. 105489.
- 692.Roestenberg, P. Connective Tissue Growth Factor is Increased in Plasma of Type 1 Diabetic Patients with Nephropathy / P. Roestenberg, F. A. Van Nieuwenhoven, L. Wieten, et al. // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol.27. – № 5. – P. 1164–1170.
- 693.Roestenberg, P. Temporal expression profile and distribution pattern indicate a role of connective tissue growth factor (CTGF/CCN-2) in diabetic nephropathy in mice / P. Roestenberg, F. A. van Nieuwenhoven, J. A. Joles, et al. // *American journal of physiology. Renal physiology*. – 2006. – Vol.290. – № 6. – P. F1344–1354.
- 694.Rong, W. Prevalence of hyperuricemia in the elderly in 7 areas of China / W. Rong, T. Zhe, S. Fei, D. Lijun // *Chinese Journal of Endemiology*. – 2018. – Vol.39. – № 3. – P. 286–288.
- 695.Rost, S. New indexes of body fat distribution and sex-specific risk of total and cause-specific mortality: A prospective cohort study / S. Rost, D. Freuer, A. Peters, et al. // *BMC Public Health*. – 2018. – Vol.18. – № 1. – P. 427.
- 696.Roszkowska-Gancarz, M. Age-related changes of leptin and leptin receptor variants in healthy elderly and long-lived adults / M. Roszkowska-Gancarz, M. Jonas, M. Owczarż, et al. // *Geriatrics and Gerontology International*. – 2015. – Vol.15. – № 3. – P. 365–371.
- 697.Rothenbacher, D. Relationship between Inflammatory Cytokines and Uric Acid Levels with Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients with Stable Coronary Heart Disease / D. Rothenbacher, A. Kleiner, W. Koenig, et al. // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol.7. – № 9. – P. e45907.
- 698.Roubenoff, R. Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: The Framingham Heart Study / R. Roubenoff, H. Parise, H. A. Payette, et al. // *American Journal of Medicine*. – 2003. – Vol.115. – № 6. – P. 429–435.
- 699.Roubenoff, R. Sarcopenia: Current concepts / R. Roubenoff, V. A. Hughes // *Journals of Gerontology – Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2000. – Vol.55. – № 12. – P. M716–M724.
- 700.Ruggiero, C. Uric acid and inflammatory markers / C. Ruggiero, A. Cherubini, A. Ble, et al. // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol.27. – № 10. – P. 1174–1181.
- 701.Ryden, L. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD – Summary The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) / L. Ryden, P. J. Grant, S. D. Anker, et al. // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2014. – Vol.11. – № 3. – P. 133–173.
- 702.Saber, H. Serum leptin levels and the risk of stroke: The framingham study / H. Saber, J. J. Himali, A. Shoamanesh, et al. // *Stroke*. – 2015. – Vol.46. – P. 2881–2885.
- 703.Sachdeva, J. Smooth muscle cell-specific haploinsufficiency restricts the progression of abdominal aortic aneurysm by modulating CTGF expression / J. Sachdeva, A. Mahajan, J. Cheng, et al. // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol.12. – № 5. – P. e0178538.
- 704.Safranow, K. Plasma concentrations of TNF- α and its soluble receptors sTNFR1 and sTNFR2 in patients with coronary artery disease / K. Safranow, V. Dziedziejko, R. Rzeuski, et al. // *Tissue Antigens*. – 2009. – Vol.74. – № 5. – P. 386–392.
- 705.Samara, A. Sex-dependent associations of leptin with metabolic syndrome-related variables: The stanislas study / A. Samara, B. Herbeth, R. Aubert, et al. // *Obesity*. – 2010. – Vol.18. – №

1. – P. 196–201.
- 706.Sansoni, P. The immune system in extreme longevity / P. Sansoni, R. Vescovini, F. Fagnoni, et al. // *Experimental Gerontology*. – 2008. – Vol.43. – № 2. – P. 61–65.
- 707.Santangelo, A. The bone mass (BM) and chronic cardiac decompensation (CCD) in an elderly population / A. Santangelo, M. Testai, G. Mamazza, et al. // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. – 2011. – Vol.53. – № 1. – P. 51–54.
- 708.Santi, I. Osteoporosis and ‘fragility fractures’ in 110 centenarians living at the nursing home of Milan / I. Santi, M. Gianotto, V. Guercio, F. Cetta, M. Monti // *Bone Abstracts*. – 2013. – P. 1–5.
- 709.Santoro, A. A cross-sectional analysis of body composition among healthy elderly from the European NU-AGE study: Sex and country specific features / A. Santoro, A. Bazzocchi, G. Guidarelli, et al. // *Frontiers in Physiology*. – 2019. – Vol.9. – P. 1693.
- 710.Santos, V.R. dos. Relationship between obesity, sarcopenia, sarcopenic obesity, and bone mineral density in elderly subjects aged 80 years and over / V.R. dos Santos, D. G. D. Christofaro, I. C. Gomes, et al. // *Revista Brasileira de Ortopedia*. – 2018. – Vol.53. – № 3. – P. 300–305.
- 711.Saoji, R. Association of high-density lipoprotein, triglycerides, and homocysteine with bone mineral density in young Indian tribal women / R. Saoji, R. S. Das, M. Desai, et al. // *Archives of Osteoporosis*. – 2018. – Vol.13. – № 1. – P. 1–18.
- 712.Saremi, A. Association between IL-6 and the extent of coronary atherosclerosis in the veterans affairs diabetes trial (VADT) / A. Saremi, R. J. Anderson, P. Luo, et al. // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol.203. – № 2. – P. 610–614.
- 713.Sarkar, D. Molecular mechanisms of aging-associated inflammation / D. Sarkar, P. B. Fisher // *Cancer Letters*. – 2006. – Vol.236. – № 1. – P. 13–23.
- 714.Sarkar, S. HBA1C and lipid profile levels in the known type 2 diabetic group in the rural region of Vidarbha, Maharashtra, India / S. Sarkar, A. Meshram // *Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare*. – 2017. – Vol.32. – № 4. – P.1915–1920.
- 715.Sarnak, M.J. Serum C-reactive protein and leptin as predictors of kidney disease progression in the Modification of Diet in Renal Disease Study / M. J. Sarnak, A. Poindexter, S.-R. Wang, et al. // *Kidney International*. – 2002. – Vol.62. – № 6. – P. 2208–2215.
- 716.Sarwar, N. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: A collaborative meta-analysis of 82 studies / N. Sarwar, A. S. Butterworth, D. F. Freitag, et al. // *The Lancet*. – 2012. – Vol.379. – № 9822. – P. 1205–1213.
- 717.Satou, R. Tumor necrosis factor- α suppresses angiotensinogen expression through formation of a p50/p50 homodimer in human renal proximal tubular cells / R. Satou, K. Miyata, A. Katsurada, L. G. Navar, H. Kobori // *American Journal of Physiology – Cell Physiology*. – 2010. – Vol.299. – № 4. – P. C750–759.
- 718.Sattar, N. Leptin and Coronary Heart Disease. Prospective Study and Systematic Review / N. Sattar, G. Wannamethee, N. Sarwar, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol.53. – № 2. – P. 167–175.
- 719.Sautin, Y.Y. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress / Y. Y. Sautin, T. Nakagawa, S. Zharikov, R. J. Johnson // *American Journal of Physiology – Cell Physiology*. – 2007. – Vol.293. – № 2. – P. C584–596.
- 720.Savarese, G. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: A meta-analysis / G. Savarese, A. M. Gotto, S. Paolillo, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol.62. – № 22. – P. 2090–2099.
- 721.Sawaguchi, T. Association of serum leptin and adiponectin concentrations with echocardiographic parameters and pathophysiological states in patients with cardiovascular disease receiving cardiovascular surgery / T. Sawaguchi, T. Nakajima, A. Haruyama, et al. // *PLoS ONE*. – 2019. – Vol.14. – № 11. – P. 1–18.
- 722.Sawicka, M. Potential beneficial effect of some adipokines positively correlated with the adipose tissue content on the cardiovascular system / M. Sawicka, J. Janowska, J. Chudek // *International Journal of Cardiology*. – 2016. . – Vol.222. – № 1. – P. 581–589.

- 723.Sayer, A.A. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia / A. A. Sayer, S. M. Robinson, H. P. Patel, et al. // *Age and Ageing*. – 2013. – Vol.42. – № 2. – P. 145–150.
- 724.Sazlina, S.G. Control of glycemia and other cardiovascular disease risk factors in older adults with type 2 diabetes mellitus: Data from the Adult Diabetes Control and Management / S. G. Sazlina, I. Mastura, Z. Ahmad, et al. // *Geriatrics and Gerontology International*. – 2014. – Vol.14. – № 1. – P. 130–137.
- 725.Schaap, L.A. Higher Inflammatory Marker Levels in Older Persons: Associations With 5–Year Change in Muscle Mass and Muscle Strength / L. A. Schaap, S. M. F. Pluijm, D. J. H. Deeg, et al. // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2009. – Vol.64A. – № 11. – P. 1183–1189.
- 726.Schaap, L.A. Associations of sarcopenia definitions, and their components, with the incidence of recurrent falling and fractures: The longitudinal aging study Amsterdam / L. A. Schaap, N. M. Van Schoor, P. Lips, M. Visser // *Journals of Gerontology – Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2018. – Vol.73. – № 9. – P. 1199–1204.
- 727.Schaap, L.A. Adiposity, muscle mass, and muscle strength in relation to functional decline in older persons / L. A. Schaap, A. Koster, M. Visser // *Epidemiologic Reviews*. – 2013. – Vol.35. – № 1. – P. 51–65.
- 728.Schalk, B.W.M. Lower levels of serum albumin and total cholesterol and future decline in functional performance in older persons: the Longitudinal Aging Study Amsterdam / B. W. M. Schalk, M. Visser, D. J. H. Deeg, L. M. Bouter // *Age and ageing*. – 2004. – Vol.33. – № 3. – P. 266–272.
- 729.Schatz, I.J. Cholesterol and all–cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: A cohort study / I. J. Schatz, K. Masaki, K. Yano, et al. // *Lancet*. – 2001. – Vol.358. – № 9279. – P. 351–355.
- 730.Scherbaum, W. Diagnosis, Treatment and Follow–Up of Diabetes Mellitus in the Elderly / W. Scherbaum, W. Kerner // *German Diabetes Association*. – 2006. – P. 1–52.
- 731.Schieffer, B. Impact of interleukin–6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis / B. Schieffer, T. Selle, A. Hilfiker, et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol.110. – № 22. – P. 3493–3500.
- 732.Schumacher, S.M. Tumor Necrosis Factor– α in Heart Failure: An updated review / S. M. Schumacher, S. V. Naga Prasad // *Current Cardiology Reports*. – 2018. – Vol.20. – № 11. – P. 117.
- 733.Schupf, N. Relationship between plasma lipids and all–cause mortality in nondemented elderly / N. Schupf, R. Costa, J. Luchsinger, et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – Vol.53. – № 2. – P. 219–226.
- 734.Scott, L. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation / L. Scott, N. Li, D. Dobrev // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol.287. – P. 195–200.
- 735.Seeman, E. Bone quality: The material and structural basis of bone strength / E. Seeman // *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. – 2008. – Vol.26. – P. 1–8.
- 736.Seeman, E. Five years treatment with strontium ranelate reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases the number and quality of remaining life–years in women over 80 years of age / E. Seeman, S. Boonen, F. Borgström, et al. // *Bone*. – 2010. – Vol.46. – № 4. – P. 1038–1042.
- 737.Selthofer–Relatić, K. Cardiac Obesity and Cardiac Cachexia: Is There a Pathophysiological Link? / K. Selthofer–Relatić, A. Kibel, D. Delić–Brkljačić, I. Bošnjak // *Journal of Obesity*. – 2019. – Vol.2019. – P. 9854085.
- 738.Senni, M. Biomarkers of heart failure with preserved and reduced ejection fraction / M. Senni, E. D'Elia, M. Emdin, G. Vergaro // *Handb Exp Pharmacol*. – 2017. – Vol.243. – P. 79–108.
- 739.Seven, E. Adipocytokines, C–Reactive protein, and cardiovascular disease: A population–based prospective study / E. Seven, L. L. N. Husemoen, T. S. G. Sehested, et al. // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol.10. – № 6. – P. e0128987.

- 740.Seyed–Sadjadi, N. Visceral fat mass: is it the link between uric acid and diabetes risk? / N. Seyed–Sadjadi, J. Berg, A. A. Bilgin, R. Grant // *Lipids in Health and Disease*. 2017. – Vol.16. – P. 142.
- 741.Shah, A. Adipokines and body fat composition in South Asians: Results of the Metabolic Syndrome and Atherosclerosis in South Asians Living in America (MASALA) study / A. Shah, A. Hernandez, D. Mathur, M. J. Budoff, A. M. Kanaya // *International Journal of Obesity*. – 2012. – Vol.36. – P. 810–816.
- 742.Shankar, A. Markers of inflammation predict the long–term risk of developing chronic kidney disease: A population–based cohort study / A. Shankar, L. Sun, B. E. K. Klein, et al. // *Kidney International*. – 2011. – Vol.80. – № 11. – P. 1231–1238.
- 743.Shankar, A. Relationship between plasma Leptin level and chronic kidney disease / A. Shankar, S. Syamala, J. Xiao, P. Muntner // *International Journal of Nephrology*. – 2012. – Vol.2012. – P. 269532.
- 744.Sharma, S. Association of serum leptin with future left ventricular structure and function: The Multi–Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / S. Sharma, L. A. Colangelo, M. A. Allison, et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol.193. – № 15. – P. 64–68.
- 745.Shi, H. Gender difference in leptin production and leptin sensitivity. Leptin: Hormonal Functions, Dysfunctions and Clinical Uses / H. Shi // 2011. – P. 107–122.
- 746.Shin, H. Relationship of physical performance with body composition and bone mineral density in individuals over 60 years of age: A systematic review / H. Shin, L. B. Panton, G. R. Dutton, J. Z. Ilich // *Journal of Aging Research*. – 2011. – Vol.2011. – P. 191896.
- 747.Shin, J.U. Elevated Tumor Necrosis Factor–alpha in Stable Angina Pectoris / J. U. Shin, H. K. Cho, M. S. Shin // *Korean Circulation Journal*. – 2000. – Vol.30. – № 7. – P. 861.
- 748.Shinohara, T. Interleukin–6 as an Independent Predictor of Future Cardiovascular Events in Patients with Type–2 Diabetes without Structural Heart Disease / T. Shinohara, N. Takahashi, N. Okada, et al. // *Journal of Clinical and Experimental Cardiology*. – 2012. – Vol.3. – № 9. – P. 209.
- 749.Sierra–Johnson, J. Relation of Increased Leptin Concentrations to History of Myocardial Infarction and Stroke in the United States Population / J. Sierra–Johnson, A. Romero–Corral, F. Lopez–Jimenez, et al. // *American Journal of Cardiology*. – 2007. – Vol.100. – № 2. – P. 234–239.
- 750.Silha, J.V. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: Correlations with insulin resistance / J. V. Silha, M. Krsek, J. V. Skrha, et al. // *European Journal of Endocrinology*. – 2003. – Vol.149. – № 4. – P. 331–335.
- 751.Silva, A.P. Da. Sarcopenia and osteoporosis in Portuguese centenarians / A. P. Da Silva, A. Matos, R. Ribeiro, et al. // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2017. – Vol.71. – № 1. – P. 56–63.
- 752.Silva, A.P. Da. Characterization of Portuguese centenarian eating habits, nutritional biomarkers, and cardiovascular risk: A case control study / A. P. Da Silva, A. Valente, C. Chaves, et al. // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 5296168.
- 753.Sinclair, A.J. Diabetes in older people: new insights and remaining challenges / A. Sinclair, T. Dunning, L. Rodriguez–Manas // *The Lancet Diabetes&Endocrinology*. – 2015. – Vol. 3. – № 4. – P. 275–285.
- 754.Singhal, A. Influence of leptin on arterial distensibility: A novel link between obesity and cardiovascular disease? / A. Singhal, S. Farooqi, T. J. Cole, et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol.106. – № 15. – P. 1919–1924.
- 755.Slagman, M.C.J.J. Effects of antiproteinuric intervention on elevated Connective Tissue Growth Factor (CTGF/CCN–2) plasma and urine levels in nondiabetic nephropathy / M. C. J. J. Slagman, T. Q. Nguyen, F. Waanders, et al. // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2011. – Vol.6. – № 8. – P. 1845–1850.
- 756.Sloan, F.A. The growing burden of diabetes mellitus in the US elderly population / F. A. Sloan, M. A. Bethel, D. Ruiz, A. H. Shea, M. N. Feinglos // *Archives of Internal Medicine*. – 2008. –

- Vol.168. – № 2. – P. 192–199.
- 757.Smith, C.C.T. Leptin, the obesity-associated hormone, exhibits direct cardioprotective effects / C. C. T. Smith, M. M. Mocanu, S. M. Davidson, et al. // *British Journal of Pharmacology*. – 2006. – Vol.149. – № 1. – P. 5–13.
- 758.Söderberg, S. Leptin predicts the development of diabetes in Mauritian men, but not women: A population-based study / S. Söderberg, P. Zimmet, J. Tuomilehto, et al. // *International Journal of Obesity*. – 2007. – Vol.31. – P. 1126–1133.
- 759.Soletsky, B. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents / B. Soletsky, D. I. Feig // *Hypertension (Dallas, Tex.)*. – 2012. – Vol.60. – № 5. – P. 1148–1156.
- 760.Solomon, D.H. Lipid levels and bone mineral density / D. H. Solomon, J. Avorn, C. F. Canning, P. S. Wang / *American Journal of Medicine*. – 2005. – Vol.118. – № 12. – P. 1414.e1-1414.e5.
- 761.Son, J.-S. Relationship between Triglyceride and Bone Mineral Density in Healthy Korean Men / J.-S. Son, H.-M. Koh, J. Park // *Korean Journal of Health Promotion*. – 2015. – Vol.15. – № 3. – P. 115.
- 762.Spiga, R. Uric Acid Is Associated with Inflammatory Biomarkers and Induces Inflammation Via Activating the NF- κ B Signaling Pathway in HepG2 Cells / R. Spiga, M. A. Marini, E. Mancuso, et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2017. – Vol.37. – № 6. – P. 1241–1249.
- 763.Spranger, J. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: Results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)–Potsdam study / J. Spranger, A. Kroke, M. Möhlig, et al. // *Diabetes*. – 2003. – Vol.52. – № 3. – P. 812–817.
- 764.Srivastava, A. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD / A. Srivastava, A. D. Kaze, C. J. McMullan, T. Isakova, S. S. Waikar // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2018. – Vol.71. – № 3. – P. 362–370.
- 765.St-Onge, M.P. Body composition changes with aging: The cause or the result of alterations in metabolic rate and macronutrient oxidation? / M. P. St-Onge, D. Gallagher // *Nutrition*. – 2010. – Vol.26. – № 2. – P. 152–155.
- 766.Steffl, M. The increase in health care costs associated with muscle weakness in older people without long-term illnesses in the Czech Republic: Results from the survey of health, ageing and retirement in Europe (SHARE) / M. Steffl, J. Sima, K. Shiells, I. Holmerova // *Clinical Interventions in Aging*. – 2017. – Vol.12. – P. 2003–2007.
- 767.Steinarrsson, A.O. Short-term progression of cardiometabolic risk factors in relation to age at type 2 diabetes diagnosis: a longitudinal observational study of 100,606 individuals from the Swedish National Diabetes Register / A. O. Steinarrsson, A. Rawshani, S. Gudbjörnsdottir, et al. // *Diabetologia*. – 2018. – Vol.61. – P. 599–606.
- 768.Stepień, M. Obesity indices and adipokines in non-diabetic obese patients with early stages of chronic kidney disease / M. Stepień, A. Stepień, R. N. Wlazeł, et al. // *Medical Science Monitor*. – 2013. – Vol.19. – P. 1063–1072.
- 769.Stewart Coats, A.J. Consensus Meeting on «Uric Acid and Cardiovascular Risk» held at University Magna Graecia, Catanzaro, Italy, May 2014. Publication of the Proceedings as a special issue in the *International Journal of Cardiology* / A. J. Stewart Coats, L. G. Shewan L.G. // *International Journal of Cardiology*. – 2016.
- 770.Stolfo, G. Di. Serum uric acid as a prognostic marker in the setting of advanced vascular disease: A prospective study in the elderly / G. Di Stolfo, S. Mastroianno, D. R. Potenza, et al. // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2015. – Vol.12. – № 5. – P. 515–520.
- 771.Strasak, A. Serum Uric Acid and Risk of Cardiovascular Mortality: A Prospective Long-Term Study of 83 683 Austrian Men / A. Strasak, E. Ruttmann, L. Brant, et al. // *Clinical Chemistry*. – 2008. – Vol.54. – № 2. – P. 273–284.
- 772.Strasak, A.M. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: A prospective 21-year follow-up study / A. M. Strasak, C. C. Kelleher, L. J. Brant, et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2008. – Vol.125. – № 2. – P.

- 232–239.
773. Streicher, C. Estrogen Regulates Bone Turnover by Targeting RANKL Expression in Bone Lining Cells / C. Streicher, A. Heyny, O. Andrukhovala, et al. // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol.7. – P. 6460.
774. Streja, D. Management of Dyslipidemia in the Elderly / D. Streja, E. Streja // In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. – South Dartmouth (MA), MDText.com, Inc. – 2000.
775. Su, D. Association between Serum Interleukin–6 Concentration and Mortality in Patients with Coronary Artery Disease / D. Su, Z. Li, X. Li, et al. // *Mediators of Inflammation*. – 2013. – Vol.2013. – P. 726178.
776. Sun, G.Z. Association between hyperuricemia and atrial fibrillation in rural China: A cross-sectional study / G. Z. Sun, L. Guo, J. Wang, et al. // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2015. – Vol.15. – № 1. – P. 1–7.
777. Sun, M. Excessive tumor necrosis factor activation after infarction contributes to susceptibility of myocardial rupture and left ventricular dysfunction / M. Sun, F. Dawood, W. H. Wen, et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol.110. – № 20. – P. 3221–3228.
778. Sung, C.C. Role of vitamin D in insulin resistance / C. C. Sung, M. T. Liao, K. C. Lu, C. C. Wu // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. – 2012. – Vol.2012. – P. 634195.
779. Sung, K.T. The associations among serum uric acid level, gout and left atrial remodeling, mechanics and stiffness in symptom-free Asians / K. T. Sung, C. I. Lo, J. P. Tsai, et al. // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol.38 – № Suppl.1. – P. 2414.
780. Suyila, Q. Serum leptin concentrations in Mongolian women / Q. Suyila, H. Cui, L. Yang, et al. // *Obesity Research and Clinical Practice*. – 2013. – Vol.7. – № 1. – P. e75–80.
781. Suzuki, S. ‘Cholesterol paradox’ in atrial fibrillation / S. Suzuki // *Circulation Journal*. – 2011. – Vol.75. – № 12. – P. 2749.
782. Swaroop, J.J. Association of TNF– α with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus / J. J. Swaroop, D. Rajarajeswari, J. N. Naidu // *Indian Journal of Medical Research*. – 2012. – Vol.135. – № 1. – P. 127–130.
783. Swiger, K. Atherogenic lipid levels in 662,711 elderly persons: the very large database of lipids 10A (VLDL 10A) / K. Swiger, S. Martin, M. Blaha, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol.63. – № Suppl.12.
784. Sydykov, A. Inflammatory mediators drive adverse right ventricular remodeling and dysfunction and serve as potential biomarkers / A. Sydykov, A. Mamazhakypov, A. Petrovic, et al. // *Frontiers in Physiology*. – 2018. – Vol.9. – P. 609.
785. Szulc, P. Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: The MINOS study / P. Szulc, F. Munoz, B. Claustrat, et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2001. – Vol.86. – № 1. – P. 192–199.
786. Szulc, P. Overview of osteoporosis: Epidemiology and clinical management / P. Szulc, M. L. Bouxsein, J. E. Compston // – Nyon, Switzerland: International Osteoporosis Foundation. – 2011. – 65p.
787. Taha, T. Prevalence of Hyperuricemia among Hospitalized Elderly Patients and Its Association with Metabolic Syndrome / T. Taha, A. Rahman, T. T. Abdel Rahman // *Advances in Aging Research*. – 2014. – Vol.03. – № 04. – P. 329–337.
788. Taheri Tanjani, P. The prevalence of diabetes mellitus (DM) type II among Iranian elderly population and its association with other age-related diseases, 2012 / P. Taheri Tanjani, M. Moradinazar, M. Esmail Mottlagh, F. Najafi // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. – 2015. – Vol.60. – № 3. – P. 373–379.
789. Takahashi, S.N. TGF– β 1 and CTGF mRNAs are correlated with urinary protein level in IgA nephropathy / S. N. Takahashi, T. Fujita, T. Takahashi, et al. // *Journal of Nephrology*. – 2008. – Vol.21. – № 1. – P. 53–63.
790. Takata, Y. Serum total cholesterol concentration and 10-year mortality in an 85-year-old population / Y. Takata, T. Ansai, I. Soh, et al. // *Clinical Interventions in Aging*. – 2014. – Vol.9. – P. 293–300.

791. Takigawa, M. Role of CTGF/HCS24/ecogenin in skeletal growth control / M. Takigawa, T. Nakanishi, S. Kubota, T. Nishida // *Journal of cellular physiology*. – 2003. – Vol.194. – № 3. – P. 256–266.
792. Tamariz, L. Uric Acid as a Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure: A Meta-Analysis / L. Tamariz, A. Harzand, A. Palacio, et al. // *Congestive Heart Failure*. – 2011. – Vol.17. – № 1. – P. 25–30.
793. Tamariz, L. Association of serum uric acid with incident atrial fibrillation (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study) / L. Tamariz, S. Agarwal, E. Z. Soliman, et al. // *American Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol.108. – № 9. – P. 1272–1276.
794. Tamariz, L. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis / L. Tamariz, F. Hernandez, A. Bush, A. Palacio, J. M. Hare // *Heart Rhythm*. – 2014. – Vol.11. – № 7. – P. 1102–1108.
795. Tamba, S. Relationship between the serum uric acid level, visceral fat accumulation and serum adiponectin concentration in Japanese men / S. Tamba, H. Nishizawa, T. Funahashi, et al. // *Internal Medicine*. – 2008. – Vol.47. – № 13. – P. 1175–1180.
796. Tan, J.T.M. Connective tissue growth factor inhibits adipocyte differentiation / J. T. M. Tan, S. V. McLennan, W. W. Song, et al. // *American Journal of Physiology – Cell Physiology*. – 2008. – Vol.295. – № 3. – P. C740-751.
797. Tan, J.T.M. Connective tissue growth factor/CCN-2 is upregulated in epididymal and subcutaneous fat depots in a dietary-induced obesity model / J. T. M. Tan, S. V. McLennan, P. F. Williams, et al. // *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. – 2013. – Vol.304. – № 12. – P. E1291-1302.
798. Tanaka, T. A double blind placebo controlled randomized trial of the effect of acute uric acid changes on inflammatory markers in humans: A pilot study / T. Tanaka, Y. Milaneschi, Y. Zhang, et al. // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol.12. – № 8. – P. 8–9.
799. Tanaka, T. IL-6 in inflammation, Immunity, And disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2014. – Vol.6. – № 10. – P. a016295.
800. Tang, L. Uric acid induces the expression of TNF- α via the ROS-MAPK-NF- κ B signaling pathway in rat vascular smooth muscle cells / L. Tang, Y. Xu, Y. Wei, X. He // *Molecular Medicine Reports*. – 2017. – Vol.16. – № 5. – P. 6928–6933.
801. Tatli, E. The relationship between coronary artery disease and uric acid levels in young patients with acute myocardial infarction / E. Tatli, M. Aktöz, M. Buyuklu, A. Altun // *Cardiology Journal*. – 2008. – Vol.15. – № 1. – P. 21–25.
802. Tchkonina, T. Fat tissue, aging, and cellular senescence / T. Tchkonina, D. E. Morbeck, T. Von Zglinicki, et al. // *Aging Cell*. – 2010. – Vol.9. – № 5. – P. 667–684.
803. Tchkonina, T. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots / T. Tchkonina, T. Thomou, Y. Zhu, et al. // *Cell Metabolism*. – 2013. – Vol.17. – № 5. – P. 644–656.
804. Tehrani, D.M. Impact of inflammatory biomarkers on relation of high density lipoprotein-cholesterol with incident coronary heart disease: Cardiovascular Health Study / D. M. Tehrani, J. M. Gardin, D. Yanez, et al. // *Atherosclerosis*. – 2013. – Vol.231. – № 2. – P. 246–251.
805. Terrovitis, J. Bone mass loss in chronic heart failure is associated with secondary hyperparathyroidism and has prognostic significance / J. Terrovitis, P. Zotos, E. Kaldara, et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2012. – Vol.14. – № 3. – P. 326–332.
806. Tiainen, K. Inflammatory markers and physical performance among nonagenarians / K. Tiainen, M. Hurme, A. Hervonen, T. Luukkaala, M. Jylhä // *Journals of Gerontology – Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2010. – Vol.65A. – № 6. – P. 658–663.
807. Tian, T.-T. Serum uric acid as an independent risk factor for the presence and severity of early-onset coronary artery disease: A case-control study / T.-T. T. Tian, H. Li, S.-J. J. Chen, et al. // *Disease Markers*. – 2018. – Vol.2018. – P. 1236837.
808. Ticinesi, A. Uric acid and endothelial function in elderly community-dwelling subjects / A. Ticinesi, F. Lauretani, G. P. Ceda, et al. // *Experimental Gerontology*. – 2017. – Vol.89. – P. 57–

- 63.
809. Ticinesi, A. Muscle Ultrasound and Sarcopenia in Older Individuals: A Clinical Perspective / A. Ticinesi, T. Meschi, M. V. Narici, F. Lauretani, M. Maggio // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2017. – Vol.18. – № 4. – P. 290–300.
810. Tikhonoff, V. Low-density lipoprotein cholesterol and mortality in older people / V. Tikhonoff, E. Casiglia, A. Mazza, et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – Vol.53. – № 12. – P. 2159–2164.
811. Tikkanen, E. Body composition and atrial fibrillation: A Mendelian randomization study / E. Tikkanen, S. Gustafsson, J. W. Knowles, et al. // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol.40. – № 16. – P. 1277–1282.
812. Toda, N. Crucial Role of Mesangial Cell-derived Connective Tissue Growth Factor in a Mouse Model of Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis / N. Toda, K. Mori, M. Kasahara, et al. // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol.7. – P. 1–16.
813. Toda, N. CTGF in kidney fibrosis and glomerulonephritis / N. Toda, M. Mukoyama, M. Yanagita, H. Yokoi // *Inflammation and Regeneration*. – 2018. – Vol.38. – № 1. – P. 1–8.
814. Todorov, V. Tumor necrosis factor- α inhibits renin gene expression / V. Todorov, M. Müller, F. Schweda, A. Kurtz // *American Journal of Physiology – Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. – 2002. – Vol.283. – № 5. – P. R1046–1051.
815. Tom, S.E. Frailty and fracture, disability, and falls: A multiple country study from the global longitudinal study of osteoporosis in women / S. E. Tom, J. D. Adachi, F. A. Anderson, et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2013. – Vol.61. – № 3. – P. 327–334.
816. Tomita, N. Cartilage-specific over-expression of CCN family member 2/connective tissue growth factor (CCN2/CTGF) stimulates insulin-like growth factor expression and bone growth / N. Tomita, T. Hattori, S. Itoh, et al. // *PloS one*. – 2013. – Vol.8. – № 3. – P. e59226.
817. Tonet, A.C. Association between the -174 G/C promoter polymorphism of the interleukin-6 gene and cardiovascular disease risk factors in Brazilian older women / A. C. Tonet, M. Karnikowski, C. F. Moraes, et al. // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2008. – Vol.41. – № 1. – P. 47–53.
818. Toss, F. Body composition and mortality risk in later life / F. Toss, P. Wiklund, P. Nordström, A. Nordström // *Age and Ageing*. – 2012. – Vol.41. – № 5. – P. 677–681.
819. Touvron, M. Locally expressed IGF1 propeptide improves mouse heart function in induced dilated cardiomyopathy by blocking myocardial fibrosis and SRF-dependent CTGF induction / M. Touvron, B. Escoubet, M. Mericskay, et al. // *DMM Disease Models and Mechanisms*. – 2012. – Vol.5. – P. 481–491.
820. Trivedi, N. Uric acid and cardiovascular risk / N. Trivedi // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol.360. – № 5. – P. 539.
821. Tromp, J. Biomarker profiles in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction / J. Tromp, M. A. F. Khan, I. T. Klip, et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – Vol.6. – № 4. – P. e003989.
822. Tsai, C.-T. Angiotensin II Activates Signal Transducer and Activators of Transcription 3 via Rac1 in Atrial Myocytes and Fibroblasts / C.-T. Tsai, L.-P. Lai, K.-T. Kuo, et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol.117. – № 3. – P. 344–355.
823. Tseng, W.C. U-shaped association between serum uric acid levels with cardiovascular and all-cause mortality in the elderly: The role of malnourishment / W. C. Tseng, Y. H. C. T. Chen, S. M. Ou, et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol.7. – № 4. – P. 2018–2019.
824. Tsimihodimos, V. Dyslipidemia Associated with Chronic Kidney Disease / V. Tsimihodimos // *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. – 2011. – Vol.5. – P. 41–48.
825. Tsoutsman, T. CCN2 plays a key role in extracellular matrix gene expression in severe hypertrophic cardiomyopathy and heart failure / T. Tsoutsman, X. Wang, K. Garchow, et al. // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2013. – Vol.62. – P. 164–178.
826. Tuikkala P. et al. Serum total cholesterol levels and all-cause mortality in a home-dwelling

- elderly population: A six-year follow-up / P. Tuikkala, S. Hartikainen, M. J. Korhonen, et al. // *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. – 2010. – Vol.28. – № 2. – P. 121–127.
827. Tun, N.N. Diabetes mellitus and stroke: A clinical update / N. N. Tun, G. Arunagirinathan, S. K. Munshi, J. M. Pappachan // *World Journal of Diabetes*. – 2017. – Vol.8. – № 6. – P. 235–248.
828. Tungtrongchitr, R. Leptin concentration in relation to body mass index (BMI) and hematological measurements in Thai obese and overweight subjects / R. Tungtrongchitr, P. Pongpaew, B. Phonrat, et al. // *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. – 2000. – Vol.31. – № 4. – P. 787–794.
829. Tuomisto, K. C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study / K. Tuomisto, P. Jousilahti, J. Sundvall, P. Pajunen, V. Salomaa // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2006. – Vol.95. – № 03. – P. 511–518.
830. Uaratanawong, S. Prevalence of hyperuricemia in Bangkok population / S. Uaratanawong, S. Suraamornkul, S. Angkeaw, R. Uaratanawong // *Clinical Rheumatology*. – 2011. – Vol.30. – P. 887–893.
831. Ueland, T. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure / T. Ueland, L. Gullestad, S. H. Nymo, et al. // *Clinica Chimica Acta*. – 2015. – Vol.443. – P. 71–77.
832. Ukai, T. Allopurinol enhances the contractile response to dobutamine and exercise in dogs with pacing-induced heart failure / T. Ukai, C. P. Cheng, H. Tachibana, et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol.103. – № 5. – P. 750–755.
833. Ungvari, Z. Connective tissue growth factor (CTGF) in age-related vascular pathologies / Z. Ungvari, M. N. Valcarcel-Ares, S. Tarantini, et al. // *GeroScience*. – 2017. – Vol.39. – № 5-6. – P. 491–498.
834. Upadhyay, J. The role of leptin in regulating bone metabolism / J. Upadhyay, O. M. Farr, C. S. Mantzoros // *Metabolism: Clinical and Experimental*. – 2015. – Vol.64. – № 1. – P. 105–113.
835. Upmeier, E. Longitudinal changes in serum lipids in older people the Turku Elderly Study 1991–2006 / E. Upmeier, S. Lavonius, P. Heinonen, et al. // *Age and Ageing*. – 2011. – Vol.40. – № 2. – P. 280–283.
836. Urschel, K. TNF- α in the cardiovascular system: From physiology to therapy / K. Urschel, I. Cicha // *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*. – 2015. – Vol.7. – P. 9–25.
837. Vacante, M. Revision of the ADA-classification of diabetes mellitus type 2 (DMT2): The importance of maturity onset diabetes (MOD), and senile diabetes (DS) / M. Vacante, M. Malaguarnera, M. Motta // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. – 2011. – Vol.53. – № 1. – P. 113–119.
838. Valbusa, F. Relation of elevated serum uric acid levels to incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus / F. Valbusa, L. Bertolini, S. Bonapace, et al. // *American Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol.112. – № 4. – P. 499–504.
839. Valderrábano, R.J. Bone Density Loss Is Associated With Blood Cell Counts / R. J. Valderrábano, L. Y. Lui, J. Lee, et al. // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2017. – Vol.32. – № 2. – P. 212–220.
840. Valderrábano, R.J. Bone and blood interactions in human health and disease / R. J. Valderrábano, J. Y. Wu // *Bone*. – 2019. – Vol.119. – P. 65–70.
841. Vandenbroucke, A. Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old / A. Vandenbroucke, F. P. Luyten, J. Flamaing, E. Gielen // *Clinical Interventions in Aging*. – 2017. – Vol.12. – P. 1065–1077.
842. Vasan, R.S. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: The Framingham Heart Study / R. S. Vasan, L. M. Sullivan, R. Roubenoff, et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol.107. – № 11. – P. 1486–1491.
843. Vassalle, C. Sex-related differences in association of oxidative stress status with coronary artery disease / C. Vassalle, R. Sciarrino, S. Bianchi, et al. // *Fertility and Sterility*. – 2012. – Vol.97. – № 2. – P. 414–419.

844. Vassalle, C. Uric Acid for Cardiovascular Risk: Dr. Jekyll or Mr. Hide? / C. Vassalle, A. Mazzone, L. Sabatino, C. Carpeggiani // *Diseases* – 2016. – Vol.4. – № 1. – P. 12.
845. Vaz Pérez, A. The relationship between tumor necrosis factor- α , brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure / A. Vaz Pérez, W. Doehner, S. von Haehling, et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol.141. – № 1. – P. 39–43.
846. Vecchione, C. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway / C. Vecchione, A. Maffei, S. Colella, et al. // *Diabetes*. – 2002. – Vol.51. – № 1. – P. 168–173.
847. Verma, M. Effect of increasing duration of diabetes mellitus type 2 on glycated hemoglobin and insulin sensitivity / M. Verma, S. Paneri, P. Badi, P. G. Raman // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. – 2006. – Vol.21. – P. 142.
848. Veronese, N. Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / N. Veronese, B. Stubbs, G. Crepaldi, et al. // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2017. – Vol.32. – № 5. – P. 1126–1135.
849. Vestergaard, P. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture / P. Vestergaard, L. Rejnmark, L. Mosekilde // *Osteoporosis International*. – 2006. – Vol.17. – P. 807–816.
850. Vida Simiti, L. A reverse epidemiology: Low plasma levels of leptin are associated with cardiovascular events in long term follow-up / L. Vida Simiti, I. Apathidean, M. Stoia // *European Journal of Heart Failure*. – 2012. – Supplement. – P. S164.
851. Villegas, R. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: The Shanghai Men's Health Study / R. Villegas, Y. B. Xiang, T. Elasy, et al. // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2012. – Vol.22. – № 5. – P. 409–416.
852. Volaklis, K.A. Association between muscular strength and inflammatory markers among elderly persons with cardiac disease: results from the KORA-Age study / K. A. Volaklis, M. Halle, W. Koenig, et al. // *Clinical Research in Cardiology*. – 2015. – Vol.104. – P. 982–989.
853. Volpato, S. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: The women's health and aging study / S. Volpato, J. M. Guralnik, L. Ferrucci, et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol.103. – № 7. – P. 947–953.
854. Volpato, S. The value of serum albumin and high-density lipoprotein cholesterol in defining mortality risk in older persons with low serum cholesterol / S. Volpato, S. G. Leveille, M. C. Corti, T. B. Harris, J. M. Guralnik // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2001. – Vol.49. – № 9. – P. 1142–1147.
855. Wallace, K.L. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population / K. L. Wallace, A. A. Riedel, N. Joseph-Ridge, R. Wortmann // *Journal of Rheumatology*. – 2004. – Vol.31. – № 8. – P. 1582–1587.
856. Wallach, D. The cybernetics of TNF: Old views and newer ones / D. Wallach // *Seminars in Cell and Developmental Biology*. – 2016. – Vol.50. – P. 105–114.
857. Walston, J. IL-6 gene variation is not associated with increased serum levels of IL-6, muscle, weakness, or frailty in older women / J. Walston, D. E. Arking, D. Fallin, et al. // *Experimental Gerontology*. – 2005. – Vol.40. – № 4. – P. 344–352.
858. Walston, J.D. Sarcopenia in older adults / J. D. Walston // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2012. – Vol.24 – № 6. – P. 623–627.
859. Wang, H. Longitudinal association between serum urate and subclinical atherosclerosis: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study / H. Wang, D. R. Jacobs, A. L. Gaffo, et al. // *Journal of Internal Medicine*. – 2013. – Vol.274. – № 6. – P. 594–609.
860. Wang, M.C. Plasma lipid concentrations and survival in geriatric population: A retrospective cohort study / M. C. Wang, H. Y. Hu, I. F. Lin, J. T. Chuang // *Medicine (United States)*. – 2019. – Vol.98 – № 49. – P. e18154.
861. Wang, Q. Human Epicardial Adipose Tissue cTGF Expression is an Independent Risk Factor for Atrial Fibrillation and Highly Associated with Atrial Fibrosis / Q. Wang, W. Xi, L. Yin, et

- al. // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol.8. – P. 3585.
862. Wang, R. Elevated serum uric acid and risk of cardiovascular or all-cause mortality in people with suspected or definite coronary artery disease: A meta-analysis / R. Wang, Y. Song, Y. Yan, Z. Ding // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol.254. – P. 193–199.
863. Wang, R.T. Bone mineral density is associated with left ventricular diastolic function in women / R. T. Wang, X. S. Li, J. R. Zhang, et al. // *Clinical Cardiology*. – 2016. – Vol.39 – № (12). – P. 709–714.
864. Wang, S. Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy / S. Wang, M. DeNichilo, C. Brubaker, R. Hirschberg // *Kidney International*. – 2001. – Vol.60. – № 1. – P. 96–105.
865. Wang, S. Obesity Paradox in Aging: From Prevalence to Pathophysiology / S. Wang, J. Ren // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2018. – Vol.61. – № 2. – P. 182–189.
866. Wang, T. TNF-alpha G308A Polymorphism and the Susceptibility to Alzheimer's Disease: An Updated Meta-analysis / T. Wang // *Archives of Medical Research*. – 2015. – Vol.46. – № 1. – P. 24–30.
867. Wang, X. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / X. Wang, W. Bao, J. Liu, et al. // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol.36. – № 1. – P. 166–175.
868. Wannamethee, S.G. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men / S. G. Wannamethee, G. D. O. Lowe, A. Rumley, et al. // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol.30. – № 5. – P. 1200–1205.
869. Wannamethee, S.G. Impact of Diabetes on Cardiovascular Disease Risk and All-Cause Mortality in Older Men / S. G. Wannamethee, A. G. Shaper, P. H. Whincup, L. Lennon, N. Sattar // *Archives of Internal Medicine*. – 2011. – Vol.171. – № 5. – P. 404–410.
870. Wannamethee, S.G. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? the British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study / S. G. Wannamethee, O. Papacosta, D. A. Lawlor, et al. // *Diabetologia*. – 2012. – Vol.55. – P. 80–87.
871. Wannamethee, S.G. The obesity paradox in men with coronary heart disease and heart failure: The role of muscle mass and leptin / S. G. Wannamethee, A. G. Shaper, P. H. Whincup, et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol.171. – № 1. – P. 49–55.
872. Wannamethee, S.G. Copeptin, insulin resistance, and risk of incident diabetes in older men / S. G. Wannamethee, P. Welsh, O. Papacosta, et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – Vol.100. – № 9. – P. 3332–3339.
873. Wannamethee, S.G. Serum uric acid as a potential marker for heart failure risk in men on antihypertensive treatment: The British Regional Heart Study / S. G. Wannamethee, O. Papacosta, L. Lennon, P. H. Whincup // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol.252. – P. 187–192.
874. Watanabe, E. Uric acid and atrial fibrillation—Cause or other association?— / E. Watanabe // *Circulation Journal*. – 2012. – Vol.76. – № 3. – P. 584–585.
875. Watanabe, H. Association between lipid profile and risk of atrial fibrillation: Niigata preventive medicine study / H. Watanabe, N. Tanabe, N. Yagihara, et al. // *Circulation Journal*. – 2011. – Vol.75. – № 12. – P. 2767.
876. Weigert, C. Interleukin-6 acts as insulin sensitizer on glycogen synthesis in human skeletal muscle cells by phosphorylation of Ser473 of Akt / C. Weigert, A. M. Hennige, K. Brodbeck, H. U. Häring, E. D. Schleicher // *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*. – 2005. – Vol.289. – № 2. – P. E251–257.
877. Wells, J.E. Deregulated expression of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) is linked to poor outcome in human cancer / J. E. Wells, M. Howlett, C. H. Cole, U. R. Kees // *International Journal of Cancer*. – 2015. – Vol.137. – № 3. – P. 504–511.
878. Welsh, P. Leptin predicts diabetes but not cardiovascular disease: Results from a large prospective study in an elderly population / P. Welsh, H. M. Murray, B. M. Buckley, et al. // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol.32. – № 2. – P. 308–310.

879. Wheeler, J.G. Serum Uric Acid and Coronary Heart Disease in 9,458 Incident Cases and 155,084 Controls: Prospective Study and Meta-Analysis / J. G. Wheeler, K. D. M. Juzwishin, G. Eiriksdottir, V. Gudnason, J. Danesh // *PLoS Medicine*. – 2005. – Vol.2. – № 3. – P. e76.
880. Wiklund, P. Low bone mineral density is associated with increased risk for myocardial infarction in men and women / P. Wiklund, A. Nordström, J. H. Jansson, L. Weinehall, P. Nordström // *Osteoporosis International*. – 2012. – Vol.23. – P. 963–970.
881. Winter, J.E. BMI and all-cause mortality in older adults: A meta-analysis / J. E. Winter, R. J. MacInnis, N. Wattanapenpaiboon, C. A. Nowson // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2014. – Vol.99. – № 4. – P. 875–890.
882. Wojciechowska, C. The effect of BMI, serum leptin, and adiponectin levels on prognosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy / C. Wojciechowska, W. Jacheć, E. Romuk, et al. // *Endokrynologia Polska*. – 2017. – Vol.68. – № 1. – P. 26–34.
883. Wolf, J. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system / J. Wolf, S. Rose-John, C. Garbers // *Cytokine*. – 2014. – Vol.70. – № 1. – P. 11–20.
884. World Health Organization, Who Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis At Primary Health // *World Health Summary Meeting Report Brussels, Belgium*. – 2004. – May 2004. – P. 1–13.
885. Wu, A.H. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease / A. H. Wu, J. D. Gladden, M. Ahmed, A. Ahmed, G. Filippatos // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol.213. – P. 4–7.
886. Wu, C. Osteoblasts: A novel source of erythropoietin / C. Wu, A. J. Giaccia, E. B. Rankin // *Current Osteoporosis Reports*. – 2014. – Vol.12. – P. 428–432.
887. Wu, C.K. Connective tissue growth factor and cardiac diastolic dysfunction: Human data from the Taiwan Diastolic Heart Failure Registry and molecular basis by cellular and animal models / C. K. Wu, Y. C. Wang, J. K. Lee, et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2014. – Vol.16. – № 2. – P. 163–172.
888. Wu, J. Hyperuricemia and clustering of cardiovascular risk factors in the Chinese adult population / J. Wu, L. Qiu, X. Q. Cheng, et al. // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol.7. – № 1. – P. 5456.
889. Wu, L. Effect of age on the diagnostic efficiency of HbA1c for diabetes in a Chinese middle-aged and elderly population: The Shanghai Changfeng Study / L. Wu, H. Lin, J. Gao, et al. // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol.12. – № 9. – P. e0184607.
890. Wu, N. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: A meta-analysis / N. Wu, B. Xu, Y. Xiang, et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol.169. – № 1. – P. 62–72.
891. Xia, S. An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment / S. Xia, X. Zhang, S. Zheng, et al. // *Journal of Immunology Research*. – 2016. – Vol.2016. – № 8. – P. 1–8.
892. Xiao, Z. Sex- and age-specific percentiles of body composition indices for Chinese adults using dual-energy X-ray absorptiometry / Z. Xiao, B. Guo, J. Gong, et al. // *European Journal of Nutrition*. – 2017. – Vol.56. – P. 2393–2406.
893. Xie, Y. Leptin induces sca-1+ progenitor cell migration enhancing neointimal lesions in vessel-injury mouse models / Y. Xie, C. M. F. Potter, A. Le Bras, et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2017. – Vol.37. – № 11. – P. 2114–2127.
894. Xing, W. Bone mineral density in patients with chronic heart failure: A meta-analysis / W. Xing, X. Lv, W. Gao, et al. // *Clinical Interventions in Aging*. – 2018. – Vol.13. – P. 343–353.
895. Xiong, Z. A machine learning aided systematic review and meta-analysis of the relative risk of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus / Z. Xiong, T. Liu, G. Tse, et al. // *Frontiers in Physiology*. – 2018. – Vol.9. – P. 835.
896. Xu, B. Flavonoid compound icariin enhances BMP-2 induced differentiation and signalling by targeting to connective tissue growth factor (CTGF) in SAMP6 osteoblasts / B. Xu, X. Wang, C. Wu, et al. // *PLoS ONE*. – 2018. – Vol.13. – № 7. – P. e0200367.

897. Yamada, T. Elevated serum uric acid predicts impaired fasting glucose and type 2 diabetes only among Japanese women undergoing health checkups / T. Yamada, M. Fukatsu, S. Suzuki, T. Wada, T. Joh // *Diabetes and Metabolism*. – 2011. – Vol.37. – № 3. – P. 252–258.
898. Yamagishi, S.I. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an independent correlate of circulating tumor necrosis factor- α in a general population / S. I. Yamagishi, H. Adachi, T. Matsui, et al. // *Clinical Cardiology*. – 2009. – Vol.32. – № 9. – P. 2007–2010.
899. Yamazaki, K. Is there an obesity paradox in the Japanese elderly population? A community-based cohort study of 13 280 men and women / K. Yamazaki, E. Suzuki, T. Yorifuji, et al. // *Geriatrics and Gerontology International*. – 2017. – Vol.17. – № 9. – P. 1257–1264.
900. Yang, H. Leptin concentration and risk of coronary heart disease and stroke: A systematic review and meta-analysis / H. Yang, W. Guo, J. Li, et al. // *PLOS ONE*. – 2017. – Vol.12. – № 3. – P. e0166360.
901. Yang, X. Serum connective tissue growth factor is a highly discriminatory biomarker for the diagnosis of rheumatoid arthritis / X. Yang, K. Lin, S. Ni, et al. // *Arthritis Research and Therapy*. – 2017. – Vol.19. – P. 257.
902. Yao, W.J. Differential changes in regional bone mineral density in healthy chinese: Age-related and sex-dependent / W. J. Yao, C. H. Wu, S. T. Wang, et al. // *Calcified Tissue International*. – 2001. – Vol.68. – P. 330–336.
903. Yao, Y. Anti-connective tissue growth factor detects and reduces plaque inflammation in early-stage carotid atherosclerotic lesions / Y. Yao, B. Li, C. Fu, et al. // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. – 2017. – Vol.13. – № 8. – P. 2385–2394.
904. Yeung, R.O. Metabolic profiles and treatment gaps in young-onset type 2 diabetes in Asia (the JADE programme): A cross-sectional study of a prospective cohort / R. O. Yeung, Y. Zhang, A. Luk, et al. // *The Lancet Global Health*. – 2014. – Vol.2. – № 12. – P. 935–943.
905. Yigazu, D.M. Glycemic control and associated factors among type 2 diabetic patients at Shanan Gibe Hospital, Southwest Ethiopia / D. M. Yigazu, T. A. Desse // *BMC Research Notes*. – 2017. – Vol.10. – P. 597.
906. Yokoi, H. Overexpression of connective tissue growth factor in podocytes worsens diabetic nephropathy in mice / H. Yokoi, M. Mukoyama, K. Mori, et al. // *Kidney International*. – 2008. – Vol.73. – № 4. – P. 446–455.
907. Yoon, C.H. Low serum total cholesterol level is a surrogate marker, but not a risk factor, for poor outcome in patients hospitalized with acute heart failure: A report from the Korean heart failure registry / C. H. Yoon, T. J. Youn, S. Ahn, et al. // *Journal of Cardiac Failure*. – 2012. – Vol.18. – № 3. – P. 194–201.
908. Yoshino, J. Adipose Tissue CTGF Expression is Associated with Adiposity and Insulin Resistance in Humans / J. Yoshino, B. W. Patterson, S. Klein // *Obesity*. – 2019. – Vol.27. – № 6. – P. 957–962.
909. Yotsapon, T. Clinical characteristics and outcomes of the oldest old people with type 2 diabetes – perspective from a tertiary diabetes center in Thailand / T. Yotsapon, K. Sirinate, W. Ekgaluck, et al. // *BMC Endocrine Disorders*. – 2016. – Vol.16. – P. 30.
910. Yu, E.W. Teriparatide (PTH 1–34) treatment increases peripheral hematopoietic stem cells in postmenopausal women / E. W. Yu, R. Kumbhani, E. Siwila-Sackman, et al. // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2014. – Vol.29. – № 6. – P. 1380–1386.
911. Yu, X. Renal Failure Correlation of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 with hypertensive renal damage / X. Yu, Z. Yang, M. Yu // *Renal Failure*. – 2010. – Vol.32. – P. 475–479.
912. Yue, X.D. Characteristics and impact factors of renal threshold for glucose excretion in patients with type 2 diabetes mellitus / X. D. Yue, J. Y. Wang, X. R. Zhang, et al. // *Journal of Korean Medical Science*. – 2017. – Vol.32. – № 4. – P. 621–627.
913. Zalawadiya, S.K. Uric acid and cardiovascular disease risk reclassification: findings from NHANES III / S. K. Zalawadiya, V. Veeranna, S. Mallikethi-Reddy, et al. // *European journal of preventive cardiology*. – 2015. – Vol.22. – № 4. – P. 513–518.

- 914.Zarrati, M. The association of obesity and serum leptin levels with complete blood count and some serum biochemical parameters in Iranian overweight and obese individuals / M. Zarrati, N. Aboutaleb, E. Cheshmazar, et al. // *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. – 2019. – Vol.33. – № 1. – P. 435–442.
- 915.Zeng, R. Association of leptin levels with pathogenetic risk of coronary heart disease and stroke: a meta-analysis / R. Zeng, C.-H. Xu, Y.-N. Xu, Y.-L. Wang, M. Wang // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. – 2014. – Vol.58. – № 8. – P. 817–823.
- 916.Zhang, H. Correlation of CTGF gene promoter methylation with CTGF expression in type 2 diabetes mellitus with or without nephropathy / H. Zhang, X. U. Cai, B. Yi, et al. // *Molecular Medicine Reports*. – 2014. – Vol.9. – № 6. – P. 2138–2144.
- 917.Zhang, L. TNF- α acutely inhibits vascular effects of physiological but not high insulin or contraction / L. Zhang, C. M. Wheatley, S. M. Richards, et al. // *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*. – 2003. – Vol.285. – № 3. – P. E654–660.
- 918.Zhang, L. Age-related and gender-stratified differences in the association between high triglyceride and risk of hyperuricemia / L. Zhang, Q. Wan, Y. Zhou, et al. // *Lipids in Health and Disease*. – 2019. – Vol.18. – № 1. – P. 147.
- 919.Zhang, P. Visceral adiposity is negatively associated with bone density and muscle attenuation / P. Zhang, M. Peterson, G. L. Su, S. C. Wang // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2015. – Vol.101. – № 2. – P. 337–343.
- 920.Zhang, P. Tumor necrosis factor- α gene polymorphisms and susceptibility to ischemic heart disease / P. Zhang, X. Wu, G. Li, et al. // *Medicine (United States)*. – 2017. – Vol.96. – № 14. – P. e6569.
- 921.Zhang, W. Activation of nuclear factor- κ B pathway is responsible for tumor necrosis factor- α -induced up-regulation of endothelin B2 receptor expression in vascular smooth muscle cells in vitro / W. Zhang, X. J. Li, X. Zeng, et al. // *Toxicology Letters*. – 2012. – Vol.209. – № 2. – P. 107–112.
- 922.Zhang, W. Interleukin-6 Underlies Angiotensin II-induced Hypertension and Chronic Renal Damage / W. Zhang, W. Wang, H. Yu, et al. // *Hypertension*. – 2012. – Vol.59. – № 1. – P. 136–144.
- 923.Zhang, Y. Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic β cells / Y. Zhang, T. Yamamoto, I. Hisatome, et al. // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2013. – Vol.375. – № 1-2. – P. 89–96.
- 924.Zhao, B. TNF and Bone Remodeling / B. Zhao // *Current Osteoporosis Reports*. – 2017. – Vol.15. – № 3. – P. 126–134.
- 925.Zhao, D.D. Higher serum uric acid is associated with higher bone mineral density in Chinese men with type 2 diabetes mellitus / D. D. Zhao, P. L. Jiao, J. J. Yu, et al. // *International Journal of Endocrinology*. – 2016. – Vol.2016. – P. 2528956.
- 926.Zheng, N. Associations Between Inflammatory Markers, Hemostatic Markers, and Microvascular Complications in 182 Chinese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus / N. Zheng, X. Shi, X. Chen, W. Lv // *Laboratory Medicine*. – 2015. – Vol.46. – № 3. – P. 214–220.
- 927.Zhou, Y. Relationship between oxidative stress and inflammation in hyperuricemia Analysis based on asymptomatic young patients with primary hyperuricemia / Y. Zhou, M. Zhao, Z. Pu, G. Xu, X. Li // *Medicine*. – 2018. – Vol.97. – № 49. – P. e13108.
- 928.Zhu, J.X. TNF- α -induced impairment of mitochondrial integrity and apoptosis mediated by caspase-8 in adult ventricular myocytes / J. X. Zhu, M. Y. Liu, R. H. Kennedy, S. J. Liu // *Cytokine*. – 2006. – Vol.34. – № 1-2. – P. 96-105.
- 929.Zuliani, G. High interleukin-6 plasma levels are associated with functional impairment in older patients with Vascular dementia / G. Zuliani, G. Guerra, M. Ranzini, et al. // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2007. – Vol.22. – № 4. – P. 305–311.

930. Zuo, H. Association between Serum Leptin Concentrations and Insulin Resistance: A Population-Based Study from China / H. Zuo, Z. Shi, B. Yuan, et al. // PLoS ONE. – 2013. – Vol.8. – № 1. – P. e54615.
931. WHO Healthy ageing Profiles [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/98399/E91887.pdf