

Н.М. Агарков^{1,2}, А.С.О. Ибиев³, Т.И. Якунченко², А.А. Шорохова¹

АССОЦИАЦИЯ ВОЗРАСТНОЙ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ С СИСТЕМНЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ ПРИ НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМАХ

¹ Юго-Западный государственный университет, 305040, Курск, ул. 50 лет Октября, 94, e-mail: vitalaxen@mail.ru;

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, пр. Победы, 85;

³ ООО «Лахта Клиника», 197183, Санкт-Петербург, ул. Савушкина, 73/50

Изучение биомаркеров возрастной жизнеспособности (устойчивости) в геронтологии и гериатрии активно продолжается, но ее практически не рассматривали у пациентов с низкоэнергетическими переломами. Цель исследования — анализ ассоциации возрастной жизнеспособности с системным воспалением при низкоэнергетических переломах. У 102 пациентов после 2,5–3 мес низкоэнергетических переломов изучена устойчивость в двигательном и когнитивном доменах по скорости ходьбы, проведены тест шестиминутной ходьбы и опрос по шкале MMSE. Установлено снижение двигательного домена в $78,43 \pm 3,61$ % случаев и когнитивного домена — в $67,65 \pm 3,12$ % ($p < 0,01$). У пациентов со снижением двигательного домена содержание всех провоспалительных цитокинов было статистически значимо выше относительно лиц со снижением когнитивного домена. Особенно это относится к уровню IL-6, который у пациентов со снижением двигательного домена составил $30,4 \pm 1,5$ пг/мл против $12,1 \pm 0,8$ пг/мл у больных со снижением когнитивного домена, TNF- α — $41,2 \pm 2,3$ и $17,6 \pm 0,9$ пг/мл, IL-1 β — $24,8 \pm 1,6$ и $10,6 \pm 0,7$ пг/мл соответственно. Коэффициенты β множественной регрессии показали отрицательную связь с провоспалительными цитокинами как у пациентов со снижением двигательного домена, так и у лиц с ухудшением когнитивного домена. Однако с IL-10 ассоциация была положительная, коэффициент β составил +1,95 для снижения двигательного домена и +1,32 для снижения когнитивного домена.

Ключевые слова: возрастная жизнеспособность, устойчивость, двигательный домен, когнитивный домен, низкоэнергетические переломы

Старение населения является глобальным явлением, и к 2050 г. число пожилых людей 65 лет и старше на планете удвоится и достигнет 1,5 млрд. Старение связано со снижением слуха, зрения, подвижности и познавательных способностей, а также с увеличением распространенности неинфекционных заболеваний. Эти факторы в совокупности способствуют риску старческой астении, деменции и инвалидности [6]. Страны по всему миру принимают общепопуляционный подход к здоровому

старению, уделяя первостепенное внимание профилактическим мерам здравоохранения для снижения долгосрочных расходов на здравоохранение и социальную помощь. Функциональная способность охватывает как физическую, так и когнитивную способность и определяется взаимодействием возрастной жизнеспособности с окружающей средой [5, 14]. Устойчивость впервые была описана во Всемирном докладе о старении и здоровье как совокупность физических, когнитивных, психологических, жизненных и сенсорных способностей. Это сдвиг парадигмы от обычного подхода, основанного на заболевании, к концепции функции и физиологического резерва, которая имеет лучшую прогностическую способность для функционального снижения и инвалидности вследствие заболеваний [10, 15]. Снижение устойчивости может привести к увеличению социально-экономических издержек, ограничению участия, слабости, инвалидности, социальной изоляции и смертности [4, 7].

ВОЗ уделяет особое внимание повышенному риску низкоэнергетических переломов [4, 7], одной из причин которых, по мнению исследователей [8, 13, 15], может выступать снижение возрастной жизнеспособности. Это новая концепция, направленная на поддержание функциональной способности людей пожилого и старческого возраста, в том числе на восстановление пациентов с низкоэнергетическими переломами после травм, которая определяет способность человека противостоять или восстанавливаться после повреждений [8]. J.K. Chhetri и соавт. [6] предложили концептуальную модель возрастной жизнеспособности или устойчивости, опосредованную влиянием жизнеспособности, двигательного, психологического и когнитивного доменов.

Изменение устойчивости и ее отдельных доменов зависит от физиологического резерва, а сниже-

ние устойчивости повышает уязвимость к падениям и получению низкоэнергетических переломов. С возрастом происходит снижение иммунной реактивности, развивается процесс инфламейджинга. Однако связь системного воспаления с возрастной жизнеспособностью остается недостаточно изученной у пациентов с низкоэнергетическими переломами.

Цель исследования — анализ ассоциации возрастной жизнеспособности с системным воспалением при низкоэнергетических переломах.

Материалы и методы

Исследование проведено в клинических условиях с участием 102 пациентов 60–74 лет с низкоэнергетическими переломами через 2,5–3 мес с момента их получения. Под низкоэнергетическими переломами понимали переломы, возникающие при незначительной силе соударения.

Изучение возрастной жизнеспособности у названного контингента осуществляли в двух доменах — двигательном и когнитивном. Двигательный домен устойчивости оценивали по скорости ходьбы на 6 м и тесту шестиминутной ходьбы [3, 11]. Отсутствие снижения двигательного домена устойчивости принимали при скорости ходьбы на 6 м свыше 1 м/с и свыше 400 м за 6 мин. Легкую степень снижения двигательного домена классифицировали при уменьшении вышеуказанных показателей на 20%, умеренную — на 20,1–50%, а значительную — более чем на 50,1%.

Когнитивный домен возрастной жизнеспособности анализировали по краткой шкале оценки психического статуса — MMSE с общепринятой градацией [1, 2]. Когнитивные способности считали не сниженными при среднем балле 28–30

по шкале MMSE. Легкая степень снижения когнитивного домена соответствовала 24–27 баллам, умеренная — 19–23, значительная — менее 19.

У данных пациентов с низкоэнергетическими переломами определяли цитокины IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа «Протеиновый контур».

При исследовании соблюдали этические нормы и принципы Хельсинкской декларации. При статистической обработке применяли метод многомерной логистической регрессии для выявления ассоциации цитокинов с когнитивным и двигательным доменами. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Выполненный анализ параметров устойчивости в двигательном и когнитивном доменах у пациентов с низкоэнергетическими переломами показал отсутствие изменений только у 21,57%, что статистически значимо ниже относительно изменений различной степени ($p < 0,001$), табл. 1. При этом обращает на себя внимание высокий процент значительного снижения двигательного домена у обследованных, а также нарушений умеренной степени. У 1/4 пациентов установлена легкая степень снижения двигательного домена.

У данных пациентов снижение когнитивного домена возрастной жизнеспособности было существенно ниже, чем ранее рассмотренного двигательного домена ($p < 0,001$). Однако возросла доля пациентов, имевших умеренное снижение когнитивного домена против такой же степени снижения двигательного домена ($p < 0,05$). Легкая степень снижения когнитивного домена у обследо-

Таблица 1

Устойчивость в двигательном и когнитивном доменах у пациентов с низкоэнергетическими переломами ($\pm$ SD), %

Степень снижения устойчивости	Двигательный домен	Когнитивный домен	p
Отсутствует (1)	21,57 $\pm$ 1,08	32,35 $\pm$ 1,2	<0,001
Значительная (2)	28,43 $\pm$ 2,1	15,69 $\pm$ 1,3	<0,05
Умеренная (3)	25,49 $\pm$ 1,1	31,37 $\pm$ 1,4	<0,05
Легкая (4)	24,51 $\pm$ 1,4	20,59 $\pm$ 1,2	>0,05
Всего	100	100	–
Значение p между степенью снижения устойчивости	$p_{1-2} > 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,01$, $p_{1-4} < 0,001$, $p_{2-4} < 0,001$, $p_{1-3} > 0,05$	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$, $p_{3-4} < 0,01$, $p_{1-4} < 0,01$, $p_{2-4} > 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$	–

Таблица 2

Содержание системных цитокинов у пациентов со снижением двигательного и когнитивного доменов при низкоэнергетических переломах ($M \pm m$), пг/мл

Цитокин	Двигательный домен	Когнитивный домен	<i>p</i>
IL-1 β	24,8 $\pm$ 1,6	10,6 $\pm$ 0,7	<0,001
IL-2	12,3 $\pm$ 1,5	6,8 $\pm$ 0,7	<0,001
IL-6	30,4 $\pm$ 1,5	12,1 $\pm$ 0,8	<0,001
IL-10	6,3 $\pm$ 1,3	7,5 $\pm$ 0,9	<0,05
TNF- α	41,2 $\pm$ 2,3	17,6 $\pm$ 0,9	<0,001
IFN- γ	19,5 $\pm$ 1,8	13,4 $\pm$ 1,1	<0,01

Таблица 3

Ассоциация системных цитокинов со снижением двигательного и когнитивного доменов у пациентов с низкоэнергетическими переломами

Цитокин	Коэффициенты β			
	двигательный домен	<i>p</i>	когнитивный домен	<i>p</i>
IL-1 β	-6,02	0,003	-4,82	0,012
IL-2	-2,47	0,002	-1,58	0,015
IL-6	-8,54	0,001	-5,37	0,001
IL-10	+1,95	0,034	+1,32	0,023
TNF- α	-6,38	0,012	-3,89	0,002
IFN- γ	-1,34	0,032	-1,47	0,024

дованных пациентов была статистически значимо ниже, чем для двигательного домена ($p < 0,01$). Следовательно, снижение двигательного домена устойчивости наблюдали у статистически значимо большего количества пациентов, чем снижение когнитивного домена.

При оценке содержания провоспалительных цитокинов более высокий их уровень установлен у пациентов со снижением когнитивного домена (табл. 2). Различия во всех случаях статистически значимы. Наибольшие различия в содержании у пациентов со снижением двигательного и когнитивного доменов выявлены для цитокинов IL-6, IL-1 β и TNF- α , и в меньшей степени (в 1,46 раза) — для IFN- γ . Однако уровень противовоспалительного IL-10 оказался статистически значимо ниже у пациентов со снижением двигательного домена, нежели когнитивного ($p < 0,05$).

Выявление ассоциации системных цитокинов на основе коэффициентов β многомерной логистической регрессии позволило установить статистически значимую связь со всеми цитокинами как для двигательного, так и для когнитивного домена (табл. 3). Максимальная ассоциация снижения обоих доменов установлена с повышением уровня провоспалительного IL-6. Далее у пациентов со снижением двигательного домена высокую ассоциацию наблюдали с TNF- α , а у пациентов со снижением когнитивного домена — с IL-1 β . Высокая ассоциация у пациентов со снижением двигательного домена отмечена для IL-1 β . У пациентов со снижением когнитивного домена значительная ассоциация отмечена для TNF- α . Степень ассоциации других цитокинов со снижением двигательного и когнитивного доменов статистически значима, но существенно ниже.

Полученные результаты о связи возрастной жизнеспособности с изученными системными цитокинами у пациентов с низкоэнергетическими переломами важны для понимания механизмов, лежащих в основе изменения двигательного и когнитивного доменов. Однако эти данные на сегодняшний день крайне ограничены, сообщается о выявленной связи IL-6, TNF- α с устойчивостью пациентов после перелома бедренной кости у пожилых [13]. При этом установлена, согласно ассоциации панели биомаркеров с ожидаемым дифференциалом восстановления, более тесная связь TNF- α с содержанием сосудистой клеточной адгезии (sVCAM-1), чем с уровнем IL-6. Последний был ассоциирован при более низкой величине интеграции с условно обозначенным фактором 3.

Показана опосредованная связь уровня IL-6 в сыворотке крови через фактор 3 с содержанием TNF- α в сыворотке крови. Эти данные не противоречат выявленным нами результатам о связи снижения двигательного домена жизнестойкости с повышенным уровнем IL-6 и TNF- α в сыворотке крови, для которых величины коэффициентов β многомерной логистической регрессии оказались наивысшими, составляя -8,54 и -6,38 соответственно.

Среди механизмов когнитивной устойчивости, или когнитивного домена возрастной жизнеспособности, как и ранее рассмотренного двигательного домена, называют системное воспаление, в том числе вызванное цитокинами, определенными в качестве биомаркеров когнитивной устойчивости. Среди них называется IL-10 [9], содержание которого у пациентов с низкоэнергетическими переломами в нашем исследовании было повышенным у лиц со снижением когнитивного домена, но статистически значимо ниже у лиц с ухудшением двигательного домена. В многомерном регрессионном анализе выявлена ассоциация IL-10 со снижением как когнитивного, так и двигательного домена возрастной жизнеспособности.

На основе модели аллостаза (износа и резкого снижения устойчивости) установлена связь IL-6 и IL-10 с возрастной жизнеспособностью у 26 пациентов 58–91 года, находящихся на длительном лечении [12]. В частности, установлена слабая положительная связь IL-6 ($r=+0,05$) и IL-10 ($r=+0,09$) с таким ресурсом возрастной жизнеспособности, как оптимизм, и более значительная обратная связь с таким ресурсом возрастной жизнеспособности, как пессимизм, — $r=-0,10$ для IL-6. Однако с данным ресурсом жизнеспособности имел прямую связь противовоспалительный цитокин IL-10 ($r=+0,16$). По мнению авторов, использованные биомаркеры аллостаза (IL-6 и IL-10) для оценки устойчивости являются адекватными, но из-за небольшой выборки ($n=26$) требуются дальнейшие исследования.

Заключение

Возрастная жизнеспособность у пациентов пожилого возраста с низкоэнергетическими переломами статистически значимо ниже в двигательном домене, чем в когнитивном. Снижение двигательного домена устойчивости при низкоэнергетических переломах встречается чаще по сравнению с ухудшением когнитивного домена ($p<0,001$). При этом у пациентов со снижением двигательного домена доминирует значительная степень поражения, а у пациентов со снижением когнитивного домена — умеренная степень. Содержание всех изученных провоспалительных системных цитокинов статистически значимо выше было у пациентов с ухудшением двигательного домена относительно пациентов со снижением когнитивного домена. Напротив, уровень противовоспалительного цитокина IL-10 статистически значимо выше был у пациентов с когнитивным снижением, чем у пациентов с двигательным ухудшением. Установлена наибольшая ассоциация снижения двигательного и когнитивного домена у пожилых пациентов с данной патологией с цитокинами IL-6, IL-1 β и TNF- α , но у пациентов со снижением когнитивного домена связь существенно ниже.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Агарков Н.М., Копылов А.Е., Титов А.А. и др. Особенности гериатрического статуса у пациентов с артериальной гипер-

тензией и ишемической болезнью сердца (обзор) // Науч. результаты биомед. исследований. 2024. Т. 10, № 1. С. 112–125. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-7>

2. Агарков Н.М., Лев И.В., Ярошевич Е.А. Анализ уровней и корреляционных связей интерлейкинов крови у больных диабетической ретинопатией с легкими и умеренными когнитивными нарушениями // Мед. иммунол. 2022. Т. 24, № 6. С. 1171–1178. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-EOB-2531>

3. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Комплексная гериатрическая оценка у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспертное мнение Российской ассоциации геронтологов и гериатров // Кардиология. 2021. Т. 61, № 5. С. 71–78. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.5.n1349>

4. Beard J., Si Y., Liu Z. et al. Intrinsic capacity: Validation of a new WHO concept for healthy aging in a longitudinal Chinese study // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2022. № 77. P. 94–100. <https://doi.org/10.1093/gerona/glab226>

5. Castellana F., Lampignano L., Bortone I. et al. Physical frailty, multimorbidity, and all-cause mortality in an older population from southern Italy: Results from the Salus in Apulia study // J. Amer. Med. Dir. Ass. 2021. № 22. P. 598–605. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.12.026>

6. Chhetri J.K., Xue Q.L., Ma L. et al. Intrinsic capacity as a determinant of physical resilience in older adults // J. Nutr. Hlth Aging. 2021. Vol. 25, № 8. P. 1006–1011. <https://doi.org/10.1007/s12603-021-1629-z>

7. Gonzalez-Bautista E., Barreto P., Andrieu S. et al. Screening for intrinsic capacity impairments as markers of increased risk of frailty and disability in the context of integrated care for older people: Secondary analysis of MAPT // Maturitas. 2021. № 150. P. 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.05.011>

8. Hu F.W., Yueh F.R., Fang T.J. et al. Testing a conceptual model of physiologic reserve, intrinsic capacity, and physical resilience in hospitalized older patients: A structural equation modelling // Gerontology. 2024. Vol. 70, № 2. P. 165–172. <https://doi.org/10.1007/s12603-021-1629-z>

9. Joshi M.S., Galvin J.E. Cognitive Resilience in Brain Health and Dementia Research // J. Alzheimers Dis. 2022. Vol. 90, № 2. P. 461–473. <https://doi.org/10.3233/jad-220755>

10. Jia S., Zhao W., Ge M. et al. Associations between transitions of intrinsic capacity and frailty status, and 3-year disability // BMC Geriatr. 2023. № 23. P. 96. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-03795-4>

11. Lu L., He X., Song Y. et al. Prevalence and risk factors of sarcopenia without obesity and sarcopenic obesity among Chinese community older people in suburban area of Shanghai: A cross-sectional study // Front. Aging Neurosci. 2022. № 14. P. 1034542. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1034542>

12. Meeks S., Haisama K.V., Mast B.T. et al. Psychological and social resources relate to biomarkers of allostasis in newly admitted nursing home residents // Aging Ment. Hlth. 2016. Vol. 20, № 1. P. 88–99. <https://doi.org/10.1080/13607863.2015.1072796>

13. Parker D.C., Colon-Emeric C., Huebner J.L. et al. Biomarkers associated with physical resilience after hip fracture // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2020. Vol. 75, № 10. P. 166–172. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa119>

14. Wang J., Li S., Hu Y. et al. The moderating role of psychological resilience in the relationship between falls, anxiety and depressive symptoms // J. Affect Disord. 2023. № 341. P. 211–218. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.08.060>

15. Zhao J., Chhetri J., Chang Y. et al. Intrinsic capacity vs. multimorbidity: A function-centered construct predicts disability better than a disease-based approach in a community-dwelling older population cohort // Front. Med. (Lausanne). 2021. № 8. P. 753295. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.753295>

Поступила в редакцию 18.04.2025

После доработки 18.04.2025

Принята к публикации 28.04.2025

N.M. Agarkov^{1,2}, A.S.O. Ibiev³, T.I. Yakunchenko², A.A. Shorokhova¹

**ASSOCIATION OF AGE-RELATED VIABILITY WITH SYSTEMIC INFLAMMATION
IN LOW-ENERGY FRACTURES**

¹ Southwest State University, 94 50 let Oktyabrya str., Kursk 305040, e-mail: vitalaxen@mail.ru;

² Belgorod State National Research University, 85 Pobedy ave., Belgorod 308015;

³ Lakhta Clinic LLC, 73/50 Savushkina str., St. Petersburg 197183

The study of biomarkers of age-related viability (resilience) in gerontology and geriatrics is actively continuing, but it has practically not been considered in patients with low-energy fractures. The aim of the study was to analyze the association of age-related viability with systemic inflammation in low-energy fractures. Among 102 patients after 2,5–3 months of low-energy fractures, stability in the motor and cognitive domains of walking speed, the 6-minute walking test and MMSE, respectively, were studied. A decrease in the motor domain was found in $78,43 \pm 3,61\%$ of cases and the cognitive domain in $67,65 \pm 3,12\%$ of cases ($p < 0,01$). In patients with a decrease in the motor domain, the content of all pro-inflammatory cytokines is significantly higher compared to representatives with a decrease in the cognitive domain. This is especially true for the level of IL-6, which in patients with decreased motor domain was $30,4 \pm 1,5$ pg/ml versus $12,1 \pm 0,8$ pg/ml, TNF- α was $41,2 \pm 2,3$ and $17,6 \pm 0,9$ pg/ml, and IL-1 β was $24,8 \pm 1,6$ and $10,6 \pm 0,7$ pg/ml, respectively. Multiple beta regression coefficients show a negative association with pro-inflammatory cytokines among both patients with low-energy fractures with a decrease in the motor domain and a decrease in the cognitive domain. However, the association with IL-10 is positive and the β coefficient was $+1,95$ for a decrease in the motor domain and $+1,32$ for a decrease in the cognitive domain.

Key words: *age-related vitality, stability, motor domain, cognitive domain, low-energy fractures*