

ОЦЕНКА ФЕНОТИПА И ОСОБЕННОСТЕЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА И ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

О. К. Лебедева¹, Г. А. Кухарчик², Л. Б. Гайковская³

¹ Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы, Санкт-Петербург, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Цель – оценка фенотипа и особенностей воспалительного ответа при инфаркте миокарда у пациентов с сахарным диабетом второго типа в разных возрастных группах. **Материал и методы.** В исследование был включен 121 пациент с сахарным диабетом 2-го типа и инфарктом миокарда. Методом К-средних пациенты были разделены на три кластера: кластер 1 – 29 пациентов (56,2 ± 5,3 года с индексом массы тела 31,1 ± 4,1 кг/м²); кластер 2 – 48 пациентов (69,0 ± 4,0 года с индексом массы тела 30,3 ± 4,5 кг/м²); кластер 3 – 44 пациента (81,5 ± 4,8 года с индексом массы тела 28,2 ± 4,8 кг/м²). На 1, 3, 5-е и 12 ± 1 сутки помимо стандартного обследования методом цитофлуориметрии определяли число моноцитов, лимфоцитов и их субпопуляций, а также нейтрофилов. **Результаты.** Для пациентов кластера 3, по сравнению с кластером 1, были характерны более низкие показатели индекса массы тела (28,35 (24,69; 31,25) кг/м² vs 31,13 (27,89; 34,11) кг/м², $p = 0,019$) и гликированного гемоглобина (6,73 (5,69; 7,54) % vs 8,42 (6,66; 10,69) %, $p = 0,032$); коэффициент атерогенности был ниже по сравнению с кластерами 1 и 2: 3,45 (2,6; 4,55) vs 5,3 (4; 6,1) и 4,6 (3,5; 6,0) соответственно, $p = 0,003$. У пациентов кластера 3 общее число лейкоцитов в 1-е сутки было ниже, чем в кластере 2 (8,7 (7,6; 10,6) × 10⁹/л vs 10,95 (9; 13,4) × 10⁹/л, $p = 0,009$); определялись наиболее низкие показатели лимфоцитов и CD16(–)Т-лимфоцитов и НК-клеток; на 12-й день уровень CD16(+) моноцитов был выше, чем в кластере 1 (60,42 (35,445; 96,51) кл/мкл vs 39,65 (25,11; 50,32) кл/мкл, $p = 0,039$). У пациентов кластера 2 число моноцитов на протяжении всего наблюдения было выше, чем в кластерах 1 и 3. У пациентов кластера 1, по сравнению с кластерами 2 и 3, наблюдался пик CD16(–) моноцитов на 3-и сутки, а CD16(+) моноцитов – на 5-е сутки.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сахарный диабет 2-го типа, воспалительная реакция, субпопуляции моноцитов, субпопуляции лимфоцитов.

Шифр специальности: 14.01.05 Кардиология.

Автор для переписки: Кухарчик Галина Александровна, e-mail: kukharchik_ga@almazovcentre.ru

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) растет, заболевание охватывает практически все возрастные группы населения [1]. Популяция пациентов с СД неоднородна. В 2018 г. E. Ahlqvist et al. [2] опубликовали результаты кластерного анализа пяти регистров больных СД. При оценке таких факторов, как антитела к глютамат декарбоксилазе, возраст начала СД, уровень гликированного гемоглобина, показатели инсулинорезистентности и функции бета-клеток, ими были определены пять вариантов СД: тяжелый аутоиммунный диабет (соответствует СД 1-го типа); СД с ранним началом и снижением секреции инсулина; тяжелый СД с выраженной инсулинорезистентностью; мягкий СД, ассоциированный с ожирением; мягкий СД, ассоциированный с возрастом [2]. Предложенные E. Ahlqvist et al. [2] пять групп пациентов с СД различаются по возрасту, генотипу, выраженности метаболических нарушений и рискам развития осложнений СД. Так, тяжелый СД с инсулинорезистентностью характеризовался более выраженным ожирением. Больным с умеренным ассоциированным с ожирением СД, несмотря на

высокие показатели индекса массы тела (ИМТ), инсулинорезистентность не была свойственна. Пациенты с СД, ассоциированным с возрастом, отличались умеренными метаболическими нарушениями [2].

Среди пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) значительно распространен СД 2-го типа (СД2Т), который ассоциирован с пожилым возрастом [3]. Процессы старения распространяются на все органы и системы, в том числе и на иммунную систему. Иммунное старение (inflamm-aging) характеризуется хроническим низкоградиентным воспалением [4] и определяет иммунологический возраст пациента, который, по данным последних исследований, может влиять на прогноз, в том числе на риск развития сердечно-сосудистых событий [2]. У лиц старшего возраста снижается фагоцитарная активность нейтрофилов и их способность к хемотаксису. Снижается гемопоэз и репликативная способность Т-лимфоцитов [5]. Уменьшается цитотоксичность и продукция хемокинов НК-клетками и НКТ-клетками [6]. Число НК-клеток увеличивается, меняется их популяционная структура: начинают пре-

обладать CD56dim NK-клетки, а количество CD56bright уменьшается [7]. Происходят возрастные изменения в системе моноцитов и макрофагов. У мышей при старении в сердечной ткани линейно нарастает число макрофагов 1-го типа (M1) с провоспалительными свойствами (F4/80+CD206-) и снижается число противовоспалительных M2 макрофагов (F4/80+CD206+) [8]. По результатам клинических исследований установлено, что у здоровых людей старшего возраста, по сравнению с молодыми, средние показатели субпопуляций моноцитов в периферической крови не различались, однако изменялось их соотношение: увеличивалась доля CD14++(high)CD16+ и CD14+(low)CD16+ моноцитов относительно CD14+CD16- моноцитов [9].

Развитие ИМ приводит к бурной воспалительной реакции с активацией всех субпопуляций лейкоцитов [10].

Цель – оценка фенотипа и особенностей воспалительного ответа при инфаркте миокарда у пациентов с сахарным диабетом второго типа в разных возрастных группах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное наблюдательное исследование был включен после проведения разведывательного кластерного анализа 121 пациент с СД2Т и ИМ.

С помощью метода К-средних группа пациентов, в зависимости от возраста и ИМТ, была разделена на 3 кластера (табл. 1). В кластер 1 вошли 29 пациентов (24 %) среднего возраста с наибольшим средним показателем ИМТ среди всех пациентов. Пациенты кластера 3 (44 пациента, 36 %) были старше всех остальных пациентов, и у них меньше выражены явления ожирения (ИМТ наименьший из всех трех групп). 48 пациентов (40 %), вошедших в кластер 2, занимают промежуточное положение: это лица пожилого возраста с умеренным повышением ИМТ.

Всем пациентам с ИМ на 1, 3, 5-е и 12 ± 1 сутки, помимо стандартного клинического, лабораторного и инструментального обследования методом цитофлуориметрии с использованием панели реагентов «CytoDiff»® (Beckman Coulter, США), определяли общее число моноцитов, лимфоцитов и нейтрофилов, количество CD16(-) и CD16(+) моноцитов, CD16(-) и CD16(+) Т-лимфоцитов и НК-клеток (ТiНК). Также оценивали отношение: числа CD16(-)моноцитов к количеству CD16(+) моноцитов (CD16(-)мон/CD16(+)мон); общего числа моноцитов к общему числу лимфоцитов (МЛО); общего числа нейтрофилов к общему числу лимфоцитов; среднего объема тромбоцитов к числу лимфоцитов (MPV/Лимф).

THE ASSESSMENT OF PHENOTYPE AND SPECIFICS OF INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN DIFFERENT AGE GROUPS

O. K. Lebedeva¹, G. A. Kukharchick², L. B. Gaikovaya³

¹ Saint Martyr Elizabeth Municipal Hospital, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

The study aims to assess the phenotype and specifics of inflammatory response in myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus in different age groups. **Material and methods.** The study examined 121 patients with type 2 diabetes mellitus and myocardial infarction. The patients were divided into 3 clusters by the K-means clustering. The 1st cluster included 29 patient (with the age of 56.2 ± 5.3 and body mass index of 31.1 ± 4.1 kg/m²). The 2nd cluster included 48 patients (with the age of 69.0 ± 4.0 and body mass index of 30.3 ± 4.5 kg/m²). The 3rd cluster included 44 patients (with the age of 81.5 ± 4.8 and body mass index of 28.2 ± 4.8 kg/m²). Apart from the regular examination, on the 1st, 3rd, 5th and 12 ± 1 day the patients were examined for the number of monocytes, lymphocytes and their subpopulations, and neutrophils with the flow cytometry method. **Results.** In comparison with the 1st cluster, the patients from the 3 cluster were noticed to have lower body mass indexes (28.35 (24.69 ; 31.25) kg/m² vs 31.13 (27.89 ; 34.11) kg/m², $p = 0.019$), and lower glycated hemoglobin (6.73 (5.69 ; 7.54) % vs 8.42 (6.66 ; 10.69) %, $p = 0.032$). They atherogenic index was lower in comparison with the 1st and 2nd clusters: 3.45 (2.6 ; 4.55) vs 5.3 (4 ; 6.1) and 4.6 (3.5 ; 6.0), $p = 0.003$, accordingly. The patients from the 3rd cluster had lower general number of leucocytes in the 1st day than the patients from the 2nd cluster had: 8.7 (7.6 ; 10.6) $\times 10^9$ /L vs 10.95 (9 ; 13.4) $\times 10^9$ /L, $p = 0.009$. They lowest indexes of lymphocytes and CD16(-)T-lymphocytes and NK-cells were determined. On the 12th day CD16(+)monocytes level were higher in patients from the 3rd cluster than from the 1st cluster: 60.42 (35.445 ; 96.51) cells/ μ L vs 39.65 (25.11 ; 50.32) cells/ μ L, $p = 0.039$. The patients from the 2nd cluster had higher number of monocytes during the whole examination than the patients from the 1st and 3rd clusters. The patients from the 1st cluster were noticed to have the maximum of CD16(-)monocytes on the 3rd day and CD16(+)monocytes on the 5th day, in comparison with the 2nd and 3rd clusters.

Keywords: myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus, inflammatory response, monocytes subpopulations, lymphocytes subpopulations.

Code: 14.01.05 Cardiology.

Corresponding Author: Galina A. Kukharchik, e-mail: kukharchik_ga@almazovcentre.ru

**Кластеры пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2-го типа.
Результаты дисперсионного анализа, М ± СО¹**

Показатель	Кластер 1 n = 29	Кластер 2 n = 48	Кластер 3 n = 44	p
Особенности фенотипа	Средний возраст и ИМТ/ожирение 1-й ст.	Пожилые с ИМТ/ожирение 1-й ст.	Старческий возраст и ИМТ	-
Возраст, лет	56,2 ± 5,3	69,0 ± 4,0	81,5 ± 4,8	0,000
ИМТ, кг/м ²	31,1 ± 4,1	30,3 ± 4,5	28,2 ± 4,8	0,028

Примечание: ¹ СО – стандартное отклонение.

Статистический анализ различий трех кластеров проводился с применением методов непараметрического анализа: критерия Краскела – Уоллиса и критерия Манна – Уитни. Результаты представлены в виде Ме (25 %; 75 %).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией.

Проведение исследования одобрено этической комиссией ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург, Россия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Метаболический профиль пациентов с ИМ и СД2Т. Среди пациентов с СД2Т и ИМ, по данным больших исследований, преобладают лица старше 60 лет [3], что согласуется с полученными результатами: 76 % пациентов, входящих в кластеры 2 и 3, – лица пожилого и старческого возраста. При попарном сравнении трех кластеров пациентов с ИМ и СД2Т (табл. 2) выявлено, что пациенты кластера 3 значительно стар-

ше пациентов других групп. Для пациентов кластера 3, по сравнению с пациентами кластера 1, были характерны значительно более низкие показатели ИМТ (28,35 (24,69; 31,25) кг/м² vs 31,13 (27,89; 34,11) кг/м², p = 0,019) и более низкие показатели гликированного гемоглобина (6,73 (5,69; 7,54) % vs 8,42 (6,66; 10,69) %, p = 0,032).

Также у пациентов кластера 3 липидный спектр был менее проатерогенным: уровень ХС-ЛПНП и триглицеридов был существенно ниже по сравнению с пациентами кластеров 1 и 2, а уровень ЛПВП был выше по сравнению с пациентами кластера 1 (табл. 2). Коэффициент атерогенности у больных кластера 3 был существенно ниже по сравнению с пациентами кластеров 1 и 2: 3,45 (2,6; 4,55) vs 5,3 (4; 6,1) и 4,6 (3,5; 6,0) соответственно, p = 0,003.

Таким образом, пациенты с ИМ и СД2Т старческого возраста имеют более мягкие метаболические нарушения по сравнению с пациентами пожилого и особенно среднего возраста, что не противоречит данным E. Ahlqvist et al. [2].

Таблица 2

Фенотип и метаболический профиль пациентов трех групп, Ме (25 %; 75 %)

Показатель	Кластер 1 n = 29	Кластер 2 n = 48	Кластер 3 n = 44	p	p1	p2	p3
Возраст, лет	58 (52; 60)	69,5 (65; 72,5)	80 (77; 86)	0,000	0,000	0,000	0,000
ИМТ, кг/м ²	30,13 (27,89; 34,11)	29,75 (27,53; 32,47)	28,35 (24,69; 31,25)	0,045	0,503	0,019	0,063
Гликированный гемоглобин, %	8,42 (6,66; 10,69)	7,38 (6,51; 8,16)	6,73 (5,69; 7,54)	0,061	0,135	0,032	0,210
Глюкоза при поступлении, ммоль/л	14,9 (10,8; 19,9)	13,1 (8,8; 15,8)	11,6 (9,4; 16,2)	0,471	0,336	0,227	0,874
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	75 (62; 90)	79,5 (63,5; 98,5)	79 (63; 89)	0,736	0,526	0,952	0,504
СКФ, мл/мин/1,73м ²	94,225 (74,08; 104)	83,83 (62,8; 93,095)	76,39 (64; 84,83)	0,004	0,011	0,001	0,302
Креатинин максимальный через 48 ч, мкмоль/л	79,5 (61,5; 88,5)	94 (74; 117)	91 (75; 126)	0,041	0,021	0,026	0,774
Общий холестерин, ммоль/л	4,7 (4,1; 6,15)	5,4 (4,5; 7)	4,35 (3,8; 5,7)	0,015	0,270	0,188	0,003

Триглицериды, ммоль/л	2,11 (1,77; 3,025)	2,2 (1,6; 2,98)	1,43 (0,82; 1,98)	0,000	0,641	< 0,001	< 0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3 (2,5; 3,7)	3,6 (2,5; 4,5)	2,65 (2; 3,8)	0,006	0,401	0,179	0,037
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,81 (0,68; 1,04)	0,91 (0,8; 1,14)	1,015 (0,83; 1,2)	0,054	0,054	0,022	0,533
Коэффициент атерогенности	5,3 (4; 6,1)	4,6 (3,5; 6)	3,45 (2,6; 4,55)	0,003	0,313	< 0,001	0,001

Примечание: р – сравнение трех групп (критерий Краскела – Уоллиса); р1 – при попарном сравнении кластеров 1 и 2; р2 – при попарном сравнении кластеров 1 и 3; р3 – при попарном сравнении кластеров 2 и 3.

Уровень креатинина при поступлении значимо не различался во всех группах. Однако у пациентов кластеров 2 и 3, которые были старше пациентов кластера 1, скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная при поступлении, была значительно ниже, а уровень креатинина нарастал более существенно в течение 48 ч после развития ИМ. Таким образом, пациентам пожилого и старческого возраста показана более тщательная профилактика рентгеноконтрастной нефропатии и кардиоренального синдрома.

Иммунологический профиль пациентов трех групп. Более 75 % включенных в исследование пациентов – это пациенты пожилого и старческого возраста. Процессы старения охватывают все органы и системы, включая иммунную систему [11]. В последнее время особое внимание уделяется иммунологическому возрасту, который определяется по ряду субпопуляций лейкоцитов, главным образом Т-лимфоцитов, НК-клеток и моноцитов [12]. Иммунное старение оказывает значительное влияние на атерогенез и развитие сердечно-сосудистых событий [11]. В настоящем исследовании проведен анализ особенностей иммунного ответа при ИМ у пациентов с СД2Т в трех группах, различающихся по возрасту (табл. 3).

У пациентов кластера 3 общее число лейкоцитов при поступлении и в течение первых суток ИМ было значительно ниже, чем у пациентов кластера 2: $8,7 (7,6; 10,6) \times 10^9/\text{л}$ vs $10,95 (9; 13,4) \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,009$. При этом у пациентов кластера 3, по сравнению с пациен-

тами других кластеров, в 1-е сутки ИМ показатели всех трех популяций лейкоцитов (нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов) были ниже (табл. 3). Отсутствие лейкоцитоза в остром периоде ИМ в этой группе может быть связано с низкой реактивностью иммунной системы у пациентов старческого возраста [5].

На 3, 5-е и 12 ± 1 сутки ИМ уровень нейтрофилов у пациентов трех кластеров не различался (табл. 3).

Согласно некоторым исследованиям у здоровых лиц пожилого и старческого возраста число Т-лимфоцитов и НК-клеток снижается, что может сопровождаться также снижением их функции [8]. Напротив, по результатам исследования A. Constantini et al. [6], число НК- и НКТ-клеток у здоровых людей старше 65 лет было выше по сравнению с более молодыми индивидами. Число Т-лимфоцитов и НК-клеток при ИМ снижается, что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [13]. В настоящем исследовании у пациентов кластера 3 на 1, 3 и 12-е сутки определялись наиболее низкие показатели лимфоцитов за счет CD16(–)Т-лимфоцитов и НК-клеток по сравнению с другими группами пациентов (табл. 3). На 5-е сутки ИМ общее число лимфоцитов и CD16(–)ТiHK в трех группах не различалось. Однако число CD16(+)ТiHK у пациентов кластера 2 на 5-е сутки было ниже по сравнению с пациентами кластеров 1 и 3: $180,94 (116,2; 205,44)$ кл/мкл vs $378,045 (253,64; 426,855)$ кл/мкл и $308,675 (227,185; 357,975)$ кл/мкл соответственно, $p = 0,048$.

Таблица 3

Иммунологический профиль пациентов трех групп

Показатель	Кластер 1 n = 29	Кластер 2 n = 48	Кластер 3 n = 44	р	р1	р2	р3
Лейкоциты при поступлении, кл*10 ⁹ /л	10,45 (8,1; 12,45)	10,95 (9; 13,4)	8,7 (7,6; 10,6)	0,032	0,342	0,080	0,009
Моноциты при поступлении, кл/мкл	585 (456; 994)	631 (415; 1 024)	435 (261; 652)	0,021	0,874	0,028	0,012
Лимфоциты при поступлении, кл/мкл	2 450 (1 585,7; 2 905,2)	1 896,3 (1 514,2; 2 714)	1 548,6 (1 029,2; 1 971)	0,002	0,217	0,0008	0,006
Нейтрофилы при поступлении, кл/мкл	7 413,4 (4 813,6; 9 213,6)	7 512,9 (5 951,4; 10 260)	6 536,85 (5 461,45; 7 974)	0,167	0,235	0,690	0,007

Лейкоциты, 1-е сут., кл*10 ⁹ /л	10,9 (8,6; 12,6)	11,2 (9,5; 13)	7,9 (7,6; 8,9)	0,066	0,709	0,065	0,033
Лейкоциты, 3-и сут., кл*10 ⁹ /л	8,7 (8,4; 10,2)	9,2 (8,3; 10,9)	10,3 (7,4; 13)	0,638	0,567	0,372	0,654
Лейкоциты, 5-е сут., кл*10 ⁹ /л	7,75 (6,7; 9,2)	9,58 (7,405; 10,55)	8,7 (7,31; 9,9)	0,167	0,059	0,315	0,554
Лейкоциты, 12 ± 1 сут., кл*10 ⁹ /л	7,3 (6,5; 8,1)	7,89 (6,45; 10,32)	7,2 (6; 7,9)	0,218	0,477	0,390	0,093
Моноциты, 1-е сут., кл/мкл	703,585 (434,7; 830,58)	939,405 (851,96; 1090,7)	476,91 (419,65; 538,56)	0,077	0,143	0,156	0,065
Моноциты, 3-и сут., л/мкл	707,52 (611,15; 1 215,18)	750,46 (589,3; 875,22)	655,72 (493,35; 882)	0,658	0,674	0,446	0,543
Моноциты, 5-е сут., кл/мкл	583,93 (513,22; 736,92)	825,78 (693,16; 919,68)	746,46 (606,73; 822,69)	0,059	0,017	0,243	0,345
Моноциты, 12-е сут., л/мкл	458,16 (373,93; 661,72)	703 (544,07; 926,2)	511 (439,24; 635,88)	0,002	0,002	0,582	0,006
CD16(-) моноциты, 1-е сут., кл/мкл	703,01 (505,92; 790,25)	879,835 (592,37; 1008,72)	439,74 (357,52; 489,72)	0,099	0,370	0,063	0,114
CD16(-) моноциты, 3-и сут., л/мкл	709,8 (599,72; 1011,36)	584,46 (553,09; 781,56)	688,39 (432,57; 824,35)	0,631	0,313	0,502	0,986
CD16(-) моноциты, 5-е сут., кл/мкл	619,2 (443,12; 790,5)	768,92 (565,08; 864,37)	735,39 (580,29; 813)	0,339	0,175	0,314	0,842
CD16(-) моноциты, 12 ± 1 сут., кл/мкл	443,44 (346,68; 574,39)	567,58 (426,6; 739,56)	491,8 (406,04; 575,95)	0,167	0,071	0,512	0,224
CD16(+) моноциты, 1-е сут., кл/мкл	41,82 (28,98; 105,73)	41,9 (34,83; 74,34)	46,53 (37,17; 62,13)	0,987	1,000	1,000	0,820
CD16(+) моноциты, 3-и сут., кл/мкл	56,05 (39,22; 118,44)	59,16 (55,2; 68)	62,19 (44,35; 78,98)	0,983	0,832	0,983	0,928
CD16(+) моноциты, 5-е сут., кл/мкл	62,31 (27; 71,34)	60,39 (47,52; 80,92)	60,41 (44,55; 74,8)	0,686	0,456	0,557	0,842
CD16(+) моноциты, 12 ± 1 сут., кл/мкл	39,65 (25,11; 50,32)	41,7 (32,025; 92,36)	60,42 (35,445; 96,51)	0,143	0,342	0,039	0,401
CD16(+)Мон/ CD16(-)Мон, 1 сут.	0,07 (0,05; 0,10)	0,08 (0,05; 0,09)	0,10 (0,08; 0,12)	0,634	0,867	0,077	0,402
CD16(+)Мон/ CD16(-)Мон, 3-и сут.	0,08 (0,05; 0,17)	0,1 (0,08; 0,12)	0,12 (0,08; 0,14)	0,615	0,410	0,402	0,500
CD16(+)Мон/ CD16(-)Мон, 5-е сут.	0,08 (0,05; 0,14)	0,09 (0,08; 0,09)	0,09 (0,07; 0,11)	0,929	0,766	0,645	0,842
CD16(+)Мон/ CD16(-)Мон, 12 ± 1 сут.	0,09 (0,07; 0,12)	0,07 (0,05; 0,13)	0,1 (0,09; 0,17)	0,072	0,359	0,039	0,023
Лимфоциты, 1-е сут., кл/мкл	2 694,82 (1 818,12; 3 518,19)	1 980,57 (1 683; 2 308,88)	1 184,84 (906,91; 1 571,85)	0,008	0,075	0,001	0,033
Лимфоциты, 3-и сут., л/мкл	2 073,26 (1 476,55; 2 422,84)	2349 (1 868,08; 2 793,12)	1 299,99 (1 015; 1 920,11)	0,001	0,471	0,014	0,0005

Лимфоциты, 5-е сут., кл/мкл	2 249,6 (2 099,86; 2 921,1)	1 884,16 (1 169,19; 2 474,91)	1 826,65 (1 374,18; 2 439)	0,616	0,413	0,424	0,960
Лимфоциты 12 ± 1 сут., кл/мкл	2 382,86 (1 952,13; 2 641,735)	2 360,42 (1 856,39; 2 888)	1 785,6 (1 394,64; 2 039,42)	0,011	0,940	0,007	0,005
CD16(-)ТиНК-клетки, 1-е сут., кл/мкл	2 095,82 (1 621,62; 2 511,99)	1 353,76 (1 239,285; 1 707,13)	775,2 (456,66; 1 196,37)	0,005	0,059	0,004	0,027
CD16(-)ТиНК-клетки, 3-и сут., кл/мкл	1 625,44 (1 201,75; 1 787,1)	1 972,48 (1 224; 2 048,58)	872,5 (609,55; 1 225,93)	0,003	0,605	0,005	0,004
CD16(-)ТиНК-клетки, 5-е сут., кл/мкл	1 438,49 (721,74; 1 952)	1 312,36 (1 197,18; 1 558,52)	1 183,16 (961,17; 1 849,8)	0,823	0,552	0,705	0,968
CD16(-)ТиНК-клетки, 12 ± 1 сут., кл/мкл	1 737,18 (1 498,86; 1 957,76)	1 802,39 (1 361,74; 1 937,85)	1 286,54 (947,17; 1 556,59)	0,018	0,959	0,015	0,018
CD16(+)ТиНК-клетки, 1-е сут., кл/мкл	259,42 (219,3; 295)	198,15 (111,61; 319,95)	215,73 (168,21; 255,02)	0,141	0,152	0,063	0,742
CD16(+)ТиНК-клетки, 3-и сут., кл/мкл	180,03 (109,18; 303,58)	329,12 (214,2; 360,79)	258,36 (115,94; 295,02)	0,167	0,115	1,000	0,094
CD16(+)ТиНК-клетки, 5-е сут., кл/мкл	378,045 (253,64; 426,855)	180,94 (116,2; 205,44)	308,675 (227,185; 357,975)	0,048	0,021	0,442	0,094
CD16(+)ТиНК-клетки, 12 ± 1 сут., кл/мкл	273,3 (173,88; 464,82)	279,54 (205,9; 388,11)	292,95 (219,3; 361,47)	0,999	0,959	0,940	1,000
Нейтрофилы, 1-е сут., кл/мкл	7 652,83 (5 814,9; 9 703,36)	7 656,39 (5 739,24; 10 017,56)	7 189,13 (4 551,64; 10 409,85)	0,753	1,000	0,448	0,613
Нейтрофилы, 3-и сут., л/мкл	5 831,72 (4 768,49; 7 343,07)	6 210 (5 263,5; 7 245)	7 328,45 (5 432; 10 818,6)	0,171	0,645	0,113	0,153
Нейтрофилы, 5-е сут., кл/мкл	4 862,54 (4 216,1; 6 543,15)	6 158,88 (4 261,32; 7 253,55)	5 788,5 (4 587,12; 7 971,48)	0,527	0,323	0,379	0,959
Нейтрофилы, 12 ± 1 сут., кл/мкл	4 275,62 (3 666; 4 927,66)	4 466,46 (3 606,83; 5 961,37)	4 217,76 (3 441,69; 5 450,64)	0,855	0,693	0,961	0,621

Примечание: p – сравнение трех групп (критерий Краскела – Уоллиса); p1 – при попарном сравнении кластеров 1 и 2; p2 – при попарном сравнении кластеров 1 и 3; p3 – при попарном сравнении кластеров 2 и 3.

Моноциты являются ведущим звеном врожденно-го иммунитета, а в процессе воспалительной реакции при ИМ выполняют также роль фагоцитов и регулируют работу других популяций лейкоцитов. В здоровой популяции число моноцитов с возрастом увеличивается [5]. Среди пациентов с ИМ и СД2Т прослеживается сходная тенденция (табл. 3). Так, в 1-е и 3-и сутки ИМ общее число моноцитов у пациентов трех групп не различалось, однако на 5-е и 12-е сутки у пациентов кластера 2 общее число моноцитов было выше по сравнению с пациентами кластеров 1 и 3: 825,78 (693,16; 919,68) кл/мкл vs 583,93 (513,22; 736,92) кл/

мкл, p = 0,017 и 746,46 (606,73; 822,69) кл/мкл соответственно, p = 0,345; 703 (544,07; 926,2) кл/мкл vs 458,16 (373,93; 661,72) кл/мкл и 511 (439,24; 635,88) кл/мкл соответственно, p = 0,002.

Исследования, касающиеся возрастных особенностей популяционной структуры моноцитов, немногочисленны и включают практически здоровых индивидов.

При ИМ моноцитарный ответ протекает в две фазы: 1-я фаза обеспечивается CD16(-) моноцитами с высокой фагоцитарной активностью, 2-я фаза связана с созревaniem моноцитов (появлением CD16 на по-

верхности моноцитов) и нарастанием числа CD16(+) моноцитов, которые вырабатывают провоспалительные цитокины, а также участвуют в процессах репарации в зоне некроза [14]. Старение не приводит к количественным изменениями в популяциях моноцитов, но ассоциировано с увеличением доли CD16(+) моноцитов [6], что согласуется с полученными в настоящем исследовании результатами. Так, у пациентов кластера 1, по сравнению с пациентами кластеров 2 и 3, наблюдалось более раннее снижение общего числа моноцитов, пик CD16(–) моноцитов – на 3-и сутки, а CD16(+) моноцитов – на 5-е сутки ИМ с последующим снижением их уровня в периферической крови. У пациентов кластера 3 на 12-е сутки уровень CD16(+) моноцитов был выше, чем у пациентов кластера 1: 60,42 (35,445; 96,51) кл/мкл vs 39,65 (25,11; 50,32) кл/мкл, $p = 0,039$. Число CD16(–) моноцитов на протяжении всего наблюдения между группами не различалось (табл. 3).

Закономерно наблюдалась тенденция к более высокому отношению CD16(+) к CD16(–) моноцитам, то есть сдвигу в пользу CD16(+) моноцитов на 1–5-е сутки у больных кластера 3 по сравнению с пациентами других кластеров. И на 12-е сутки у пациентов кластера 3 отношение CD16(+) к CD16(–) моноцитам было существенно выше по сравнению с больными из кластеров 1 и 2: 0,1 (0,09; 0,17) vs 0,09 (0,07; 0,12), $p = 0,04$; 0,1 (0,09; 0,17) vs 0,07 (0,05; 0,13) соответственно, $p = 0,02$.

Данные получены при исследовании пациентов с острым ИМ, который приводит к развитию выраженной воспалительной реакции. В связи с этим оценка влияния возраста на моноцитарный ответ и другие показатели воспалительной реакции при ИМ требует проведения исследований с включением большего числа пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и инфарктом миокарда преобладают лица старше 60 лет.

С помощью разведывательного кластерного анализа выборки пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и инфарктом миокарда были выделены три группы больных, различающихся по возрасту и имеющих разный метаболический и иммунологический профиль.

Кластер 1: пациенты среднего возраста с ожирением, высокими показателями гликированного гемоглобина, проатерогенным характером липидного спектра. Воспалительная реакция при инфаркте миокарда характеризуется более высоким уровнем CD16(–)ТiНК-клеток в первые сутки инфаркта миокарда, наличием динамики двухфазного моноцитарного ответа при инфаркте миокарда.

Кластер 2: пациенты пожилого возраста с избыточной массой тела или умеренным ожирением, высокими показателями гликированного гемоглобина, более выраженным моноцитарным ответом, по сравнению с кластерами 1 и 3, без субпопуляционного сдвига.

Кластер 3: пациенты старше 75 лет с менее выраженными метаболическими нарушениями (более низкие показатели индекса массы тела и гликированного гемоглобина, более благополучный липидный профиль), менее выраженной реактивностью лейкоцитов в остром периоде инфаркта миокарда, признаками подавления системы лимфоцитов (главным образом за счет более низких показателей CD16(–)ТiНК-клеток), преобладанием CD16(+) моноцитов в поздние сроки инфаркта миокарда.

Таким образом, популяция пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и инфарктом миокарда неоднородна. Особенности иммунного ответа у больных с сахарным диабетом 2-го типа и инфарктом миокарда ассоциированы с возрастом и степенью выраженности метаболических нарушений, что свидетельствует о необходимости персонализированного подхода к ведению больных с разным метаболическим и иммунологическим профилем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P. et al. Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results From the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition // *Diabetes Res Clin Pract.* 2019. Vol. 157. P. 107843.
2. Ahlqvist E., Storm P., Karäjämäki A. et al. Novel Subgroups of Adult-Onset Diabetes and Their Association with Outcomes: A Data-Driven Cluster Analysis of Six Variables // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. Vol. 6, Is. 5. P. 361–369. DOI 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.
3. Округин С. А., Гарганеева А. А., Кужелева Е. А. Клинико-анамнестические особенности острого инфаркта миокарда у больных с сахарным диабетом: эпидемиологическое исследование // *Евразийский кардиологический журнал.* 2017. № 4. С. 52–56.
4. Sanada F., Taniyama Y., Muratsu J., Otsu R., Shimizu H., Rakugi H., Morishita R. Source of Chronic Inflammation in Aging // *Front Cardiovasc Med.* 2018. Vol. 5. P. 12.
5. Groarke E. M., Young N. S. Aging and Hematopoiesis // *Clin Geriatr Med.* 2019. Vol. 35, Is. 3. P. 285–293. DOI 10.1016/j.cger.2019.03.001.

REFERENCES

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P. et al. Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results From the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition // *Diabetes Res Clin Pract.* 2019. Vol. 157. P. 107843.
2. Ahlqvist E., Storm P., Karäjämäki A. et al. Novel Subgroups of Adult-Onset Diabetes and Their Association with Outcomes: A Data-Driven Cluster Analysis of Six Variables // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. Vol. 6, Is. 5. P. 361–369. DOI 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.
3. Okrugin S. A., Garganeeva A. A., Kuzheleva E. A. Clinical and Medical History Features of Acute Myocardial Infarction in Patients with Diabetes Mellitus. Epidemiology Study // *Eurasian Heart Journal.* 2017. No. 4. P. 52–56. (In Russian).
4. Sanada F., Taniyama Y., Muratsu J., Otsu R., Shimizu H., Rakugi H., Morishita R. Source of Chronic Inflammation in Aging // *Front Cardiovasc Med.* 2018. Vol. 5. P. 12.
5. Groarke E. M., Young N. S. Aging and Hematopoiesis // *Clin Geriatr Med.* 2019. Vol. 35, Is. 3. P. 285–293. DOI 10.1016/j.cger.2019.03.001.

6. Costantini A., Viola N., Berretta A. et al. Age-Related M1/M2 Phenotype Changes in Circulating Monocytes from Healthy/Unhealthy Individuals // *Aging* (Albany NY). 2018. Vol. 10, Is. 6. P. 1268–1280.
7. Przemska-Kosicka A., Childs C. E., Maidens C., Dong H., Todd S., Gosney M. A., Tuohy K. M., Yaqoob P. Age-Related Changes in the Natural Killer Cell Response to Seasonal Influenza Vaccination Are Not Influenced by a Synbiotic: A Randomised Controlled Trial // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 591. DOI 10.3389/fimmu.2018.00591.
8. Ma Y., Mouton A. J., Lindsey M. L. Cardiac Macrophage Biology in the Steady-State Heart, the Aging Heart, and Following Myocardial Infarction // *Transl Res.* 2018. Vol. 191. P. 15–28. DOI 10.1016/j.trsl.2017.10.001.
9. Albright J. M., Dunn R. C., Shults J. A., Boe D. M., Afshar M., Kovacs E. J. Advanced Age Alters Monocyte and Macrophage Responses // *Antioxidants & Redox Signaling.* 2016. Vol. 25, Is. 15. P. 805–815. DOI 10.1089/ars.2016.6691.
10. Lu W., Zhang Z., Fu C., Ma G. Intermediate Monocytes Lead to Enhanced Myocardial Remodelling in STEMI Patients with Diabetes // *Int Heart J.* 2015. Vol. 56, Is. 1. P. 22–28. DOI 10.1536/ihj.14-174.
11. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: Chronic Inflammation in Ageing, Cardiovascular Disease, and Frailty // *Nat Rev Cardiol.* 2018. Vol. 15, Is. 9. P. 505–522. DOI 10.1038/s41569-018-0064-2.
12. Alpert A., Pickman Y., Leipold M. et al. A Clinically Meaningful Metric of Immune Age Derived from High-Dimensional Longitudinal Monitoring // *Nat Med.* 2019. Vol. 25, Is. 3. P. 487–495. DOI 10.1038/s41591-019-0381-y.
13. Lluberas N., Trias N., Brugnini A. et al. Lymphocyte Subpopulations in Myocardial Infarction: A Comparison Between Peripheral and Intracoronary Blood // *SpringerPlus.* 2015. Vol. 4. P. 744.
14. Andreadou I., Cabrera-Fuentes H. A., Devaux Y. et al. Immune Cells as Targets for Cardioprotection: New Players and Novel Therapeutic Opportunities // *Cardiovasc Res.* 2019. Vol. 115, Is. 7. P. 1117–1130. DOI 10.1093/cvr/cvz050.
6. Costantini A., Viola N., Berretta A. et al. Age-Related M1/M2 Phenotype Changes in Circulating Monocytes from Healthy/Unhealthy Individuals // *Aging* (Albany NY). 2018. Vol. 10, Is. 6. P. 1268–1280.
7. Przemska-Kosicka A., Childs C. E., Maidens C., Dong H., Todd S., Gosney M. A., Tuohy K. M., Yaqoob P. Age-Related Changes in the Natural Killer Cell Response to Seasonal Influenza Vaccination Are Not Influenced by a Synbiotic: A Randomised Controlled Trial // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 591. DOI 10.3389/fimmu.2018.00591.
8. Ma Y., Mouton A. J., Lindsey M. L. Cardiac Macrophage Biology in the Steady-State Heart, the Aging Heart, and Following Myocardial Infarction // *Transl Res.* 2018. Vol. 191. P. 15–28. DOI 10.1016/j.trsl.2017.10.001.
9. Albright J. M., Dunn R. C., Shults J. A., Boe D. M., Afshar M., Kovacs E. J. Advanced Age Alters Monocyte and Macrophage Responses // *Antioxidants & Redox Signaling.* 2016. Vol. 25, Is. 15. P. 805–815. DOI 10.1089/ars.2016.6691.
10. Lu W., Zhang Z., Fu C., Ma G. Intermediate Monocytes Lead to Enhanced Myocardial Remodelling in STEMI Patients with Diabetes // *Int Heart J.* 2015. Vol. 56, Is. 1. P. 22–28. DOI 10.1536/ihj.14-174.
11. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: Chronic Inflammation in Ageing, Cardiovascular Disease, and Frailty // *Nat Rev Cardiol.* 2018. Vol. 15, Is. 9. P. 505–522. DOI 10.1038/s41569-018-0064-2.
12. Alpert A., Pickman Y., Leipold M. et al. A Clinically Meaningful Metric of Immune Age Derived From High-Dimensional Longitudinal Monitoring // *Nat Med.* 2019. Vol. 25, Is. 3. P. 487–495. DOI 10.1038/s41591-019-0381-y.
13. Lluberas N., Trias N., Brugnini A. et al. Lymphocyte Subpopulations in Myocardial Infarction: A Comparison Between Peripheral and Intracoronary Blood // *SpringerPlus.* 2015. Vol. 4. P. 744.
14. Andreadou I., Cabrera-Fuentes H. A., Devaux Y. et al. Immune Cells as Targets for Cardioprotection: New Players and Novel Therapeutic Opportunities // *Cardiovasc Res.* 2019. Vol. 115, Is. 7. P. 1117–1130. DOI 10.1093/cvr/cvz050.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лебедева Ольга Константиновна – кардиолог, врач функциональной диагностики, Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы, Санкт-Петербург, Россия.

ORCID: 0000-0002-3337-5162.

SPIN: 5210-5564.

ResearcherID: A-4494-2019.

E-mail: olga.k.lebedeva.88@gmail.com

Кухарчик Галина Александровна – доктор медицинских наук, декан лечебного факультета, профессор кафедры кардиологии и института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

ORCID: 0000-0001-8480-9162.

SPIN: 6865-8027.

E-mail: kukharchik_ga@almazovcentre.ru

Гайковская Лариса Борисовна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой биологической и общей химии им. В. В. Соколовского, заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

ORCID: 0000-0003-1000-1114.

SPIN: 9424-1076.

E-mail: largaykovaya@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS

Olga K. Lebedeva – Cardiologist, Functional Diagnostics Medical Officer, Saint Martyr Elizabeth Municipal Hospital, Saint Petersburg, Russia.

ORCID: 0000-0002-3337-5162.

SPIN: 5210-5564.

ResearcherID: A-4494-2019.

E-mail: olga.k.lebedeva.88@gmail.com

Galina A. Kukharchik – Doctor of Sciences (Medicine), Dean, Faculty of Medicine, Professor, Cardiology Department, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia.

ORCID: 0000-0001-8480-9162.

SPIN: 6865-8027.

E-mail: kukharchik_ga@almazovcentre.ru

Larisa B. Gaikovaya – Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head, Department of Biological and General Chemistry named after V. V. Sokolovsky, Head, Central Clinical Diagnostic Laboratory, North-Western Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia.

ORCID: 0000-0003-1000-1114.

SPIN: 9424-1076.

E-mail: largaykovaya@yandex.ru