

Биомаркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции у пожилых пациентов с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и синдромом старческой астении

Агарков Н. М.^{1,2}, Охотников О. И.³, Голиков А. В.³, Колпина Л. В.⁴, Коломиец В. И.¹

¹ФГБОУ ВО "Юго-Западный государственный университет". Курск, Россия; ²ФГАОУ ВО "Белгородский государственный национальный исследовательский университет". Белгород, Россия; ³ФГБОУ ВО "Курский государственный медицинский университет" Минздрава России. Курск, Россия; ⁴Тель-Авивский университет. Тель-Авив, Израиль

Цель. Анализ уровня биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пожилых пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), артериальной гипертензией (АГ) и синдромом старческой астении (ССА).

Материал и методы. Сформировано три клинические группы: пациенты 60-74 лет с ИМ+АГ 1-2 ст. (n=80); пациенты 60-74 лет с ИМ+АГ+преастиения (ПА) (n=52); пациенты 60-74 лет с ИМ+АГ+ССА (n=114). У пациентов всех групп через 2-4 мес. после ИМ определялись уровни высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), метаболитов оксида азота (NO) — нитратов и нитритов, эндотелина-1, десквамированных эндотелиоцитов, фактора роста роста эндотелия сосудов (VEGF).

Результаты. У пациентов с ИМ+АГ+ССА установлено более высокое содержание в крови вЧСРБ — 6,4 мг/л по сравнению с пациентами с ИМ+АГ+ПА (4,2 мг/л; p<0,01) и с пациентами с ИМ+АГ (3,2 мг/л; p<0,01). Уровень другого биомаркера воспаления ICAM-1 составил в указанных группах 315,6, 242,7 и 213,5 нг/мл, соответственно (p<0,01). У пациентов с ИМ+АГ+ПА диагностированы низкие уровни нитрита (NO₂⁻) и нитрата (NO₃⁻) — 6,7 и 5,4 мкмоль/л у пациентов с ИМ+АГ+ССА vs 7,2 мкмоль/л у пациентов с ИМ+АГ (p<0,01). Аналогичное соотношение присуще нитрату NO₃⁻. Напротив, содержание десквамированных эндотелиоцитов и VEGF было статистически значимо выше у пациентов с ИМ+АГ+ССА по сравнению с пациентами с ИМ+АГ+ПА (p<0,01). Существенно выше

у пациентов с ИМ+АГ+ССА по сравнению с группой ИМ+АГ+ПА оказался и уровень эндотелина-1: 18,85 vs 13,41 фмоль/л в (p<0,05).

Заключение. Уровни показателей воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИМ+АГ статистически значимо превышают таковые у пациентов с ИМ+АГ+ССА по сравнению с пациентами с ИМ+АГ+ПА и с ИМ+АГ, за исключением метаболитов оксида азота.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, синдром старческой астении, маркеры воспаления, эндотелиальная дисфункция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/07-2022

Рецензия получена 04/08-2022

Принята к публикации 14/10-2022



Для цитирования: Агарков Н. М., Охотников О. И., Голиков А. В., Колпина Л. В., Коломиец В. И. Биомаркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции у пожилых пациентов с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и синдромом старческой астении. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(3):3364. doi:10.15829/1728-8800-2023-3364. EDN PRHWLК

Biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in elderly patients with myocardial infarction, hypertension and frailty

Agarkov N. M.^{1,2}, Okhotnikov O. I.³, Golikov A. V.³, Kolpina L. V.⁴, Kolomiets V. I.¹

¹Southwest State University. Kursk, Russia; ²Belgorod National Research University. Belgorod, Russia; ³Kursk State Medical University. Kursk, Russia; ⁴Tel Aviv University. Tel Aviv, Israel

Aim. To analyze the level of biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in elderly patients with myocardial infarction (MI), hypertension (HTN) and frailty.

Material and methods. Three following clinical groups were formed: patients aged 60-74 years with MI+ grade 1-2 HTN (n=80); patients aged 60-74 with MI+HTN+prefrailty (n=52); patients aged 60-74 years with MI+HTN+frailty (n=114). In patients of all groups 2-4 months after

MI, the levels of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), nitric oxide (NO) metabolites — nitrates and nitrites, endothelin-1, desquamated endotheliocytes, vascular endothelial growth factor (VEGF) were determined.

Results. Patients with MI+HTN+frailty had a higher hsCRP — 6,4 mg/l compared with patients with MI+HTN+ prefrailty (4,2 mg/l; p<0,01) and patients with MI+HTN (3,2 mg/l; p<0,01). The level of

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vitalaxen@mail.ru

[Агарков Н. М.* — д.м.н., профессор кафедры биомедицинской инженерии, с.н.с. лаборатории "Проблемы старения", ORCID: 0000-0002-4821-3692, Охотников О. И. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и терапии, ORCID: 0000-0002-6685-3183, Голиков А. В. — д.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 1, ORCID: 0000-0002-3978-8910, Колпина Л. В. — к.с.н., доцент кафедры социальных технологий, ORCID: 0000-0002-2441-4940, Коломиец В. И. — заочный аспирант, ORCID: 0000-0001-8074-3776].

ICAM-1 was 315,6, 242,7, and 213,5 ng/ml, respectively, in these groups ($p<0,01$). Patients with MI+HTN+prefrailty, MI+HTN+frailty and MI+HTN had following levels of nitrite (NO_2^-) and nitrate (NO_3^-) — 6,7, 5,4, and 7,2 $\mu\text{mol/l}$ ($p<0,01$). A similar ratio is inherent in NO_3^- . On the contrary, the content of desquamated endotheliocytes and VEGF was significantly higher in patients with MI+HTN+frailty compared with patients with MI+HTN+prefrailty ($p<0,01$). The level of endothelin-1 was also significantly higher in patients with MI+HTN+frailty compared with the MI+HTN+prefrailty group: 18,85 vs 13,41 fmol/l ($p<0,05$).

Conclusion. The levels of inflammation and endothelial dysfunction in patients with MI+HTN are significantly higher than those in patients with MI+HTN+frailty compared with patients with MI+HTN+prefrailty and MI+HTN, with the exception of nitric oxide metabolites.

Keywords: myocardial infarction, hypertension, frailty, inflammatory markers, endothelial dysfunction.

Relationships and Activities: none.

Agarkov N.M.* ORCID: 0000-0002-4821-3692, Okhotnikov O.I. ORCID: 0000-0002-6685-3183, Golikov A.V. ORCID: 0000-0002-3978-8910, Kolpina L.V. ORCID: 0000-0002-2441-4940, Kolomiets V.I. ORCID: 0000-0001-8074-3776.

*Corresponding author:
vitalaxen@mail.ru

Received: 16/07-2022

Revision Received: 04/08-2022

Accepted: 14/10-2022

For citation: Agarkov N.M., Okhotnikov O.I., Golikov A.V., Kolpina L.V., Kolomiets V.I. Biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in elderly patients with myocardial infarction, hypertension and frailty. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(3):3364. doi:10.15829/1728-8800-2023-3364. EDN PRHWLK

АГ — артериальная гипертензия, вЧРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИМ — инфаркт миокарда, ПА — преаестения, ССА — синдром старческой астении, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, Ме — медиана, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ICAM-1 — Inter cellular adhesion molecule-1 (молекула межклеточной адгезии-1), NO — оксид азота, NO_2^- — нитрит, NO_3^- — нитрат, VEGF — vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Около трети пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом, составляют лица старческого возраста, среди которых широко распространен основной гериатрический синдром — синдром старческой астении (ССА).
- Неизвестными остаются изменения системы воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов пожилого возраста с инфарктом миокарда (ИМ)+артериальной гипертензией (АГ)+ССА, поскольку в предыдущих исследованиях эти показатели рассматривались раздельно среди пациентов с ИМ, при ССА и АГ.
- Раздельно представлены в современных публикациях сведения о биомаркерах воспаления, эндотелиальной дисфункции у пациентов только с ИМ (без АГ и ССА), что не позволяет оценить влияние сочетания ИМ, АГ и ССА на нарушения в системе воспаления и эндотелия.

Что добавляют результаты исследования?

- У пациентов с ИМ+АГ+ССА по сравнению с ИМ+АГ и ИМ+АГ+преаестения (ПА) достоверно выше уровень С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом, молекулы межклеточной адгезии, эндотелина-1, десквамированных эндотелиоцитов, фактора роста эндотелия сосудов и снижены уровни нитрита NO_2^- и нитрата NO_3^- .
- Выявленные различия в уровнях показателей воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИМ+АГ+ССА указывают на то, что ССА ассоциируется с более высоким уровнем вышеуказанных показателей.

Key messages

What is already known about the subject?

- About a third of patients hospitalized with acute coronary syndrome are elderly, among whom frailty is widespread.
- Changes in the inflammation and endothelial dysfunction in elderly patients with myocardial infarction (MI)+hypertension (HTN)+frailty remain unknown, since in previous studies these indicators were considered separately among patients with MI, frailty and HTN.
- Data on biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with only MI (without HTN and frailty) are presented separately in modern publications, which does not allow assessing the effect of MI, HTN and frailty combination on inflammation and endothelial system disorders.

What might this study add?

- In patients with MI+HTN+frailty, compared with MI+HTN and MI+HTN+prefrailty, the level of high-sensitivity C-reactive protein, intercellular adhesion molecule, endothelin-1, desquamated endotheliocytes, endothelial growth factor was significantly higher, while the levels of nitrite NO_2^- and nitrate NO_3^- was lower.
- The revealed differences in inflammation and endothelial dysfunction parameters in patients with MI+HTN+frailty indicate that frailty is associated with its higher levels.

Введение

Ведущим фактором риска инфаркта миокарда (ИМ) в пожилом возрасте выступает артериальная гипертензия (АГ), диагностируемая в 82-87% случаев соответственно при типичном и атипичном развитии ИМ [1]. За последние десять лет значительно увеличилось число пациентов старших возрастных групп с ИМ+АГ и другими сопутствующими заболеваниями [2], оказывающими существенное негативное влияние на гериатрический статус пациентов с данной сердечно-сосудистой патологией [3, 4]. Около трети пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом, составляют лица старческого возраста [5], среди которых широко распространен основной гериатрический синдром — синдром старческой астении (ССА), считающийся неблагоприятным вариантом старения, и оказывающий влияние на течение и исходы ИМ [6].

Однако сведения о ССА среди пациентов с ИМ+АГ ограничены. Незвестными остаются маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции (ЭД) у пациентов пожилого возраста с ИМ+АГ+ССА, поскольку в предыдущих исследованиях эти показатели рассматривались отдельно среди пациентов с ИМ, при ССА и АГ. В частности, анализируется содержание С-реактивного белка (СРБ) у пожилых с ССА [7], высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) в оценке ССА и для прогнозирования смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний [8], молекул межклеточной адгезии (ICAM-1 Intercellular adhesion molecule-1) с распространенностью ССА среди пожилых тайванцев [9], связь показателей ЭД и ССА [10]. Раздельно представлены в современных публикациях [11-13] сведения о биомаркерах воспаления, ЭД у пациентов только с ИМ [14], т.е. без АГ и ССА, что не позволяет оценить влияние сочетания ИМ+АГ+ССА на нарушения в системе воспаления и эндотелия, необходимые для понимания общепатологических процессов при вышеназванных заболеваниях и для использования их при ведении и прогнозировании исходов ИМ и определения вклада ССА в изменение обсуждаемых биомаркеров.

Цель исследования — анализ уровня биомаркеров воспаления и ЭД у пожилых пациентов с ИМ+АГ+ССА.

Материал и методы

Настоящее исследование представляет одномоментное исследование, выполненное в 2020-2021гг на базе городской клинической больницы № 1 г. Курска. В исследование включались пациенты через 2-4 мес. после перенесенного ИМ+АГ, проходившие диспансерное наблюдение в вышеназванном лечебно-профилактическом учреждении, у которых в этот период (2-4 мес. после ИМ) проводился забор крови для изучения содержания показателей воспаления и ЭД. На этом же этапе у пациентов

с ИМ+АГ проводилось выявление ССА и дифференциация данного гериатрического синдрома на ССА и преастению (ПА).

При выполнении исследования было сформировано три клинические группы: пациенты 60-74 лет с ИМ+АГ 1-2 ст. (n=80, средний возраст $68,4 \pm 3,1$ года); пациенты 60-74 лет с ИМ+АГ 1-2-й ст.+ПА (n=52, средний возраст $68,1 \pm 2,9$ лет); пациенты 60-74 лет с ИМ+АГ 1-2-й ст.+ССА (n=114, средний возраст $69,4 \pm 3,5$ лет).

В исследование не включались пациенты, не достигшие 60 лет и старше 74 лет, с АГ 3 ст., хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса, осложненными формами ИМ (отек легких, кардиогенный шок), онкологической патологией, индексом массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$, 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; пациенты, принимающие нестероидные противовоспалительные средства; пациенты с сопутствующими заболеваниями, влияющими на уровень воспаления. За 3-4 сут. до забора крови у пациентов исключался прием статинов по согласованию с медицинской организацией, руководством больницы, что отражено в подписанном пациентами информированном согласии. Диагноз ИМ без подъема сегмента ST устанавливался на основании медицинской документации (выписка из медицинской карты амбулаторного больного). Коронарная ангиография пациентам не проводилась.

АГ выявлялась в соответствии с "Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов 4-го пересмотра по диагностике и лечению АГ" [15].

Фенотип ССА определяли по критериям Fried LP [16]. ПА определяли при наличии двух положительных ответов на вопросы шкалы Fried LP, а наличие трех положительных ответов соответствовало ССА. При отсутствии положительных ответов пациента относили к группе с отсутствием ССА. Для верификации ПА и ССА выполнялась динамометрия аппаратом "ДМЭР-120". Исследование силы кисти выполнялось в соответствии с требованиями Гронингемского теста оценки уровня физической активности. Скорость ходьбы определялась по тесту "Скорость ходьбы на 4 м", а уровень низкой физической активности при наличии ≤ 38 баллов по тесту "Опросник двигательной активности ODA23+".

Среди маркеров воспаления изучались вЧСРБ, уровень которого определялся на биохимическом анализаторе BS-300 методом иммунотурбидиметрии, и ICAM-1, концентрацию которого определяли иммуноферментным методом с использованием наборов "Biomedica". Забор крови осуществлялся во всех случаях в утренние часы натощак. Для определения концентрации всех биомаркеров воспаления и ЭД использовалась негемолизированная сыворотка крови, буферный раствор с полиэтиленгликолем и антисыворотка с моноспецифическими антителами. Полученную сыворотку алиquotировали и замораживали при -70°C до выполнения анализа.

Среди параметров ЭД определялись нитриты (NO_2^-), нитраты (NO_3^-), их сумма, эндотелин-1, десквамированные эндотелиоциты, VEGF.

Таблица 1

Общая характеристика обследованных групп пациентов

Исследуемый показатель	Пациенты 60-74 лет с ИМ+АГ, n=80	Пациенты 60-74 лет с ИМ+АГ+ПА, n=52	Пациенты 60-74 лет с ИМ+АГ+ССА, n=114
Средний возраст, лет	68,4±3,1	68,1±2,9	69,4±3,5
Количество пациентов, n	80	52	114
Мужчины, n	38	24	54
Женщины, n	42	28	60
Продолжительность АГ, лет	6,8±1,4	12,5±2,2	12,8±2,4*
Передняя локализация ИМ, n	48	36	71
Задняя локализация ИМ, n	32	16	43
Триглицериды, ммоль/л, Ме [Q1-Q3]	2,1 [2,0-2,3]	2,0 [1,8-2,2]	2,2 [2,1-2,3]
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме [Q1-Q3]	4,0 [3,9-4,1]	4,1 [3,9-4,2]	4,0 [3,8-4,2]
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме [Q1-Q3]	1,1 [1,0-1,3]	1,0 [0,9-1,1]	1,1 [1,0-1,3]
Глюкоза, ммоль/л, Ме [Q1-Q3]	5,5 [5,3-5,6]	5,2 [5,0-5,5]	5,1 [4,9-5,2]**
ХСН I-II ФК, n	32	24	51
Нарушение ритма, n	6	4	9
Перенесенный ранее ИМ, n	8	6	16
Стенокардия, n	30	21	46

Примечание: * — $p < 0,01$ между группами с ИМ+АГ+ПА и ИМ+АГ+ССА, ** — $p < 0,01$ между пациентами с ИМ+АГ и ИМ+АГ+ССА. АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ПА — преастиения, ССА — синдром старческой астении, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс.

Таблица 2

Маркеры воспаления у больных пожилого возраста
с ИМ+АГ, с ИМ+АГ+ПА, с ИМ+АГ+ССА (Ме [Q1-Q3])

Исследуемый показатель, единица измерения	Пациенты пожилого возраста с ИМ+АГ, n=80	Пациенты 60-74 лет с ИМ+АГ+ПА, n=52	Пациенты 60-74 лет с ИМ+АГ+ССА, n=114
вчСРБ, мг/л	3,2 [3,1-3,4]	4,2 [3,9-4,5]*	6,4 [6,2-6,6]**
ICAM-1, нг/мл	213,5 [211,2-218,9]	242,7 [239,1-247,7]*	315,6 [311,4-318,7]**

Примечание: * — $p < 0,01$ между пациентами с ИМ+АГ и ИМ+АГ+ПА, ** — $p < 0,01$ между пациентами с ИМ+АГ+ПА и ИМ+АГ+ССА. АГ — артериальная гипертензия, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИМ — инфаркт миокарда, ПА — преастиения, ССА — синдром старческой астении, ICAM-1 — Intercellular adhesion molecule-1 (молекула межклеточной адгезии-1).

Содержание в сыворотке крови NO_2^- и NO_3^- определяли на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 540 нм по методике Грисса. Эндотелин-1, десквамированные эндотелиоциты, VEGF определяли иммуноферментным анализом с набором "Biomedica". Перед определением содержания NO_2^- и NO_3^- сыворотку крови депротенинировали этиловым спиртом 96° в соотношении 1:2 и замораживали при -20°C . Десквамированные эндотелиоциты, эндотелин-1, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) определяли в замороженной при -20°C плазме.

Показатели липидограммы и уровень глюкозы изучали посредством автоанализатора "Konelab-300".

Обобщенная характеристика обследованных групп представлена в таблице 1; согласно приведенным данным, среди пациентов рассматриваемых трех групп не установлено статистически значимых различий по содержанию в крови триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности. Сравниваемые группы пациентов статистически значимо не различались по наличию сопутствующих заболеваний ($p > 0,05$).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и стандартами надлежащей кли-

нической практики (Good Clinical Practice). Исследование одобрено этическим комитетом Юго-Западного государственного университета, а пациенты включались в него после подписания информированного согласия.

Полученные данные заносились в специально созданные электронные таблицы Microsoft Office Excel и подвергались статистической обработке с применением стандартного пакета "Statistica 10.0". При обработке результатов лабораторных и инструментальных исследований производился расчет медианы (Ме) с интерквартильным размахом (Q25; Q75), а также применялся метод многомерного статистического анализа — иерархический кластерный анализ.

Достоверность полученных результатов оценивалась по критерию Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони и различие принималось статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты

Изучение показателей воспаления через 2-4 мес. после ИМ в трех клинических группах предусматривало определение содержания вчСРБ и ICAM-1

Таблица 3

Параметры ЭД у больных ИМ+АГ, ИМ+АГ+ПА, ИМ+АГ+ССА
в пожилом возрасте (Ме [Q1-Q3])

Исследуемый показатель, единица измерения	Пациенты пожилого возраста с ИМ+АГ, n=80	Пациенты пожилого возраста с ИМ+АГ+ПА, n=52	Пациенты пожилого возраста с ИМ+АГ+ССА, n=114
NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	7,2 [7,0-7,4]	6,7 [6,4-6,9]*	5,4 [5,2-5,5]**
NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	12,2 [12,0-12,6]	11,5 [11,2-11,8]	8,7 [8,4-9,0]**
Сумма NO ₂ ⁻ и NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	20,4 [19,2-21,8]	19,3 [18,2-20,9]	13,4 [12,5-15,6]**
Эндотелин-1, фмоль/л	7,23 [6,84-7,91]	13,41 [11,86-12,32]*	18,85 [17,08-22,15]**
Десквамированные эндотелиоциты, x10 ⁴ л	3,0 [2,8-3,5]	4,6 [4,3-4,8]*	8,2 [7,9-9,3]**
VEGF, пг/мл	534,2 [539,7-546,3]	552,9 [548,5-560,4]*	574,8 [571,3-586,8]**

Примечание: * — $p < 0,05$ между пациентами с ИМ+АГ и ИМ+АГ+ПА, ** — $p < 0,05$ между пациентами с ИМ+АГ+ПА и ИМ+АГ+ССА. АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ПА — преаестения, ССА — синдром старческой астении, NO₂⁻ — нитрит, NO₃⁻ — нитрат, VEGF — vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов).

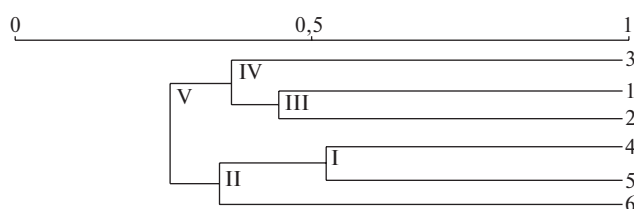


Рис. 1 Взаимодействие показателей ЭД через 2-4 мес. после ИМ у больных пожилого возраста с ИМ+АГ+ПА.

Примечание: 1 — содержание в крови NO₂⁻, 2 — содержание в крови NO₃⁻, 3 — сумма NO₂⁻ и NO₃⁻, 4 — содержание в крови эндотелина-1, 5 — содержание в крови десквамированных эндотелиоцитов, 6 — содержание в крови VEGF, I-V — номера кластеров.

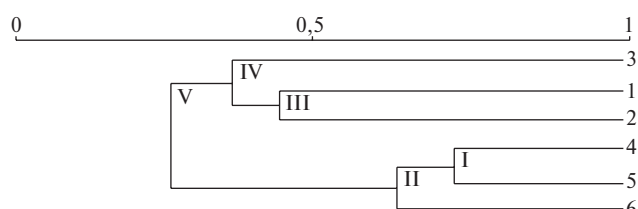


Рис. 2 Взаимодействие показателей ЭД у больных пожилого возраста с ИМ+АГ+ССА.

Примечание: 1 — содержание в крови NO₂⁻, 2 — содержание в крови NO₃⁻, 3 — сумма NO₂⁻ и NO₃⁻, 4 — содержание в крови эндотелина-1, 5 — содержание в крови десквамированных эндотелиоцитов, 6 — содержание в крови VEGF, I-V — номера кластеров.

(таблица 2). Содержание в крови этих маркеров было статически значимо выше у больных пожилого возраста с ИМ+АГ+ПА по сравнению с пациентами группы ИМ+АГ. У пациентов с ИМ+АГ+ССА уровень маркеров воспаления также оказался выше не только по сравнению с пациентами ИМ+АГ, но и с пациентами с ИМ+АГ+ПА. Эти результаты свидетельствуют о наличии ассоциации между их повышенным уровнем и ИМ+АГ+ССА.

Среди параметров эндотелиальной дисфункции у пожилых больных ИМ+АГ+ПА, ИМ+АГ+ССА статически значимо снижено содержание NO₂⁻, чем у пациентов с ИМ+АГ. Однако концентрация NO₃⁻ достоверно ниже только у пациентов с ИМ+АГ+ССА по сравнению с двумя другими группами.

Наряду с этим у пациентов пожилого возраста с ИМ+АГ+ПА уровни эндотелина-1, десквамированных эндотелиоцитов и VEGF ($p < 0,01$) статистически значимо выше по сравнению с пациентами с ИМ+АГ. Наибольшее содержание среди названных выше параметров присуще эндотелину-1, концентрация которого оказалась выше в 2,6 раза у пациентов с ИМ+АГ+ССА и, наоборот, минимальное — VEGF. Дестабилизация других патологических процессов в эндотелии повысилась также у пациентов 60-74 лет с ИМ+АГ+ССА. В частно-

сти, все исследуемые параметры ЭД у пациентов пожилого возраста с ИМ+АГ+ССА существенно увеличились по сравнению с предыдущей группой — ИМ+АГ+ПА. У пациентов с ИМ+АГ+ССА в пожилом возрасте содержание в крови метаболитов NO имело наименьшие значения по сравнению с двумя другими клиническими когортами ($p < 0,01$) (таблица 3).

Репрезентативно низкой в периферической крови больных ИМ+АГ+ССА оказалась концентрация суммарных метаболитов NO — NO₂⁻ и NO₃⁻ по сравнению с пациентами с ИМ+АГ+ПА ($p < 0,01$). Напротив, уровни эндотелина-1, десквамированных эндотелиоцитов и VEGF у пациентов с ИМ+АГ+ССА достоверно выше ($p < 0,01$), чем в двух других клинических группах.

Таким образом, через 2-4 мес. у пожилых пациентов с ИМ+АГ+ПА и ИМ+АГ+ССА параметры ЭД значимо отличались от таковых у пациентов с ИМ+АГ. При этом содержание суммарных NO₂⁻ и NO₃⁻ оказалось ниже ($p < 0,01$), а уровень эндотелина-1, VEGF и десквамированных эндотелиоцитов — достоверно выше ($p < 0,01$) у пациентов с ИМ+АГ+ССА, чем у пациентов с ИМ+АГ.

Оценка взаимодействия вазодилатирующих и вазопрессорных маркеров ЭД у больных ИМ+

АГ+ПА пожилого возраста с применением кластерного метода показывает интеграцию эндотелина-1 и десквамированных эндотелиоцитов, образующих 1-й кластер (рисунок 1).

С эндотелином-1, десквамированными эндотелиоцитами взаимодействует VEGF. Следует отметить, что интеграция вазопрессорных субстратов у пожилых больных ИМ+АГ+ПА более высокая, чем NO_2^- и NO_3^- . Они взаимодействуют между собой на более низком уровне интеграции. Между NO_2^- и NO_3^- и эндотелином, десквамированными эндотелиоцитами и VEGF выявлена опосредованная интеграция через 2-й кластер и 4-й кластер.

Анализ взаимодействия между показателями ЭД у больных пожилого возраста с ИМ+АГ+ССА свидетельствует о более высоком уровне интеграции биомаркеров ЭД у этих больных по сравнению с пациентами с ИМ+АГ+ПА (рисунок 2). Особенно это относится к взаимодействию эндотелина-1 и VEGF. Незначительно повысилась степень интеграции между содержанием NO_2 и NO_3 в крови.

Эти результаты подчеркивают повышение сопряженности параметров ЭД у пациентов с ИМ+АГ+ССА по сравнению с пациентами аналогичного возраста с ИМ+АГ+ПА. Ведущими биомаркерами воспаления и ЭД у пожилых пациентов с ИМ+АГ+ССА следует считать эндотелин-1 и десквамированные эндотелиоциты, образующие 1-й кластер при наивысшей интеграции.

Обсуждение

У пациентов с ИМ+АГ+ССА по сравнению с двумя другими группами выявлены более высокие ($p<0,01$) уровни биомаркеров воспаления и ЭД. Согласно результатам ранее выполненного исследования [13] у пациентов более молодого возраста с изолированным ИМ (без АГ и ССА) содержание ICAM-1 в сыворотке на 12-14 сут. после развития ИМ составляло 44,9 пг/мл, что статистически значительно ниже полученных нами результатов и особенно по сравнению с пациентами 60-74 лет с ИМ+АГ+ССА. Среди пациентов со стабильной стенокардией уровень данного биомаркера воспаления оказался еще ниже [13].

Близкие к нашим данным параметры СРБ выявлены у пациентов 60-74 лет с ИМ в ближайшие 48 ч после выполнения чрескожного коронарного вмешательства в ретроспективном (СРБ= $1,76\pm 1,72$ мг/л) и проспективном исследованиях ($1,78\pm 1,88$ мг/л) [17]. Исследование, направленное на изучение связи между увеличением СРБ и частотой ИМ у пациентов с плановым чрескожным коронарным вмешательством в ретроспективном и проспективном этапах, представило доказательства того, что повышенные уровни СРБ и других биомаркеров воспаления были значимыми факторами, влияющими на возникновение ИМ и особенно после коррективки

факторов, связанных с процедурными характеристиками.

У пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST через 24 ч после появления симптомов, содержание СРБ составило 15,0 мг/л, что подтвердило роль низкопорогового воспаления в генезе ИМ [18]. Кроме того, сообщается о более высоком уровне вЧСРБ в сыворотке крови у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (69,9 мг/л) [12] по сравнению с пациентами с ИМ без подъема сегмента ST (23,1 мг/л) [11] во время госпитализации в острую фазу заболевания и подчеркивается, что уровни вЧСРБ могут быть простым и надежным маркером величины воспалительной реакции на некроз миокарда.

Уровень ICAM-1 у пациентов 40-80 лет с ИМ при госпитализации составляет 145 нг/мл [12], что существенно ниже, чем у пациентов с ИМ+АГ+ССА, обследованных в настоящей работе, и указывает на то, что при ССА содержание ICAM-1 статистически значимо выше, чем у пациентов с ИМ+АГ+ПА и с ИМ+АГ.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и ССА уровень вЧСРБ был статистически значимо выше (1,66 мг/л), чем у пациентов без названного выше гериатрического синдрома — 1,13 мг/л ($p<0,001$) [8]. В других исследованиях также показаны более высокие уровни СРБ у пациентов с ССА и сердечно-сосудистой патологией [7, 19]. ССА тесно связан с сопутствующими ССЗ, и они могут иметь общие патофизиологические детерминанты [19], включая нейроэндокринные нарушения и вялотекущее хроническое воспаление [20]. Существуют доказательства двунаправленной связи между ССЗ и ССА. В длительных проспективных исследованиях показана, с одной стороны, связь ССА, СРБ и преждевременной смерти от сердечно-сосудистой патологии, а с другой стороны — кардиометаболического риска со снижением физической работоспособности у пожилых людей [21, 22]. Высокий уровень вЧСРБ у пациентов с ССА ассоциируется с высоким риском смерти от ССЗ [8]. После коррекции на возраст, хронические болезни почек, когнитивные функции и рацион питания, повышенный уровень вЧСРБ у пациентов с ССА связан с 3-кратным увеличением риска развития сердечно-сосудистой патологии, что, по мнению авторов, указывает на прогностическую ценность вЧСРБ в прогнозировании сердечно-сосудистых событий у пациентов с ССА.

Результаты метаанализа [23] также показали, что ССА и ПА представляют собой независимые факторы риска ССЗ у пожилых людей. Поэтому определение вЧСРБ позволяет выявлять пациентов с ПА [24]. Мужчины с более высоким уровнем вЧСРБ и наличием ССА чаще умирали к моменту последующего наблюдения, чем пациенты без ССА [19].

Средний уровень ICAM-1 у пациентов с ПА ($276,7 \pm 91,5$ нг/мл) и с ССА ($325,3 \pm 131,2$ нг/мл) был выше по сравнению с лицами без ССА ($263,3 \pm 88,9$ нг/мл); $p < 0,001$ в обоих случаях [9]. Более высокие уровни ICAM-1 у пациентов с ССА, которые выявлены в этом исследовании, могут свидетельствовать о сопряженности повышенного содержания этого маркера воспаления с развитием ССА.

В развитии ИМ и ССА, как известно, решающую роль играет повреждение эндотелия [10], а ЭД предшествует этим заболеваниям и позволяет прогнозировать сердечно-сосудистые события. Среди медиаторов, продуцируемых эндотелием, наиболее важную роль играет NO [25]. В единичных работах впервые показана взаимосвязь между ЭД, оцениваемой по уровню NO, и ССА [10]. Эти результаты не только подтверждают известную взаимосвязь между ССА и ССЗ, но и то, что эта связь существует уже на очень ранней стадии ЭД. Кроме того, выявлено, что уровень асимметричного диметиларгинина, являющегося эндогенным ингибитором NO-синтазы и используемого в качестве маркера ЭД [26], повышен у пациентов с атеросклерозом и ПА и у пациентов без атеросклероза, но с ССА [10]. У больных АГ 1-2-й ст. без ИМ и ССА при увеличении риска по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) вы-

явлены более высокие уровни стабильных метаболитов NO, эндотелина-1 [27], и VEGF [28]. Напротив, у пациентов с ИМ+АГ содержание NO_2^- снижено до $5,7 \pm 0,2$ vs $8,6 \pm 0,3$ мкмоль/л у здоровых людей, а NO_3^- до $12,0 \pm 0,2$ vs $14,5 \pm 0,4$ мкмоль/л, соответственно [29]. Однако у пациентов с ИМ+АГ+ССА эти показатели ЭД в предыдущих исследованиях не определялись.

Заключение

У пациентов пожилого возраста с ИМ+АГ+ССА по сравнению с пациентами ИМ+АГ+ПА и ИМ+АГ существенно выше в сыворотке крови уровни вЧСРБ, ICAM-1, эндотелина-1, десквамированных эндотелиоцитов, VEGF, тогда как содержание NO_2^- и NO_3^- достоверно ниже. Сопряженность биомаркеров ЭД, согласно иерархичному кластерному анализу, также была более выражена у пожилых пациентов с ИМ+АГ+ССА, чем у пациентов с ИМ+АГ+ПА. Установленные различия в содержании маркеров воспаления и ЭД у пациентов с ИМ+АГ, ИМ+АГ+ПА и ИМ+АГ+ССА свидетельствуют об их сопряженности с ССА.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Garganeeva AA, Okrugin SA, Borel KN, et al. Myocardial infarction at the turn of two centuries: demographic and social trends. *Clinical medicine*. 2016;94(6):463-6. (In Russ.) Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н. и др. Инфаркт миокарда на рубеже двух столетий: демографические и социальные тенденции. *Клиническая медицина*. 2016;94(6):463-6. doi:10.18821/0023-2149-2016-94-6-463-466.
- Lavrinova EA, Brylyakova DN, Kukharchik GA. The effect of senile asthenia syndrome on the course of acute coronary syndrome without ST segment elevation and outcomes in elderly and senile patients. *Emergency medical care*. 2020;21(2):48-54. (In Russ.) Лавринова Е.А., Брылякова Д.Н., Кухарчик Г.А. Влияние синдрома старческой астении на течение острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST и исходы у пациентов пожилого и старческого возраста. *Скорая медицинская помощь*. 2020;21(2):48-54. doi:10.24884/2072-6716-2020-21-2-48-54.
- Lutai YA. Mismatch of daily biorhythms of blood pressure and heart rate in elderly patients with myocardial infarction. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(1):80-5. (In Russ.) Лутай Ю.А. Рассогласование суточных биоритмов артериального давления и частоты сердечных сокращений у пожилых больных инфарктом миокарда. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021;7(1):80-5. doi:10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-8.
- Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Feoktistova KV, et al. Acute coronary syndrome in old age: problems and unresolved issues. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(3):62-7. (In Russ.) Ткачёва О.Н., Котовская Ю.В., Феоктистова К.В. и др. Острый коронарный синдром в старческом возрасте: проблемы и нерешенные вопросы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(3):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-3-62-67.
- Soselia NN, Bagmanova NH, Villevalde SV, et al. Manifestations of senile asthenia syndrome in senile patients and centenarians with acute coronary syndrome. *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia*. 2018;22(2):141-7. (In Russ.) Соселия Н.Н., Багманова Н.Х., Виллеальде С.В. и др. Проявления синдрома старческой астении у пациентов старческого возраста и долгожителей с острым коронарным синдромом. *Вестник российского университета дружбы народов*. 2018;22(2):141-7. doi:10.22363/2313-0245-2018-22-2-141-147.
- Tonet E, Pavasini R, Biscaglia S, et al. Frailty in patients admitted to hospital for acute coronary syndrome: when, how and why? *Journal of geriatric cardiology*. 2019;16(2):129-37. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2019.02.005.
- Velissaris D, Pantzaris N, Koniari I, et al. C-Reactive Protein and Frailty in the Elderly: A Literature Review. *J Clin Med Res*. 2017;9(6):461-5. doi:10.14740/jocmr2959w.
- Yao SM, Zheng PP, Wan YH, 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.
- Lee WJ, Chen LK, Liang CK, et al. Soluble ICAM-1, Independent of IL-6, Is Associated with Prevalent Frailty in Community-Dwelling Elderly Taiwanese People. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157877. doi:10.1371/journal.pone.0157877.
- Alonso-Bouzon C, Carcaillon L, Garcia-Garcia FJ, et al. 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.
11. Roumeliotis S, Veljkovic A, Georgianos PI, 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.
12. Zhang Y, Shao T, Yao L, et al. Effects of tirofiban on stent thrombosis, Hs-CRP, IL-6 and sICAM-1 after PCI of acute myocardial infarction. *Exp Ther Med*. 2018;16(4):3383-8. doi:10.3892/etm.2018.6589.
13. Prudnikov AR. Risk assessment of acute coronary syndrome based on the study of cytokine profile and proteolytic activity of blood serum. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2019;1:25-33. (In Russ.) Прудников А.Р. Оценка риска развития острого коронарного синдрома на основе исследования профиля цитокинов и протеолитической активности сыворотки крови. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2019;1:25-33. doi:10.14427/jipai.2019.1.25.
14. Roffie M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
15. Chazova IE, Zhernakova YuV. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic hypertension*. 2019;16(1):6-31. (In Russ) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
16. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J. Geront. Med. Sci*. 2001;56(3):146-56. doi:10.1093/gerona/56.3.m146.
17. Zhao L, Li Y, Xu T, et al. Impact of increased inflammation biomarkers on periprocedural myocardial infarction in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: a cohort study. *J Thorac Dis*. 2020;12(10):5398-410. doi:10.21037/jtd-20-1605.
18. Ries W, Torzewski J, Heigl F, et al. C-Reactive Protein Aphe-resis as Anti-inflammatory Therapy in Acute Myocardial Infarction: Results of the CAMI-1 Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:591714. doi:10.3389/fcvm.2021.591714.
19. McKechnie DG, Papacosta AO, Lennon LT, et al. Associations between inflammation, cardiovascular biomarkers and incident frailty: the British Regional Heart Study. *Age Ageing*. 2021;50(6):1979-87. doi:10.1093/ageing/afab143.
20. Stewart R. Cardiovascular Disease and Frailty: What Are the Mechanistic Links? *Clin Chem*. 2019;65(1):80-6. doi:10.1373/clinchem.2018.287318.
21. Liu ZY, Wang ZD, Li LZ, et al. Association of CRP gene polymorphisms with CRP levels, frailty and co-morbidity in an elderly Chinese population: results from RuLAS. *Age Ageing*. 2016;45(3):360-5. doi:10.1093/ageing/afw041.
22. Hwang AC, Liu LK, Lee WJ, et al. Association of Frailty and Cardiometabolic Risk Among Community-Dwelling Middle-Aged and Older People: Results from the I-Lan Longitudinal Aging Study. *Rejuvenation Res*. 2015;18(6):564-72. doi:10.1089/rej.2015.1699.
23. Veronese N, Cereda E, Stubbs B, et al. Risk of cardiovascular disease morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: Results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis. *Ageing Res Rev*. 2017;35:63-73. doi:10.1016/j.arr.2017.01.003.
24. Liang YD, Liu Q, Du MH, et al. Urinary 8-oxo-7,8-dihydroguanosine as a potential biomarker of frailty for elderly patients with cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*. 2020;152:248-54. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.03.011.
25. Assar ME, Angulo J, Vallejo S, et al. Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction. *Front Physiol*. 2012;3:132. doi:10.3389/fphys.2012.00132.
26. Stuhlinger MC, Oka RK, Graf EE, et al. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)inemia: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation*. 2003;108(8):933-8. doi:10.1161/01.CIR.0000085067.55901.89.
27. Podzolkov VI, Bragina AE, Druzhinina NA. Prognostic significance of markers of endothelial dysfunction in patients with hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;4(4):7-13. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2018;4(4):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-7-13.
28. Chukaeva II, Spiryakina YaG, Orlova NV, et al. Evaluation of markers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension against the background of achieving the target blood pressure level. *Clinical laboratory diagnostics*. 2018;63(6):337-40. (In Russ.) Чукаева И.И., Спирыкина Я.Г., Орлова Н.В. и др. Оценка маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией на фоне достижения целевого уровня артериального давления. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(6):337-40.
29. Fushtei IM, Goldovsky BM, Mocheny VO, et al. Modern ideas about the mechanisms of vascular damage in hypertension and atherosclerosis. *Emergency medicine*. 2015;69(6):26-9. (In Russ.) Фуштей И.М., Голдовский Б.М., Мочёный В.О. и др. Современные представления о механизмах поражения сосудов при гипертонической болезни и атеросклерозе. *Медицина неотложных состояний*. 2015;69(6):26-29.