

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК [616.127-005.8 +616.12-008.331.1]:616-053.9

Изменение липидограммы и системы гемостаза у пожилых пациентов с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией в зависимости от выраженности синдрома старческой астении

Н. М. Агарков^{1,2}, К. Ф. Макконен², А. А. Титов¹,
М. С. Митихина¹, Л. В. Колпина³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Юго-Западный государственный университет», Курск, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

³ Тель-Авивский государственный университет, Тель-Авив, Израиль

Контактная информация:

Агарков Николай Михайлович,
ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет»,
ул. 50 лет Октября, д. 94,
г. Курск, Россия, 305040.
E-mail: vitalaxen@mail.ru

Статья поступила в редакцию
17.02.22 и принята к печати 29.04.22.

Резюме

Актуальность. Развитие инфаркта миокарда (ИМ) сопровождается нарушениями липидного обмена и системы гемостаза, которые практически не изучены у пациентов с синдромом старческой астении (ССА). **Цель исследования** — анализ изменений липидограммы и системы гемостаза у пожилых пациентов с ИМ, артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от выраженности ССА. **Материалы и методы.** Показатели липидного обмена и системы гемостаза изучены у пациентов 60–74 лет с ИМ, АГ 1–2-й степени ($n = 80$); 60–74 лет с ИМ, АГ 1–2-й степени со старческой преаестенией (СП); 60–74 лет с ИМ, АГ 1–2-й степени и ССА в период от 2 до 4 суток после ИМ. Диагноз ИМ без подъема сегмента ST устанавливался на основании критериев Четвертого универсального определения инфаркта миокарда (2018), АГ — в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия у взрослых», ССА — по критериям L. P. Fried. Исследование показателей липидного обмена выполнено на анализаторе KoneLab 300 и PersonalLab, системы гемостаза — посредством набора реагентов «Технология Стандарт». **Результаты.** У пациентов пожилого возраста с ИМ, АГ и СП значительно выше уровень триглицеридов ($1,8 \pm 0,04$ против $1,4 \pm 0,03$ ммоль/л), у пациентов с ИМ и АГ липопротеины низкой плотности ($4,2 \pm 0,07$ против $3,6 \pm 0,05$ ммоль/л), активность антитромбина III ($105,8 \pm 2,2$ против $97,4 \pm 2,3$ %), ингибитора активатора плазминогена ($291,5 \pm 3,8$ против $275,2 \pm 3,6$ нг/мл). Указанные изменения у пациентов 60–74 лет с ИМ, АГ и ССА усугубляются, особенно изменения аполипопротеина-А₁, лептина, липопротеинов очень низкой плотности, фибриногена, ингибитора активатора плазминогена, эуглобулинзависимого фибринолиза, что указывает на негативное влияние ССА на показатели липидограммы и гемостаза. **Заключение.** Выявленные изменения необходимо учитывать при ведении пациентов пожилого возраста с ИМ, АГ и различной выраженностью ССА, а также рассматривать их в качестве факторов, определяющих течение ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, синдром старческой астении, пожилые, липидный обмен, гемостаз

Для цитирования: Агарков Н. М., Макконен К. Ф., Титов А. А., Митихина М. С., Колпина Л. В. Изменения липидограммы и системы гемостаза у пожилых пациентов с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией в зависимости от выраженности синдрома старческой астении. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(3):280–288. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-280-288

Changes in the lipidogram and hemostasis system in elderly patients with myocardial infarction, hypertension depending on the severity of senile asthenia syndrome

N. M. Agarkov^{1,2}, K. F. Makkonen², A. A. Titov¹,
M. S. Mitikhina¹, L. V. Kolpina³

¹ South-Western State University, Kursk, Russia

² Belgorod State National Research University,
Belgorod, Russia

³ Tel-Aviv State University, Tel-Aviv, Israel

Corresponding author:

Nikolay M. Agarkov,
South-Western State University,
94 50 Let Oktyabrya street, Kursk,
305040 Russia.
E-mail: vitalaxen@mail.ru

Received 17 February 2022;
accepted 29 April 2022.

Abstract

Background. The development of myocardial infarction (MI) is associated with the lipid and hemostatic disorders, which are not fully investigated in patients with senile asthenia syndrome (SAS). **Objective.** To analyze changes in the lipidogram and hemostasis system in elderly patients with MI, hypertension (HTN), depending on the severity of SAS. **Design and methods.** Indicators of lipid metabolism and hemostasis system were studied in patients aged 60–74 years with MI, grade 1–2 HTN (n = 80); 60–74 years with MI, grade 1–2 HTN with senile preasthenia (SP); 60–74 years with MI, grade 1–2 HTN and SAS in the period from 2 to 4 days after MI onset. The diagnosis of MI without ST segment elevation was established based on the criteria of the European Society of Cardiology, HTN was diagnosed in accordance with the “National Recommendations of the All-Russian Scientific Society of Cardiology”, SAS — according to the criteria of L. P. Fried. The study of lipid metabolism indicators performed on the analyzer “KoneLab 300” and “PersonalLab”, hemostasis systems — with the use of reagents “Technology Standard”. **Results.** In elderly patients with MI, HTN and SP, the level of triglycerides is significantly higher compared to those without senile asthenia ($1,8 \pm 0,04$ vs. $1,4 \pm 0,03$ mmol/l), low-density lipoproteins ($4,2 \pm 0,07$ vs. $3,6 \pm 0,05$ mmol/l), antithrombin III activity ($105,8 \pm 2,2$ vs. $97,4 \pm 2,3$ %), plasminogen activator inhibitor ($291,5 \pm 3,8$ vs. $275,2 \pm 3,6$ ng/ml). With the progression of senile transformation into SAS, these changes in patients 60–74 years old with MI, HTN are aggravated, and especially changes in apolipoprotein-A1, leptin, very low density lipoproteins, fibrinogen, plasminogen activator inhibitor, in globulin-dependent fibrinolysis, which indicates a negative effect of SAS on lipidogram and hemostasis indicators. **Conclusions.** The changes in lipidogram and hemostasis indicators should be taken into account in the management of elderly patients with MI, HTN and SAS symptoms, they should be also considered as predictors of the MI outcomes.

Key words: myocardial infarction, hypertension, senile asthenia syndrome, elderly, lipid metabolism, hemostasis

For citation: Agarkov NM, Makkonen KF, Titov AA, Mitikhina MS, Kolpina LV. Changes in lipidogram and hemostasis system in elderly patients with myocardial infarction, hypertension depending on the severity of senile asthenia syndrome. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(3):280–288. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-3-280-288

Введение

Сообщается, что по причине инфаркта миокарда (ИМ) ежегодно в мире умирает около 7,3 миллионов человек [1]. Заболеваемость ИМ затрагивает население различных стран, но в последние годы она значительно уменьшилась в странах Европейского Союза и США благодаря активной, а в ряде случаев — агрессивной профилактической деятельности правительств этих государств и здравоохранения. Снижение заболеваемости ИМ в вышеназванных странах удалось достигнуть и вследствие высокой мотивации к полноценному здоровью как основы трудовой деятельности, и вследствие большого числа граждан, ведущих здоровый образ жизни. Однако в нашей стране из-за недостаточно эффективной профилактической деятельности по снижению ИМ и его осложнений распространенность ИМ остается высокой, что приводит к росту смертности среди населения, особенно пожилого. Так, смертность вследствие ИМ в Российской Федерации в 2020 году составляла 39,7 случая на 100000 населения, а уровень заболеваемости ИМ в том же 2020 году достиг 154,5 случая на 100000 жителей [2], что указывает однозначно на актуальность изучения ИМ в нашей стране [3].

Однако среди пожилого и старческого населения не только выше заболеваемость ИМ, но и чаще встречается артериальная гипертензия (АГ) — основной фактор риска развития ИМ независимо от возрастного ценза. В частности, АГ отмечается у более 70% пожилых пациентов с ИМ или острым коронарным синдромом [4].

Среди других состояний, ухудшающих течение ИМ, являются гериатрические синдромы, поскольку старение при неблагоприятном варианте сопровождается формированием синдрома старческой астении (ССА) — frailty (хрупкость), который часто взаимосвязан с возрастом больных ИМ [5]. Среди основных проявлений ССА называются низкий адаптационный, функциональный и восстановительный резерв, выражающиеся в медлительности пациентов, общей слабости, непреднамеренном снижении массы тела. На этом фоне больные с ССА не могут адекватно реагировать на внутренние воздействия и внешние стрессорные факторы. Они становятся уязвимыми и очень чувствительными к вышеобозначенным воздействиям, что может быть ассоциировано с негативными функциональными и медицинскими исходами ИМ. Сообщается о независимом прогностическом значении ССА у пациентов с коморбидной патологией и острым коронарным синдромом [5] у пациентов старше 80 лет.

Вследствие возникшего ИМ у пациентов происходят различные метаболические нарушения, но

у пациентов с ИМ, сочетанным с ССА, они недостаточно изучены, поскольку рассматриваются, как правило, отдельно у пациентов с ИМ и пациентов с ССА. В частности, противоречивы и ограничены результаты об изменении липидтранспортной и свертывающейся систем у пациентов с ИМ, АГ и ССА и нуждаются в дальнейшем изучении.

Цель исследования — анализ изменений липидограммы и системы гемостаза у пожилых пациентов с ИМ, АГ в зависимости от выраженности ССА.

Материалы и методы

Сформированы три клинические группы: пациенты 60–74 лет с ИМ, АГ 1–2-й степени ($n = 80$, средний возраст $68,4 \pm 3,1$ года); пациенты 60–74 лет с ИМ, АГ 1–2-й степени риска, старческой преаестенией (СП) ($n = 52$, средний возраст $68,1 \pm 2,9$ года); пациенты 60–74 лет с ИМ, АГ 1–2-й степени и ССА ($n = 114$, средний возраст $69,4 \pm 3,5$ года). Обследование пациентов всех трех групп проводилось по единой методике на 2–4-е сутки после ИМ.

Диагноз ИМ без подъема сегмента ST устанавливался на основании критериев Четвертого универсального определения инфаркта миокарда (2018) [6].

При этом принимались во внимание наличие болевого синдрома в области сердца, длительность которого превышала 20 минут; иррадиация болевых ощущений; изменения на электрокардиограмме, эхокардиографические признаки и патологические характеристики этого заболевания.

Электрокардиографическими признаками ИМ являлись отсутствие смещения сегмента ST в двух или более соседних отведениях с амплитудой свыше 0,2 мВ в отведениях V1–V3 и амплитудой свыше 0,1 мВ — в других грудных отведениях.

В исследование не включались: пациенты, не достигшие 60 лет, и лица старше 74 лет, с АГ 3-й степени, хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, осложненными формами ИМ (отек легких, кардиогенный шок), онкологической патологией, индексом массы тела > 30 кг/м², острыми и хроническими заболеваниями печени и почек, с печеночной и почечной недостаточностью, заболеваниями щитовидной железы, перенесенным нарушением мозгового кровообращения, сахарным диабетом 1-го и 2-го типов, острой инфекционной патологией, фатальным исходом ИМ.

АГ выявлялась в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия у взрослых» [7]. ССА и СП верифицированы по критериям L. P. Fried [8], предложенным ведущими иностранными специалистами в области геронтологии

и гериатрии. Применение данной диагностической шкалы связано с доказанной в многочисленных исследованиях ее валидностью, использованием ее для диагностики (а не для скрининга) ССА и простотой заполнения в течение короткого времени. В ходе проводимого опроса пациентам 60–74 лет с неосложненным ИМ и АГ предлагалось дать утвердительные или отрицательные ответы на следующие вопросы:

- имело ли место снижение массы тела;
- имеется ли снижение силы кисти;
- отмечается ли повышенная утомляемость;
- имеется ли низкая скорость ходьбы;
- наблюдается ли низкая физическая активность.

При наличии одного-двух положительных ответов диагностировалась СП, а наличие трех положительных ответов рассматривалось как наличие ССА. При отсутствии положительных ответов пациента относили к группе с отсутствием ССА.

На данном этапе среди пациентов сформированных клинических групп проводились лабораторные и инструментальные исследования. В частности, изучались показатели расширенной липидограммы:

- общий холестерин (ОХС);
- триглицериды (ТГ);
- липопротеины высокой плотности (ЛПВП);
- липопротеины низкой плотности (ЛПНП);
- липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП);
- аполипопротеин-А₁;
- аполипопротеин-В;
- лептин.

Исследование указанных показателей липидтранспортной системы выполнено на автоматическом анализаторе Konelab 300, а лептина и аполипопротеинов — на анализаторе PersonalLab иммуноферментным анализом.

Показатели гемостаза изучали посредством набора реагентов производства «Технология Стандарт» (Российская Федерация).

При проведении исследования соблюдались этические нормы и принципы, предусмотренные Хельсинкской Декларацией.

Сравнение средних значений изученных показателей липидного обмена и системы гемостаза выполнено по критерию Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони. Статистически значимым считалось различие при $p < 0,01$. Для определения степени влияния интеграции изученных показателей у пациентов с ИМ, АГ, СП и ССА использован кластерный анализ с иерархической кластер-процедурой и представлением результатов в виде дендрограммы.

Результаты

Нарушения липидного обмена у пациентов с ИМ и АГ пожилого возраста и различной степенью тяжести ССА характеризуются различными отклонениями. Между группой больных 60–74 лет с ИМ, АГ без ССА и пациентами того же возраста с ИМ, АГ и развившейся СП через 2–4 месяца после ИМ диагностированы статистически значимые различия по четырем из восьми изученных показателей липидного обмена. Это относится к повышению содержания ОХС, ТГ, ЛПНП и лептина. Несмотря на некоторые изменения уровня ЛПВП, ЛПОНП, аполипопротеина-А₁, аполипопротеина-В у больных ИМ, АГ с СП, они не достигли значимых различий.

Среди пожилых пациентов с ИМ, АГ и ССА по сравнению с больными того же возраста с ИМ, АГ, с ИМ, АГ с СП патологические сдвиги были более выраженными, чем ранее рассмотренные, и по большему количеству параметров липидтранспортной системы. В крови больных ИМ, АГ с ССА, был значимо выше уровень ОХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, аполипопротеина-А₁ и лептина. Не изменилось только содержание в крови аполипопротеина-В (табл. 1).

Полученные данные указывают, что у пожилых больных ИМ, АГ и ССА отмечаются более выраженные нарушения липидограммы, чем у пациентов с ИМ, АГ и СП, за исключением аполипопротеина-В. Среди показателей липидтранспортной системы в качестве неблагоприятных изменений у больных пожилого возраста с АГ и ССА следует назвать ЛПВП, аполипопротеин-А₁ и лептин, что может свидетельствовать об их значении в оценке исходов ИМ и функциональности пациентов.

Корреляционный анализ показал умеренную прямую связь между содержанием ЛПНП и аполипопротеина-А₁ (рис. 1) (коэффициент корреляции $+0,524$, $p < 0,01$) у больных с ИМ, АГ и ССА. Эти результаты свидетельствуют о наличии прямой зависимости между изменением содержания ЛПНП и аполипопротеина-А₁ у пациентов с АГ и ССА против слабой связи у пациентов с ИМ, АГ и СП ($r = +0,276$, $p < 0,01$).

Выявлена также связь между содержанием аполипопротеина-А₁ и лептина в крови больных 60–74 лет с ИМ, АГ и ССА ($r = +0,468$, $p < 0,05$) (рис. 2) против $r = +0,112$ ($p > 0,05$) при ИМ, АГ и СП. Данная связь свидетельствует о том, что у пациентов с ИМ, АГ и ССА повышается сопряженность между содержанием в периферической крови лептина и аполипопротеина-А₁.

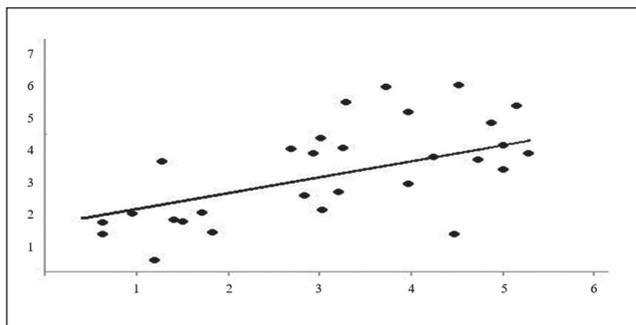
Определение нарушений различных параметров гемостаза у больных 60–74 лет с ИМ, АГ, с ИМ, АГ и СП, ИМ, АГ и ССА выявило статистически значи-

СОСТОЯНИЕ ЛИПИДОГРАММЫ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ (M ± SD)

Исследуемый показатель, единица измерения	Пациенты пожилого возраста с ИМ и АГ, n = 80	Пациенты с ИМ, АГ и СП, n = 52	Пациенты с ИМ, АГ и ССА, n = 114
ОХС, ммоль/л	5,6 ± 0,08	6,0 ± 0,05*	7,2 ± 0,06**
ТГ, ммоль/л	1,4 ± 0,03	1,8 ± 0,04*	2,4 ± 0,04**
ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,04	1,1 ± 0,03	0,7 ± 0,04**
ЛПНП, ммоль/л	3,6 ± 0,05	4,2 ± 0,07*	5,0 ± 0,06**
ЛПОНП, ммоль/л	0,8 ± 0,02	0,9 ± 0,04	1,2 ± 0,03**
Аполипопротеин-А ₁ , г/л	2,5 ± 0,3	3,1 ± 0,2	5,9 ± 0,4**
Аполипопротеин-В, г/л	1,6 ± 0,2	1,9 ± 0,2	2,8 ± 0,4
Лептин, нг/мл	4,2 ± 0,4	6,3 ± 0,5*	10,5 ± 0,7**

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; АГ — артериальная гипертензия; СП — старческая преастения; ССА — синдром старческой астении; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; * — $p < 0,01$ - различия между пациентами с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и инфарктом миокарда, артериальной гипертензией со старческой преастенией; ** — $p < 0,01$ - различия между пациентами с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией со старческой преастенией и с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией со старческой астенией.

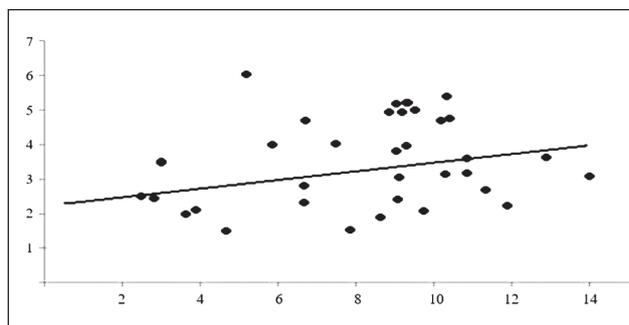
Рисунок 1. Корреляция между уровнем липопротеинов низкой плотности и аполипопротеина-А₁ у пожилых больных с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и синдромом старческой астении



Примечание: по оси абсцисс — содержание в крови липопротеинов низкой плотности; по оси ординат — содержание в крови аполипопротеина-А₁.

мое повышение содержания активности антитромбина III и ингибитора активатора плазминогена при формировании СП по сравнению с пациентами без данного гериатрического синдрома. На этой ранней стадии формирования ССА у больных 60–74 лет после ИМ через 2–4 дня происходит увеличение активности антитромбина III и ингибитора активатора плазминогена, которые следует рассматривать в качестве ранних маркеров развития ССА и ухудшения прогноза ИМ. Уровень фибриногена у больных пожилого возраста с ИМ, АГ и СП незначительно повысился по сравнению с пациентами того же возраста с ИМ и АГ ($p > 0,05$), что может влиять на течение и исходы ИМ в анализируемой группе пациентов пожилого возраста (табл. 2).

Рисунок 2. Корреляция между содержанием аполипопротеина-А₁ и лептина у пожилых пациентов с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и синдромом старческой астении



Примечание: по оси абсцисс — содержание в крови лептина; по оси ординат — содержание в крови аполипопротеина-А₁.

Такой же вывод относится и к изменению в крови эуглобулинзависимого фибринолиза. Активность плазминогена в сравниваемых клинических группах, а также тромбиновое время и активированное парциальное тромбопластиновое время не имели отчетливой динамики у лиц со старческой астенией. Следовательно, у пожилых пациентов с ИМ, АГ и СП отклонения в гемостазе затрагивают только активность антитромбина III и ингибитора активатора плазминогена.

Более же существенные сдвиги и практически по всем параметрам гемостаза, за исключением тромбинового времени, присущи пациентам 60–74 лет с ССА как по отношению к пациентам этого возраста с ИМ, АГ, так и к больным с ИМ, АГ с СП.

Таблица 2

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ (M ± SD)

Исследуемый показатель, единица измерения	Пациенты пожилого возраста с ИМ и АГ, n = 80	Пациенты 60–74 лет с ИМ, АГ и СП, n = 52	Пациенты с ИМ, АГ и ССА, n = 114
Фибриноген, г/л	3,8 ± 0,7	4,4 ± 0,6	10,1 ± 0,7**
Тромбиновое время, с	15,2 ± 1,1	16,7 ± 0,9	16,4 ± 1,2
Активность антитромбина III, %	97,4 ± 2,3	105,8 ± 2,2*	118,9 ± 2,4**
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с	42,5 ± 1,9	39,6 ± 1,8	30,8 ± 1,6**
Активность фибриногена, %	124,9 ± 2,4	118,3 ± 2,3	87,1 ± 1,8**
Ингибитор активатора плазминогена, нг/мл	275,2 ± 3,6	291,5 ± 3,8*	342,4 ± 4,1**
Эуглобулинзависимый фибринолиз, мин	230,6 ± 2,7	238,7 ± 3,3	264,9 ± 3,5**

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; АГ — артериальная гипертензия; СП — старческая преаестения; ССА — синдром старческой астении; * — $p < 0,01$ — различия между пациентами с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и инфарктом миокарда, артериальной гипертензией со старческой астенией; ** — $p < 0,01$ — различия между пациентами с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией со старческой преаестением и с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией со старческой астенией.

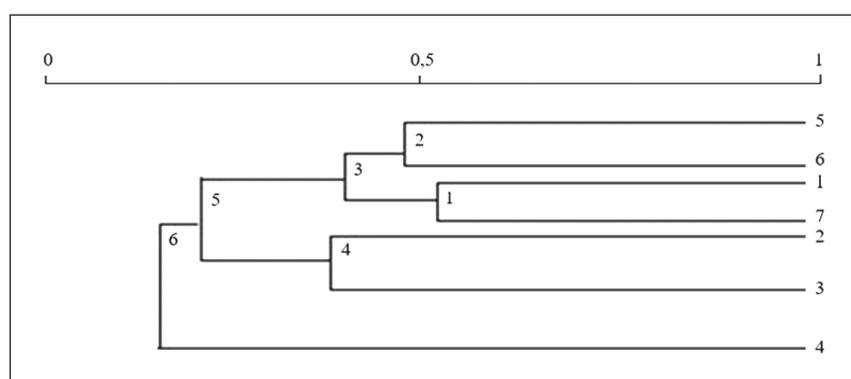
Среди пожилых пациентов с наличием ИМ, АГ и ССА уровень фибриногена является наивысшим среди трех обсуждаемых клинических групп и выше, чем у больных 60–74 лет с ИМ, АГ и СП. По отношению к другим группам у больных с ИМ, АГ и ССА отмечено значимое повышение активности антитромбина. Очень значительно в анализируемой когорте повышено содержание ингибитора активатора плазминогена и эуглобулинзависимого фибринолиза. Вместе с тем у пожилых пациентов с ИМ, АГ и ССА диагностировано снижение активированного парциального тромбопластинового времени и активности плазминогена. Среди рассмотренных показателей системы гемостаза только для тромби-

нового времени не выявлено отчетливых различий у пациентов трех сравниваемых групп ($p > 0,05$).

Изучение взаимосвязей параметров гемостаза у пожилых больных с ИМ, АГ и СП посредством кластерного метода позволило установить, что все исследуемые показатели сгруппированы в 6 кластеров, обладающих различной степенью интеграции, а следовательно, и влиянием на формирование СП у больных ИМ с АГ в пожилом возрасте (рис. 3).

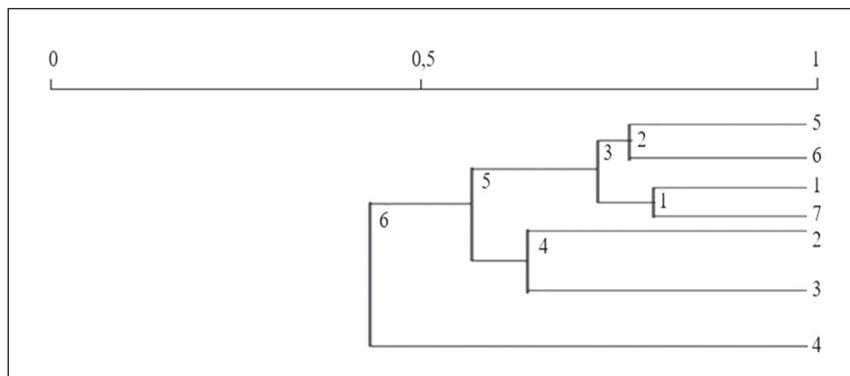
При этом в наиболее тесной интеграции среди показателей гемостаза в данной клинической группе находятся уровень фибриногена и эуглобулинзависимый фибринолиз, которые сформировали 1-й кластер с максимальной величиной взаимосвязи.

Рисунок 3. Кластерный анализ взаимосвязей показателей гемостаза у пожилых больных с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и старческой преаестением через 2–4 дня после инфаркта миокарда



Примечание: 1 — содержание в крови фибриногена; 2 — тромбиновое время; 3 — активность антитромбина; 4 — активированное парциальное тромбопластиновое время; 5 — активность плазминогена; 6 — ингибитор активатора плазминогена; 7 — эуглобулинзависимый фибринолиз.

Рисунок 4. Кластерный анализ взаимосвязей показателей гемостаза у пожилых больных с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и синдромом старческой астении через 2–4 дня после инфаркта миокарда



Примечание: 1 — содержание в крови фибриногена; 2 — тромбиновое время; 3 — активность антитромбина; 4 — активированное парциальное тромбопластиновое время; 5 — активность плазминогена; 6 — ингибитор активатора плазминогена; 7 — эуглобулинзависимый фибринолиз.

Активность плазминогена взаимодействует с ингибитором активатора плазминогена, что соответствует 2-му кластеру. Тромбиновое время ассоциировано с активностью антитромбина (4-й кластер). Опосредованное взаимодействие через 6-й кластер установлено для активированного парциального тромбопластинового времени с другими показателями системы гемостаза у пожилых пациентов с ИМ, АГ с СП. Следовательно, высокая степень интеграции содержания фибриногена и эуглобулинзависимого фибринолиза в 1-й кластер указывает на наибольшее влияние на формирование СП.

Степень интеграции показателей системы гемостаза повысилась у пациентов пожилого возраста с ИМ, АГ и ССА, то есть при ухудшении гериатрического континуума (рис. 4).

Более тесная интеграция показателей системы гемостаза у больных 60–74 лет ИМ, АГ с ССА характерна для всех параметров по сравнению с ранее рассмотренной клинической группой, но особенно для содержания фибриногена в крови и эуглобулинзависимого фибринолиза. Характер взаимодействия показателей гемостаза в целом же у больных пожилого возраста с ИМ, АГ и СП по отношению к пациентам того же возраста с ИМ, АГ и ССА не изменен. Среди последних высокий уровень интеграции имеют также активность плазминогена и ингибитор активатора плазминогена. Все это указывает на повышение взаимодействия показателей гемостаза при ухудшении функционального статуса у пациентов с ССА после ИМ. Важными маркерами этого у пожилых пациентов с ИМ и АГ среди показателей гемостаза следует считать фибриноген, эуглобулинзависимый фибринолиз, активность плазминогена и ингибитор активатора плазминогена.

Обсуждение

Ведущие параметры липидограммы у пациентов с ИМ через 48–72 часа характеризуются более высокими значениями ЛПНП и ЛПВП по сравнению с группой практически здоровых лиц без ИМ, составившими соответственно $4,7 \pm 0,06$ и $1,1 \pm 0,03$ ммоль/л против $3,9 \pm 0,09$ и $1,6 \pm 0,05$ ммоль/л в контроле [1]. В другом исследовании [9] при госпитализации пациентов с ИМ без подъема сегмента ST содержание ОХС составляло 5,7 ммоль/л, ЛПНП — 3,8 ммоль/л и ЛПВП — 1,2 ммоль/л. Среди пациентов 50–60 лет с АГ 1–2-й степени содержание ЛПНП составило $3,1 \pm 0,6$ ммоль/л, ЛПВП — $0,9 \pm 0,2$ ммоль/л, ТГ $2,2 \pm 1,7$ ммоль/л и ОХС $4,9 \pm 1,8$ ммоль/л [10], что существенно ниже, чем у обследованных нами пожилых пациентов с ИМ и АГ. Гиперхолестеринемия встречается практически с одинаковой частотой — у 39,5% без ССА, у 38,9% — с СП и у 37,5% — с ССА [110]. Вместе с тем у пациентов с наличием ССА без ИМ и АГ диагностировано повышение ЛПНП до 5,2 ммоль/л и снижение ЛПВП до 0,8 ммоль/л, что, наряду с ССА, рассматривается авторами как предикторы неблагоприятного прогноза у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [12, 13]. Нами же у пациентов с ИМ, АГ и ССА установлено не только изменение основных показателей липидного обмена, но и выявлено увеличение в сыворотке крови аполипопротеина-А₁ и аполипопротеина-В, лептина. Кроме того, важным результатом настоящей работы является впервые доказанное статистически значимое ухудшение липидограммы у пациентов 60–74 лет с ИМ, АГ и ССА, чем при СП. ССА, как и СП, также ассоциированы с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и их следует рассматривать

как предиктор этих заболеваний, поскольку ССА характеризуется сниженной способностью людей восстанавливать гемостаз в ответ на стресс, в том числе на такое жизнеугрожающее состояние, как ИМ [14, 15]. Поэтому установленные нами особенности нарушений липидного обмена у пациентов с ИМ, АГ и различной выраженностью ССА предлагается учитывать при их ведении.

Изменения системы гемостаза у пациентов с ИМ рекомендуется применять для прогнозирования его исходов. При этом среди показателей гемостаза наиболее часто рассматривается уровень фибриногена, который на 10–14-й день после ИМ с подъемом сегмента ST значительно выше (5,3 г/л), чем у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (3,14 г/л) [16] и у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST в первые дни госпитализации (4,8 г/л) [8]. Вместе с тем у пациентов старше 65 лет с ССА без ИМ выявлено, что уровень фибриногена достиг $70,4 \pm 17,5$ г/л и превышал аналогичный показатель пациентов с СП — $51,2 \pm 19,5$ г/л [17] против $40,6 \pm 9,3$ г/л без ССА. Это указывает на то, что развитие старческой астении и ССА сопровождается статистически значимым ($p < 0,0001$) повышением уровня фибриногена, значение которого максимально при ССА. В дополнение к этому нами установлено также максимальное увеличение содержания фибриногена у пациентов 60–74 лет с ИМ, АГ и ССА. Способствует повышению уровня фибриногена у пациентов с ИМ и АГ установленное нами прогрессирование СП в ССА.

В острую фазу ИМ без подъема сегмента ST зарегистрировано повышение активности антитромбина III [89]. По мере выраженности ССА, оцененной по индексу ССА, увеличивается содержание в сыворотке крови ингибитора активатора плазминогена [17], что наряду с уровнем фибриногена и других параметров системы гемостаза, на наш взгляд, может иметь практическое значение для оценки ССА и его влияния на состояние пациентов с ИМ на фоне АГ.

Заключение

У пациентов пожилого возраста с ИМ, АГ и развившейся СП наблюдаются изменения в липидном обмене и системе гемостаза, характеризующиеся значительным содержанием в сыворотке крови в острую фазу (2–4-е сутки) ИМ апополипротеина-А₁, лептина, ЛПОНП, фибриногена, ингибитора активатора плазминогена, эулобулинзависимого фибринолиза. У пациентов с ИМ, АГ и ССА указанные изменения усугубляются и могут служить маркерами неблагоприятного течения и исхода ИМ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Голощапов-Аксенов Р. М., Аксенов В. В., Луценко В. Д. Прогнозирование острого инфаркта миокарда по биохимическим маркерам крови. Клиническая лабораторная диагностика. 2018;63(2):85–89. doi:10.18821/0869-2084-2018-63-2-85-89 [Goloshchapov-Aksenov RM, Aksenov VV, Lutsenko VD. Prediction of acute myocardial infarction by biochemical markers of blood. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics. 2018;63(2):85–89. doi:10.18821/0869-2084-2018-63-2-85-89. In Russian].
2. Российский статистический сборник «Россия в цифрах 2021» [Интернет]. М.: 2021 [цитировано 20.02.2022] Доступно: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12993>. [Russian statistical collection “Russia in Numbers 2021”. [Internet]. Moscow: 2021 [cited 02.20.2022]. Available from: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12993>. In Russian].
3. Осипова О. А., Букатов В. В. Особенности течения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у больных пожилого и старческого возраста. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(3):402–417. doi:10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-10 [Osipova OA, Bukatov VV. Features of the course of myocardial infarction with ST segment elevation in elderly and senile patients. Nauchnye Rezul'taty Biomeditsinskih Issledovanij = Biomedical Research Results. 2020;6(3):402–417. doi:10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-10. In Russian].
4. Roe MT, Goodman SG, Ohman EM, Stevens SR, Hochman JS, Gottlieb S et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization insights into the safety of longterm dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel. Circulation. 2013;128(8):823–833. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002303
5. Соселия Н. Н., Багманова Н. Х., Виллевалде С. В., Кобалава Ж. Д. Проявления синдрома старческой астении у пациентов старческого возраста и долгожителей с острым коронарным синдромом. Вестник Российского университета дружбы народов. 2018;22(2):141–147. doi:10.22363/2313-0245-2018-22-2-141-147 [Soselia NN, Bagmanova NH, Villevalde SV, Kobalava Zh D. Manifestations of senile asthenia syndrome in senile patients and centenarians with acute coronary syndrome. Vestnik Rossijskogo Universiteta Druzhby Narodov = Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. 2018;22(2):141–147. doi:10.22363/2313-0245-2018-22-2-141-147. In Russian].
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). J Am Coll Cardiol. 2018;72(18):2231–2264. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1038
7. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шлякто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Geront Med Sci. 2001;56(3):146–156. doi:10.1093/gerona/56.3.m146

9. Roumeliotis S, Veljkovic A, Georgianos PI, Lazarevic G, Perisic Z, Hadzi-Djokic J et al. Association between biomarkers of oxidative stress and inflammation with cardiac necrosis and heart failure in non-ST segment elevation myocardial infarction patients and various degrees of kidney function. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:3090120. doi:10.1155/2021/3090120

10. Недогода С. В., Смирнова В. О., Барыкина И. Н., Саласюк А. С., Хрипаева В. Ю., Палашкин Р. В. и др. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушением сна. Артериальная гипертензия. 2017;23(2):150–159. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-150-159. [Nedogoda SV, Smirnova VO, Barykina IN, Salasyuk AS, Khripacheva VYu, Palashkin RV et al. Effect of melatonin therapy on endothelial function, blood pressure and vascular stiffness in patients with metabolic syndrome and sleep disorders. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(2):150–159. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-150-159. In Russian].

11. Alonso-Bouzon C, Carcaillon L, Garcia-Garcia FJ, Amor-Andres MS, El Assar M, Rodrigues-Manas L. Association between endothelial dysfunction and frailty: the Toledo Study for Healthy Aging. *Age (Dordr)*. 2014;36(1):495–505. doi:10.1007/s11357-013-9576-1

12. Yao SM, Zheng PP, Wan YH, Dong W, Miao GB, Wang H et al. Adding high-sensitivity C-reactive protein to frailty assessment to predict mortality and cardiovascular events in elderly inpatients with cardiovascular disease. *Exp Gerontol*. 2021;146:111235. doi:10.1016/j.exger.2021.111235

13. McKechnie DG, Papacosta AO, Lennon LT, Ramsay SE, Whincup PH, Wannamethee SG et al. Associations between inflammation, cardiovascular biomarkers and incident frailty: the British Regional Heart Study. *Age Ageing*. 2021;50(6):1979–1987. doi:10.1093/ageing/afab143

14. Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Фролова Е. В., Милто А. С., Алексанян Л. А. и др. Комплексная гериатрическая оценка у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспертное мнение Российской ассоциации геронтологов и гериатров. *Кардиология*. 2021;61(5):71–78. doi:10.18087/cardio.2021.5.n1349. [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Milto AS, Aleksanyan LA et al. Comprehensive geriatric assessment in elderly and senile patients with cardiovascular diseases. Expert opinion of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. *Kardiologiya*. 2021;61(5):71–78. doi:10.18087/cardio.2021.5.n1349. In Russian].

15. Poli S, Cella A, Puntoni M, Musacchio C, Pomata M, Torriglia D et al. Frailty is associated with socioeconomic and lifestyle factors in community-dwelling older subjects. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(4):721–728. doi:10.1007/s40520-016-0623-5

16. Беленькова Ю. А., Тавлуева Е. В., Каретникова В. Н., Зыков М. В., Кашталап В. В., Ганюков В. Н. и др. Прогноз у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и выбранной тактики ведения острого периода заболевания. *Российский кардиологический журнал*. 2012;17(5):17–24. [Belenkova YuA, Tavluева EV, Karetnikova VN, Zykov MV, Kashtalap VV, Ganyukov VN. et al. Prognosis in patients with myocardial infarction with ST segment elevation, depending on the presence of type 2 diabetes mellitus and the chosen management tactics of the acute period of the disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;17(5):17–24. In Russian].

17. Darvin K, Randolph A, Ovalles S, Halade D, Breeding L, Richardson A et al. Plasma protein biomarkers of the geriatric syndrome of frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(2):182–186. doi:10.1093/gerona/glt183

Информация об авторах

Агарков Николай Михайлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», старший научный сотрудник лаборатории «Проблемы старения» ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ORCID: 0000–0002–4821–3692, e-mail: vitalaxen@mail.ru;

Макконен Кристина Феликсовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ORCID: 0000–0002–4190–8651, e-mail: kristma@mail.ru;

Титов Антон Андреевич — лауреат президентской стипендии Российской Федерации, студент кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», ORCID: 0000–0003–4209–3930, e-mail: anton-titov-2001@mail.ru;

Митихина Мария Сергеевна — студент кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», ORCID: 0000–0002–9937–228X, e-mail: mitikhina2@mail.ru;

Колпина Лола Владимировна — кандидат социологических наук, доцент кафедры социальных технологий Тель-Авивского государственного университета, ORCID: 0000–0002–2441–4990, e-mail: darbel2001@mail.ru.

Author information

Nikolay M. Agarkov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Biomedical Engineering, South-Western State University, Senior Research Associate, Laboratory “Problems of Aging”, Belgorod State National Research University, ORCID: 0000–0002–4821–3692, e-mail: vitalaxen@mail.ru;

Kristina F. Makkonen, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases, Belgorod State National Research University, ORCID: 0000–0002–4190–8651, e-mail: kristma@mail.ru;

Anton A. Titov, Laureate of the Presidential Scholarship of the Russian Federation, Student, Department of Biomedical Engineering, South-Western State University, ORCID: 0000–0003–4209–3930, e-mail: anton-titov-2001@mail.ru;

Maria S. Mitikhina, Student, Department of Biomedical Engineering, South-Western State University, ORCID: 0000–0002–9937–228X, e-mail: mitikhina2@mail.ru;

Lola V. Kolpina, CSD, Associate Professor, Department of Social Technologies, Tel-Aviv State University, ORCID: 0000–0002–2441–4990, e-mail: darbel2001@mail.ru.