

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 1 2021
Том
Vol. 34

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

Механизмы старения
Патогенез, диагностика,
клиническая картина
и лечение ассоциированных
с возрастом заболеваний
Вопросы геронтоореабилитации

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ





rēvilab®

Revilab® M-Revitalizer Мужской ревиталайзер для лица содержит комплекс пептидных субстанций, обладающих восстанавливающим эффектом: сокращается глубина морщин, кожа становится упругой и гладкой, улучшается цвет лица.



Компания Peptides – флагман в области антивозрастных технологий, пептидной и непептидной биорегуляции.

Мы заботимся о здоровье и красоте, ориентируемся на последние достижения в косметологии и anti-age медицине и хотим, чтобы они стали частью повседневной жизни миллионов людей.



www.peptidesco.com



**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



Russian Academy of Sciences
Division of Physiological Sciences
Scientific Council on Physiological Sciences
Gerontological Society

ADVANCES in GERONTOLOGY

V o l u m e 3 4, N^o 1

Editorial Board:

Anisimov V. N. (St. Petersburg) — Editor-in-Chief
Khavinson V. Kh. (St. Petersburg) — Deputy-Editor-in-Chief
Popovich I. G. (St. Petersburg) — Coordinating Editor

Editorial Advisory Board:

Biology of aging

Arutjunyan A. V. (St. Petersburg) — Section editor
Baranov V. S. (St. Petersburg)
Francheschi C. (Bologna, Italy)
Golubev A. G. (St. Petersburg)
Imyanitov E. N. (St. Petersburg)
Khokhlov A. N. (Moscow)
Kolossova N. G. (Novosibirsk)
Kvetnoy I. M. (St. Petersburg)
Moskalev A. A. (Syktyvkar)
Nozdrachev A. D. (St. Petersburg)
Olovnikov A. M. (Moscow)
Skulachev V. P. (Moscow)
Vijg J. (San Antonio, USA)

Interventions in aging

Ryzhak G. A. (St. Petersburg) — Section editor
Goncharova N. D. (Sochi-Adler)
Kulikov A. V. (Puschino)
Lysenko A. V. (Rostov-on-Don)
Rattan S. I. S. (Aarhus, Denmark)
Roth G. S. (Baltimore, USA)
Vinogradova I. A. (Pertrozavodsk)

Demography of aging

Safarova G. L. (St. Petersburg) — Section editor
Merabishvili V. M. (St. Petersburg)
Yashin A. I. (Durham, USA)
Zhdanov D. A. (Rostock, Germany)

Social and behavior gerontology

Grigorieva I. A. (St. Petersburg) — Section editor
Bezrukov V. V. (Kiev, Ukraine)
Bordovskiy G. A. (St. Petersburg)
Dolgova V. I. (Chelyabinsk)
Eliseyeva I. I. (St. Petersburg)
Golubeva E. Yu. (Arkhangelsk)
Kantemirova R. K. (St. Petersburg)
Mikhailova O. N. (St. Petersburg)
Sidorenko A. V. (Vienna, Austria)

Clinical gerontology

Ariev A. L. (St. Petersburg) — Section editor
Ballyzek M. F. (St. Petersburg)
Barbagallo M. (Palermo, Italy)
Benberin V. V. (Astana, Kazakhstan)
Cucinotta D. (Bologna, Italy)
Gorshunova N. K. (Kursk)
Il'nitsky A. N. (Polotsk, Belorussia)
Korkushko O. V. (Kiev, Ukraine)
Kozlov K. L. (St. Petersburg)
Myakotnikh V. S. (Ekaterinburg)
Nikitin Yu. P. (Novosibirsk)
Proshchayev K. I. (Moscow)
Soloviev A. G. (Arkhangelsk)
Tatarinova O. V. (Yakutsk)
Vorobiev P. A. (Moscow)
Trofimova S. V. (St. Petersburg)
Zakharova N. O. (Samara)

Published since 1997

Indexed in Index Medicus/MEDLINE; PubMed; Russian Science Citation Index (RSCI)
at the Web of Science base; SCOPUS; included in Academic Journal Catalogue (AJC)

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 3 4, № 1

Редакционная коллегия:

Анисимов В. Н. (Санкт-Петербург) — главный редактор
Хавинсон В. Х. (Санкт-Петербург) — заместитель главного редактора
Попович И. Г. (Санкт-Петербург) — ответственный секретарь

Редакционный совет:

Биология старения

Арутюнян А. В. (Санкт-Петербург) —
ответственный редактор
Баранов В. С. (Санкт-Петербург)
Вийг Я. (Сан-Антонио, США)
Голубев А. Г. (Санкт-Петербург)
Имянитов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Кветной И. М. (Санкт-Петербург)
Колосова Н. Г. (Новосибирск)
Москалев А. А. (Сыктывкар)
Ноздрачёв А. Д. (Санкт-Петербург)
Оловников А. М. (Москва)
Скулачёв В. П. (Москва)
Хохлов А. Н. (Москва)
Франчески К. (Болонья, Италия)

Профилактика старения

Рыжак Г. А. (Санкт-Петербург) —
ответственный редактор
Виноградова И. А. (Петрозаводск)
Гончарова Н. Д. (Сочи-Адлер)
Куликов А. В. (Пушино)
Лысенко А. В. (Ростов-на-Дону)
Раттан С. И. С. (Орхус, Дания)
Рот Дж. С. (Балтимор, США)

Демография старения

Сафарова Г. Л. (Санкт-Петербург) —
ответственный редактор
Жданов Д. А. (Росток, Германия)
Мерабишвили В. М. (Санкт-Петербург)
Яшин А. И. (Северная Каролина, США)

Социальная и поведенческая геронтология

Григорьева И. А. (Санкт-Петербург) —
ответственный редактор
Безруков В. В. (Киев, Украина)
Бордовский Г. А. (Санкт-Петербург)
Голубева Е. Ю. (Архангельск)
Долгова В. И. (Челябинск)
Елисеева И. И. (Санкт-Петербург)
Кантемирова Р. К. (Санкт-Петербург)
Михайлова О. Н. (Санкт-Петербург)
Сидоренко А. В. (Вена, Австрия)

Клиническая геронтология

Арьев А. Л. (Санкт-Петербург) —
ответственный редактор
Баллюзек М. Ф. (Санкт-Петербург)
Барбагалло М. (Италия, Палермо)
Бенберин В. В. (Астана, Казахстан)
Воробьёв П. А. (Москва)
Горшунова Н. К. (Курск)
Захарова Н. О. (Самара)
Ильницкий А. Н. (Полоцк, Белоруссия)
Козлов К. Л. (Санкт-Петербург)
Коркушко О. В. (Киев, Украина)
Кучинотта Д. (Болонья, Италия)
Мякотных В. С. (Екатеринбург)
Никитин Ю. П. (Новосибирск)
Процаев К. И. (Москва)
Соловьёв А. Г. (Архангельск)
Татаринова О. В. (Якутск)
Трофимова С. В. (Санкт-Петербург)

Выходит с 1997 г.

Индексируется Российским индексом научного цитирования (РИНЦ),
Index Medicus/ MEDLINE, PubMed, Russian Science Citation Index (RSCI)
на базе Web of Science, SCOPUS, включён в Academic Journal Catalogue (AJC)

Издатель: Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 2021. Т. 34. № 1. 170 с., ил.

Издается при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава РФ и ООО «Самсон Мед»

С 2011 г. издательство PLEIADES PUBLISHING (МАИК «НАУКА/INTERPERIODICA») публикует журнал «ADVANCES IN GERONTOLOGY» (English Translations of «Uspekhi Gerontologii»), ISSN 2079-0570. Издание распространяет издательство SPRINGER

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук

Журнал зарегистрирован Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. ПИ № 77-12995 от 19 июня 2002 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР В.Н. АНИСИМОВ

Заведующая редакцией О.В. Комарова

Корректор Н.Ю. Крамер

Адрес редакции: 197758, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, 68,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, чл.-кор. РАН проф. В.Н. Анисимову.
Тел. (812) 439 9534;
e-mail: aging@mail.ru, mmv_ag@mail.ru

197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

Подписано в печать 20.04.2021 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Печ. л. 21,25.

Отпечатано с готовых диапозитивов в типографии издательства «Левша. Санкт-Петербург».
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., 6.

<p>Рубинский А. В., Линькова Н. С., Чалисова Н. И., Носкин Л. А., Марченко В. Н., Хавинсон В. Х. Эпигенетическая регуляция адаптогенеза при патологии и старении</p>	10	<p>Rubinskii A. V., Linkova N. S., Chalisova N. I., Noskin L. A., Marchenko V. N., Khavinson V. Kh. Epigenetic regulation of adaptogenesis by pathology and aging</p>
<p>Дробинцева А. О., Медведев Д. С., Макаренко С. В., Полякова В. О. Роль сиртуинов и кисспептина в старении яичников</p>	18	<p>Drobintseva A. O., Medvedev D. S., Makarenko S. V., Polyakova V. O. Implication of sirtuins and kisspeptin in ovarian aging</p>
<p>Лаптева Е. С., Арьев А. Л., Цуцунава М. Р., Арьева Г. Т. Комплексная гериатрическая оценка — решенные и нерешенные проблемы (обзор)</p>	24	<p>Lapteva E. S., Ariev A. L., Tsutsunava M. R., Arieva G. T. Integrated geriatric assessment — resolved and unresolved issues (review)</p>
<p>Сигуа Б. В., Земляной В. П., Петров С. В., Каландарова Д. Х., Ефимов А. Л. Особенности диагностики и лечения пациентов пожилого и старческого возраста со спаечной тонкокишечной непроходимостью</p>	33	<p>Sigua B. V., Zemlyanoy V. P., Petrov S. V., Qalandarova D. H., Efimov A. L. Features of diagnosis and treatment of elderly and senile patients with adhesive small bowel obstruction</p>
<p>Ким Л. Б., Мельников В. Н., Путьатина А. Н. Взаимосвязь показателей старения, центральной гемодинамики и жесткости артерий у мужчин на Европейском Севере России</p>	39	<p>Kim L. B., Melnikov V. N., Putyatina A. N. Relationships between aging indicators, central hemodynamics and arterial stiffness in men in the European North of Russia</p>
<p>Шумков В. А., Загородникова К. А., Болдуева С. А., Мурзина А. А., Петрова В. Б. Влияние возраста и носительства генетических вариантов CYP2D6*4/CYP2D6*3 на максимальную частоту сердечных сокращений при применении бисопролола у пожилых пациентов с острым коронарным синдромом</p>	48	<p>Shumkov V. A., Zagorodnikova K. A., Boldueva S. A., Murzina A. A., Petrova V. B. Patient age and CYP2D6*4/CYP2D6*3 genotype on maximal heart rate in patients after acute coronary syndrome treated with bisoprolol</p>
<p>Диреев А. О., Мунц И. В., Маздорова Е. В., Рябиков А. Н., Малютина С. К. Возрастзависимые характеристики сосудов сетчатки при старении (обзор литературы)</p>	54	<p>Direev A. O., Munz I. V., Mazdorova E. V., Ryabikov A. N., Maluyutina S. K. Age-related characteristics of retinal vessels in aging (literature review)</p>
<p>Тополянская С. В., Елисеева Т. А., Вакулenco О. Н., Дворецкий Л. И. Фактор некроза опухоли-альфа у больных ишемической болезнью сердца в старческом возрасте</p>	64	<p>Topolyanskaya S. V., Eliseeva T. A., Vakulenco O. N., Dvoretzki L. I. Tumor necrosis factor alfa in very elderly patients with coronary artery disease</p>
<p>Бахолдина В. Ю., Кошачка С. В. Антропометрические индексы как показатели риска артериальной гипертензии в группе женщин зрелого и пожилого возраста города Белгорода</p>	71	<p>Bakholdina V. Yu., Koshchavka S. V. Anthropometric indices as the indicators of arterial hypertension risk in a group of elderly women of the city of Belgorod</p>
<p>Осадчук А. М., Давыдкин И. Л., Золотовская И. А. Значимость тромбоцитов в воспалительных и тромботических реакциях у лиц пожилого возраста</p>	76	<p>Osadchuk A. M., Davydkin I. L., Zolotovskaia I. A. Significance of platelets in inflammatory and thrombotic reactions in the elderly</p>
<p>Таятина Т. В., Багмет А. Д., Лысенко А. В., Казарян М. С., Недоруба Е. А. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких у больных пожилого возраста в Ростовской области</p>	84	<p>Tayutina T. V., Bagmet A. D., Lysenko A. V., Kazaryan M. S., Nedoruba E. A. Clinical and functional features of chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients in the Rostov region</p>
<p>Курмаев Д. П., Булгакова С. В., Захарова Н. О. Факторы риска старческой астении у женщин пожилого возраста с наличием хронических неинфекционных заболеваний</p>	90	<p>Kurmaev D. P., Bulgakova S. V., Zakharova N. O. Risk factors of frailty in elderly women with the chronic non-infectious diseases</p>
<p>Доценко А. А., Серебрякова М. К., Кудрявцев И. В., Полевщиков А. В. Возрастные изменения спермограммы и оплодотворяющей способности сперматозоидов у лиц 26–47 лет</p>	96	<p>Dotsenko A. A., Serebriakova M. K., Kudryavtsev I. V., Polevshchikov A. V. Age changes in spermogram and fertilizing capacity of spermatozoides in persons 26–47 years old</p>

<p><i>Рукавишникова С. А., Ахмедов Т. А., Пушкин А. С., Сагинбаев У. Р., Пискунов Д. П., Волчкова Е. В.</i></p>	102	<p><i>Rukavishnikova S. A., Akhmedov T. A., Pushkin A. S., Saginbaev U. R., Piskunov D. P., Volchkova E. V.</i></p>
<p>Особенности коэффициента вариации гематологических показателей у лиц среднего, пожилого и старческого возраста с пневмонией</p>		<p>Features of the coefficient of variation of hematological indicators in persons of middle, elderly and senile age with pneumonia</p>
<p><i>Борисова Л. В., Пушкин А. С., Ким С. В., Аничков Н. М., Рукавишникова С. А.</i></p>	107	<p><i>Borisova L. V., Pushkin A. S., Kim S. V., Anichkov N. M., Rukavishnikova S. A.</i></p>
<p>Возрастные изменения гематологических показателей у пациентов с острым коронарным синдромом</p>		<p>Age-related changes in hematological parameters in patients with acute coronary syndrome</p>
<p><i>Турушева А. В., Фролова Е. В., Петросян Ю. М., Думбадзе Р. Д.</i></p>	117	<p><i>Turusheva A. V., Frolova E. V., Petrosyan Yu. M., Dumbadze R. D.</i></p>
<p>«Скрытая» фибрилляция предсердий как фактор риска падений в пожилом и старческом возрасте</p>		<p>Silent atrial fibrillation as a risk factor for falls in the elderly</p>
<p><i>Гусева О. В., Жукова Н. Г.</i> Оценка физического состояния, функционального статуса и социальных характеристик пожилого человека, решившего начать заниматься физическими упражнениями</p>	122	<p><i>Guseva O. V., Zhukova N. G.</i> The assessment of physical fitness level, the functional status and the social features of the elderly that decided to engage in physical exercises</p>
<p><i>Владимирова Т. Ю., Айзенштадт Л. В., Давыдкин-Гогель М. М.</i></p>	128	<p><i>Vladimirova T. Y., Aizenshtadt L. V., Davydkin-Gogel M. M.</i></p>
<p>Результаты слуховых тренировок в условиях виртуальной реальности у пациентов старших возрастных групп</p>		<p>The results of auditory training in virtual reality in patients of older age groups</p>
<p><i>Музыкин М. И., Коковихина Е. В., Герасимова Е. А., Мищук В. Ф., Иорданишвили А. К., Слесарев О. В.</i></p>	134	<p><i>Muzikin M. I., Kokovihina E. V., Gerasimova E. A., Mishchuk V. F., Iordanishvili A. K., Slesarev O. V.</i></p>
<p>Возрастная и постэкстракционная атрофия челюстей и современные возможности восстановления жевательного аппарата у пожилых и старых людей</p>		<p>Age-related and post-extraction atrophy of the jaws and modern possibilities for restoring the masticatory apparatus in the elderly people</p>
<p><i>Попов В. В., Новикова И. А., Соловьев А. Г., Трохова М. В.</i></p>	144	<p><i>Popov V. V., Novikova I. A., Soloviev A. G., Trokhova M. V.</i></p>
<p>Взаимосвязь психических и физических нарушений в пожилом и старческом возрасте</p>		<p>Relationship between mental and physical disorders in old age and senility</p>
<p><i>Петрова Н. Н., Хвостикова Д. А.</i></p>	152	<p><i>Petrova N. N., Khvostikova D. A.</i></p>
<p>Распространенность, структура и факторы риска психических расстройств у лиц старшего возраста</p>		<p>Prevalence, structure, and risk factors for mental disorders in older adults</p>
<p><i>Абдилова Т. М., Ешманова А. К., Искакова С. А., Чайковская В. В.</i></p>	160	<p><i>Abdirova T. M., Yeshmanova A. K., Iskakova S. A., Tchaikovskaya V. V.</i></p>
<p>Актуальные проблемы паллиативной помощи в гериатрической практике в г. Алматы</p>		<p>Actual problems of palliative care in geriatric practice in Almaty</p>
<p><i>Бобунов Д. Н., Карелин Н. А., Абрамова О. В., Иорданишвили А. К.</i></p>	166	<p><i>Bobunov D. N., Karelin N. A., Abramova O. V., Iordanishvili A. K.</i></p>
<p>Эффективность реабилитации лиц среднего и пожилого возраста при травмах коленного сустава</p>		<p>Efficiency of rehabilitation in persons of middle and elderly age with knee joint injuries</p>

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Невыполнение данных требований удлинит допечатную подготовку текста и ухудшает качество издания.

В журнале публикуются обзоры и оригинальные статьи по основным разделам современной геронтологии: биологии старения, клинической геронтологии, социальным и психологическим аспектам, а также истории геронтологии. Рассматриваются только оригинальные материалы, ранее не публиковавшиеся и не нарушающие авторские права других лиц. При выявлении идентичных текстов одного и того же автора в других печатных и электронных изданиях статья снимается с публикации.

За редакционно-издательскую подготовку статей, принятых в печать, взимается оплата в размере 15 000 рублей. В стоимость публикации входит редакторская обработка и предпечатная подготовка статей и рисунков. Аспиранты и студенты (в случае, если они единственные авторы статьи) освобождаются от оплаты за публикацию. Все статьи, опубликованные в журнале «Успехи геронтологии», имеют свободный доступ на сайте <http://www.gersociety.ru/information/uspexi/>. Доступ к статьям, опубликованным в журнале «Advances in Gerontology», см. на сайте <https://www.pleiades.online/ru/journal/advger/>.

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

1. Статья направляется в редакцию в электронном виде по e-mail на адреса: mmv_ag@mail.ru; aging@mail.ru
2. Статья может быть подана на русском или английском языке.
3. Размер статьи не должен превышать 12 стр., включая список литературы и резюме, обзора — 20 стр. Объем обзорных и общетеоретических статей согласовывается с редакцией журнала. Формат текста: шрифт Times New Roman, кегль 12, интервал 1,5, поля обычные (верхнее и нижнее 2 см, правое 3, левое 1,5 см). Список литературы к статье не должен превышать $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{8}$ объема статьи. В передовых статьях и обзорах цитируется не более 70 источников.
4. В статье и списке литературы не должны упоминаться неопубликованные работы, учебники, авторефераты диссертаций и тезисы конференций местного значения. Библиография, как правило, должна содержать литературу преимущественно за последние 5–7 лет.
5. На первой странице должны быть: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи; 3) название учреждения, которое представляет автор(ы); 4) почтовый адрес учреждения. В конце статьи — обязательно собственноручная подпись каждого автора и полностью фамилия, имя, отчество, точный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты.
6. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных исторических введений и повторений. При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны, руководствуясь «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», указывать вид, число использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления. Работы, в которых вышеупомянутые данные не приводятся, а также работы, при выполнении которых болезненные процедуры проводились без анестезии, к публикации не принимаются.
7. Статья должна быть тщательным образом проверена автором: химические формулы, таблицы, дозировки, цитаты. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректур авторам не высылаются, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
8. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным (до 7 рисунков). Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими. Файлы рисунков, фотографий, диаграмм и схем предоставляются вместе со статьей отдельными файлами в формате исходной программы. В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски (или импрегнации) препарата. Если рисунок дан в виде монтажа, фрагменты которого обозначены буквами, обязательно должна быть общая подпись к нему и пояснения к отдельным фрагментам. Рисунки должны быть также внедрены в текст статьи (в самый конец текста, один за другим, каждый со своей подписью).
9. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.
10. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.
11. Фамилии отечественных авторов в тексте пишут обязательно с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, в квадратных скобках должны стоять не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.
12. В соответствии с ГОСТ 7.0.5–2008, список литературы должен быть оформлен следующим образом:
 - а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (на первом месте фамилия, затем инициалы); сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных; работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов;
 - б) если цитируется несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке;
 - в) в статьях, написанных более чем четырьмя авторами, указывают фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.»; при четырех авторах указывают всех;
 - г) для периодических и продолжающихся изданий необходимо указать: автора(-ов), полное название статьи, две косые линейки (//), источник в стандартном сокращении, место издания, год, том (при необходимости), номер (выпуск), страницы (обозначаются буквой С.) от и до; все элементы выходных данных отделяют друг от друга точкой;
 - д) при ссылке на монографию или сборники необходимо указать название публикации, номер издания (если он есть), место и год издания;
 - е) в монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после названия книги через двоеточие указывают, с какого языка сделан перевод;
 - ж) если заглавие источника состоит из нескольких предложений, все они разделяются двоеточием;
 - з) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют друг от друга точкой с запятой (М.; Л.);
 - и) общее число страниц не указывают;
 - к) если ресурс электронный, необходимо указать его и дату обращения либо индикатор цифрового объекта (doi); автор несет ответственность за правильность библиографических данных.
13. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее основное содержание работы, размером не более половины страницы на русском и английском языках. Фамилии авторов, название статьи и учреждений с адресами даются также на двух языках. Резюме статьи на русском языке с выносом ключевых слов должно быть помещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы; соответствующий текст на английском языке — после списка литературы.

14. В статье необходимо отразить следующую информацию в виде отдельных разделов: а) благодарности (общая информация о любой помощи в проведении работы и подготовки статьи); б) источники финансирования работы (информация о грантах и любой другой финансовой поддержке исследований); в) соблюдение этических стандартов (информация о соблюдении стандартов работы с животными; об исследованиях, где в качестве объектов выступали люди); г) ссылка на регистрацию клинических исследований; д) конфликт интересов.
15. В сопроводительном письме авторами должны быть предложены два возможных рецензента с указанием ФИО, должности, научного звания, места работы и адреса электронной почты рецензента. Кроме того, рекомендуется указать 1–2 фамилии рецензентов, кому нежелательно посылать статью.
16. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования присланных статей, а также, с согласия автора, помещения статей в виде рефератов или аннотаций; для связи с авторами редакция использует электронную почту.
17. Публикация статьи в журнале не влечет никаких финансовых отчислений автору.
18. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются; оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.
19. Примеры оформления статей — на сайте Геронтологического общества при РАН (www.gersociety.ru), где размещены полные электронные версии журнала в свободном доступе.

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

АД	—	артериальное давление	ИФА	—	иммуноферментный анализ
АДФ	—	аденозиндифосфорная кислота (аденозиндифосфат)	КТ	—	компьютерная томография
АКТГ	—	адренокортикотропный гормон	ЛЖ	—	левый желудочек
АЛТ	—	аланинаминотрансфераза	ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа
АМФ	—	аденозинмонофосфорная кислота (аденозинмонофосфат)	ЛПВП	—	липопротеиды высокой плотности
АПФ	—	ангиотензинпревращающий фермент	ЛПНП	—	липопротеиды низкой плотности
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза	ЛПОНП	—	липопротеиды очень низкой плотности
АТФ	—	аденозинтрифосфорная кислота (аденозинтрифосфат)	МДА	—	малоновый диальдегид
АФК	—	активные формы кислорода	МЕ	—	международная единица (вакцины, сыворотки)
ГАМК	—	гамма-аминомасляная кислота	МНО	—	международное нормализованное отношение
ГТФ	—	гуанозинтрифосфорная кислота	МРТ	—	магнитно-резонансная томография
ДАД	—	диастолическое артериальное давление	ОНМК	—	острое нарушение мозгового кровообращения
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота	ОРВИ	—	острая респираторно-вирусная инфекция
ЕД	—	единица действия антибиотиков, гормонов, ферментов, витаминов	ПОЛ	—	перекисное окисление липидов
ЖЁЛ	—	жизненная ёмкость лёгких	ПТГ	—	паратиреоидный гормон (паратгормон)
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт	ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца	РНК	—	рибонуклеиновая кислота
ИВЛ	—	искусственная вентиляция лёгких			
ИМТ	—	индекс массы тела			

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

САД	—	систолическое артериальное давление	уд/мин	—	ударов в минуту
СКФ	—	скорость клубочковой фильтрации	ч	—	час
СОД	—	супероксиддисмутаза	<i>Ig</i>	—	иммуноглобулины [5 классов: <i>IgA, IgD, IgE, IgG, IgM</i>]
СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов	<i>IL</i>	—	интерлейкин
С-РБ	—	С-реактивный белок	<i>M±m</i>	—	доверительный интервал
ТТГ	—	тиреотропный гормон	<i>NYHA</i>	—	Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
УЗДГ	—	ультразвуковое доплеро-сонографическое исследование сосудов головного мозга	<i>pH</i>	—	водородный показатель
УЗИ	—	ультразвуковое исследование	<i>PCNA</i>	—	ядерный антиген пролиферирующих клеток
ФВ	—	фракция выброса	<i>TNF-α</i>	—	фактор некроза опухоли α
ФК	—	функциональный класс (по классификации <i>NYHA</i>)	<i>TNM</i>	—	Международная онкологическая классификация (при обозначении стадий цифры пишутся на уровне строки: <i>T3N1M0</i>)
ХОБЛ	—	хроническая обструктивная болезнь лёгких	Обычные аминокислоты, входящие в состав белков:		
ХБП	—	хроническая болезнь почек	аланин	—	<i>Ala</i>
ХСН	—	хроническая сердечная недостаточность	аргинин	—	<i>Arg</i>
ЦИК	—	циркулирующие иммунные комплексы	аспарагин	—	<i>Asn</i>
ЦНС	—	центральная нервная система	аспарагиновая кислота	—	<i>Asp</i>
ЧСС	—	частота сердечных сокращений	валин	—	<i>Val</i>
ЭКГ	—	электрокардиограмма	гистидин	—	<i>His</i>
эхо-КГ	—	эхокардиографическое исследование	глицин	—	<i>Gly</i>
ЭЭГ	—	электроэнцефалография	глутамин	—	<i>Gln</i>
мес	—	месяц	глутаминовая кислота	—	<i>Glu</i>
мин	—	минута	изолейцин	—	<i>Ile</i>
млн	—	миллион	лейцин	—	<i>Leu</i>
млрд	—	миллиард	лизин	—	<i>Lys</i>
мм рт. ст.	—	миллиметр ртутного столба	метионин	—	<i>Met</i>
нед	—	неделя	пролин	—	<i>Pro</i>
с	—	секунда	серин	—	<i>Ser</i>
с.	—	страница	тирозин	—	<i>Tyr</i>
сут	—	сутки	треонин	—	<i>Thr</i>
тыс.	—	тысяча	триптофан	—	<i>Trp</i>
			фенилаланин	—	<i>Phe</i>
			цистеин	—	<i>Cys</i>

*А.В. Рубинский*¹, *Н.С. Линькова*^{2,3,4}, *Н.И. Чалисова*^{2,5}, *Л.А. Носкин*⁶,
*В.Н. Марченко*¹, *В.Х. Хавинсон*^{2,5}

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ АДАПТОГЕНЕЗА ПРИ ПАТОЛОГИИ И СТАРЕНИИ*

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, e-mail: rubinskiyav@1spbgtmu.ru; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: ibg@gerontology.ru;

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85;

⁴ Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства, 125371, Москва, Волоколамское ш., 91; ⁵ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; ⁶ Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», 188300, Ленинградская обл., Гатчина, мкр. Орлова роща, 1

В обзоре с точки зрения эпигенетики рассмотрены адаптационные возможности организма при патологии и старении. Адаптация организма к внутренним и внешним факторам осуществляется единой гуморальной защитной системой организма, включающей гипоталамо-гипофизарно-эпифизарную и гипоталамо-гипофизарно-тимусную оси. Короткие пептиды *AEDG*, *AEDP*, *EDR*, *KED*, *EW*, *KE* являются эпигенетическими регуляторами экспрессии генов и синтеза белков, которые могут быть вовлечены в адаптацию при стрессе и активацию гипоталамо-гипофизарно-эпифизарной и гипоталамо-гипофизарно-тимусной осей. Указанные короткие пептиды регулируют синтез белков теплового шока, стресс-протекторных белков, цитокинов, факторов фибринолиза и гемостаза. Эти пептиды могут участвовать в первичной и отсроченной эпигенетической регуляции адаптивного ответа при стрессе, патологии и старении. Ранняя функциональная диагностика нарушения сопряжения звеньев единой гуморальной защитной системы организма при возраст-ассоциированных заболеваниях позволит выявить недостаточную синхронность эпигенетических механизмов, при которой наступает истощение и снижение резервных возможностей организма. Применение пептидов может нивелировать проявления адаптационного синдрома при стрессе и возрастной патологии.

Ключевые слова: адаптация, эпигенетика, короткие пептиды, старение

Адаптогенез обеспечивает приспособление организмов к меняющимся условиям внутренней и внешней среды на всех уровнях их организации. Существует две концепции адаптогенеза: первая рассматривает адаптацию как способ эволюции ор-

ганизма и приобретение им новых свойств; вторая гипотеза предполагает, что адаптогенез является частью приспособительной реакции организма для поддержания его жизнеспособности [6]. Развитие генетики в XX в. привело к возникновению концепции о том, что в структуре ДНК находится информация, определяющая адаптационные реакции. Появление новых адаптивных реакций объясняется мутациями генома, которые носят случайный характер и закрепляются в генотипе вследствие естественного отбора. В 1942 г. С. Н. Waddington вводит термин «эпигенетический» для объяснения взаимодействий между факторами внешней среды и геномом, приводящих к образованию нового фенотипа [79]. Эпигенетика изучает закономерности изменения экспрессии генов и фенотипа клеток, не затрагивающие структуру азотистых оснований ДНК [44].

Основными эпигенетическими модификациями генома являются метилирование ДНК и деацетилирование гистоновых белков. На указанные факторы могут влиять свободные радикалы, образующиеся в клетке при стрессорном воздействии, вызванном влияниями внешней или внутренней среды. Теория общего адаптационного синдрома Г. Селье описывает основные генетически запрограммированные реакции на стрессорные стимулы. Стресс сопровождается гиперактивацией гипоталамо-гипофизарно-симпато-адреналовой оси, миндалин головного мозга и гипоталамуса, секретирующего рилизинг-факторы, которые регу-

* Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках проекта № 19-29-14104 мк «Инструментальная оценка влияния цифровизации образования на физиологический баланс организма».

лируют функции передней доли гипофиза. Гипофиз секретирует АКТГ, стимулирующий секрецию гормонов стресса и глюкокортикоидов в коре надпочечников [43]. Одновременно в мозговом слое надпочечников АКТГ повышает синтез адреналина и норадреналина, поступающих в кровоток. Это сопровождается усилением активности префронтальной коры и гиппокампа, ответственных за стрессовую реакцию [65]. Выброс в кровь адреналина и норадреналина приводит к учащению сердечного ритма и повышению кровяного давления. Норадреналин, связываясь с рецепторами иммунных клеток, стимулирует синтез провоспалительных цитокинов [8]. В свою очередь, воспаление связано с возрастзависимыми патологиями: атеросклерозом, сахарным диабетом, нейродегенеративными, онкологическими и аутоиммунными заболеваниями [53, 56].

В ряде работ по адаптационному синдрому авторы указывают на однонаправленность адаптации, зависимой от универсальной неспецифической реакции и вызывающей образование функциональных систем, которые повышают функциональные возможности организма [5]. Другие исследователи полагают, что направленность адаптации определяют индивидуальные модуляторные системы, предупреждающие стрессорные повреждения и неинфекционные заболевания, в патогенезе которых стресс играет определяющую роль [3, 15]. В этом случае достигается высокая эффективность стресс-лимитирующих систем и поведенческих реакций. Например, индуцированная стрессом активация симпатико-адреналовой медуллярной системы стимулирует коагуляцию или фибринолиз. Острый психический стресс, негативные эмоции и психическая травма также являются пусковыми факторами атеротромботических явлений и, возможно, венозной тромбоземболии [59].

Теория нейровегетативной регуляции показывает, что результатом адаптации не обязательно является повышение функции. Это зависит от условий формирования функциональной системы с запрограммированными взаимодействующими компонентами [26, 51]. Таким образом, в основе современного подхода к исследованию адаптации лежит изучение организма во всех проявлениях его жизнедеятельности.

В связи с этим предложено понятие индивидуальной стратегии адаптивного поведения. Организм вступает во взаимодействие с окружающей средой, используя генетически закрепленные и приобретенные механизмы адаптивного поведе-

ния, определяющие физиологические и патофизиологические реакции [27]. Как упоминалось выше, в ответ на стрессорные внешние стимулы «генетически закреплена» гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-симпатоадреналовой и гипоталамо-гипофизарной-надпочечниковой осей.

Цель обзора — анализ адаптационных механизмов на молекулярно-генетическом, клеточном и тканевом уровнях при ассоциированной с возрастом патологии и старении организма.

Эпигенетический статус организма в норме, при патологии и старении. Возможные пути регуляции

Экспрессия генов изменяется в зависимости от стимулов из внешней среды и реализует адаптивные изменения (морфологические, функциональные, поведенческие). Изменение активности генов может быть долговременным или кратковременным. Способность к изменению экспрессии генов, сформировавшаяся в онтогенезе как адаптивное свойство, может наследоваться в двух—трех поколениях [66]. Таким образом, вопрос эпигенетической регуляции адаптации в норме, при патологии и старении, включающий эпигенетические механизмы, остается недостаточно изученным при оценке процесса адаптации. Хронический стресс может изменять физиологическую перекрестную связь между головным мозгом, эндокринной и иммунной системами, что приводит к длительным дезадаптивным эффектам (аллостатическая перегрузка). Это часто является причиной возникновения патологических состояний [47]. Описаны многочисленные данные о роли эпигенетических процессов в реализации и нарушении функций организма: развития, старения, метаболизма, соматической патологии (ожирение, сахарный диабет, нейродегенеративные, онкологические заболевания и другие), эффектов от экологических загрязнителей и малых доз радиации, психических и поведенческих расстройств [4, 78].

В конце XX в. установлено, что способность генетического анализа предсказывать многофакторные (полигенные) заболевания и другие сложные фенотипы ограничена. В связи с этим для исследования влияния окружающей среды на адаптивные изменения мозга и поведения принята эпигенетическая концепция С. Н. Waddington [14, 21, 23]. В противоположность нейровегетативным механизмам, где имеет место иерархическая упорядоченность регуляторных цепей, эпигенетические сети базируются на нелинейных

представлениях о функционировании на клеточном и тканевом уровнях организации живой материи. Это определяет применение теории динамических систем к разнонаправленному обмену информацией между организмом и геномом для достижения оптимального приспособительного фенотипа [75]. Эпигенетическая регуляция определяет адаптивные изменения в головном мозге при длительном воздействии стресса, что выражается в изменении реактивности и пластичности на всех этапах жизни с последующей передачей их потомству [57].

Взаимодействие внешних факторов и воспитания (загрязнение окружающей среды, питание, стресс, циркадный ритм, вредные привычки) отображается в виде эпигенетических модификаций, определяющих развитие патологических процессов и ускоренного старения организма [68]. Выявлены эпигенетические изменения при нарушении циркадных ритмов, лежащие в основе появления тревожных состояний [48]. Это проявляется в устойчивости к повседневным стрессам, приобретаемой в онтогенезе [52]. Эпигенетические изменения, приобретенные в течение жизни, могут изменяться при развитии патологии и старении организма. Эпигенетические аспекты возраст-ассоциированных заболеваний выражаются в нарушении фенотипической пластичности, то есть способности клеток изменять функции в ответ на сигналы внутренней или внешней среды [54]. Более глубокое понимание влияния заболеваний на эпигенетические механизмы регуляции гомеостаза может привести к стратификации риска патологии для целенаправленного коррекционно-реабилитационного вмешательства [11–13, 37]. В связи с этим еще одной важной областью исследований является более глубокое изучение того, как происходит острое или хроническое воздействие окружающей среды (психический стресс, вредные привычки, токсины, питание и другое) на эпигеном мозга у индивидуума и в последующих поколениях [72].

Стрессовые состояния, которые являются предикторами многих психических заболеваний (депрессивных, посттравматических, стрессовых, панических расстройств, хронической тревоги), могут оказывать влияние на здоровье вследствие эпигенетических изменений в организме [41, 46, 74, 76]. Эпигенетическая пластичность может регулировать функционирование физиологических и поведенческих механизмов адаптации [77]. Эпигенетические модификации генома при адаптации к изменениям внутренней или внешней среды коррелируют с фенотипом старения или разви-

тия ассоциированного с возрастом заболевания. Изменения транскрипционного и трансляционного потенциала генов, участвующих в адаптации, следует учитывать в коррекционно-реабилитационных мероприятиях [67]. Например, при многих ассоциированных с возрастом заболеваниях изменяется экспрессия генов белков теплового шока, некоторых геронтогенов. Исследование экспрессии этих генов до и после терапии позволит оценить ее эффективность. Эпигенетическая регуляция на уровне медиаторов адаптивной реакции формирует связь между воздействием стрессогенов и возникающими в результате этого длительными изменениями в экспрессии генов и поведении.

Исследования, направленные на изучение эпигенетических меток краткосрочной эпигенетической реакции (1–28 дней) [40] и долговременных поведенческих эффектов от стрессорного воздействия, определяют период времени специфического стресс-индуцированного эпигенетического программирования. Для этого проводят лонгитудинальные исследования эпигенетических последствий от стресса в молодом и зрелом возрасте у животных [32, 45, 69, 70, 71]. В ряде работ обосновывают связь между выявленными в анализах крови или слюны маркерами и эпигенетическими модификациями в гиппокампе и коре головного мозга крыс [39, 50]. Появление публикаций о роли эпигенетических модификаций при патологиях, связанных с нарушением стресс-индуцирующих механизмов, дает основание для применения индивидуального эпигенетического картирования в диагностике, профилактике, лечении и реабилитации посредством изменения чувствительности к стрессу.

Наиболее чувствительной и подходящей для индивидуализации адаптогенеза является нейровегетативная регуляторная система [55, 58]. Состояние этой системы оценивают по показателям сердечного ритма [2]. Однако в настоящее время в большинстве исследований для определения уровня адаптивности используют комплексы показателей с учетом физического статуса, гормональных реакций, внешнего дыхания [18], характеризующих деятельность различных систем организма. При этом сердечный ритм является хотя и важным, но не единственным показателем, по которому оценивают адаптационный статус. Согласно данному подходу, «... не может быть какой-либо одной константы, отражающей адаптивные изменения в организме» [25]. Описаны возможности определения адаптационного статуса

по комплексным показателям, например, с использованием функциональных проб по регуляторно-адаптационному статусу [20] или пороговому меж-импульсному интервалу [19].

Таким образом, традиционный подход оправдывает себя для одномоментного определения адаптированности организма, однако не объясняет вариабельность при мониторинговых наблюдениях. С позиции описанных выше эпигенетических закономерностей, проявление адаптогенеза на уровне целого организма становится принципиально новым. Поэтому на первое место выходит наблюдение и определение показателей вариабельности для различных временных периодов (ультракоротких, коротких, средних, длинных). На современном этапе использование мониторинговых систем, позволяющих одновременно регистрировать показатели основных адаптивных систем организма (кровообращение, вентиляция, оксигенация и другие), позволит получить данные о вариабельности индивидуальных регуляторных механизмов и их связи с течением патологии или старением организма [9, 16, 17, 22].

В раннем периоде развития организма пластичность для эпигенетического программирования выше, хотя механизмы, вероятно, схожи с такими в пожилом возрасте. Физическая нагрузка может быть эффективной для перепрограммирования эпигенетического статуса организма [49]. Метаболические изменения при дозированной физической нагрузке противостоят стрессу, так как они предсказуемы и произвольны, в отличие от психического и физиологического стресса, которые вызывают значительные изменения в поведении и синаптической пластичности. В литературе описаны сходные эпигенетические механизмы после воздействия стрессорных факторов и дозированной физической нагрузки, причем нейропротекция может быть индивидуальной или наследуемой [80]. В обоих случаях наблюдается повышение активности ферментов антиоксидантной системы и синтеза белков теплового шока. При этом дозированная физическая нагрузка приводит к умеренному увеличению указанных величин, позволяющих активировать метаболизм. В случае воздействия стресса возможна гиперактивация и последующее истощение антиоксидантной системы, что может привести к повреждению клеток (в особенности нейронов) свободными радикалами и развитию патологии.

Эпигенетические механизмы адаптации и пептидная регуляция

Эпигенетические механизмы включают метилирование ДНК, модификации гистонов и сайленсинг экспрессии генов с помощью некодирующих РНК. К защитным системам организма относят белки теплового шока (heat shock proteins, *HSP*), врожденный и приобретенный (адаптивный) иммунитет, системы гемостаза и антиоксидантной защиты, белки геронтогенов. Активация этих механизмов, относящихся к единой гуморальной защитной системе организма (ЕГЗСО) при действии стрессорных факторов, опосредована цитогенами. Цитогены представляют собой короткие пептиды, эпигенетически регулирующие экспрессию генов и синтез белков при различных патологических процессах и старении [1, 42, 60, 64].

Можно предположить, что в реализации регуляторной функции гипоталамо-гипофизарно-эпифизарной оси (ГГЭО) участвуют пептиды *AEDG* (*Ala-Glu-Asp-Gly*), *AEDP* (*Ala-Glu-Asp-Pro*), *EDR* (*Glu-Asp-Arg*), *KED* (*Lys-Glu-Asp*), а функции гипоталамо-гипофизарно-тимусной оси (ГГТО) опосредованы пептидами *EW* (*Glu-Trp*), *KE* (*Lys-Glu*), *EDP* (*Glu-Asp-Pro*). Все указанные короткие пептиды обладают стресс-протекторными и антиоксидантными свойствами и могут участвовать в ответе на стресс ЕГЗС [29, 31, 33, 35, 41, 63].

Пептид *AEDG* выявлен в составе полипептидного комплекса эпифиза и обладает сходными с ним функциями: нормализует синтез эпифизарного мелатонина при старении, увеличивает продолжительность жизни, снижает риск развития новообразований, способствует преодолению лимита Хейфлика и увеличению длины теломер в фибробластах легкого и лимфоцитах крови человека. Пептиды *AEDG*, *AEDP*, *EDR*, *KED* обладают нейро- и геропротекторными свойствами — активируют нейрональную дифференцировку стволовых клеток человека, замедляют их репликативное старение, восстанавливают морфологию нейронов в моделях болезней Альцгеймера и Хантингтона *in vitro*, нормализуют память у людей старших возрастных групп [7, 10, 35, 61, 73]. Пептиды *EW* (лекарственный препарат «Тимоген»), *KE*, *EDP* идентифицированы в составе полипептидного комплекса тимуса (лекарственный препарат «Тималин») и обладают иммунопротекторными свойствами [24, 30, 34]. Пептид *KE* присутствует в составе некоторых цитокинов и пептидных гормонов, по своим функциям сходных с пептидом

KE. При анализе протеома человека установлено, что последовательность *KE* встречается преимущественно в ядерных белках. В ходе ограниченного протеолиза молекулы пептида *KE*, высвобождаемые из ядерных белков [28], могут связываться с ДНК и эпигенетически регулировать экспрессию генов [62]. Тималин и Тимоген эффективно применяют при вирусных, бактериальных инфекциях различного генеза, в комплексной терапии онкологических заболеваний для восстановления иммунитета, при других дисфункциях иммунной системы [24, 31]. Полипептидные комплексы эпифиза и тимуса представляют собой экстракты из этих органов, то есть содержат большое количество пептидов и других биологически активных веществ, вовлеченных в реализацию функций ГГЭО и ГГТО. Так как перечисленные выше короткие пептиды обладают широким спектром биологической активности, сходной с полипептидными комплексами, можно предположить, что именно эти ди-, три- и тетрапептиды являются ключевыми сигнальными молекулами, реализующими стресс-протекторное действие ЕГЭС.

Короткие пептиды являются генными регуляторами ЕГЭС, обеспечивающими эпигенетическую вариабельность генома. Это связано с тем, что короткие пептиды могут взаимодействовать с определенными последовательностями нуклеотидов в ДНК, модулировать действие эукариотических эндонуклеаз и статус метилирования ДНК [1]. Альтернативным механизмом пептидной регуляции экспрессии генов являются гистон-пептидные взаимодействия. Короткие пептиды связываются с FITC-мечеными гистонами пшеницы *H1*, *H2v*, *H3* и *H4*. В случае гистонов *H1* это происходит за счет взаимодействия пептидов с *N*-концевыми областями гистонов, которые содержат гомологичные пептид-связывающие мотивы. Связывание пептидов с гистонами и комплексами гистон-дезоксирiboолигонуклеотид зависит от природы гистона, первичной структуры пептида и олигонуклеотида, то есть существует сайт-специфическое взаимодействие коротких пептидов с гистонами и комплексами гистон-олигонуклеотид. Предполагается, что сайт-специфичные взаимодействия коротких биологически активных пептидов с гистонами в хроматине могут служить контрольным эпигенетическим механизмом регуляции активности генов [36].

Короткие пептиды регулируют пролиферацию, апоптоз и дифференцировку клеток при их репликативном и стационарном старении [42], что спо-

собствует сохранению популяций специализированных клеток. Эти эпигенетические регуляторы способны одновременно вовлекать в ответную реакцию большое число генов, в том числе те, от которых зависят гуморальные защитные системы организма [62].

Изучено влияние физиологически активных коротких пептидов на уровень экспрессии генов, влияющих на продолжительность жизни, вовлеченных в реакции на окислительный стресс и повреждения генома. Пептид *EDR* снижал синтез АФК в нейронах и способствовал нормализации когнитивных функций у животных в модели окислительного стресса. Предполагается, что стресс-протекторный эффект пептида *EDR* связан с регуляцией функций *MAP*-киназы, временной профиль которой определяет, какие гены будут экспрессироваться — адаптации или апоптоза [41, 63]. Пептид *KE* регулирует экспрессию геронтогенов семейства *P TEN*, что свидетельствует об оптимизации функционирования клеток при их репликативном и стационарном старении [38]. Пептид *KE* регулирует экспрессию генов *EPS15*, *MCM10 homologue*, *Culline 5*, *APG5L*, *FUSED*, *ZNF01*, *FLJ12848 fis*, *ITPK1*, *SLC7A6*, *FLJ22439 fis*, *KIAA0029*, *FLJ13697 fis*, *KIAA0699*, *FLJ10914*, *Gdap1*, *MSTP028*, *MLLT3*, *PEPP2* и синтез белков цитоскелета, пролиферации и метаболизма клетки [62]. Экспериментально выявлено селективное связывание пептида *KE* с последовательностью *TCCA* ДНК, которая входит в состав этих генов [64]. Пептиды *EDP* и *EDR* регулируют экспрессию гена *HSP1A1* у людей при стрессе, вызванном повышенными физическими нагрузками [29]. Ген *HSP1A1* кодирует белок теплового шока человека *Hsp72*. Шаперон *Hsp72* участвует в репарации ДНК, регуляции пролиферации, апоптоза, поддержании гомеостаза и дифференцировки клеток. Нарушение экспрессии гена *HSP1A1* может приводить к канцерогенезу, развитию нейродегенеративных заболеваний, метаболического синдрома, ревматоидного артрита и ускоренного старения [43].

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о вариабельности гуморальных адаптивных систем организма, развивающихся при действии внутренних и внешних факторов. При этом реакции в момент действия внешнего фактора (стадия тревоги) активируются очень быстро, хотя имеют индивидуальный период достижения пиковой активности. Короткие пептиды *AEDG*, *AEDP*, *EDR*, *KED*,

EW, *KE* являются эпигенетическими регуляторами экспрессии генов и синтеза белков, которые могут быть вовлечены в адаптацию и активацию гипоталамо-гипофизарно-тимусной и гипоталамо-гипофизарно-эпифизарной осей при стрессе.

Асинхронность гуморальных систем организма подтверждается тем, что *HSP* включаются после того, как активируются внутриклеточные сигнальные каскады в ответ на действие стрессорного фактора. Системы гемостаза и фибринолиза вовлекаются в защитную реакцию практически мгновенно (секунды). Механизмы врожденного иммунитета (фагоцитоз, система комплемента) активируются в зависимости от силы внешнего фактора в диапазоне от минут до часов. Короткие пептиды *AEDG*, *AEDP*, *EDR*, *KED*, *EW*, *KE* вовлечены в регуляцию синтеза белков теплового шока, стресс-протекторных белков, цитокинов, факторов фибринолиза и гемостаза. Таким образом, они могут участвовать в первичной и отсроченной эпигенетической регуляции адаптивного ответа.

При достижении стадии резистентности все компоненты единой гуморальной защитной системы организма находятся в состоянии пиковой активности. Если механизмы адаптации приводят организм к состоянию оптимального функционирования, то наступает стадия восстановления. Скорость этих реакций определяется не только силой и продолжительностью действия стрессорного агента, но и индивидуальной вариабельностью единой гуморальной защитной системы организма. Вариативность и скорость достижения оптимального состояния при дозированном воздействии внешних стрессорных факторов можно устанавливать по показателям, для которых разработаны мониторинговые системы — одномоментная регистрация показателей кровообращения, вентиляции, оксигенации и др.

Ранняя функциональная диагностика нарушения сопряжения всех звеньев единой гуморальной защитной системы организма при возраст-ассоциированных заболеваниях позволит выявить недостаточную синхронность эпигенетических механизмов, при которой наступает снижение резервных возможностей организма и стадия истощения. Реабилитационно-коррекционные меры с учетом представлений о пептидной регуляции экспрессии генов адаптации могут предотвратить неблагоприятные проявления общего адаптационного синдрома при возрастном снижении функций организма.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Ашапкин В.В., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х., Ванюшин Б.Ф. Эпигенетические механизмы пептидергической регуляции экспрессии генов при старении клеток человека // Биохимия. 2015. Т. 80. Вып. 3. С. 374–388.
2. Баевский Р.М., Черникова А.Г. Оценка адаптационного риска в системе индивидуального дозозологического контроля // Рос. физиол. журн. 2014. Т. 100. № 10. С. 1180–1194.
3. Бяловский Ю.Ю., Булатецкий С.В., Глушкова Е.П. Системная организация неспецифических механизмов адаптации в восстановительной медицине. Воронеж, 2017.
4. Вайсерман А.М., Войтенко В.П., Мехова Л.В. Эпигенетическая эпидемиология возраст-зависимых заболеваний // Онтогенез. 2011. Т. 42. № 1. С. 1–21.
5. Ванюшин Ю.С., Хайруллин Р.Р. Кардиореспираторная система в онтогенезе при адаптации к функциональным нагрузкам. Казань, 2016.
6. Запорожан В.Н., Носкин В.И., Кресюн Л.А. Факторы и механизмы саногенеза. Одесса: ОНМедУ, 2014.
7. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Кортексин и кортаген как корректоры функционально-метаболических нарушений головного мозга при хронической ишемии // Экспер. и клин. фармакол. 2011. Т. 74. № 2. С. 8–15.
8. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Феникс, 2008.
9. Чочетков А.И., Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Пиксина Г.Ф. Механизмы формирования вариабельности артериального давления и возможности антигипертензивных препаратов в ее коррекции // Кардиология. 2019. Т. 59. № 11. С. 56–65.
10. Красковская Н.А., Куканова Е.О., Линькова Н.С. и др. Трипептиды восстанавливают количество шипиков нейронов в модели болезни Альцгеймера *in vitro* // Клеточные технол. в биол. и мед. 2017. № 2. С. 101–104.
11. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010.
12. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Тарновская С.И. и др. Эпигенетические механизмы действия пептидов Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly на систему гемостаза, цитокиновый профиль и продолжительность жизни // Пробл. клин. мед. 2014. № 1–2. С. 29–42.
13. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С. и др. Факторы роста фибробластов FGF19, FGF21, FGF23 как эндокринные регуляторы физиологических функций и геропротекторы. Эпигенетические механизмы регуляции // Успехи соврем. биол. 2017. Т. 137. № 1. С. 84–99.
14. Мелони М., Теста Дж. Эпигенетическая революция в пристальном рассмотрении // Политическая концептол. 2016. № 1. С. 220–248.
15. Новиков В.С., Сороко С.И. Физиологические основы жизнедеятельности человека в экстремальных условиях. СПб., 2017.
16. Носкин Л.А., Рубинский А.В., Марченко В.Н. и др. Полисистемная дифференциальная диагностика сопряжения внешнего дыхания и сердечно-сосудистого синхронизма у больных с различным профилем заболеваний // Патогенез. 2019. Т. 17. № 3. С. 65–73.
17. Погодина С.В., Алексанянц Г.Д. Особенности физиологической реактивности дыхательной системы у высококвалифицированных спортсменов мужского пола в возрастном диапазоне 17–46 лет // Кубанский науч. мед. вестн. 2015. Т. 6. № 155. С. 101–107.
18. Погодина С.В., Алексанянц Г.Д. Адаптация и функциональное состояние высококвалифицированных спортсменов в возрастном и половом аспектах // Теория и практика физ. культуры. 2017. № 10. С. 72–74.
19. Полевщиков М.М., Роженцов В.В. Методика оценки времени вратывания // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 11. С. 431–434.

20. Покровский В.М., Кашина Ю.В., Абушкевич В.Г., Таценко Е.Г. Дополнительный показатель для оценки уровня адаптации // Мед. вестн. Северного Кавказа. 2019. Т. 14. № 1–1. С. 57–60.
21. Розанов В.А. Стресс-индуцированные эпигенетические феномены — ещё один вероятный биологический фактор суицида // Суицидология. 2015. Т. 6. № 3. С. 3–19.
22. Рубинский А.В., Носкин Л.А., Шандыбина Н.Д. и др. Оценка влияния статических деформаций позвоночника и постурального баланса на сердечно-сосудистый и дыхательный синхронизм // Учен. записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2019. Т. 26. № 1. С. 47–53.
23. Сидоров П.И. Нейроэпигенетика в методологии и технологической платформе ментальной медицины // Экология человека. 2018. № 5. С. 39–46.
24. Смирнов В.С., Петленко С.В., Ельцин С.С. Применение тимогена для предоперационной подготовки больных пожилого возраста с опухолевыми процессами в брюшной полости // Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 2. С. 278–284.
25. Солодков А.С. История и современное состояние проблемы адаптации в спорте // Учен. записки ун-та им. П.Ф. Лесгафта. 2013. Т. 6. № 100. С. 123–130.
26. Сороко С.И., Трубочев В.В. Нейрофизиологические и психофизиологические основы адаптивного биоуправления. СПб., 2010.
27. Сороко С.И., Алдашева А.А. Индивидуальные стратегии адаптации человека в экстремальных условиях // Физиология человека. 2012. Т. 38. № 6. С. 78–86.
28. Терехов А.Ю., Кормилец Д.Ю., Линькова Н.С. и др. Пептид КЕ в протеоме человека // Бюл. exper. биол. и мед. 2019. Т. 168. № 11. С. 569–572.
29. Хавинсон В.Х., Трофимова С.В., Трофимов А.В. и др. Методика повышения резервных возможностей организма спортсменов высокой квалификации с помощью пептидных биорегуляторов: Метод. рекомендации. СПб., 2012.
30. Хавинсон В.Х., Григорьев Е.И., Малинин В.В., Рыжак Г.А. Пептид, обладающий иммуногеропротекторным действием, фармацевтическая композиция на его основе и способ ее применения: Патент РФ 2301074. 20.06.2007.
31. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные регуляторы — новый класс геропротекторов. Результаты клинических исследований // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 1. С. 20–37.
32. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Тарновская С.И., Линькова Н.С. Геропротекторные свойства белка GDF11 // Успехи соврем. биол. 2015. Т. 135. № 4. С. 170–179.
33. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. и др. Ирисин, бетатрофин, сахарный диабет, ожирение и метаболический синдром. Эпигенетические механизмы регуляции // Успехи физиол. наук. 2018. Т. 49. № 1. С. 72–86.
34. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Пендина А.А. и др. Изучение влияния пептида КЕ на длину теломер хромосом ФГА-стимулированных лимфоцитов человека // Мед. акад. журн. 2019 (спец. выпуск). С. 166–168.
35. Хавинсон В.Х., Умнов Р.С., Линькова Н.С., Арутюнян А.В. Молекулярно-клеточные механизмы пептидергической регуляции функций мозга. М.: Наука, 2018.
36. Федореева Л.И., Смирнова Т.А., Коломийцева Г.Я. и др. Взаимодействие коротких пептидов с FITC-мечеными гистонами пшеницы и их комплексами с дезоксирибоолигонуклеотидами // Биохимия. 2013. Т. 78. Вып. 2. С. 230–242.
37. Шендеров Б.А. Роль митохондрий в профилактической, восстановительной и спортивной медицине // Вест. восстанов. мед. 2018. № 1. С. 21–31.
38. Шиловский Г.А., Ашапкин В.В., Линькова Н.С. и др. Экспрессия генов KLF, PTEN, SUMO1, APOE, SOD2 и SHC1 в покоящихся клетках разного «возраста»: модель тестирования некоторых геропротекторов // Клин. геронтол. 2018. Т. 24. № 9–10. С. 80–82.
39. Aberg K.A., Xie L.Y., McClay J.L. et al. Testing two models describing how methylome-wide studies in blood are informative for psychiatric conditions // Epigenomics. 2013. № 4. P. 367–377.
40. Alexander N., Wankerl M., Hennig J. et al. DNA methylation profiles within the serotonin transporter gene moderate the association of 5-HTTLPR and cortisol stress reactivity // Transl. Psychiat. 2014. Vol. 4. № 9. P. 443–447.
41. Arutjunyan A., Kozina L., Stvolinskiy S. et al. Pinealonn protects the rat offspring from prenatal hyperhomocysteinemia // Int. J. clin. exp. Med. 2012. Vol. 5. № 2. P. 179–185.
42. Ashapkin V., Khavinson V., Shilovsky G. et al. Gene expression in human mesenchymal stem cell aging cultures: modulation by short peptides // Molec. Biol. Rep. 2020. Vol. 47. P. 4323–4329. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05506-3>
43. Asea A. Mechanisms of HSP72 release // J. Biosci. 2007. Vol. 32. № 3. P. 579–584.
44. Bartlett A.A., Singh R., Hunter R.G. Anxiety and Epigenetics // Adv. Exp. Med. Biol. 2017. Vol. 978. P. 145–166.
45. Bockmühl Y., Patchev A.V., Madejska A. et al. Methylation at the CpG island shore region upregulates Nr3c1 promoter activity after early-life stress // Epigenetics. 2015. Vol. 10. № 3. P. 247–257.
46. Boku S., Nakagawa S., Toda H., Hishimoto A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis // Psychiat. Clin. Neurosci. 2018. Vol. 72. № 1. P. 3–12.
47. Bottaccioli A.G., Bottaccioli F., Minelli A. Stress and the psyche-brain-immune network in psychiatric diseases based on psychoneuroendocrineimmunology: a concise review // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2019. Vol. 1437. № 1. P. 31–42.
48. Coles M.E., Schubert J.R., Nota J.A. Sleep, circadian rhythms, and anxious traits // Curr. Psychiat. Rep. 2015. № 17. P. 73–78.
49. Collins A., Hill L.E., Chandramohan Y. et al. Exercise improves cognitive responses to psychological stress through enhancement of epigenetic mechanisms and gene expression in the dentate gyrus // PLoS One. 2009. Vol. 4. № 1. e4330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004330>
50. Davies M.N., Volta M., Pidsley R. et al. Functional annotation of the human brain methylome identifies tissue-specific epigenetic variation across brain and blood // Genome Biol. 2012. Vol. 13. № 6. R43. <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-6-r43>
51. Del Sol A., Buckley N.J. Concise review: a population shift view of cellular reprogramming // Stem. Cells. 2014. Vol. 32. № 6. P. 1367–1372.
52. DiCorcia J.A., Tronick E. Quotidian resilience: exploring mechanisms that drive resilience from a perspective of everyday stress and coping // Neurosci. Biobehav. Rev. 2011. Vol. 35. P. 1593–1602.
53. Goncharova N.D. Stress responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: age-related features of the vasopressinergic regulation // Front. Endocr. (Lausanne). 2013. Vol. 12. № 4. P. 26. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00026>
54. Feinberg A.P. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease // Nature. 2007. Vol. 447. № 7143. P. 433–440.
55. Griffiths B.B., Hunter R.G. Neuroepigenetics of stress // Neuroscience. 2014. Vol. 5. № 275. P. 420–435.
56. Gupta D., Morley J.E. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and aging // Comp. Physiol. 2014. Vol. 4. № 4. P. 1495–1510.
57. Hunter R.G., McEwen B.S. Stress and anxiety across the lifespan: structural plasticity and epigenetic regulation // Epigenomics. 2013. № 5. P. 177–194.
58. Jakovcevski M., Akbarian S. Epigenetic mechanisms in neurological disease // Nat. Med. 2012. Vol. 18. № 8. P. 1194–1204.
59. Von Känel R. Acute mental stress and hemostasis: When physiology becomes vascular harm // Thromb. Res. 2015. Vol. 135. Suppl. 1. P. 52–55.
60. Khavinson V., Diomedea F., Mironova E. et al. AEDG peptide (epitalon) stimulates gene expression and protein syn-

thesis during neurogenesis: possible epigenetic mechanism // *Molecules*. 2020. Vol. 25. № 609. P. 1–17.

61. *Khavinson V., Linkova N., Kukanova E. et al.* Neuroprotective Effect of EDR Peptide in Mouse Model of Huntington's Disease // *J. Neurol. Neurosci.* 2017. Vol. 8. № 1. P. 1–11.

62. *Khavinson V.Kh., Malinin V.V.* Gerontological aspects of genome peptide regulation. Basel (Switzerland): Karger AG, 2005.

63. *Khavinson V., Ribakova Y., Kulebiakin K. et al.* Pineal increases Cell Viability by Suppression of Free Radical Levels and activating Proliferative Processes // *Rejuvenat. Res.* 2011. Vol. 14. № 5. P. 535–541.

64. *Kolchina N., Khavinson V., Linkova N. et al.* Systematic search for structural motifs of peptide binding to double-stranded DNA // *Nucleic. Acids Res.* 2019. Vol. 47. № 20. P. 10553–10563.

65. *Labad J., Soria V., Salvat-Pujol N. et al.* Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in the comorbidity between obsessive-compulsive disorder and major depression // *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Vol. 93. P. 20–28.

66. *Labonte B., Turecky G.* Epigenetics: a link between environment and genome // *Sante mentale au Quebec*. 2012. Vol. 37. № 2. P. 31–44.

67. *Li S., Papale L.A., Kintner D.B. et al.* Hippocampal increase of 5-hmC in the glucocorticoid receptor gene following acute stress // *Behav. Brain. Res.* 2015. Vol. 286. P. 236–240.

68. *Ordovas J.M., Smith C.E.* Epigenetics and cardiovascular disease // *Nat. Rev. Cardiol.* 2010. Vol. 7. № 9. P. 510–519.

69. *Portela A., Esteller M.* Epigenetic modifications and human disease // *Nat. Biotechnol.* 2010. Vol. 28. № 10. P. 1057–1068.

70. *Pusalkar M., Suri D., Kelkar A. et al.* Early stress evokes dysregulation of histone modifiers in the medial prefrontal cortex across the life span // *Developmental Psychobiol.* 2016. Vol. 58. № 2. P. 198–210.

71. *Sasaki A., de Vega W.C., McGowan P.O.* Biological embedding in mental health: an epigenomic perspective // *Biochem. Cell. Biol.* 2013. Vol. 9. № 1. P. 14–21.

72. *Satterlee J.S., Beckel-Mitchener A., Little R. et al.* Neuroepigenomics: Resources, Obstacles, and Opportunities // *Neuroepigenetics*. 2015. № 1. P. 2–13.

73. *Sinjari B., Diomedede F., Khavinson V. et al.* Short peptides protect oral stem cells from ageing // *Stem. Cell. Rev. Rep.* 2020. Vol. 16. P. 159–166.

74. *Smoller J.W.* The Genetics of Stress-Related Disorders: PTSD, Depression, and Anxiety Disorders // *Neuropsychopharmacology*. 2016. Vol. 41. № 1. P. 297–319.

75. *Strohman R.C.* Linear genetics, non-linear epigenetics: complementary approaches to understanding complex diseases // *Integr. Physiol. Behav. Sci.* 1995. Vol. 30. № 4. P. 273–282.

76. *Tronick E., Hunter R.G.* Waddington, dynamic systems, and epigenetics // *Front. Behav. Neurosci.* 2016. № 10. P. 107–112.

77. *Tsigos C., Chrousos G.P.* Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress // *J. Psychosom. Res.* 2002. Vol. 53. № 4. P. 865–871.

78. *Vaiserman A.* Early-Life epigenetic programming of human disease and aging / In: *Epigenetics in human disease*. Ed. T.O. Tollefsbol. Amsterdam, Boston, etc.: Elsevier, 2012.

79. *Waddington C.H.* Canalization of development and inheritance of acquired characters // *Nature*. 1942. Vol. 150. № 3811. P. 563–565.

80. *Wosiski-Kuhn M., Stranahan A.M.* Opposing effects of positive and negative stress on hippocampal plasticity over the lifespan // *Ageing Res. Rev.* 2012. № 11. P. 399–403.

Поступила в редакцию 21.06.2020

После доработки 25.07.2020

Принята к публикации 13.08.2020

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 1. P. 10–17

*A.V. Rubinskii¹, N.S. Linkova^{2,3,4}, N.I. Chalisova^{2,5}, L.A. Noskin⁶,
V.N. Marchenko¹, V.Kh. Khavinson^{2,5}*

EPIGENETIC REGULATION OF ADAPTOGENESIS BY PATHOLOGY AND AGING

¹ I. P. Pavlov First State Medical Institute, 6–8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg 197022, e-mail: rubinskiyav@1spbgmu.ru; ² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110, e-mail: ibg@gerontology.ru; ³ Belgorod National Research University, 85 Pobedy str., Belgorod, Russian Federation; ⁴ Academy of Postgraduate Education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, 91 Volokolamskoe shosse, Moscow 125371; ⁵ I. P. Pavlov Institute of Physiology RAS, 6 Nab. Makarova, St. Petersburg 199034; ⁶ B. P. Konstantinov Saint-Petersburg Institute of Nuclear Physics of National Center «Kurchatov Institute», 1 Orlova roshcha, Gatchina, Leningrad region 188300

The organism adaptive possibilities by pathology and aging are discussed in account of the epigenetic. The organism adaptation to inner and external factors is carried out by organism unite humoral protective system, inclusive hypothalamus-hypophysis-pineal and hypothalamus-hypophysis-thymus axes. *AEDG*, *AEDP*, *EDR*, *KED*, *EW*, *KE* short peptides are the epigenetic regulators of gene expression and protein synthesis, which can be involve to the adaptation by stress and in the activation of hypothalamus-hypophysis-pineal and hypothalamus-hypophysis-thymus axes. These short peptides regulate the synthesis of proteins of heat shock, stress-protective proteins, cytokines, fibrinolysis and hemostasis factors and can participate in primary and tardive epigenetic regulation of adaptive response by stress, pathology and aging. The early functional diagnostic of element disturbances of organism unite humoral protective system by age-associative pathology can be usefull for the detection of deficient synchronization of epigenetic mechanisms, by wich the depletion and decrease of organism reserve possibilities occurs. The use of peptide can grade the adaptive syndrome manifestation by the stress and age pathology.

Key words: adaptation, epigenetic, short peptides, aging

А.О. Дробинцева^{1,2}, Д.С. Медведев^{1,3}, С.В. Макаренко¹, В.О. Полякова^{1,2,4}

РОЛЬ СИРТУИНОВ И КИССПЕПТИНА В СТАРЕНИИ ЯИЧНИКОВ

¹ Санкт-Петербургский медико-социальный институт, 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72А, e-mail: anna.drobintseva@gmail.com; ² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47; ⁴ Белгородский государственный университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85

Цель работы — исследование экспрессии сиртуинов-1 и -6 и кисспептина в ткани яичников человека, взятых в разные периоды онтогенеза — от формирования пула фолликулов в антенатальном периоде до угасания функции яичников в постменопаузе. Выявлено, что сиртуины экспрессируются в ткани яичника человека во всех возрастных группах. Максимальный уровень экспрессии *SIRT1* в ткани яичника наблюдали в периоды внутриутробного развития и перименопаузы, *SIRT6* — в репродуктивный период и перименопаузу. Показано участие *SIRT1* в пренатальном отборе ооцитов у плодов человека, так как именно в этой группе выявлена повышенная экспрессия данного маркера. Уровень экспрессии маркера кисспептина растет по мере формирования яичников и включения репродуктивной функции, пик экспрессии наблюдается в период перед наступлением климакса. Проведенное исследование по выявлению экспрессии этих белков в яичнике человека расширяет представление о регуляции фолликулярного резерва яичников и репродуктивном старении.

Ключевые слова: сиртуины, кисспептин, репродуктивное старение, овариальный резерв, апоптоз, менопауза

Известно, что яичники характеризуются ускоренным старением по сравнению с другими органами человеческого организма, процесс старения связан с постепенным снижением количества и качества фолликулов. Общеизвестно, что число примордиальных фолликулов соответствует фолликулярному резерву. При рождении в яичнике человека присутствует приблизительно 1–2 млн примордиальных фолликулов, тогда как к началу полового созревания их остается по меньшей мере 300–400 тыс. [4]. В репродуктивный период каждый месяц в оогенез вовлекается порядка 1 тыс. фолликулов и, наконец, к менопаузе в яичнике остается всего около 1 тыс. примордиальных фолликулов. Большинство фолликулов подвергается атрезии — это процесс гибели фолликулов на различной стадии развития в результате апоптоза [1].

В литературе описаны случаи преждевременного старения яичников или снижения овариально-

го резерва [22]. Исследование кисспептина и сиртуинов в процессе старения позволит лучше понять их возможное участие в патофизиологических процессах.

Физиологическая функция сиртуинов заключается в регуляции продолжительности жизни, энергетического метаболизма, воспаления, онкогенеза. У млекопитающих *SIRT1* и *SIRT6* обнаружены в ядрах, также *SIRT1* присутствует в цитоплазме. Эти белки экспрессируются в головном мозге, сердце, скелетных мышцах и жировой ткани [7, 11].

В последнее время исследования, касающиеся роли сиртуинов, были направлены на изучение его функций в яичнике. Сиртуины у млекопитающих присутствуют в оболочках фолликула, эпителии яичника, ооцитах и строме [25], а также в клетках лютеинизированной гранулезы [12]. Количество сиртуина в клетках яичников зависит от их состояния и здоровья женщины в целом. Его роль в регуляции репродуктивной функции, по литературным данным, подтверждается у мутантных мышей, имеющих нулевой аллель по сиртуинам. Мыши с нокаутированным геном не способны иметь потомство, однако точные механизмы, обеспечивающие этот феномен, до сих пор неизвестны [19].

На клеточных линиях гранулезных клеток яичника человека было обнаружено, что сигнальный путь из *SIRT1* и фактора транскрипции *FOXL2* играют немаловажную роль в клеточном цикле [3]. Известно, что при угнетении никотинамидом сиртуина-1 возникает задержка G1-фазы, а деацетилирование фактора транскрипции *FOXL2* вызывает репарацию ДНК.

В работах F. Zhao и соавт. было показано, что атрезия фолликулов яичника свиньи была связана со снижением экспрессии *SIRT1* в ткани яичника [25]. Другие исследования показали, что уровень экспрессии *SIRT1* и *SIRT6* был снижен в яичниках старых мышей и мышей, получавших химио-

терапию, но установлено увеличение экспрессии у мышей с ограниченной энергетической ценностью питания. Кроме того, экспрессия *SIRT1* и *SIRT6* показала достоверно положительную корреляцию с числом первичных фолликулов яичника. Также было показано, что *SIRT1* регулирует пролиферацию и апоптоз в клетках гранулезы [20].

Возрастное снижение резерва яичника у мышей было связано со снижением экспрессии *SIRT1* и *SIRT6*. Исследования A.V. Sirotkin показывают, что *SIRT1* и *SIRT6* могут быть маркерами фолликулярного резерва яичника и старения яичников. Таким образом, эти белки являются потенциальными маркерами развития яичников и связанной с ними репродуктивной функции [17]. Тем не менее, уровень экспрессии сиртуинов был изучен только при ограничении энергетической ценности питания и при старении у различных видов животных, в то время как связь сиртуинов с фолликулогенезом у человека в норме еще не была изучена. Так же сиртуины могут быть маркерами оценки различной патологии яичников. Например, в работе X. Тао и соавт. было показано, что синдром поликистозных яичников связан со снижением экспрессии *SIRT1* [18].

В многочисленных исследованиях показано, что кисспептин (КП) и его рецептор (*KISS1R*) играют важную роль во многих физиологических процессах организма, таких как половое созревание, функционирование репродуктивной системы, секреция инсулина, вазоконстрикция, и патофизиологических. Наиболее высокий уровень экспрессии кисспептина и его рецептора зарегистрирован в органах гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [14, 16].

Во многих исследованиях выявлена связь кисспептинов со старением репродуктивной системы. Так, в работе D. Fernandois и соавт. [6] измеряли уровень мРНК и белка *KISS1* в яичниках у 6-, 8-, 10- и 12-месячных крыс. Выяснилось, что экспрессия *KISS1* в яичнике была выше у 10- и 12-месячных крыс по сравнению с 6-месячными, увеличение *KISS1* коррелировало с увеличением норадреналина, в норме наблюдаемого при старении. Введение *KISS1* вызвало увеличение количества графовых пузырьков и желтых тел и, соответственно, уменьшило количество антральных фолликулов в яичнике у 6- и 10-месячных крыс.

В исследовании на мышах с нокаутированным аллелем гена рецептора к кисспептину (*KISS1R^{+/-}*) показано, что при наличии только одной атели наблюдается преждевременное уга-

сание функции яичников и уменьшение числа фолликулов, тогда как концентрация циркулирующих гонадотропинов остается неизменной. При отсутствии обеих аллелей (*KISS1R^{-/-}*) не происходило созревания фолликулов и овуляции, причем при однократном введении гонадотропных гормонов стимуляции процессов овуляции не наблюдалось [21].

Большинство исследований функции сиртуинов и кисспептинов в яичнике проведено на животных, в основном на крысах и свиньях. Цель нашего исследования — изучение ткани яичников человека, полученных в разные периоды онтогенеза — от формирования пула фолликулов в антенатальном периоде до угасания функции яичников в постменопаузе, для оценки взаимосвязи кисспептинов и сиртуинов в процессе старения яичников.

Материалы и методы

Исследование было проведено на аутопсийном материале от 75 пациентов женского пола. Материалом для исследования служили архивные аутопсийные образцы яичников от 10 плодов, взятые на разных сроках внутриутробного развития (28–40 нед) — 1-я группа; 2-ю группу составили дети 0–1 год ($n=10$); 3-ю — подростки 10–15 лет ($n=5$); 4-ю — женщины репродуктивного возраста 19–40 лет ($n=23$); 5-ю — женщины в пременопаузе 46–50 лет ($n=11$); 6-ю — женщины в менопаузе 51–55 лет ($n=9$) и 7-ю — в постменопаузе 56 лет и старше ($n=7$). Анализ морфофункционального состояния яичников проводили с использованием клинических данных, а также заключений патоморфологических исследований кафедры патологической анатомии Санкт-Петербургского ГПМУ и патологоанатомического отделения Больницы Святого Георгия. Критериями исключения из исследования явились патология репродуктивной и эндокринной систем.

Парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-*L*-лизина («Sigma», Япония). Для иммуногистохимического исследования использовали первичные моноклональные антитела к *SIRT1* (rabbit, «Abcam», Англия, 1:150), *SIRT6* (rabbit, «Abcam», Англия, 1:25), *KISS1* (mouse, «Abcam», Англия, 1:100) и *KISS1R* (rabbit, «Abcam», Англия, 1:200). В качестве вторичных антител для иммунофлюоресцентной реакции использовали антитела, конъюгированные с флюорохромом Alexa Fluor 488 и Alexa Fluor 647 («Abcam», Англия, 1:1000). Срезы инкубировали 30 мин при комнатной температуре в темноте. Ядра клеток до-

крашивали Hoeschst 33258 («Sigma», США). Все используемые антитела являются коммерческими и высокоспецифичными к *KISS1* и *KISS1R*, выявляющие исключительно кисспептин и рецептор к ним. В случае колокализации кисспептина и его рецептора в ткани можно говорить о том, что происходит синтез белков, а не их накопление. В качестве негативного контроля проводили иммуногистохимическую реакцию без использования первичных антител.

Специфичность антител подтверждали в контрольных экспериментах. Визуализацию результатов иммунофлюоресцентного окрашивания осуществляли с помощью конфокального микроскопа «Zeiss LSM 980». Морфометрию проводили с помощью программы ImageJ и оценивали относительную площадь экспрессии, которую рассчитывали как отношение площади иммунопозитивной реакции к общей площади ткани в поле зрения и выражали в процентах. Для каждого препарата было получено пять микрофотографий при ув. 200.

Для определения статистической значимости различий между количественными параметрами нормально распределенных данных обследуемых групп использовали дисперсионный анализ ANOVA и критерий Фишера (*LSD*). При непараметрическом распределении данных использовали критерий Крускала—Уоллиса, медианный тест и метод Данна. Гипотезу о равенстве средних значений в обследуемых группах отвергали при уровне значимости $p < 0,05$ (значение вероятности).

Результаты и обсуждение

Иммуногистохимическое исследование позволило верифицировать экспрессию сиртуинов в однослойном плоском эпителии яичника, фолликулах и стромальной ткани (рис. 1).

Максимальные значения экспрессии сиртуина-1 выявлены в 28–40 нед (1-я группа) и 46–50 лет (5-я группа), где относительная площадь экспрессии в ткани яичников составила $14,2 \pm 2,02$ и $16,7 \pm 1,63$ % соответственно. Наименьшие показатели установлены в 6-й и 7-й группах — $6,4 \pm 0,9$ и $4,3 \pm 0,7$ % соответственно.

При исследовании экспрессии сиртуина-6 в различных возрастных группах максимальную экспрессию наблюдали в 5-й группе (46–50 лет), повышенная экспрессия была в репродуктивном возрасте (4-я группа) — 19–40 лет ($10,2 \pm 1,4$ %).

Полученные нами данные о повышенной экспрессии *SIRT1* в пренатальный период совпадают с данными, полученными другими исследователями на свиньях. Так, предполагают, что сиртуин-1 необходим в период начального развития организма, регулируя экспрессию основных генов развивающегося эмбриона, например *CDX2* [8]; кроме того, для нормального овогенеза выявлено снижение уровня транскриптов сиртуина-1 в ооцитах на второй стадии развития по сравнению с ооцитами первой стадии.

Увеличение экспрессии сиртуина-6 в ткани яичника в 5-й группе пременопаузы (46–50 лет) может быть связано с участием его в репаративных

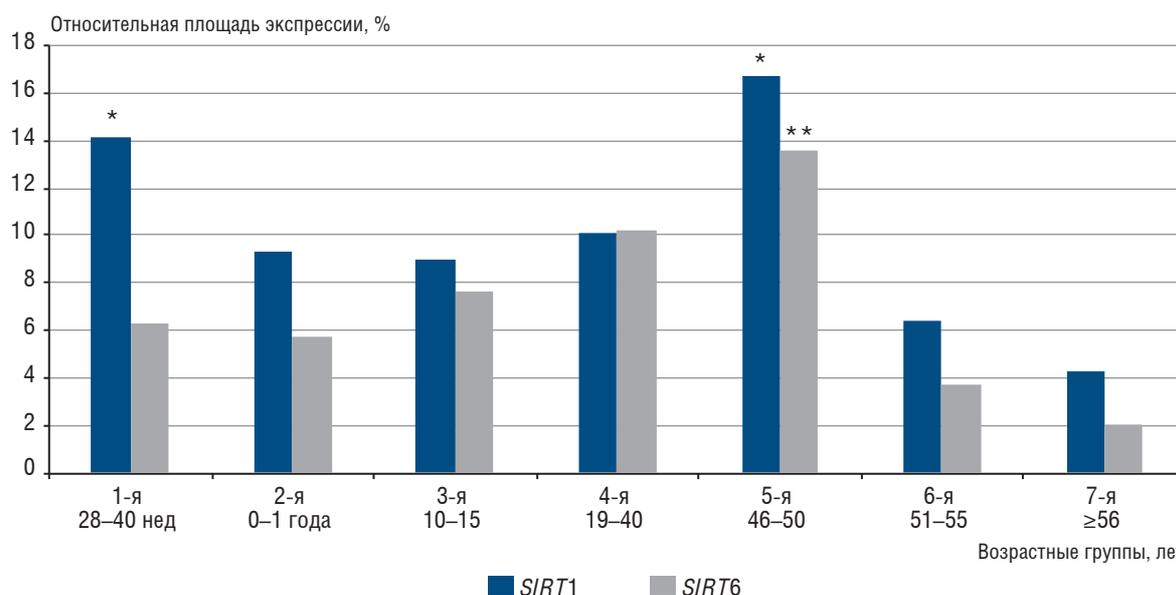


Рис. 1. Относительная площадь экспрессии сиртуина-1 и -6 в ткани яичника человека.

* Статистически достоверное отличие экспрессии сиртуина-1 в 1-й и 5-й группах от других возрастных групп, $p < 0,05$;

** статистически достоверное отличие экспрессии сиртуина-6 в 5-й группе от других возрастных групп, $p < 0,05$

процессах ДНК. Известно, что *SIRT6* стимулирует репарацию двойных разрывов ДНК в клетках, обработанных паракватом, тем самым представляя собой ключевой защитный фермент против вызванного окислительным стрессом повреждения ДНК [10]. Установлено, что нокаутированные по гену сиртуина-6 эмбриональные фибробласты мыши (*SIRT6*^{-/-}) имеют повышенную чувствительность к γ -излучению и увеличенные хромосомные aberrации по сравнению с аналогами дикого типа. Это означает, что *SIRT6* играет ключевую роль в поддержании целостности генома [23].

В исследованиях J. Nevoral и соавт. было показано, что активность *SIRT1* и *SIRT6* может способствовать элиминации АФК, также сиртуин-6 оказывает влияние на процесс мейоза в ооцитах [13]. Роль сиртуинов для предупреждения окислительного стресса в яичниках в настоящее время активно изучается. Было показано, что в яичниках крыс рапамицин (иммунодепрессант) подавляет созревание фолликулов, но через активацию *SIRT1* и *SIRT6* есть возможность сохранить резерв ооцитов [24].

Как уже говорилось ранее, экспрессия сиртуинов может зависеть от энергетической ценности пищи. В условиях ограничения последней, повышенный эндогенный *SIRT1* подавляет экспрессию $\rho53$ (но не *FOXO3a*), снижает апоптоз или атрезию фолликулов и поддерживает резерв яичников. Возможно, ограничение энергетической ценности питания активирует *SIRT1*, что оказывает геропро-

текторный эффект на гонады [9]. В то же время, в яичниках млекопитающих, у которых наблюдают значительное содержание жиров, из-за подавления *SIRT1* возникают фолликулярные потери (рис. 2).

При исследовании экспрессии кисспептина в различных возрастных группах максимальную экспрессию наблюдали в возрасте 56–65 лет, тогда как в группе старше 66 лет белок практически не идентифицировался. Экспрессия кисспептина и рецептора к нему оставалась на стабильном высоком уровне в репродуктивный период 19–40 лет — $42,6 \pm 4,3\%$ для кисспептина и $46,2 \pm 6,5\%$ — для рецептора к кисспептину. При вступлении женщин в период перименопаузы наблюдали увеличение экспрессии кисспептина и рецептора по сравнению с более молодым возрастом. Значения в этой группе составляли $51,4 \pm 5,05$ и $59,4 \pm 5,2\%$ соответственно.

Нами установлено, что в образцах яичников, взятых у женщин 46–50 лет (перименопаузы), наблюдается повышение экспрессии кисспептина и рецептора к нему по сравнению с женщинами репродуктивного возраста. Этот феномен может объясняться эндокринными особенностями менопаузы: в перименопаузе яичники становятся менее чувствительны к действию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, в результате чего снижается синтез эстрогенов, что приводит к снятию ингибирующего действия последних на гипоталамо-гипофизарную систему по механизму отрицательной обратной связи [2]. Тогда повы-

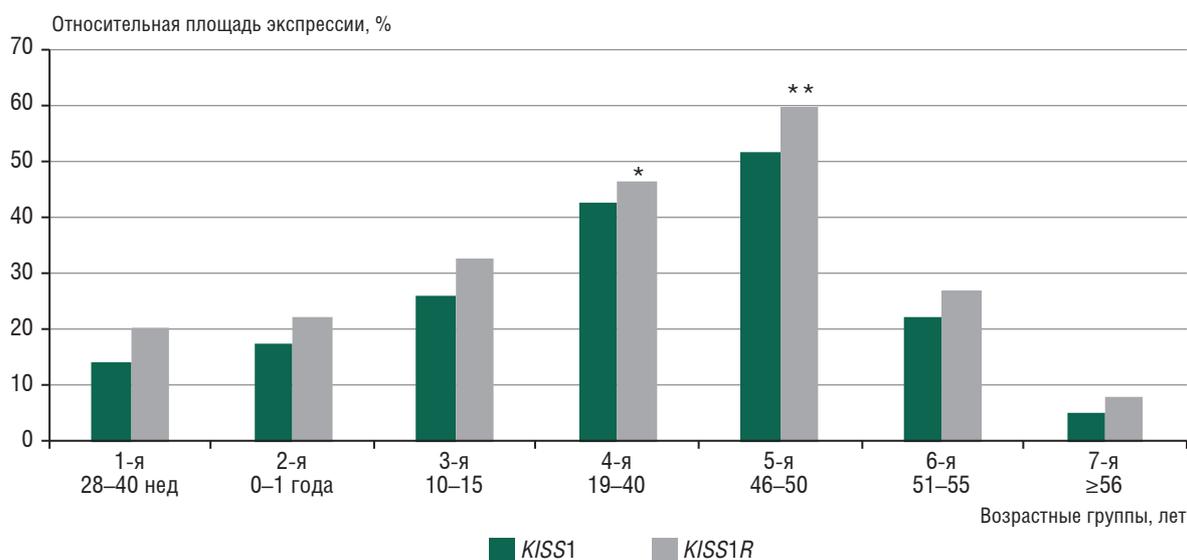


Рис. 2. Относительная площадь экспрессии кисспептина и рецептора к кисспептину в ткани яичника человека.

* Статистически достоверное отличие экспрессии *KISS1* и *KISS1R* в 4-й группе от других возрастных групп, $p < 0,05$;

** статистически достоверное отличие экспрессии *KISS1* и *KISS1R* в 5-й группе от других возрастных групп, $p < 0,05$

шается уровень гонадотропинов, причем содержание фолликулостимулирующего гормона возрастает раньше и достигает более высокого уровня по сравнению с лютеинизирующим гормоном. Аналогично в гипоталамусе выработка кисспептинов регулируется эстрадиолом по принципу обратной связи, и снижение эстрогенов приводит к стимуляции синтеза кисспептинов, также есть данные о снижении чувствительности рецептора к кисспептину при старении [15].

При репродуктивном старении у женщин наблюдают уменьшение фолликулярного резерва яичников, повышение симпатической иннервации яичника и сниженный уровень *KISS1* в гипоталамусе. Однако уровень *KISS1* в яичнике при старении повышается. На крысах было показано, что повышение симпатической иннервации яичника приводит к увеличению экспрессии *KISS1*. Следовательно, увеличение *KISS1* может участвовать в фолликулярных изменениях, которые происходят в период субфертильности [5, 14].

При сравнении экспрессии сиртуина-1 и -6 и кисспептина в онтогенезе яичника установлено, что уровень экспрессии маркера кисспептина растет по мере формирования яичников и включения репродуктивной функции, пик экспрессии наблюдается в период перед наступлением климакса. Для сиртуина-1 наблюдают два пика экспрессии — при внутриутробном созревании ткани яичника и в период угасания функции яичника, тогда как в период полового созревания и репродуктивный период его экспрессия остается на стабильно высоком уровне. Для сиртуина-6 выявлена тенденция постепенного увеличения экспрессии данного белка в ткани яичника по мере его морфофункционального созревания, и пик экспрессии также наблюдается в период перименопаузы. Показано, что при старении яичников и прекращении овуляции экспрессия маркеров как кисспептина, так и сиртуинов достигает своих минимальных значений (см. рис. 1, 2).

Заключение

Проведенное исследование установило, что сиртуины экспрессируются в ткани яичника человека во всех возрастных группах. Максимальный уровень экспрессии *SIRT1* наблюдают в период внутриутробного развития и климактерический период, *SIRT6* — в репродуктивный и климактерический периоды в ткани яичника. Показано участие *SIRT1* в пренатальном отборе ооцитов у плодов человека, так как именно в этой группе выявлена повышенная экспрессия данного маркера.

Процесс фолликулогенеза идет непрерывно, он начинается в антенатальном периоде и заканчивается в постменопаузе. Недавние исследования показали, что апоптоз и аутофагия — два пути, регулирующие число клеток гранулезы яичника при фолликулярном развитии и атрезии. И сиртуины, и кисспептин регулируют процессы клеточной гибели, таким образом, проведенное исследование по выявлению экспрессии этих белков в яичнике человека расширяет представление о регуляции фолликулярного резерва яичников и репродуктивного старении.

Конфликт интересов отсутствует. Финансирование отсутствует.

Литература

1. Зенкина В.Г. Формирование фолликулярного резерва яичников // Бюл. сибирской мед. 2018. Vol. 17. № 3. С. 197–206.
2. Ярман С.А. Современные представления о гормональных изменениях в организме женщины при физиологическом течении перименопаузального периода // Журн. акуш. и жен. болезней. 2008. Т. LVII. № 1. С. 116–123.
3. Benayoun B.A., Georges A.B., L'Hôte D. et al. Transcription factor FOXL2 protects granulosa cells from stress and delays cell cycle: role of its regulation by the SIRT1 deacetylase // Hum. molec. Genet. 2011. Vol. 20. № 9. P. 1673–1686. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr042>
4. De Velde E.R., Pearson P.L. The variability of female reproductive ageing // Hum. The variability of female reproductive ageing // Hum. Reprod. Update. 2002. Vol. 2. P. 141–154.
5. Dorfman M.D., Garcia-Rudaz C., Alderman Z. et al. Loss of Ntrk2/Kiss1r signaling in oocytes causes premature ovarian failure // Endocrinology. 2014. Vol. 155. P. 3098–3111.
6. Fernandois D., Na E., Cuevas F. et al. Kisspeptin is involved in ovarian follicular development during aging in rats // J. Endocr. 2016. Vol. 228. № 3. P. 161–170. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0429>
7. Koltai E., Szabo Z., Atalay M. et al. Exercise alters SIRT1, SIRT6, NAD and NAMPT levels in skeletal muscle of aged rats // Mech. Ageing Devel. 2010. № 1 (131). С. 21–28.
8. Kwak S.S., Cheong S.A., Yoon J.D. et al. Expression patterns of sirtuin genes in porcine preimplantation embryos and effects of sirtuin inhibitors on in vitro embryonic development after parthenogenetic activation and in vitro fertilization // Theriogenology. 2012. № 7 (78). С. 1597–1610. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2012.07.006>
9. Luo L.L., Chen X.C., Fu Y. et al. The effects of caloric restriction and a high-fat diet on ovarian lifespan and the expression of SIRT1 and SIRT6 proteins in rats // Aging clin. Exp. Res. 2012. № 2 (24). P. 125–133.
10. Mao Z., Hine C., Tian X. et al. SIRT6 promotes DNA repair under stress by activating PARP1 // Science. 2011. Vol. 332. № 6036. P. 1443–1446. <https://doi.org/10.1126/science.1202723>
11. Michishita E., Park J.Y., Burneskis J.M., Barrett J.C. H. I. Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins // Molec. Biol. Cell. 2005. № 10. С. 4623–4635.
12. Morita Y., Wada-Hiraike O., Yano T. et al. Resveratrol promotes expression of SIRT1 and StAR in rat ovarian granulosa cells: an implicative role of SIRT1 in the ovary // Reprod. Biol. Endocr. 2012. № 1 (10). С. 14.
13. Nevoral J., Landsmann L., Stivnicka M. et al. Epigenetic and non-epigenetic mode of SIRT1 action during oocyte meiosis progression // J. Anim. Sci. Biotechnol. 2019. Vol. 10. P. 67. <https://doi.org/10.1186/s40104-019-0372-3>

14. Rodichkina V.R., Kleimenova T.S., Drobintseva A.O. et al. Immunohistochemical verification of kisspeptins and their receptor in human fetal organs during prenatal development // *Rus. J. Devel. Biol.* 2017. Vol. 48. № 3. P. 169–175.
15. Rometo A.M., Krajewski S.J., Voytko M.L. et al. Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys // *J. clin. Endocr. Metab.* 2007. Vol. 92. № 7. P. 2744–2750.
16. Seminara S.B., Messenger S., Chatzidaki E.E. et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty // *New Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 17. P. 1614–1627. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035322>
17. Sirotkin A.V. The role and application of sirtuins and mTOR signaling in the control of ovarian functions // *Cells.* 2016. № 4 (5). P. 42. <https://doi.org/10.3390/cells5040042>
18. Tao X., Zhang X., Ge S.Q. Expression of SIRT1 in the ovaries of rats with polycystic ovary syndrome before and after therapeutic intervention with exenatide // *Int. J. clin. exp. Pathol.* 2015. № 7 (8). P. 8276–8283.
19. Tatone C., Di Emidio G., Barbonetti A. et al. Sirtuins in gamete biology and reproductive physiology: emerging roles and therapeutic potential in female and male infertility // *Hum. Reprod. Updat.* 2018. Vol. 24. № 3. P. 267–289. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy003>
20. Tatone C., Di Emidio G., Vitti M. et al. Sirtuin functions in female fertility: possible role in oxidative stress and aging // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015. Vol. 2015. Article ID 659687. <https://doi.org/10.1155/2015/659687>
21. Tena-Sempere M. Roles of kisspeptins in the control of hypothalamic-gonadotropic function: focus on sexual differentiation and puberty onset // *Pediatr. Neuroendocr. Karger Publ.* 2010. Vol. 17. P. 52–62. <https://doi.org/10.1159/000262528>
22. Tsiligiannis S., Panay N., Stevenson J.C. Premature Ovarian Insufficiency and Long-Term Health Consequences // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2019. Vol. 17. № 6. P. 604–609. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190122101611>
23. Van Meter M., Simon M., Tomblin G. et al. JNK phosphorylates SIRT6 to stimulate DNA double-strand break repair in response to oxidative stress by recruiting parp1 to DNA breaks // *Cell Rep.* 2016. Vol. 16. P. 2641–2650.
24. Zhang X.M., Li L., Xu J.J. et al. Rapamycin preserves the follicle pool reserve and prolongs the ovarian lifespan of female rats via modulating mTOR activation and sirtuin expression // *Gene.* 2013. № 1 (523). P. 82–87. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.03.039>
25. Zhao F., Zhao W., Ren S. Roles of SIRT1 in granulosa cell apoptosis during the process of follicular atresia in porcine ovary // *Animal Reprod. Sci.* 2014. № 1–2 (151). C. 34–41.

Поступила в редакцию 13.11.2020

После доработки 13.11.2020

Принята к публикации 30.11.2020

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 1. P. 18–23

A.O. Drobintseva^{1,2}, D.S. Medvedev^{1,3}, S.V. Makarenko¹, V.O. Polyakova^{1,2,4}

IMPLICATION OF SIRTUINS AND KISSPEPTIN IN OVARIAN AGING

¹ Saint-Petersburg Medico-Social Institute, 72A Kondratyevskiy pr., St. Petersburg 195271, e-mail: anna.drobintseva@gmail.com; ² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., St. Petersburg 194100; ³ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 47 Piskarevskij pr., St. Petersburg 195067; ⁴ Belgorod State University, 85 str. Pobedy, Belgorod 308015

The aim of the work was to study the expression of sirtuins 1 and 6 and kisspeptin in human ovarian tissue taken in different periods of ontogenesis: from the formation of a pool of follicles in the antenatal period to the extinction of ovarian function in postmenopausal women. It was revealed that sirtuins are expressed in human ovary tissue in all age groups. The maximum expression level of *SIRT1* in ovarian tissue was observed during intrauterine development and during the perimenopause, *SIRT6* during the reproductive period and perimenopause. The participation of *SIRT1* in prenatal selection of oocytes in human fetuses was shown, since it was in this group that increased expression of this marker was revealed. The expression level of the kisspeptin marker increases with the formation of the ovaries and the inclusion of reproductive function; the peak of expression is observed in the period before the onset of menopause. The study conducted to identify the expression of these proteins in the human ovary expands the understanding of the regulation of the ovarian follicular reserve and reproductive aging.

Key words: sirtuins, kisspeptin, reproductive aging, ovarian reserve, apoptosis, menopause

Е.С. Лаптева, А.Л. Арьев, М.Р. Цуцунава, Г.Т. Арьева

КОМПЛЕКСНАЯ ГЕРИАТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА — РЕШЕННЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 193015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41,
e-mail: ariev_al@mail.ru

В обзоре представлен анализ литературы по спорным вопросам использования комплексной гериатрической оценки. При всей ее очевидной значимости и целесообразности остаются вопросы — кто, где и когда ее проводит? Первоначально ее проведение должно быть одномоментным или поэтапным? Какие промежуточные и конечные точки исследования? Какой инструмент для ее скрининга является наименее трудоемким и продолжительным? Делается вывод, что многие вопросы до настоящего времени не решены и необходимы дальнейшие исследования по данной проблеме.

Ключевые слова: комплексная гериатрическая оценка, пожилой человек

В соответствии с наиболее широко распространенным определением, комплексная гериатрическая оценка (КГО) — многомерный междисциплинарный диагностический процесс, включающий оценку физического и психоэмоционального статуса, функциональных возможностей и социальных проблем пожилого человека для разработки плана лечения и наблюдения, направленного на восстановление или поддержание уровня его функциональной активности [46]. КГО в настоящее время является признанным золотым стандартом ухода за ослабленными пожилыми людьми в стационарах [44].

Философия гериатрической оценки, согласно которой тщательное, многомерное изучение возможностей и проблем «хрупких» стариков может привести к долгосрочному улучшению их функционального здоровья, зародилась в 1930-е гг. в новаторских работах первопроходцев британской гериатрии (J.C. Brocklehurst, 1975; D.A. Matthews, 1984). Эти ученые продемонстрировали неожиданно высокую распространенность поддающихся лечению, легко диагностируемых заболеваний у пожилых пациентов как в стационарах, так и за их пределами. Кроме того, они смогли продемонстрировать значительное улучшение функционирования, состояния здоровья и благополучия многих

пациентов при условии соответствующей терапии и реабилитации [46].

КГО основывается на следующих принципах:

- 1) ключевой фигурой является пожилой человек;
- 2) участие в КГО должно быть добровольным;
- 3) вопросы о потребности пациентов должны быть сформулированы с соблюдением этических норм;
- 4) взаимодействие органов социальной защиты и здравоохранения для своевременной оценки состояния пациента; эффективность и своевременность оказания помощи должны быть прямо пропорциональны потребности пациента в различных видах помощи [13];
- 5) КГО должна быть стандартизирована.

На сегодняшний день накоплен достаточный опыт как за рубежом, так и в России, доказывающий пользу КГО:

- КГО является полезным методом для оценки ожидаемой продолжительности жизни, риска заболеваемости и смертности у пациентов пожилого возраста;
- использование КГО способствует раннему выявлению основных гериатрических синдромов;
- КГО позволяет сравнить результаты оказания помощи в динамике в зависимости от перенесенных заболеваний и на основании полученных данных разработать реабилитационные меры даже в случае тяжелых когнитивных и функциональных нарушений [2];
- правильная гериатрическая оценка пациента является чрезвычайно важным моментом в обеспечении эффективного и безопасного лечения рака желудка [6]; в выявлении пациентов с повышенным риском послеоперационных хирургических осложнений, непереносимости и токсичности химиотерапии [23, 34, 36, 55];

- КГО, проводимая амбулаторно, может замедлить прогрессирование «хрупкости» и способствовать улучшению состояния ослабленных пожилых пациентов с мультиморбидностью [38];
- КГО позволяет изучить особенности течения ряда заболеваний; в частности, КГО при изучении особенностей течения остеоартроза коленных суставов в старческом возрасте позволила выявить ряд возрастзависимых особенностей течения данной патологии [10].

Появляются доказательства того, что КГО и оптимизация хирургических условий приводят к улучшенным результатам, и уже сегодня можно прогнозировать, что это принесет пользу пациенту в долгосрочной перспективе [52].

Кто является реципиентом КГО?

Выбор реципиентов основывается на анализе гериатрических синдромов. Для выявления последних предусмотрены определенные этапы гериатрической оценки: 1) оценка способности пациентов к передвижению; 2) определение характера питания; 3) оценка когнитивных способностей пациентов; 4) оценка эмоционального состояния пациентов; 5) оценка независимости в повседневной жизни [16].

Анализ распределения гериатрических симптомов рекомендуется проводить с помощью опросника «Возраст не помеха» (само название опросника «ВоЗРаСТ Не ПоМеХа» подсказывает параметры, требующие оценки: В — вес, ЗР — зрение, С — Слух, Т — травмы, Н — настроение, П — память, М — моча, Х — ходьба) [18].

Как показывают исследования, основными гериатрическими синдромами в рассматриваемой популяции являются высокий риск падений, риск развития недостаточности питания, депрессия и когнитивные нарушения. При этом первые результаты российского эпидемиологического исследования указали на высокую частоту синдрома старческой астении у лиц ≥ 65 лет и тесную ее ассоциацию с другими гериатрическими синдромами и социально-экономическими факторами [14]. Эти данные, подтверждаемые другими исследованиями [18], определили обязательное условие для оказания медицинской помощи по данному профилю, коим является старческая астения. Данное условие оговорено в Порядке оказания медицинской помощи населению по профилю «Гериатрия» [19].

В 2016 г. были выпущены и утверждены главным гериатром Минздрава России О. Н. Ткачевой

методические рекомендации по ведению пациентов со старческой астенией для врачей первичного звена здравоохранения [15]. В основу положено определение «хрупкости» пациентов и их дифференциация в соответствии со скрининговой шкалой «Возраст не помеха» на три большие группы: 1) «хрупкие» пациенты; 2) «прехрупкие» пациенты; 3) «крепкие» пациенты. КГО проходит группа «хрупких» пациентов [12].

В связи с демографическим старением населения, с акцентом на амбулаторно-поликлиническое звено здравоохранения и патронаж пожилых пациентов для максимального сохранения их независимости, врачам-терапевтам необходимо путем КГО выявлять «хрупких» и «прехрупких» больных для оптимизации методов лечения и улучшения их качества жизни [17].

Отмечая такую проблему, связанную с КГО, как ресурсозатратность, для её проведения считается целесообразным предварительно выявлять пациентов с высокой вероятностью наличия старческой астении. Скрининг старческой астении у пациентов с ограничением способности к самообслуживанию считается нецелесообразным [19].

Сама постановка синдрома старческой астении вызывает ряд вопросов, одним из которых является необходимость определения пошаговой последовательности действий лечащих врачей. Данный вопрос был поднят, в частности, в работе Т.Ю. Быковской и соавт. [3].

Кто должен проводить КГО?

Из определения следует, что КГО — это многомерный междисциплинарный диагностический процесс. Следовательно, КГО не может быть только прерогативой врача-гериатра. Группа исследователей КГО варьирует в зависимости от профиля медицинского учреждения и может включать весь спектр медицинских работников. Во многих случаях процесс КГО опирается на основную команду, состоящую из врача-клинициста, медсестры, терапевта и социального работника, и, когда это необходимо, использует расширенную команду, включающую других профильных специалистов: диетологов, фармацевтов, психиатров, психологов, стоматологов, аудиологов, подиатров, офтальмологов/оптометристов и др.

Традиционно КГО завершается различными членами междисциплинарной группы, при этом методики проведения и регистрация оценочных шкал могут значительно варьировать. Медицинская КГО пожилых людей может проводиться врачом

(обычно гериатром), практикующей медсестрой, физиотерапевтом или помощником врача.

Основная команда (гериатр, медсестра, терапевт, социальный работник) может проводить только краткие первоначальные оценки или скрининг по некоторым измерениям. Впоследствии эти результаты могут быть дополнены более углубленными оценками и исследованиями профильных специалистов; например, диетологу может потребоваться оценка потребления пищи и вынесения рекомендаций по оптимизации питания, или аудиологу может потребоваться более обширная оценка и исследование из-за снижения или потери слуха и подбор конкретного слухового аппарата.

Роль медицинской сестры является важнейшей в курации пациентов пожилого и старческого возраста [5, 49]. Медицинская сестра исходно имеет очень широкий круг профессиональных обязанностей, включая координацию всего лечебного процесса, предписанного врачами. С введением КГО круг обязанностей медицинской сестры значительно возрастает. Однако роль медсестры при КГО плохо определена и не рассматривается подробно в литературе. Потенциал медсестер, особенно имеющих подготовку по гериатрии и, в частности, в проведении КГО, огромен, однако до настоящего времени он не используется в полном объеме. КГО расширяет возможности сестринского процесса: раньше это был трехступенчатый процесс, затем четырехступенчатый (APIE), потом пятиступенчатый (ADPIE), теперь шестиступенчатый (ADPIE): оценка, диагностика, планирование, реализация и окончательная оценка.

Использование КГО в практике специализированных отделений и стационаров

К. Lauga и соавт. задаются вопросом: «Настало ли время для выхода комплексной гериатрической оценки за рамки первичной медицинской помощи» [37]?

В настоящее время можно найти научные публикации, свидетельствующие о целесообразности использования КГО в различных узкоспециализированных клиниках и стационарах. Можно привести лишь несколько примеров.

Онкология

Онкология является одним из наиболее изученных примеров эффективного использования КГО в специализированном медицинском учреждении [27, 33]. Несколько исследований продемонстрировали пользу КГО, которая была внедрена в он-

кологические клиники. Это способствовало выявлению различных состояний, влияющих на прогноз основного заболевания, детализации функционального статуса пациента, решению вопроса о целесообразности той или иной схемы химиотерапии и лечения сопутствующей патологии и комплаентности пациентов [32, 45, 47, 48].

Данные А.Н. Schiphorst и соавт. и К.J.G. Schullkes и соавт. (Нидерланды) предполагают, что 78–93% пожилых пациентов с онкологией имеют по крайней мере одно гериатрическое нарушение, большинство из которых может повлиять на планы онкологического лечения. Примечательно, что эти обсервационные исследования также показали, что онкологи реализовали рекомендации КГО к планам лечения у 92–100% пациентов [47, 48]. Тем не менее, хотя международное онкологическое сообщество признает пользу КГО, это исследование еще не вошло в стандарт помощи для пациентов со сложной гериатрической онкологией [27, 32].

Нефрология

На сегодняшний день было опубликовано несколько исследований, посвященных использованию КГО в амбулаторных нефрологических клиниках, которые показали ее перспективность. R.K. Hall и соавт. недавно опубликовали две инновационные программы с включением КГО в нефрологическую клинику: одна — с привлечением обученного гериатра, который проводит оценку; другая — с привлечением нефролога, прошедшего дополнительную гериатрическую подготовку [31]. В работе было показано, что КГО выявила функциональные ограничения по крайней мере у 25% пожилых людей с ХБП, и эта оценка привела к изменениям в процессах ухода более чем у 1/3 пациентов, включая дополнительные диагностические тесты, изменения в назначении лекарств и проведении дополнительных консультаций. Многие пациенты были идентифицированы с когнитивными нарушениями, потребностями в лечении хронических заболеваний и социальными сценариями, которые требовали дополнительного вмешательства для полноценного лечения ХБП или изменений в диализной терапии. Единичные исследования свидетельствуют о том, что КГО в рамках нефрологической практики может способствовать улучшению функционального статуса пациентов, снижению полипрагмазии и разработке более обоснованных планов ухода за пациентами с ХБП.

Кардиология

Герiatricкая кардиология исходно предопределяет необходимость использования КГО [20]. Ее внедрение в герiatricкую кардиологию будет способствовать обеспечению более интегративной и целостной кардиологической помощи, особенно у герiatricких пациентов с мультиморбидной патологией [22, 26].

Ревматология

Ревматологические расстройства являются наиболее распространенными заболеваниями, вызывающими функциональную инвалидность у пожилых людей, а лекарства, применяемые при данной патологии, являются одними из наиболее назначаемых. Ревматологу важно знать методы герiatricкой оценки, которые полезны для понимания и лечения этой особой популяции, а КГО должна применяться в специализированных отделениях [40].

Стоматология

Многими исследователями уже доказано, что существует тесная связь между здоровьем полости рта, хроническими заболеваниями, качеством жизни, заболеваемостью и смертностью. Убедительно доказано, что общесоматические оценки пожилого пациента не должны идти в отрыве от оценки состояния и патологии полости рта, а также от определения потребностей конкретного человека в стоматологической помощи и определения качества стоматологического здоровья [30, 39, 42, 43, 50].

В исследовании E. Aronoff-Spencer и соавт. сообщается о разработке и внедрении новой модели лично-ориентированного подхода ведения пожилого и старческого контингента, объединяющего стоматологические, социальные и медицинские услуги для пожилых людей с низким доходом, в стоматологической клинике, расположенной в оздоровительном центре для пожилых. В этой модели ключевым является использование КГО [20].

В таблице представлена краткая суммация востребованности других узких специалистов при проведении КГО.

Можно перечислять и другие узкие медицинские специальности, где уже доказана эффективность использования КГО и метод внедрен в практику.

Суммируя изложенное, встают вопросы: должны ли мы в каждое узкоспециализированное отделение или стационар вводить специалиста герiatricка для проведения КГО? Или будет правильным передать эти полномочия лечебно/клинико-экспертным комиссиям, штат которых включает более 15 узких специалистов? Вопросы остаются открытыми.

Об ограничениях КГО и решениях проблемы

Выше уже была названа одна из проблем КГО — ресурсозатратность. Однако есть и другие недостатки, которые, с одной стороны, могут

Востребованность и роль узких специалистов в проведении комплексной герiatricкой оценки (КГО) [28, 54]

Профессия	Роль в проведении КГО
Диетолог	Оценка состояния питания, назначение правильного питания, поддержка здоровой (оптимальной) массы тела во время болезни
Координатор выписки пациентов	Внутрибольничная координация сложных случаев, координация выписки
Врач	Медицинские диагнозы и оптимизация лечения, определение прогноза
Медицинская сестра	Оказание практической долговременной помощи пожилым пациентам, оценка общих и физических потребностей, контроль и проведение лекарственной терапии, уход за кожей, непрерывный процесс
Специалист по трудотерапии	Функциональные оценки и коррекция (включая когнитивные нарушения), направленная на большую степень независимости
Фармаколог	Оптимизация комплаентности лекарственной терапии, устранение полипрагмазии /нежелательных взаимодействий
Физиотерапевт	Оптимизация физического функционирования по отношению к функции опорно-двигательного аппарата
Подиатр	Оценка и слежение за здоровьем стоп
Психолог	Стимулирование и направление разговорной терапии, например когнитивно-поведенческой
Социальный работник	Оценка социального функционирования и безопасности
Логопед и лингвист	Глотание и общение
Волонтерский / добровольный сектор	Поддерживающий социальное взаимодействие и функционирование

отразиться на объективной картине самой оценки, с другой — на субъективном отношении к самой процедуре.

По мнению некоторых авторов [4, 11, 24, 35], отдельно взятые результаты КГО не всегда дают объективное представление о резервных возможностях пожилого человека. В связи с этим доказывалась необходимость, в частности, тестирования возрастной жизнеспособности. Согласно позиции ВОЗ, нормальное старение характеризуется несколькими позициями. К ним относятся индивидуальная жизнеспособность (*intrinsic capacity*), среда жизнедеятельности и функциональная способность (*functional ability*). В последнее время к этому перечню все большее количество специалистов в области геронтологии и гериатрии рекомендуют добавлять возрастную жизнеспособность (*resilience*). Возрастная жизнеспособность — это биопсихосоциальный феномен у людей старших возрастных групп, суть которого заключается в возможности мобилизации ресурсов индивидуальной жизнеспособности на поддержание функциональной способности при воздействии неблагоприятных факторов внутренней или внешней среды. Синдром старческой астении и возрастная жизнеспособность являются противоположными, но взаимодополняющими состояниями, которые характеризуют гериатрического пациента. Основные опросники и шкалы для выявления уровня возрастной жизнеспособности — Шкала возрастной жизнеспособности (Resilience Scale); Шкала возрастной жизнеспособности Коннора—Дэвидсона (the Connor—Davidson Resilience Scale); Шкала возрастной жизнеспособности Харди—Джилла (Hardy—Gill Resilience Scale); Шкала многомерной индивидуальной и межличностной оценки возрастной жизнеспособности (Multidimensional Individual and Interpersonal Resilience Measure, MIIRM).

Данный подход позволит повысить эффективность оказываемой помощи лицам старших возрастных групп, учитывая функциональный резерв пациента при составлении мультимодальных программ реабилитации [7].

Отмечен и такой недостаток КГО, как отсутствие молекулярных показателей, которые указывают на биологический возраст человека. Сочетание функциональных показателей с молекулярными маркерами биологического возраста может улучшить текущую КГО, выявляя людей, переживающих быстрый процесс старения [53].

Кроме того, считается, что в КГО следует включать оценку субъективного возраста, так как исследования показывают тесную взаимосвязь качества жизни и субъективного возраста. Это свидетельствует о существенной роли субъективной возрастной идентичности для поддержания физического, психического здоровья, социальных отношений, оценки окружающей среды и ее безопасности в пожилом и старческом возрасте [8].

На субъективное отношение к КГО могут повлиять такие ее недостатки, как трудоемкость и продолжительность [1]. Оценка занимает гораздо больше времени, чем располагают участковые терапевты, преимущественно оказывающие медицинские услуги людям пожилого и старческого возраста на этапе первичной врачебной помощи. Не удивительно, что одним из направлений исследований является определение необходимого перечня обследования пациентов пожилого и старческого возраста в условиях гериатрического отделения для оценки функционального состояния и диагностики старческой астении [9].

Многие исследователи организации геронтологической помощи отмечают необходимость разработки инструментария по выявлению синдрома старческой астении и других гериатрических синдромов, обучения правилам применения опросников и шкал в гериатрии, проведения КГО [1]. При этом в мире разработано множество инструментов для быстрого скрининга в рамках первичной медико-санитарной помощи, среди которых, например:

- Гериатрический (Gérontopôle of the University Hospital of Toulouse) инструмент скрининга «хрупкости» Gerontopôle Frailty Screening Tool (GFST), который включает специальный метод профилактики инвалидности;
- Контрольный список Кихон — Kihon Checklist (KCL), который представляет собой исчерпывающий перечень вопросов о состоянии здоровья на основе самооценки;
- Опросник уязвимых пожилых людей — Vulnerable Elders Survey (VES-13) — инструмент для определения уязвимых пожилых людей, который представляет собой анкету для самостоятельного заполнения с целью выявления лиц, подверженных риску смертности или функционального снижения;
- «Легкий уход» — двухступенчатый скрининг пожилых людей (Easycare Two-step Older People Screening, Easycare-TOS) — краткий стандартизированный инструмент для оценки

восприятия пожилыми людьми своего здоровья и потребности в уходе;

- Электронный индекс «хрупкости» (Electronic Frailty Index (eFI)).

При этом отмечается, что во многих странах по-прежнему КГО проводят ограниченное число специалистов по гериатрической помощи, в основном используя «бумажный подход». Для упрощения ее применения в клинических условиях предлагаются мобильные приложения.

Мобильные приложения

Повсеместный переход на цифровые технологии способствует внедрению концепции «виртуальной группы», в которую включаются по мере необходимости те или иные профильные специалисты, а КГО проводится одновременно в различных местах, дистанционно, в разные дни, часто с использованием электронной медицинской карты, которая хранится в электронном виде и доступна в любом месте, а групповая связь завершается по телефону или в электронном виде.

Растущее присутствие технологий в нашей повседневной жизни, особенно мобильных устройств, таких как смартфоны и планшеты, открыло ряд возможностей для предложения вспомогательных технологий для различных контекстов. Среди них доставка и получение медицинской информации и услуг с помощью мобильных устройств, называемых «мобильным здоровьем» (mHealth), приобрели особую актуальность, чему способствует повсеместное распространение и портативность таких устройств, их растущая связь (например, с интернетом) и их пригодность в качестве узловых центров для передачи данных, получаемых с помощью различных сенсорных технологий (например, биометрических сигналов). Эти мобильные решения предназначены не для того, чтобы дополнить традиционную медицину; это особенно важно в условиях низких доходов, когда врачи могут быть недоступны.

В литературе широко представлены решения в области «мобильного здоровья» для пожилых людей (например, оценка их физического и психического состояния на основе сенсорных данных и улучшение их состояния). Однако сегодня особый интерес проявляется к инструментам, которые могли бы быть использованы клиницистами в контексте КГО, учитывая, что на данный момент наиболее важной целью является обеспечение более легкого проведения КГО и большим количеством клиницистов.

По данным 2018 г., существует лишь несколько мобильных решений, направленных на оценку пожилых людей с поддержкой оценки некоторых аспектов, охватываемых КГО.

PT-MEASURES включают одну шкалу из ментальной области и пять из функциональной области, сгруппированных соответствующим образом. Показатели зависимости содержат 11 шкал из ментальной, функциональной и социальной областей. Есть подробная информация о том, как применять каждую шкалу, о результатах по набранным баллам и связанная с ними библиография.

IGERIATRICS была разработана Американским обществом гериатрии, не включает информацию о том, как проводить КГО, однако вместо этого охватывает широкий круг тем, относящихся к пожилому возрасту, таких как вакцинация и предотвращение падений. Информация о том, как применить шкалу, отсутствует, однако есть критерии Beers [21].

ONCOSCALE включает умственную, функциональную и нутритивную шкалы, сгруппированные по областям вместе с информацией по библиографии для каждой шкалы и о том, как ее выполнять. PLUS65 MED является карманным справочником по критериям «Старт» и «Остановка». С каждым критерием можно ознакомиться или провести поиск по определенному лекарственному средству, классу или заболеванию, содержащему ссылки на каждый критерий.

В работе Т. Tong и соавт. [51] предлагается планшетное приложение, предназначенное для оценки «хрупкости». Направленная на нескольких пользователей, таких как пациенты, лица, оказывающие помощь, и специалисты в области здравоохранения, она предоставляет небольшой набор шкал для оценки психического, функционального состояния, а также «хрупкости».

Наконец, стоит упомянуть работу А. Garm и соавт. [29], хотя она и не является мобильным приложением, поскольку в ней предлагается система, которая не полностью поддерживает все предусмотренные размеры КГО, но в явном виде предлагает цифровую альтернативу бумажным шкалам и применение сокращенного подмножества КГО, построенного вокруг оценки слабости (FI-CGA).

Мобильное приложение WHO ICOPE Handbook App — приложение для тестирования пациентов с последующей интерпретацией результатов, которое поддерживает реализацию подхода интегрированной помощи пожилым людям, направляет сотрудников здравоохранения в процессе скрининга

пожилых людей, подверженных риску зависимости от ухода, проведение лично-ориентированной оценки потребностей пожилых людей в области здравоохранения и социального ухода, а также индивидуального ухода. Его использование может способствовать быстрому и менее энергозатратному обследованию пациентов старших возрастных групп, выявлению различных функциональных нарушений на ранней стадии (когнитивные нарушения, нарушения двигательной активности, нарушения слуха, зрения, недостаточность питания, снижение мышечной силы, вероятная депрессия и др.) [1].

Быстрая гериатрическая оценка (БГО) — один из наиболее практичных инструментов, разработанных в Университете Сент-Луиса (США). С его помощью менее чем за 5 мин можно выявить «хрупкость», саркопению, возрастную анорексию и когнитивные функции, это не требует гериатра для проведения оценки. БГО состоит из четырех инструментов скрининга, среди которых шкала FRAIL для выявления «хрупкости», шкала SARC-F для выявления саркопении, упрощенный опросник аппетита (SNAQ) в отношении возрастной анорексии и быстрый когнитивный скрининг (RCS). Приложение БГО уникально по сравнению с другими инструментами гериатрической оценки, разработанными для первичной медико-санитарной помощи, тем, что оно включает индивидуальный путь оказания помощи и может управляться любым специалистом в области здравоохранения и/или координатором [41].

В литературе также имеется описание мобильной системы поддержки долгосрочного ухода в Китае. В качестве основного компонента КГО системы поддержки на базе Android был использован протокол непрерывной оценки (CARE), разработанный в США. Приложения были разработаны для всех заинтересованных сторон, задействованных в предоставлении качественного долгосрочного ухода. Авторы пришли к выводу, что технически возможно реализовать мобильную интегрированную систему поддержки ухода на основе КГО в Китае [25].

Анализ имеющихся на рынке мобильных приложений выявляет некоторые их недостатки, в частности отсутствие формирующего аспекта, который признан в качестве важного требования для продвижения КГО в области гериатрической помощи. Несмотря на все достижения в области mHealth, гериатрия имеет ограниченное количество приложений, когда рассматриваются сложные

потребности медицинских работников и лиц, ухаживающих за больными. По мнению большинства авторов, сегодня крайне важным считается рассмотреть в будущих исследованиях возможность поддержки КГО приложением, стимулирующим его использование, проясняющим его ценность и облегчающим оценку и подсчет баллов.

Заключение

Комплексная гериатрическая оценка до настоящего времени при своей очевидной целесообразности оставляет множество неразрешенных вопросов. И эти вопросы полностью идентичны вопросам популярной советской, российской интеллектуальной телевизионной игры «Кто, где, когда» (немного перефразировав название).

Действительно, кто должен проводить комплексную гериатрическую оценку — гериатр, узкий специалист, медицинская сестра, представитель медико-социальной службы или все перечисленные? И, соответственно, где она должна проводиться первоначально (поликлиника, стационар, бюро медико-социальной экспертизы и т. п.)? Когда и у всех ли надо проводить эту оценку? Нужно ли первоначальное поэтапное или одномоментное ее проведение? Какие промежуточные и конечные точки исследования? Какая из множества представленных моделей комплексной гериатрической оценки будет наиболее быстрой, практичной, необременительной и, в то же время, максимально информативной для специалистов?

Таким образом, представленный обзор литературы свидетельствует о том, что еще многие вопросы не решены и необходимы дальнейшие исследования по данной проблеме.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Алехина А.В., Силютин М.В., Повалюхина Д.А. Актуальные вопросы развития гериатрии: опыт России и Германии // Междунар. журн. гуманитарных и естеств. наук. 2020. № 7 (3). С. 27–32.
2. Аммосова Е.Е. Комплексная гериатрическая оценка в условиях дома-интерната // Рос. семейный врач. 2018. № 2. С. 25–29.
3. Быковская Т.Ю., Захарченко Ю.И., Ким В.В. Некоторые особенности оказания медицинской помощи гражданам пожилого и старческого возраста // Colloquium-journal. 2019. № 16 (40). С. 71–73.
4. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., Матейовска-Кубешова Х. и др. Возрастная жизнеспособность в геронтологии и гериатрии (обзор) // Науч. результаты биомед. исследований. 2019. Т. 4. № 5. С. 102–116.
5. Консон К. Роль медицинской сестры в гериатрической практике // Рос. семейный врач. 2017. Т. 21. № 1. С. 45–52.
6. Королева О.А., Когония Л.М., Бяхова М.М., Титов А.Г. Химиотерапия у пожилых пациентов, страдаю-

- щих раком желудка // Злокачественные опухоли. 2018. № 2. С. 64–75.
7. Кравченко Е.С., Фесенко Э. В. Воронина Е.А. и др. Новые подходы к комплексной гериатрической оценке в стационаре: результаты пилотного проекта // Соврем. пробл. здравоохран. и мед. статистики. 2020. № 2. С. 69–82.
8. Мелёхин А.И. Оценка субъективного возраста в комплексном гериатрическом обследовании // Клини. геронтол. 2016. № 9 (10). С. 49–50.
9. Меметов С.С., Шаркунов Н.П. Вопросы комплексной гериатрической оценки в условиях специализированного гериатрического отделения // Colloquium-journal. 2019. № 19 (43). С. 55–58.
10. Паникар В.И., Щербань Э.А., Павлова И.А. Комплексная гериатрическая оценка остеоартроза коленных суставов в старческом возрасте // Науч. результаты биомед. исследований. 2019. № 1. С. 131–139.
11. Пичхадзе Г.М., Сатбаева Э.М. Влияние уровня полипрагазии на выраженность побочных эффектов у пожилых пациентов // Фармация Казахстана. 2014. № 4 (155). С. 22–23.
12. Сененко А.Ш., Короткова А.В., Воробьев Р.В. и др. Разработка инструмента комплексной оценки состояния здоровья и социального благополучия пациентов в возрасте 60 лет и старше и их потребности в различных видах помощи // Менеджер здравоохран. 2018. № 7. С. 25–35.
13. Сененко А.Ш., Короткова А.В., Воробьев Р.В. и др. Современные подходы к организации помощи лицам пожилого и старческого возраста: обзор международного опыта // Менеджер здравоохран. 2018. № 8. С. 52–60.
14. Ткачева О.Н., Воробьева Н.М., Котовская Ю.В. и др. Распространенность гериатрических синдромов у лиц в возрасте старше 65 лет: первые результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ // РКЖ. 2020. № 10. С. 168–178.
15. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Методические рекомендации по ведению пациентов со старческой астенией: Клинические рекомендации «Старческая астения» // Рос. журн. гериатр. мед. 2020. № 1. С. 11–46.
16. Фролова Е.В., Турушева А.В. Принцип и концепция гериатрической оценки // В кн.: Гериатрия: Национальное рук. / Под ред. О.Н.Ткачевой, Е.В.Фроловой, Н.Н.Яхно. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 40–46.
17. Чувашова М.С., Ивлиев А.В., Козлов А.Е. Оптимизация медико-социальной помощи лицам пожилого возраста путем выявления «хрупких» пациентов // БМИК. 2017. Т. 7. № 6. С. 815.
18. Шлепцова М.В., Фролова Е.В. Распространенность основных гериатрических синдромов в практике врача-гериатра амбулаторного этапа и возможности их коррекции // Рос. семейный врач. 2018. Т. 22. № 2. С. 30–36.
19. Эделева А.Н., Сабгайда Т.П. Скрининг синдрома старческой астении среди пациентов участкового терапевта и пациентов отделений сестринского ухода // Электронный науч. журн. «Социальные аспекты здоровья населения». 2019. Т. 65. № 5. С. 2.
20. Aronoff-Spencer E., Asgari P., Finlayson T.L. et al. A comprehensive assessment for community-based, person-centered care for older adults // BMC Geriatr. 2020. Vol. 20. № 1. P. 1–12.
21. Croke L. Beers Criteria for Inappropriate Medication Use in Older Patients: An Update from the AGS // Amer. Fam. Physic. 2020. Vol. 101. № 1. P. 56–57.
22. Bell S.P., Orr N.M., Dodson J.A. et al. What to Expect From the Evolving Field of Geriatric Cardiology // J. Amer. Coll. Cardiol. 2015. Vol. 66. № 11. P. 1286–1299.
23. Blanquicett C., Cohen J.B., Flowers C., Johnson T. 2nd. The Role of the Comprehensive Geriatric Assessment in the Evaluation of the Older Cancer Patient // Oncology (Williston Park). 2019. Vol. 33. № 11. 687524. PMID: 31769862.
24. Bonanno G., Wortman C., Nesse R. Prospective patterns of resilience and maladjustment during widowhood // Psychol. Ageing. 2014. Vol. 19. P. 260–271.
25. Cui Y., Gong D., Yang B. et al. Making the CARE Comprehensive Geriatric Assessment as the Core of a Total Mobile Long Term Care Support System in China // Stud. Hlth. Technol. Inform. 2018. Vol. 247. P. 770–774. PMID: 29678065.
26. Dodson J.A., Matlock D.D., Forman D.E. Geriatric Cardiology: An Emerging Discipline // Canad. J. Cardiol. 2016. Vol. 32. № 9. P. 1056–1064.
27. Extermann M., Aapro M., Bernabei R. et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) // Crit. Rev. Oncol. Hemat. 2005. Vol. 55. № 3. P. 241–252.
28. Feather A., Randall D., Waterhouse M. (eds). Kumar and Clark's Clinical medicine, 10th edn. Elsevier, 2020.
29. Garm A., Park G., Song X. Using an Electronic Comprehensive Geriatric Assessment and Health Coaching to Prevent Frailty in Primary Care: The CARES Model // Med. Clin. Rev. 2017. Vol. 3. № S1. P. 9.
30. Gil-Montoya J.A., De Mello A.L., Barrios R. et al. Oral health in the elderly patient and its impact on general well-being: a nonsystematic review // Clin. Interv. Aging. 2015. Vol. 10. P. 461–467.
31. Hall R.K., Haines C., Gorbalkin S.M. et al. Incorporating Geriatric Assessment into a Nephrology Clinic: Preliminary Data from Two Models of Care // J. Amer. Geriatr. Soc. 2016. Vol. 64. № 10. P. 2154–2158.
32. Hamaker M.E., Jonker J.M., Maas H.A. et al. The geriatricians' perspectives on geriatric oncology in the Netherlands — results of a national survey // Europ. Geriatr. Med. 2014. Vol. 5. № 4. P. 265–269.
33. Hamaker M.E., Schiphorst A.H., ten Bokkel H.D., Schaar C., van Munster B.C. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions for older cancer patients — a systematic review // Acta Oncol. 2014. Vol. 53. № 3. P. 289–296.
34. Hernandez Torres C., Hsu T. Comprehensive Geriatric Assessment in the Older Adult with Cancer: A Review // Europ. Urol. Focus. 2017. Vol. 3. № 4–5. P. 330–339.
35. Hildon Z., Smith G., Netuveli G. et al. Understanding adversity and resilience at older ages // Soc. Hlth Illness. 2008. Vol. 30. P. 726–740.
36. Kenis C. Comprehensive Geriatric Assessment: The Belgian Experience of Implementation in the Care of Older Adult Patients With Cancer // Clin. J. Oncol. Nurs. 2019. Vol. 23. № 3. P. 332–335.
37. Laura K., Harper G.M. Is it time for comprehensive geriatric assessment to move beyond primary care? The case for targeting medical sub-specialty practice // Isr. J. Hlth. Policy Res. 2017. Vol. 6. P. 33.
38. Mazy A.L., Garvin P., Ekdahl A.W. Outpatient comprehensive geriatric assessment: effects on frailty and mortality in old people with multimorbidity and high health care utilization // Aging Clin. Exp. Res. 2019. Vol. 31. № 4. P. 519–525.
39. McCreary C., Ni R.R. Systemic diseases and the elderly // Dental. Update. 2010. Vol. 37. № 9. P. 604–607.
40. McGann P.E. Geriatric assessment for the rheumatologist // Rheumat. Dis. Clin. North Amer. 2000. Vol. 26. № 3. P. 415–432.
41. Merchant R.A., Hui R.J.Y., Kwek S.C. et al. Rapid Geriatric Assessment Using Mobile App in Primary Care: Prevalence of Geriatric Syndromes and Review of Its Feasibility // Front. Med. (Lausanne). 2020. Vol. 8. № 7. P. 261.
42. Mustapha I.Z., Debrey S., Oladubu M., Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis // J. Periodontol. 2007. Vol. 78. № 12. P. 2289–2302.
43. Otomo-Corgel J., Pucher J.J., Rethman M.P., Reynolds M.A. State of the science: chronic periodontitis and systemic health // J. Evid. Based. Dent. Pract. 2012. Vol. 12. Suppl. 3. P. 20–28.
44. Parker S.G., McCue P., Phelps K. et al. What is Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)? An umbrella review // Age Ageing. 2018. Vol. 47. № 1. P. 149–155.

45. Parks R.M., Lakshmanan R., Winterbottom L. et al. Comprehensive geriatric assessment for older women with early breast cancer — a systematic review of literature // *Wld J. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 10. № 1. P. 88.
46. Ramani L., Furmedge D.S., Reddy S.P. Comprehensive geriatric assessment // *Brit. J. Hosp. Med. Lond. Engl.* 2005. 2014. Vol.75. Suppl. 8. P. 122–125.
47. Schiphorst A.H., Ten Bokkel Huinink D., Breumelhof R. et al. Geriatric consultation can aid in complex treatment decisions for elderly cancer patients // *Europ. J. Cancer. Care (Engl.)*. 2016. Vol. 25. № 3. P. 365–370.
48. Schulkes K.J.G., Souwer E.T.D., Hamaker M.E. et al. The Effect of A Geriatric Assessment on Treatment Decisions for Patients with Lung Cancer // *Lung.* 2017. Vol. 195. № 2. P. 225–231.
49. Spirgiene L., Brent L. Comprehensive Geriatric Assessment from a Nursing Perspective // In: *Fragility Fracture Nursing. Perspectives in Nursing Management and Care for Older Adults.* K.Hertz, J.Santy-Tomlinson (eds.). Cham: Springer, 2018. Ch. 4. P. 41–52.
50. Tavares M., Lindefeld Calabi K.A., San M.L. Systemic diseases and oral health // *Dent. Clin. N. Amer.* 2014. Vol. 8. № 4. P. 797–814.
51. Tong T., Chignell M., Tierney M.C. et al. Tablet-Based Frailty Assessments in Emergency Care for Older Adults // *Proc. Hum. Factors Ergon. Soc. Ann. Meet.* 2016. Vol. 60. P. 613–617.
52. Trundle S., Gooneratne M., Rogerson A., Dhesis J. Perioperative comprehensive geriatric assessment: what do we need to know? // *Brit. J. Hosp. Med. (Lond.)*. 2019. Vol. 80. № 5. P. 258–262.
53. Tuttle C.S.L., Maier A.B. Towards a biological geriatric assessment // *Exp. Geront.* 2018. Vol. 107. P. 102–107.
54. Wilkinson I., Harper A. Comprehensive geriatric assessment, rehabilitation and discharge planning // *Medicine.* 2021. Vol. 49. Iss. 1. P. 10–16.
55. Xue D.D., Cheng Y., Wu M., Zhang Y. Comprehensive geriatric assessment prediction of postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: a meta-analysis // *Clin. Interv. Aging.* 2018. Vol. 13. P. 723–736.

Поступила в редакцию 25.01.2021

После доработки 25.01.2021

Принята к публикации 25.02.2021

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 1. P. 24–32

E.S. Lapteva, A.L. Arieu, M.R. Tsutsunava, G.T. Arieva

INTEGRATED GERIATRIC ASSESSMENT — RESOLVED AND UNRESOLVED ISSUES (REVIEW)

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 193015,
e-mail: arieu_al@mail.ru

The review presents an analysis of the literature on the controversial issues of the use of Comprehensive Geriatric Assessment. For all its obvious significance and expediency, the questions remain WHO, WHERE and WHEN conducts it? Should it initially be one-step or step-by-step? What are the intermediate and end points of the study? Which tool for its screening is the least time-consuming and long-lasting? It is concluded that many issues have not yet been resolved and further research is needed on this issue.

Key words: *comprehensive geriatric assessment, elderly person*

Б.В. Сигуа, В.П. Земляной, С.В. Петров, Д.Х. Каландарова, А.Л. Ефимов

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА СО СПАЕЧНОЙ ТОНКОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41,
e-mail: dr.sigua@gmail.com

Спаечная тонкокишечная непроходимость является часто встречающейся патологией с тенденцией к нарастанию, характеризуется сложным патогенетическим течением, с высоким процентным соотношением осложнений и летальных исходов. Среди форм кишечной непроходимости, обусловленных механическим препятствием, острая тонкокишечная непроходимость составляет 64,3–80% с летальностью 5,1–8,4% в структуре urgentных заболеваний. Сложность ранней диагностики наряду со стертой клинической картиной, тяжелым течением на отягощенном фоне у лиц пожилого и старческого возраста ведет к поиску новых оптимизированных лечебно-диагностических протоколов. Цель исследования — изучение характера течения спаечной тонкокишечной непроходимости у лиц пожилого и старческого возраста, установление информативности различных методов диагностики, определение показаний к выбору оптимального срока и метода лечения. Проведен сравнительный анализ по результатам лечения 191 пациента 60–90 лет и старше, получавших лечение в хирургических отделениях Елизаветинской больницы (Санкт-Петербург) в период 2016–2019 гг. Все пациенты были разделены на две группы: основную составили 106 пациентов (2018–2019 гг.), группу сравнения — 85 пациентов (2016–2017 гг.). Для всех пациентов основной группы использован усовершенствованный лечебно-диагностический алгоритм с применением оригинальной балльно-оценочной шкалы, который позволил оптимизировать диагностику и улучшить результаты лечения. Пациенты группы сравнения были обследованы в соответствии со стандартными протоколами, оперативное лечение осуществляли исключительно традиционными методами. Применение предложенного лечебно-диагностического алгоритма позволило увеличить вероятность консервативного разрешения острой спаечной тонкокишечной непроходимости с 20% (17) до 33% (35), снизить частоту послеоперационных осложнений с 60,2% (41) до 25,3% (18), $p < 0,01$, а уровень летальности — с 23,5% (16) до 7% (5), $p < 0,05$.

Ключевые слова: лица пожилого и старческого возраста, спаечная тонкокишечная непроходимость, диагностика, хирургическое лечение, осложнения и летальность

Спаечная тонкокишечная непроходимость является чаще всего встречающейся патологией в urgentной хирургии с тенденцией к нарастанию, характеризуется сложным патогенетическим течением с высоким процентным соотношением осложнений и летальных исходов. Прогрессивная частота встречаемости данной патологии находится в прямой взаимосвязи с возросшей хирургической активностью в последние десятилетия. Среди форм кишечной непроходимости, обусловленных механическим препятствием, острая тонкокишечная непроходимость составляет 64,3–80% с уровнем летальности 5,1–8,4% [7, 9, 12, 13, 17, 19] среди всех urgentных заболеваний. Сложность ранней диагностики наряду со стертой клинической картиной, тяжелым течением на отягощенном фоне у лиц пожилого и старческого возраста ведет к поиску новых оптимизированных лечебно-диагностических протоколов для снижения послеоперационных осложнений и летальности в этой группе пациентов [2–5].

По данным литературы, основной причиной неудовлетворительных результатов лечения данной категории пациентов является несвоевременная диагностика, позднее оперативное лечение, несомненно возраст и отягощенный фон сопутствующей патологией. Развитие спаечной тонкокишечной непроходимости, в свою очередь, влечет за собой целый каскад патогенетических механизмов, с развитием интраабдоминальных осложнений, эндотоксикоза с грубыми метаболическими расстройствами в системе гомеостаза [1, 8, 9, 12, 18]. Характерной особенностью течения этой патологии у лиц пожилого и старческого возраста является стертая клиническая картина на фоне имеющих сопутствующих и системных заболеваний, более стремительное развитие необратимых расстройств гомеостаза на фоне декомпенсации буферных си-

стем организма. Поздняя диагностика, неадекватный подбор метода лечения с учетом временного аспекта приводят к ухудшению прогнозов выздоровления, способствуют позднему восстановлению, развитию осложнений, повышают риск летального исхода. Активное внедрение мини-инвазивных технологий в лечении спаечной тонкокишечной непроходимости у лиц пожилого и старческого возраста не всегда является возможным. Имеющиеся тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем в стадии декомпенсации являются противопоказанием к выполнению лапароскопических вмешательств, а позднее принятие решения об оперативном лечении делает предпочтительным выбор традиционных методов хирургического лечения [14, 15]. На сегодняшний день выбор лечебной тактики не регламентируется какими-либо четкими критериями. Так, при наличии признаков странгуляции и перитонита пациенты подлежат экстренному оперативному вмешательству, в остальных случаях предпочтительным является применение консервативной терапии с динамическим наблюдением. Сроки консервативных мер определяются в совокупности с клинической картиной и результатами инструментальных методов диагностики — в среднем от 4–6, 12 ч и даже до 48–72 ч [10–12, 16, 17, 20].

Материалы и методы

Проведен сравнительный анализ результатов лечения 191 пациента 60–90 лет и старше, получавших лечение в хирургических стационарах Елизаветинской больницы (Санкт-Петербург) в период 2016–2019 гг. Все пациенты были разделены на две группы: 1-я (основная) — 106 человек (2018–2019 гг.), 2-я (группа сравнения) — 85 (2016–2017 гг.). Из общего числа пациентов обследуемых групп в 52 случаях удалось добиться консервативного разрешения острой спаечной тонкокишечной непроходимости, из них 35 входили в основную группу, а 17 — в группу сравнения. 139 пациентов подверглись оперативному лечению: 71 — из основной группы, 68 — из группы

сравнения. Изучены основные аспекты течения спаечной тонкокишечной непроходимости у лиц пожилого и старческого возраста, определена информативность различных методов диагностики, разработан и применен усовершенствованный лечебно-диагностический алгоритм и оригинальная балльно-оценочная шкала, что позволило увеличить долю пациентов, разрешившихся консервативно, уменьшить сроки дооперационного периода, оценить эффективность консервативной терапии, определить оптимальные сроки хирургического лечения, улучшить результаты лечения.

Возраст пациентов — 60–98 лет (средний возраст — $73,9 \pm 8,3$ года): 60–74 года — 96 (50,3 %) пациентов, 75–89 лет — 90 (47,1 %), старше 90 — 5 (2,6 %). Распределение по полу и возрасту с процентным соотношением представлено в *таблице*. В течении спаечной тонкокишечной непроходимости у лиц пожилого и старческого возраста, в отличие от лиц молодого и среднего возраста, отмечались стертость клинической картины, меньшая интенсивность болевого синдрома и поздняя обращаемость в связи с надеждой на самостоятельное разрешение.

Следует отметить сопоставимость групп по возрасту и полу, при статистической обработке данных связь между факторными и результативными признаками статистически не значима ($p > 0,05$). Отличительной особенностью данной категории пациентов явилось наличие сопутствующих заболеваний, что способствовало маскировке характерной клинической картины, ухудшало общее состояние, ограничивало применение полноценного обследования для определения точного диагноза. Так, заболевания системы кровообращения, включая ИБС, гипертоническую болезнь, артериальную гипертензию, инфаркт в анамнезе и ХСН, в основной группе наблюдали у 49 (46,2 %) пациентов, в группе сравнения — у 34 (40 %); болезни дыхательной системы — в 1-й группе у 8 (7,5 %), во 2-й у 14 (16,4 %); язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — в 1-й группе у 8 (7,5 %), во 2-й у 6 (7,1 %); болезни мочеполо-

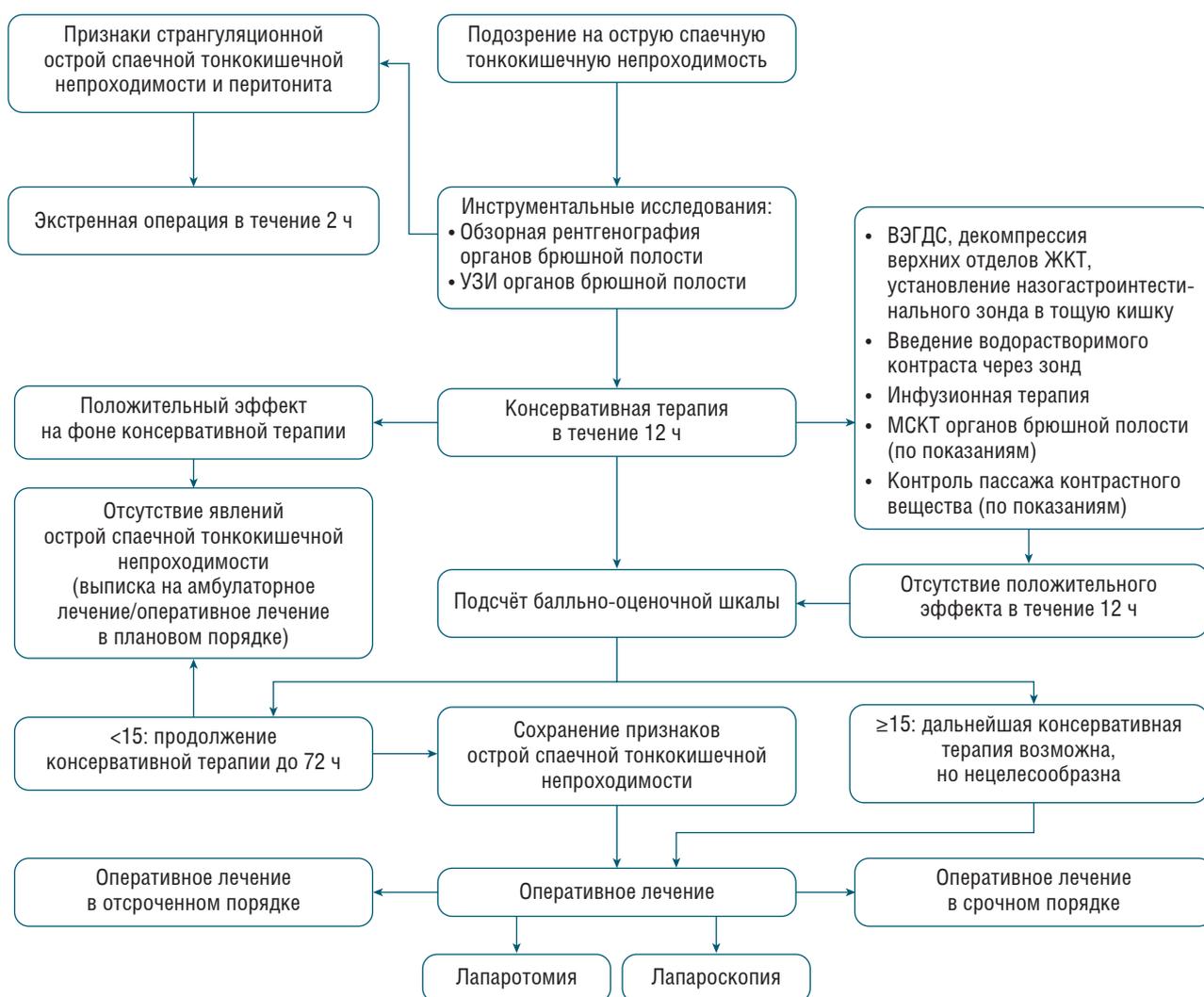
Распределение пациентов по полу и возрасту, абс. число (%)

Возраст, лет	Основная группа, n=106			Группа сравнения, n=85		
	мужчины	женщины	итого	мужчины	женщины	итого
60–74	21 (19,8)	38 (35,9)	59 (55,7)	10 (11,8)	27 (31,8)	37 (43,6)
75–89	12 (11,3)	33 (31,1)	45 (42,4)	17 (20)	28 (32,9)	45 (52,9)
Старше 90	0 (0)	2 (1,9)	2 (1,9)	0 (0)	3 (3,5)	3 (3,5)
<i>Всего</i>	33 (31,1)	73 (68,9)	106 (100)	27 (31,8)	58 (68,2)	85 (100)

вой системы, включая ХБП, — в 1-й группе у 13 (12,3%), во 2-й у 10 (11,8%); болезни эндокринной системы — в 1-й группе у 4 (3,8%), во 2-й у 7 (8,2%); онкологические заболевания в анамнезе — в 1-й группе у 8 (7,5%), во 2-й у 4 (4,7%).

Всем пациентам, поступившим в хирургический стационар, проводили стандартный объём лабораторных и инструментальных исследований. На момент поступления состояние пациентов расценивали как среднетяжелое и тяжелое. Отмечена значительная вариабельность в информативности различных методов исследования. Так, УЗИ органов брюшной полости проводили всем пациентам основной группы, однако его информативность с подтверждением признаков кишечной непроходимости с характерными симптомами составила лишь 73,5% (78 пациентов). В группе сравнения данное исследование было проведено у 44 (51,7%) пациентов, а его информативность

составила 37,6% (32 пациента). Обзорное рентгенологическое исследование проводили во всех случаях, однако его информативность составила 84,8% (162 пациента). Проба Шварца проведена у 63 (59,4%) пациентов основной группы и у 66 (77,6%) — группы сравнения. В литературе подробно описывается эффективность использования мультиспиральной КТ (МСКТ) [6]. Она позволяет не только определить вид тонкокишечной непроходимости (высокая, низкая), ее характерные симптомы, ишемические изменения кишечной стенки, но и провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, а также определить критерии результативности проводимой консервативной терапии. МСКТ с контрастированием проведена у 18 пациентов основной группы, при этом информативность ее составила 77,8% (14), что позволило определить критерии эффективности консервативной тактики ведения, сократить



время дооперационной диагностики и оптимизировать выбор лечебной тактики.

Для улучшения диагностики и, как следствие, уменьшения дооперационного периода был внедрен в клиническую практику усовершенствованный лечебно-диагностический алгоритм. Наряду со стандартными диагностическими исследованиями, 24 (22,6 %) пациентам основной группы была проведена видеоэзофагогастродуоденоскопия с установлением назогастроинтестинального зонда в начальный отдел тощей кишки, что позволило обеспечить декомпрессию верхних отделов ЖКТ, при этом влияя на основные звенья патогенеза тонкокишечной непроходимости. Усовершенствованная лечебно-диагностическая программа представлена в виде алгоритма (рисунк).

Лечебно-диагностический алгоритм включал установку назогастроинтестинального зонда в начальный отдел тощей кишки, введение водорастворимого контраста через зонд по показаниям, инфузионную терапию с коррекцией водно-электролитных нарушений, восполнение дефицита калия, что имеет большое значение у данной категории пациентов с отягощенной сопутствующей патологией. Контроль эффективности терапии включал клиническую картину, лабораторные показатели, применение лучевых методов, а именно рентгенологический контроль пассажа контрастного вещества, применение МСКТ с контрастированием по показаниям. Оценку проводили через 12 ч, далее осуществляли подсчет по разработанной оригинальной балльно-оценочной шкале. Для построения балльной шкалы была проанализирована корреляция ряда параметров и вероятности проведения срочного оперативного вмешательства по поводу острой спаечной тонкокишечной непроходимости. Данная шкала включала длительность заболевания от начала до поступления в стационар, характер болевого синдрома, число операций в анамнезе, уровень по данным рентгенологического исследования, диаметр тонкой кишки по данным УЗИ, результаты пробы Шварца, оценку баллов по шкале АРАСНЕ II, сброс по назогастроинтестинальному зонду в течение 12 ч, уровень интраабдоминальной гипертензии. Иными словами, была проведена оценка важности каждого из клинических, лабораторных и инструментальных признаков в плане прогнозирования успеха консервативной терапии. Сведения о наличии и силе выявленной корреляции ряда параметров и вероятности срочного оператив-

ного вмешательства стратифицированы согласно классификации Chaddock.

Выбор метода хирургического вмешательства и сроков его выполнения влияют на результативность лечения пациентов пожилого и старческого возраста со спаечной тонкокишечной непроходимостью. Всех пациентов обследуемых групп оперировали в различные сроки от начала госпитализации. При наличии признаков странгуляции и перитонита, оперативное лечение проводили в течение 2 ч от момента поступления по экстренным показаниям. В остальных случаях оперативное лечение проводили в срочном или отсроченном порядке. Применение усовершенствованного диагностического алгоритма позволило улучшить эффективность консервативной терапии, выбрать оптимальный срок оперативного лечения. Наибольшее число прооперированных пациентов в сроки более 24 ч было в группе сравнения — 16 (23,5 %), что, несомненно, повлияло на результаты лечения.

Критериями выбора оперативного доступа служили тяжесть состояния пациента, характер сопутствующей патологии с отсутствием явлений декомпенсации, данные оценки по шкале анестезиологического риска ASA, характер имеющихся оперативных вмешательств в анамнезе, число рубцов на передней брюшной стенке, степень и распространенность спаечного процесса. Противопоказаниями к выполнению лапароскопических вмешательств были анестезиологический риск IV степени, множественные рубцы на передней брюшной стенке, признаки перитонита, некроза и перфорации полого органа с распространенным спаечным процессом, явления сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности и тяжелые метаболические расстройства.

Успешный лапароскопический адгезиолизис был осуществлен у 7 (9,8 %) больных основной группы, а у 17 (23,9 %) проведена диагностическая лапароскопия с конверсией доступа. Причинами конверсии доступа являлись как технические аспекты и квалификация дежурной хирургической бригады, так и невозможность полноценного адгезиолизиса в виду расширения кишечных петель более 5–6 см, наличие распространенного спаечного процесса, грубых фиброзных сращений и высокого риска перфорации кишечника. Лапаротомия применена у 47 (66,2 %) пациентов основной группы и у всех прооперированных пациентов группы сравнения — 68 (100 %), $p < 0,05$ (представленные цифры подсчитаны исходя из общего коли-

чества прооперированных больных в обследуемых группах).

Для оценки эффективности использованной лечебно-диагностической программы при хирургическом лечении пациентов пожилого и старческого возраста со спаечной тонкокишечной непроходимостью был проведен анализ осложнений хирургического лечения по классификации Clavien—Dindo (2004). Статистически значимы были результаты лечения пациентов обследуемых групп по частоте послеоперационных осложнений. Так, в основной группе частота послеоперационных осложнений составила 25,3% (18), а в группе сравнения — 60,2% (41), $p < 0,01$. При оценке уровня летальности также была отмечена статистическая значимость — снижение ее уровня с 23,5% (16) до 7% (5) в обследуемых группах ($p < 0,05$).

Выводы

Комплексная оценка состояния пациентов и эффективность консервативной терапии путём применения усовершенствованного лечебно-диагностического алгоритма и балльно-оценочной шкалы позволяет: 1) увеличить вероятность разрешения острой спаечной тонкокишечной непроходимости консервативными мероприятиями, а также объективизировать выбор временного интервала для хирургического лечения; 2) достоверно снизить частоту послеоперационных осложнений, а также уровень летальности при данной патологии у пациентов пожилого и старческого возраста; 3) улучшить диагностику спаечной тонкокишечной непроходимости у пациентов пожилого и старческого возраста.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Ермолов А.С., Антонян С.Г., Ярцев П.А. и др. Видеолапароскопия в диагностике и лечении больных со спаечной тонкокишечной непроходимостью // Мед. алфавит. 2016. Т. 3. № 20. С. 20–24.
2. Жидков С.А. Диагностика и лечение острой кишечной непроходимости у больных пожилого и старческого возраста // Мед. панорама. 2005. № 5. С. 13–15.
3. Жидков С.А. Оптимизация подходов к лечению ургентных хирургических больных старше 60 лет // Рецепт. 2004. Прилож. Научные и организационные вопросы профилактики и лечения возрастных патологий: Материалы конф. С. 21–23.
4. Жидков С.А., Литвинчик А.А. Особенности диагностики и лечения острой кишечной непроходимости у лиц пожилого и старческого возраста // Воен. мед. 2015. № 1 (34). С. 38–42. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23016071>
5. Лещинский А.Е., Кацыло А.Г. Диагностика и лечение острой спаечной кишечной непроходимости в условиях центральной районной больницы // В сб.: Тезисы VIII Всероссийской конференции общих хирургов с междуна-

родным участием, посвященной 95-летию СамГМУ. Самара, 2014. С. 101–103.

6. Селина И.Е., Кудряшова Н.Е., Трофимова Е.Ф., и др. Лучевая диагностика послеоперационной тонкокишечной непроходимости // Rus. Electron. J. Radiol. 2013. Т. 3. № 4. С. 52–57.

7. Тотиков В.З., Калицова М.В., Амриллаева В.М. Лечебно-диагностическая программа при острой спаечной обтурационной тонкокишечной непроходимости // Хирургия (журн. им. Н.И.Пирогова). 2006. № 2. С. 38–43.

8. Чуприс В.Г. Острая тонкокишечная непроходимость неопухолевого генеза (патогенез, диагностика, лечение): Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2009.

9. Чернов А.В. Криоденервация тонкой кишки в комплексном лечении острой кишечной непроходимости: Автореф. дис. канд. мед. наук. Екатеринбург, 2006.

10. Шаповальянц С.Г., Ларичев С.Е., Бабкова И.В. и др. Дифференциальная диагностика форм острой спаечной тонкокишечной непроходимости // Московский хир. журн. 2013. № 3 (31). С. 29–33.

11. Bower K.L., Lollar D.I., Williams S.L. et al. Small Bowel Obstruction // Surg. clin. North. Amer. 2018. Vol. 98. № 5. P. 945–971. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.05.007>

12. Gowen G.F. Rapid resolution of small-bowel obstruction with the long tube, endoscopically advanced into the jejunum // Amer. J. Surg. 2007. Vol. 193. № 2. P. 184–189.

13. Krielen P., Beukel B.A., Stommel M.W.J. et al. In-hospital costs of an admission for adhesive small bowel obstruction // Wld J. Emerg. Surg. 2016. Vol. 11. P. 49. <https://doi.org/10.1186/s13017-016-0109-y>

14. Pei K.Y., Asuzu D., Davis K.A. Will laparoscopic lysis of adhesions become the standard of care? Evaluating trends and outcomes in laparoscopic management of small-bowel obstruction using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Project Database // Surg. Endosc. 2017. Vol. 31. № 5. P. 2180–2186. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5216-z>

15. Sebastian-Valverde E., Poves I., Membrilla-Fernández E. et al. The role of the laparoscopic approach in the surgical management of acute adhesive small bowel obstruction // BMC Surg. 2019. Vol. 19/ № 1. P. 40. <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0504-x>

16. Skoglar A., Gunnarsson U., Falk P. Band adhesions not related to previous abdominal surgery – a retrospective cohort analysis of risk factors // Ann. Med. Surg. (Lond.). 2018. Vol. 36. P. 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.11.007>

17. Teixeira P.G., Karamanos E., Talving P. et al. Early operation is associated with a survival benefit for patients with adhesive bowel obstruction // Ann. Surg. 2013. Vol. 258. № 3. P. 459–465.

18. Thornblade L.W., Truitt A. R., Davidson G.H. et al. Surgeon attitudes and practice patterns in managing small bowel obstruction: a qualitative analysis // J. Surg. Res. 2017. Vol. 219. P. 347–353. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.06.052>

19. Uludag M., Agkun I., Yetkin G. et al. Factors affecting morbidity and mortality in mechanical intestinal obstruction // Ulus. Trauma Derg. 2004. Vol. 10. P. 177–184.

20. Wu B.Y., Gu C., Yan X.Y. et al. Clinical Treatment and Analysis of Laparoscopic Enterolysis Surgery // Indian J. Surg. 2015. Vol. 77. Suppl. 2. P. 698–702. <https://doi.org/10.1007/s12262-013-0991-4>

Поступила в редакцию 11.11.2020

После доработки 03.12.2020

Принята к публикации 10.12.2020

B.V. Sigua, V.P. Zemlyanoy, S.V. Petrov, D.H. Qalandarova, A.L. Efimov

**FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ELDERLY AND SENILE PATIENTS
WITH ADHESIVE SMALL BOWEL OBSTRUCTION**

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015,
e-mail: dr.sigua@gmail.com

Adhesive small bowel obstruction is a common pathology with a tendency to increase characterized by a complex pathogenetic course with a high percentage of complications and deaths. Among the forms of intestinal obstruction caused by mechanical obstacles acute small bowel obstruction ranges from 64,3 to 80 % with a mortality rate of 5,1 to 8,4 % in the structure of urgent diseases. The complexity of early diagnosis along with an erased clinical picture severe course against a burdened background as well as age — in elderly and senile people leads to the search for new optimized treatment and diagnostic protocols. The purpose of this study was to study the nature of the course of adhesive small bowel obstruction in elderly and senile people to establish the information content of various diagnostic methods to determine the indications for the choice of the optimal period and method of treatment. A comparative analysis of 191 patients aged 60 to 90 years and older who received treatment in the surgical departments of St. Elizabeth Hospital (St. Petersburg) in the period from 2016–2019 was carried out. All patients were divided into 2 groups: the main group consisted of 106 patients (2018–2019) the comparison group included 85 patients (2016–2017). All patients of the main group used an improved diagnostic and treatment algorithm with the use of an original point-assessment scale which made it possible to optimize diagnostics and improve treatment results. Patients in the comparison group were examined in accordance with standard protocols and surgical treatment was carried out exclusively by traditional methods. The use of the proposed therapeutic and diagnostic algorithm made it possible to increase the probability of conservative resolution of acute adhesive small bowel obstruction from 20 % (17) to 33 % (35) and to reduce the incidence of postoperative complications from 60,2 % (41) to 25,3 % (18), $p < 0,01$, and the mortality rate from 23,5 % (16) to 7 % (5), $p < 0,05$.

Key words: *persons of elderly and senile age, adhesive small bowel obstruction, diagnosis, surgical treatment, complications and mortality*

Л.Б. Ким¹, В.Н. Мельников², А.Н. Пуяткина¹

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТАРЕНИЯ, ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИЙ У МУЖЧИН НА ЕВРОПЕЙСКОМ СЕВЕРЕ РОССИИ*

¹ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2, e-mail: lenkim@centersem.ru; ² Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 4

С возрастом частота сердечно-сосудистых заболеваний неуклонно растет во всем мире. Проживание человека в суровых климатогеографических условиях Арктики сопряжено с преждевременным старением, более ранним и частым развитием возраст-ассоциированных болезней. По-всей видимости, эти процессы обусловлены функциональными изменениями крупных сосудов, состояние которых до настоящего времени не изучено. Цель и методы исследования — выявить корреляцию показателей старения с параметрами центральной гемодинамики и жесткости артерий, измеренными с помощью аппланационной тонометрии на аппарате «Сфигмокор», у мужчин среднего возраста, живущих на Европейском Севере России. Впервые отмечены положительные связи параметров периферического и центрального кровяного давления, аугментационного давления и аугментационного индекса и отрицательная корреляция времени возврата отраженной волны и амплификации пульсового давления с показателями старения, что указывает на возрастное снижение эластичности артерий. Также обнаружена отрицательная связь показателя субэндокардиальной жизнеспособности миокарда с северным стажем и биологическим возрастом мужчин. Результаты исследования имеют теоретическую значимость: они продемонстрировали потенциальное участие сосудов в патогенезе преждевременного старения и развития сердечно-сосудистых заболеваний. Практическая ценность работы связана с необходимостью разработки профилактических мер, направленных на контроль давления, снижение жесткости артерий и кардиоваскулярного риска у северян среднего возраста.

Ключевые слова: биологический возраст, жесткость артерий, центральная гемодинамика, Европейский Север России, Западная Сибирь

Частота сердечно-сосудистых заболеваний — атеросклероза, ИБС, артериальной гипертензии, сахарного диабета — с возрастом неуклонно увеличивается во всем мире. Они проявляются

разными формами дислипидемии, нарушениями углеводного обмена, метаболизма компонентов внеклеточного матрикса органов и сосудов [19, 23, 25].

В патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний важная роль отводится снижению эластичности крупных артерий, обусловленному структурно-функциональными изменениями в разных отделах сосудистой системы. Нарушение целостности эндотелиального барьера интимы, дисфункция с повышением проницаемости, рассматриваемые как признаки старения эндотелия [23], запускают каскад биохимических преобразований во внеклеточном матриксе сосудов, содержащих коллагены I, III и IV типа, протеогликаны и гликопротеины, изменения которых представляют ранний этап атерогенеза [31, 38].

В экспериментальных работах показано, что возраст, немодифицируемый фактор риска, определяет структурно-функциональные изменения в стенке сосудов, которые детерминируют микро-, а затем макроуровень прогрессирования атеросклероза [28], проявляющегося разнообразием клинических форм заболевания.

Факторы риска могут оказывать свое влияние на состояние сосудов уже в подростковом [1, 35] и молодом возрасте [32]. Наличие у подростков хотя бы одного фактора риска развития артериальной гипертензии (АГ) — курения или семейной отягощенности — приводит к увеличению жесткости артерий [1]. При сочетании этих двух факторов риска, наряду с большим увеличением жесткости, фиксируется возрастание как САД, так и ДАД. Показано влияние другого немодифицируемого фактора риска — наследственности — на жест-

* Исследование выполнено при поддержке Президиума РАН по Программе фундаментальных исследований «Поисковые фундаментальные научные исследования в интересах развития Арктической зоны Российской Федерации».

кость сосудов [32]. Более высокие показатели артериальной жесткости были выявлены у подростков и молодых лиц с положительным семейным анамнезом по АГ по сравнению с потомками от нормотензивных родителей, а также у потомков, имеющих обоих родителей с АГ по сравнению с одним гипертензивным родителем [32].

Функциональное состояние сосудов человека зависит и от многих других факторов: характера питания, степени физической тренированности и двигательной активности, климатогеографических условий проживания, экологической обстановки. Показано, что проживание человека в условиях Арктики сопровождается ранним и частым развитием инсульта [2, 30], сердечно-сосудистых заболеваний [5, 18]. Отмечено увеличение частоты факторов риска сердечно-сосудистых патологий у иммигрантов в Северной Канаде с увеличением полярного стажа [27]. Отчасти это явление обусловлено сочетанием процессов адаптации к суровым условиям среды и старением организма в этих условиях, что проявляется снижением физического здоровья [22], нарушением липидного и углеводного обмена [10, 14, 20], преждевременным старением [7, 12, 22].

Имеются немногочисленные разрозненные данные о состоянии сосудов у жителей Арктики. Показано, что у мужчин 30–59 лет, работающих в условиях арктической вахты (68° с. ш.), с АД ниже 140/90 мм рт. ст. были обнаружены атеросклеротические бляшки при толщине комплекса интима-медиа сонной артерии, равной $0,80 \pm 0,21$ мм, увеличение коэффициента атерогенности до $4,01 \pm 1,39$ [24]. В группе мужчин с АД выше 140/90 мм рт. ст. частота выявления атеросклеротических бляшек, увеличенной толщины комплекса интима-медиа сонной артерии ($0,91 \pm 0,28$ мм) и коэффициента атерогенности ($4,60 \pm 1,69$) была статистически значимо выше. При этом группы были сопоставимы по возрасту, полярному стажу, режиму вахтования, характеру труда [24].

Результаты другого исследования продемонстрировали у пациентов с АГ снижение эластических свойств общей сонной артерии с увеличением полярного стажа [8]. При этом повышение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии $>0,9$ мм сопровождалось снижением коэффициента расширения сосуда в диаметре и увеличением жесткости. Отмеченная значимая связь между жесткостью артерии и атеросклерозом в различных участках артериального русла, по мнению авторов, позволя-

ет использовать показатели жесткости в качестве индикаторов генерализованного атеросклероза и маркеров риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [8].

Имеются настораживающие результаты изучения сосудов у студентов в Сургуте (мигранты 1–2-го поколения, полярный стаж 17,6 года). Оказалось, что у 20 % девушек был выявлен тип пульсовой волны А, свойственный пожилым людям и свидетельствующий о низкой эластичности артерий [5]. Состояние стресса наблюдали у 40 % девушек и 20 % юношей, при этом адаптационные возможности у девушек были выше. Авторы полагают, что эти данные важны для определения степени адаптации организма при действии климатогеографических факторов, а также в оценке риска сердечно-сосудистых нарушений, диагностике доклинических проявлений заболеваний.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные недостаточны для формирования полного представления о доклинических проявлениях сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с возрастом, у жителей Арктики. В этой связи актуальным представляется изучение взаимосвязей показателей старения, центральной гемодинамики и жесткости артерий для понимания механизма формирования ассоциированных с возрастом заболеваний в этом регионе.

Цель исследования — на основании результатов оценки показателей старения, центральной гемодинамики и жесткости артерий у мужчин, живущих на Европейском Севере России, выявить корреляции этих характеристик.

Материалы и методы

Исследование проводили в Мурманской обл. (67° с. ш.) в осенне-зимний период. Основную группу составили мужчины ($n=31$), занятые в горнорудной промышленности. Средний календарный возраст составил $42,7 \pm 2,4$ года, северный стаж — $19,7 \pm 2,4$ года. Группу сравнения составили практически здоровые мужчины ($n=58$), сопоставимые по возрасту (средний календарный возраст — $44 \pm 1,4$ года), проживающие на юге Западной Сибири (Новосибирск, 55° с. ш.). Представители обеих групп не предъявляли жалоб на момент обследования и дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Они не отличались по стажу курения, числу выкуриваемых сигарет, потреблению алкоголя.

Забор крови проводили у представителей основной группы и 14 мужчин группы сравнения

(средний календарный возраст $42,9 \pm 3,4$ года) в BD Vacutainer из локтевой вены в утренние часы после ночного голодания. После центрифугирования крови (3 000 об/мин, 10 мин) плазму переносили в пробирки «Eppendorf» (США) и замораживали при температуре -70 °С. В качестве показателя старения был выбран биологический возраст (БВ). Его определяли двумя способами: БВ-1 — по А. Г. Горелкину и соавт. [6] и БВ-2 — по методике В. П. Войтенко [4], которая включает субъективную оценку здоровья (СОЗ) и патологический индекс (ПИ), должный БВ (ДБВ). Стратификацию кардиоваскулярного риска (КВР) проводили по Европейской шкале SCORE [17]. Для определения инсулинорезистентности измеряли концентрацию глюкозы (набор «Beckman Coulter Inc.», США) на автоматическом биохимическом анализаторе («AU 480 Beckman Coulter», США) и содержание инсулина — методом ИФА («Insulin Test System, Accu-Bind ELISA Microwells», Monobind Inc., США). Индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) рассчитывали по формуле: $[\text{глюкоза (ммоль/л)} \cdot \text{инсулин (мкЕД/мл)}] / 22,5$.

После сдачи крови в процедурном кабинете обследуемые проходили в комнату для функциональных исследований. Измеряли САД, ДАД автоматическим тонометром («OMRON», Япония) на плечевой артерии, рост и массу тела, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), рассчитывали ИМТ. Проводили неинвазивное измерение сосудистой жесткости и показателей центральной (аортальной) гемодинамики методом апplanationной тонометрии при регистрации пульса на радиальной артерии с помощью аппарата «SphygmoCor» («Atcor Medical», Австралия). Метод признан в мире как золотой стандарт неинвазивного измерения центрального АД, валидирован по отношению к инвазивному методу измерения, сам прибор признан эталоном [3]. Этот метод исследования в Арктике использован нами впервые. Среднее время обследования — 10 мин в положении лежа. Выбор метода обусловлен тем, что в последние годы жесткость артерий рассматривают как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска [36, 37].

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10 («StatSoft Inc.», США). Предварительно определяли вид распределения с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Для сравнения двух групп применяли критерий Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при

$p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$ (где M — средняя арифметическая величина, m — стандартная ошибка среднеарифметической) и Me (Q_{25} ; Q_{75}) — медиана и интерквартильный размах. Корреляционный анализ проводили по Спирмену.

Исследование одобрено биоэтическим комитетом ФИЦ ФТМ, выполнено с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. с изменениями и дополнениями 2013 г.).

Результаты и обсуждение

У мужчин жителей Европейского Севера России такие показатели, как ОТ, ОБ, отношение ОТ/ОБ и ИМТ, не отличались от данных группы сравнения (табл. 1). В соответствии с этим, не было различий в БВ-1, для определения которого использовали указанные антропометрические показатели. Однако БВ-2 у северян оказался выше относительно сибирской группы. При отсутствии различий в содержании глюкозы и инсулина в обеих группах, индекс НОМА-IR оказался выше в северной группе ($p < 0,05$). КВР по шкале SCORE у северян почти в 3 раза превышал риск в группе сравнения.

Таким образом, у мужчин на Европейском Севере были отмечены признаки преждевременного старения по БВ-2, индексу старения, умеренный КВР по шкале SCORE и скрытая инсулинорезистентность по индексу НОМА-IR. При этом у мужчин обеих групп имелись признаки преждевременного старения по абдоминальному типу (ИМТ > 27 , индекс ОТ/ОБ $> 0,9$).

В табл. 2 представлены результаты оценки центральной гемодинамики и жесткости сосудов у мужчин, жителей Европейского Севера и Западной Сибири.

У северян отмечено меньшее значение систолического давления в плечевой артерии (пСД), что определило меньшее пульсовое давление (пПД). При отсутствии значимых различий систолического и диастолического давления в аорте (аСД, аДД), пульсовое давление (аПД) у северян оказалось ниже, а показатель ЧСС превысил величину в группе сибиряков. Значимые различия в амплификации пульсового давления (АмплПД), аугментационном давлении (АугД) и индексе (АугИ75), времени возврата отраженной волны в аорту (ВВОВ), показателе субэндокардиальной жизнеспособности миокарда (ПСЭЖМ), конечном си-

Клинико-биохимическая характеристика обследованных мужчин [$M \pm m$; $Me (Q_{25}; Q_{75})$]

Показатель	Европейский Север (основная группа), $n=31$	Западная Сибирь (группа сравнения), $n=14$	p
Календарный возраст, лет	42,7±2,4; 39 (33; 57)	42,9±3,4; 41 (30,5; 54,25)	—
Северный стаж, лет	19,9±2,3; 19 (9; 32)	—	—
Общий стаж, лет	22,4±2,6; 20 (9,5; 34,5)	20,3±3,7 19 (8; 33)	—
ИМТ, кг/м ²	27,49±0,72; 27,47 (24,45; 29,94)	26,90±0,93; 26,5 (24; 28,95)	—
Окружность талии (ОТ), см	96,35±2,13; 95 (89; 102)	94,79±2,84; 92,5 (85,75; 103)	—
Окружность бедер (ОБ), см	104,77±1,64; 103 (99; 108)	102,15±1,58; 102 (97; 107)	—
Индекс ОТ/ОБ	0,92±0,01; 0,91 (0,87; 0,97)	0,91±0,02; 0,90 (0,87; 0,97)	—
Биологический возраст-1 (БВ), лет	41,9±2; 44,24 (32,55; 52,41)	42,6±3; 39,29 (33,10; 54,80)	—
Биологический возраст-2, лет	51,6±1,1; 50,87 (46,84; 56,53)	45,3±1,9; 45,10 (39,37; 52,23)	0,004
Должный биологический возраст (ДБВ), лет	45,1±1,5; 43,09 (38,85; 52,53)	45,5±2,2; 44,35 (37,75; 52,69)	—
Индекс старения, БВ/ДБВ	1,14±0,05; 1,12 (1,01; 1,31)	1,01±0,05; 1,01 (0,88; 1,12)	0,040
Субъективная оценка здоровья	6,38±0,84; 5 (2,5; 8)	5,08±0,72; 5,50 (3,50; 6,00)	—
Патологический индекс	1,36±0,17; 1,09 (0,67; 2,12)	1,22±0,22; 1,11 (0,53; 1,95)	—
Кардиоваскулярный риск по шкале SCORE, %	3,36±0,84; 0,89 (0,21; 5,68)	1,14±0,40; 0,33 (0,08; 2,03)	0,020
Глюкоза, ммоль/л	5,54±0,20; 5,46 (4,96; 5,97)	5,42±0,14; 5,49 (5,01; 5,70)	—
Инсулин, μ МЕ/мл	13,52±1,73; 10,0 (7,30; 17,90)	10,75±1,33; 9,10 (7,50; 13,90)	—
НОМА-IR	3,03±0,36; 2,45 (1,43; 3,54)	2,17±0,24; 1,98 (1,68; 2,49)	0,050

столбическом давлении в момент закрытия аортального клапана (КСД) не выявлены.

Таким образом, инструментальное исследование артерий и гемодинамики у северян выявило учащение сердечных сокращений, которое можно рассматривать как компенсаторную реакцию на снижение пСД, пПД, аПД. Согласно известным рекомендациям ВНОК (2008), у мужчин в обеих группах определялось высокое нормальное АД (130–139/85–89 мм рт. ст.).

Результаты корреляционного анализа показателей старения и центральной гемодинамики представлены в табл. 3. Величины давления в восходящем участке аорты (аСД, аДД, аПД, аСрД, КСД), а также в плечевой артерии (пСД и пДД) имели положительную связь с КВ, север-

ным стажем, БВ-1 и БВ-2, ПИ, тогда как с ВВОВ и АмплПД — отрицательную, что указывает на увеличение давления и уменьшение времени отраженной волны и амплификации пульсового давления с возрастом и длительностью проживания в условиях Арктики.

При этом аСД, аПД и аСрД, КСД отрицательно коррелировали с индексом старения, также как и пСД. Показатель АмплПД имел положительную связь с индексом старения.

Показатели АугД и АугИ75 имели связи, по амплитуде аналогичные таковым с АмплПД, но отличались по знаку, а именно: положительно коррелировали с КВ, северным стажем, БВ-1 и БВ-2, СОЗ и ПИ, но отрицательно с индексом старения. ПСЭЖМ имел отрицательную корре-

лящую с северным стажем и БВ-1: кровоснабжение миокарда ухудшается с увеличением БВ-1 и длительности проживания на Севере.

Таким образом, результаты корреляционного анализа продемонстрировали тесную взаимосвязь параметров центральной гемодинамики и эластичности артерий с показателями старения у мужчин на Европейском Севере. Показатели давления в аорте (аСД, аДД, аПД, аСрД, КСД) положительно коррелировали с северным стажем, БВ-1, БВ-2 и ПИ. В плечевой артерии только пСД положительно коррелировало с этими временными показателями (северный стаж, БВ-1 и БВ-2), тогда как пДД с БВ-1, при этом отсутствовала корреляция пПД и возрастных характеристик.

Отмеченные более высокие положительные коэффициенты корреляции величины давления в восходящем участке аорты с БВ-1 и БВ-2 по сравнению с данными, зарегистрированными в плечевой артерии, свидетельствуют о большей диагностической значимости параметров центральной гемодинамики в качестве маркеров сосудистого старения.

Отрицательная связь АмплПД и ВВОВ, а также положительная связь АугД и АугИ75, КСД с показателями КВ, БВ, северного стажа, СОЗ и ПИ демонстрируют зависимость эластичности артерий от объективного состояния мужчин, их самочувствия, длительности проживания в северных условиях.

Таким образом, у мужчин среднего возраста, жителей Европейского Севера России, выявлены высокое нормальное АД, предожирение абдоминального типа, скрытая инсулинорезистентность, умеренный КВР по шкале SCORE, превышение БВ над календарным, что свидетельствует о целесообразности включения их в группу риска и проведения дополнительных обследований (липидный профиль, УЗИ сердца и сосудов и др.). О необходимости таких мер свидетельствуют также отмеченные положительные корреляции КВ, БВ-1, БВ-2, ПИ, северного стажа с величинами давле-

Показатели центральной гемодинамики и эластичности артерий у мужчин, жителей Европейского Севера и Западной Сибири
[$M \pm m$; Me (Q_{25} ; Q_{75})]

Показатель	Европейский Север (основная группа), n=31	Западная Сибирь (группа сравнения), n=58	p
пСД, мм рт. ст.	132,22±1,97; 134,5 (122,2; 140)	138,44±2,01; 135,1 (123; 137,2)	0,030
пДД, мм рт. ст.	87,11±1,94; 88 (81,2; 90)	83,97±1,31; 84,0 (79,2; 86,1)	–
пПД, мм рт. ст.	45,48±1,51; 47,5 (40; 50)	53,97±1,28; 52,5 (44,1; 60)	0,0001
аСД, мм рт. ст.	118,97±2,74; 118 (106; 129)	122±1,87; 120,0 (104,4; 131,2)	–
аДД, мм рт. ст.	88,84±2,33; 88 (81; 92)	85,25±1,35; 84,1 (78,5; 90,4)	–
аПД, мм рт. ст.	30,13±1,18; 30 (24; 34)	36,75±0,99; 35,2 (28,3; 41,6)	0,0001
аСрД, мм рт. ст.	102,29±2,46; 100 (92; 108)	102,12±1,56; 95 (87; 103)	–
АмплПД, %	153,57±4,11; 155 (135; 171)	148,14±2,48; 145,1 (138,3; 156,6)	–
АугД, мм рт. ст.	4,20±1,06; 4 (–)	5,24±0,67; 4,75 (3,90; 5,10)	–
АугИ75, %	12,27±2,81; 14,5 (–)	10,66±1,51; 11,7 (4,8; 19,6)	–
ВВОВ, мсек	145,58±2,92; 145 (135; 155)	151,38±1,77; 149,1 (140; 158,6)	–
ЧСС, уд/мин	76,55±1,97; 77 (69; 83)	68,95±1,46; 68,9 (60,1; 76,2)	0,015
ПСЭЖМ, %	161,23±4,73; 161 (146; 178)	160,59±3,87; 160 (148,4; 171,3)	–
КСД, мм рт. ст.	110,65±2,77; 108 (98; 120)	111±1,86; 110 (104; 117)	–

Примечание: Здесь и в табл. 3, 4: систолическое (пСД), диастолическое (пДД), пульсовое (пПД) давление в плечевой артерии; систолическое (аСД), диастолическое (аДД), пульсовое (аПД) давление в восходящем участке аорты; аСрД — среднее давление в аорте; АмплПД — амплификация пульсового давления; АугД — аугментационное давление, АугИ75 — аугментационный индекс, приведенный к ЧСС75; ВВОВ — время возврата отраженной волны в аорте; ПСЭЖМ — показатель субэндокардиальной жизнеспособности миокарда; КСД — конечное систолическое давление в момент закрытия аортального клапана.

ния в аорте и плечевой артерии, АугД, АугИ75, КСД, но отрицательные корреляции их с ВВОВ и АмплПД.

Известно, что признанными критериями повышенной эластичности магистральных артерий являются низкие значения АугД, аугментационного индекса, скорости распространения пульсовой волны, но высокий прирост (амплификация) пульсового давления от аорты к периферии и длительное ВВОВ [29, 34, 39].

Для поиска ответа на вопрос, насколько независимым маркером сосудистых изменений является БВ, проводили множественный регрессионный анализ (табл. 4).

Коэффициенты корреляции параметров центральной гемодинамики и показателей старения у мужчин на Европейском Севере России (r ; p)

Показатель	Календарный возраст	Северный стаж	Биологический возраст-1	Биологический возраст-2	Индекс старения	Субъективная оценка здоровья	Патологический индекс
пСД	0,54; 0,003	0,51; 0,006	0,51; 0,005	0,46; 0,018	-0,38; 0,047	0,14; 0,486	0,44; 0,022
пДД	0,48; 0,010	0,45; 0,017	0,47; 0,012	0,34; 0,081	-0,25; 0,231	0,21; 0,318	0,40; 0,037
аСД	0,71; 0,0005	0,69; 0,0005	0,68; 0,0005	0,52; 0,004	-0,44; 0,014	0,22; 0,273	0,62; 0,0002
аДД	0,57; 0,001	0,56; 0,001	0,58; 0,001	0,39; 0,041	-0,36; 0,061	0,125; 0,545	0,51; 0,005
аПД	0,64; 0,0001	0,62; 0,0002	0,57; 0,001	0,48; 0,009	-0,42; 0,020	0,37; 0,047	0,62; 0,0003
аСрД	0,59; 0,0004	0,59; 0,001	0,59; 0,001	0,43; 0,021	-0,37; 0,042	0,15; 0,430	0,50; 0,005
ВВОВ	-0,42; 0,019	-0,42; 0,018	-0,28; 0,134	-0,37; 0,049	0,30; 0,126	-0,40; 0,034	-0,41; 0,026
АмплПД	-0,67; 0,0005	-0,58; 0,001	-0,55; 0,001	-0,39; 0,038	0,53; 0,003	-0,47; 0,011	-0,67; 0,0005
АугД	0,72; 0,0005	0,67; 0,0005	0,62; 0,0002	0,52; 0,005	-0,52; 0,004	0,59; 0,001	0,74; 0,0005
АугИ75	0,72; 0,0005	0,70; 0,0005	0,65; 0,0001	0,56; 0,002	-0,45; 0,013	0,55; 0,002	0,73; 0,0005
ПСЭЖМ	-0,22; 0,213	-0,36; 0,045	-0,38; 0,035	-0,029; 0,239	0,17; 0,374	-0,23; 0,234	-0,24; 0,213
КСД	0,66; 0,0005	0,64; 0,0005	0,62; 0,0002	0,47; 0,010	-0,42; 0,022	0,20; 0,310	0,58; 0,001

Таблица 4

Результат множественного регрессионного анализа эффектов биологического возраста на показатели эластичности артерий

Источник вариации	F	P	R^2	$B \pm m^*$
<i>Зависимая переменная – АугИ75</i>				
Модель	28,6	<0,001	0,70	–
Биологический возраст-1	27,0	<0,001	0,52	0,354±0,068
ЧСС	12,5	0,002	0,33	-0,138±0,039
<i>Зависимая переменная – Ампл ПД</i>				
Модель	486	<0,001	0,98	–
ЧСС	33,4	<0,001	0,59	1,87±0,32
Биологический возраст-1	14,2	0,001	0,38	-1,69±0,45
аСД	6,6	0,017	0,22	0,70±0,27

* B , m – коэффициент регрессии и его ошибка.

В первой модели, включающей два предиктора, прямое влияние БВ-1 на АугИ75, объясняющее 52 % дисперсии зависимой переменной, более чем вдвое превышает обратное влияние пульса, известного детерминанта аугментации аортального давления, о чем свидетельствует сравнение значений F . Вторая модель, включающая три предиктора, объясняет 98 % вариабельности амплификации ПД. И в этом случае снижающий амплификацию, то есть огрубляющий артерии, эффект БВ превышает влияние другого предиктора растяжимости сосудов — систолического давления. Влияние других известных детерминантов на данные переменные, выбранные на основании результатов корреляционного анализа — ИМТ, ОТ/ОБ,

как и БВ-2, — в данных моделях было незначимо. Этот результат указывает на самостоятельное значение БВ-1 и формирующих его факторов в детерминации показателей эластичности, не связанное с эффектами других факторов из числа проанализированных.

Общеизвестно, что с возрастом у людей снижается эластичность артерий и повышается АД. Результаты исследования показали, что у мужчин среднего возраста на Европейском Севере параметры центральной и периферической гемодинамики коррелируют с показателями преждевременного старения (БВ-1, БВ-2, ПИ), причем сила связей с показателями центральной гемодинамики выше, чем с показателями периферической.

Показатели жесткости артерий АмплД и ВВОВ отрицательно коррелировали с БВ, тогда как АугД и АугИ75 — положительно. Сила связей этих показателей (кроме ВВОВ) с БВ-1, определяемым на основе антропометрических параметров, была выше, чем с БВ-2.

Выявленные изменения центральной гемодинамики, жесткости сосудов и взаимосвязь их с показателями старения можно рассматривать как одно из неизвестных звеньев в механизме преждевременного старения человека на Севере. Ранее нами сообщалось о превышении БВ над календарным [9], усилении экспрессии молекулярного маркера старения $p16^{INK4a}$ [12], повышенном содержании коллагена IV типа, гиалуронана, гидроксипролина и других маркеров фиброза [11], об особенностях локальной регуляции обмена внеклеточного матрикса [13] у жителей Арктики. Эти данные позволяют допускать биохимическое ремоделирование артерий, связанное с изменением обмена коллагенов, протеогликанов, эластина в сосудах, что приводит к изменению основных свойственных им функций — транспортной и демпфирующей (амортизирующей). Ремоделирование сосудов сопровождается повышенным содержанием гиалуронана, верзикана, изменением соотношения коллагенов I и III типа, деградацией и фрагментацией эластина [33, 40, 41].

Положительную корреляцию показателей давления в аорте (аСД, аДД, аРД, аСрД), АугД и АугИ75, КСД с параметрами старения (календарный возраст, БВ-1, БВ-2 и другие) можно рассматривать как преждевременное старение артерий, при этом степень старения выразить как артериальный возраст (АВ).

Целесообразность использования термина АВ обусловлена важностью оценки состояния сердечно-сосудистой системы наряду с БВ, характеризующим «истинное» состояние организма в целом, его адаптивные возможности. Если определение БВ дает суммарную информацию об адаптации и скорости старения человека, то по АВ можно оценить степень адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы, а также риск нарушений в ней, поскольку он включает структурно-функциональные особенности артерий, зависящие от обмена компонентов внеклеточного матрикса (интенсивности синтеза и деградации коллагенов, эластина, протеогликанов), состояния клеточных элементов сосудов (пролиферация, миграция и трансформация эндотелиальных клеток интимы с изменением фенотипа, активация гладкомы-

шечных клеток меди и адвентициальных фибробластов).

Повышенная адгезия липидов к эндотелию и пенетрация лейкоцитов служат благоприятным фоном для формирования атеросклеротических бляшек. Эти микропроцессы, происходящие на тканевом и клеточном уровнях, по мере прогрессирования становятся доступными для обнаружения неинвазивными функциональными методами исследования, которые подробно описаны в обзоре [3] и ряде статей [15, 16]. Таким образом, понятие АВ объединяет микро- и макроизменения, происходящие в артериях в процессе адаптации, старения и развития сердечно-сосудистой патологии (атеросклероз, ИБС, АГ, сахарный диабет и др.). Понятие АВ может быть распространено и на другое ассоциированное с возрастом заболевание — остеопороз, поскольку описаны экспериментальные и клинические данные о связи атеросклероза и остеопороза, позволяющие рассматривать их как коморбидные состояния, так как отмечены общие патогенетические механизмы кальцификации атеросклеротических бляшек, снижения эластичности артерий и потери костной массы [21, 26].

Заключение

Корреляционный анализ показателей старения, центральной гемодинамики и жесткости артерий, выполненный у мужчин жителей Европейского Севера России, выявил положительную связь показателей давления в плечевой артерии и восходящей части аорты, аугментационного давления и его индекса и отрицательную связь времени возврата отраженной волны и амплификации пульсового давления с показателями старения (календарный и биологический возраст-1, -2, патологический индекс). Отмечена отрицательная связь показателя субэндокардиальной жизнеспособности миокарда с северным стажем и биологическим возрастом-1. Выявленные корреляции свидетельствуют о целесообразности дополнительного исследования с привлечением большего контингента обследуемых лиц для проверки полученных результатов и в случае их повторения — необходимости разработки профилактических мер, направленных на контроль давления, снижение жесткости артерий и кардиоваскулярного риска.

Настоящее исследование имеет ограничения, связанные с небольшим количеством участников из-за сложности привлечения рабочих к обследованию без прерывания производственного графика

и неполным обследованием лиц из группы сравнения.

Тем не менее, несомненным преимуществом работы, на наш взгляд, является новизна представленных результатов, поскольку центральная гемодинамика и жесткость артерий у северян изучены и описаны нами впервые.

При выполнении работы использовано оборудование ЦКП «Современные оптические системы» ФИЦ ФТМ.

Авторы выражают искреннюю благодарность за бесценную помощь в организации и проведении исследования заместителю директора по науке НИЦ медико-биологических проблем адаптации человека в Арктике КНЦ РАН (Апатиты) докт. биол. наук Н. К. Белишевой, а также канд. биол. наук, старшему науч. сотр. лаборатории медицинской биотехнологии ФИЦ ФТМ Г. С. Русских за оказание помощи в выполнении ИФА.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бороненко К.В., Филиппов Г.П., Плотникова И.В. Оценка жесткости сосудистой стенки у здоровых подростков, имеющих факторы риска развития артериальной гипертензии // Сибирский мед. журн. 2016. Т. 31. № 2. С. 124–127.
2. Бутиков В.Н., Заславский А.С., Пенина Г.О. Ишемический инсульт у жителей Европейского Севера: анализ факторов риска // Артериальная гипертензия. 2010. Т. 16. № 4. С. 373–377.
3. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2016. Т. 15. С. 4–19. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>.
4. Войтенко В.П. Здоровье здоровых: Введение в санологию. Киев: Здоровье, 1991.
5. Говорухина А.А., Мальков О.А., Новоселова А.А. Состояние сосудов как один из критериев адаптации организма в условиях Севера // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». 2016. Т. 18. № 11. С. 55–59.
6. Горелкин А.Г., Пинхасов Б.Б. Патент № 2387374, Российская Федерация МПК А61В 5/107 (2006.01) «Способ определения биологического возраста человека и скорости старения» (заявл. 27.01.2010; опубл. 27.04.2010) // Бюл. 2010. № 12.
7. Дуров А.М., Губин Д.Г., Прокопьев Н.Я. и др. Сравнительная оценка биологического возраста у мужчин-вахтовиков Арктики и проживающих на юге Тюменской области // Экол. человека. 2018. № 2. С. 26–30.
8. Ермакова Т.К., Саламатина Л.В., Буганов А.А. Структурно-функциональные изменения сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией на Крайнем Севере // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П.Павлова. 2009. Т. 17. № 2. С. 89–93.
9. Ким Л.Б., Белишева Н.К., Путятина А.Н. и др. Качество жизни мужчин разного возраста на Европейском Севере: связь с самооценкой здоровья и гормональным статусом // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 2. С. 360–368.
10. Ким Л.Б., Русских Г.С., Геворгян М.М. и др. Половые гормоны и кардиоваскулярный риск у мужчин-горнорабочих в условиях Европейского Севера // Физиология человека. 2016. Т. 42. № 2. С. 92–99. doi: 10.7868/S0131164616020089.
11. Ким Л.Б., Белишева Н.К., Путятина А.Н. и др. Возрастная динамика основных компонентов внеклеточного матрикса у жителей российской Арктики // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 3. С. 332–340.
12. Ким Л.Б., Кожин П.М., Путятина А.Н. Исследование молекулярного маркера старения у мужчин Европейского Севера России // Журн. мед.-биол. исследований. 2017. Т. 5. № 3. С. 70–78. <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2017.5.3.70>
13. Ким Л.Б., Русских Г.С., Путятина А.Н., Цыпышева О.Б. Возрастная динамика содержания матриксных металлопротеиназ (ММП-1, -2, -3, -9) и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП-1, -2, -4) в плазме крови у жителей Европейской части Арктической зоны Российской Федерации // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 2. С. 223–230.
14. Ким Л.Б., Осипова Л.П., Розуменко А.А. и др. Особенности липидного спектра и взаимосвязь отдельных классов липидов с уровнем половых гормонов у мужчин на Азиатском Севере // Якутский мед. журн. 2019. № 3. С. 27–31. <https://doi.org/10.25789/УМЖ.2019.67.07>
15. Мельников В.Н., Суворова И.Ю., Белишева Н.К. Условия раннего развития обуславливают центральную гемодинамику и эластичность артерий у взрослых людей на Кольском Севере // Физиология человека. 2016. Т. 42. № 2. С. 43–48. <https://doi.org/10.7868/S0131164616020132>
16. Милягин В.А., Филичкин Д.Е., Шпынев К.В. и др. Контурный анализ центральной и периферической пульсовых волн у здоровых людей и больных артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. 2009. Т. 15. № 1. С. 78–85. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2009-15-1-78-85>
17. Национальные рекомендации «Кардиоваскулярная профилактика», разработанные комитетом ВНОК // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2011. Т. 10. № 6. Прилож. 2. С. 1–64.
18. Панин Л.Е. Человек в экстремальных условиях Арктики // Бюл. СО РАМН. 2010. Т. 30. № 3. С. 92–98.
19. Рубанова М.П., Жмайлова С.В., Кулик А.Н. и др. Ремоделирование внеклеточного матрикса в аорте при различных вариантах хронического стресса и возможности медикаментозной коррекции // Вестн. Новгородского гос. ун-та им. Ярослава Мудрого. 2015. Т. 85. № 2. С. 34–40.
20. Сердюков Д.Ю., Гордиенко А.В., Григорьев С.Г. и др. Сердечно-сосудистый риск и признаки субклинического атеросклероза у военнослужащих в условиях Арктики // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2017. Т. 57. № 1. С. 43–47.
21. Скрипникова И.А., Абирова Э.С., Алиханова Н.А., Косматова О.В. Сосудистая жесткость, кальцификация и остеопороз. Общие патогенетические звенья // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2018. Т. 17. № 4. С. 95–102. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-95-102>
22. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р., Величковский Б.Т. Физиологические нормы напряжения организма при физическом труде в высоких широтах // Журн. мед.-биол. исследований. 2017. Т. 5. № 1. С. 25–36. <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2017.5.1.25>
23. Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2012. Т. 11. № 4. С. 93–100.
24. Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Галон Л.И., Симонян А.А. Факторы риска и субклинический каротидный атеросклероз в условиях арктической вахты // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2019. Т. 18. № 4. С. 86–91. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-86-91>
25. Abdelhalim M.A.K., Siddiqi N.J., Alhomida A.S., Al-Ayed M.S. The changes in various hydroxyproline fractions in aortic tissue of rabbits are closely related to the progression of atherosclerosis // Lipids Hlth. Dis. 2010. Vol. 9. P. 26. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-26>
26. Avramovski P., Avramovska M., Lazarevski M., Sikole A. Femoral neck and spine bone mineral density-surrogate marker of aortic calcification in postmenopausal women // Anatol. J. Cardiol. Vol. 2016. № 16. P. 202–209. <https://doi.org/10.5152/akd.2015.6016>
27. Chiu M., Austin P.C., Manuel D.G., Tu J.V. Cardiovascular risk factor profiles of recent immigrants vs long-term resi-

dents of Ontario: a multi-ethnic study // *Canad. J. Cardiol.* 2012. Vol. 28. № 1. P. 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2011.06.002>

28. Gotschy A., Bauer E., Schrodt C. et al. Local arterial stiffening assessed by MRI precedes atherosclerotic plaque formation // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2013. Vol. 6. P. 916–923. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000611>

29. Hashimoto J, Ito S. Pulse pressure amplification, arterial stiffness, and peripheral wave reflection determine pulsative flow waveform of the femoral artery // *Hypertension.* 2010. Vol. 56. P. 926–933.

30. Horner R.D., Day G.M., Lanier A.P. et al. Stroke mortality among Alaska native people // *Amer. J. Publ. Hlth.* 2009. Vol. 99. № 11. P. 1996–2000. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2008.148221>

31. Huynh J., Nishimura N., Rana K. et al. Age-related intimal stiffening enhances endothelial permeability and leukocyte transmigration // *Sci. Transl. Med.* 2011. Vol. 3. № 112. P. 112–122. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002761>

32. Kyvelou S.-M.G., Vyssoulis G.P., Karpanou E.A. et al. Arterial hypertension parental burden affects arterial stiffness and wave reflection to the aorta in young offspring // *Int. J. Cardiol.* 2010. Vol. 144. № 1. P. 156–160. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.12.154>

33. Man A.W.C., Wang Yu. Age-associated arterial remodeling // *EC Cardiology.* 2017. Vol. 4. № 4. P. 137–164.

34. Nichols W.W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms // *Amer. J. Hypertens.* 2005. Vol. 18. № 1. P. 3S–10S. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.10.009>

35. Sporišević L., Krželj V., Bajraktarević A., Jahić E. Evaluation of cardiovascular risk in school children // *Bosn. J. Basic. Med. Sci.* 2009. Vol. 9. № 3. P. 182–186. <https://doi.org/10.17305/bjms.2009.2803>

36. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P. et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 // *Europ. Heart. J.* 2016. Vol. 37. № 42. P. 3232–3245. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>

37. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity // *J. Hypertens.* 2012. Vol. 30. № 3. P. 445–448. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0>

38. Vander Burgh J.A., Reinhart-King C.A. The role of age-related intimal remodeling and stiffening in atherosclerosis // *Adv. Pharmacol.* 2018. Vol. 81. P. 365–391. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.008>

39. Vedam H., Phillips C., Wang D. et al. Short-term hypoxia reduces arterial stiffness in healthy men // *Europ. J. Appl. Physiol.* 2009. 105. P. 19–25.

40. Wight T.N. Arterial remodeling in vascular disease: a key role for hyaluronan and versican // *Front. Biosci.* 2008. Vol. 13. P. 4933–4937. <https://doi.org/10.2741/3052>

41. Xu J., Shi G.-P. Vascular wall extracellular matrix proteins and vascular diseases // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. Vol. 1842. № 11. P. 2106–2119. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.07.008>

Поступила в редакцию 05.08.2020

После доработки 17.09.2020

Принята к публикации 19.09.2020

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 1. P. 39–47

L.B. Kim¹, V.N. Melnikov², A.N. Putyatina¹

RELATIONSHIPS BETWEEN AGING INDICATORS, CENTRAL HEMODYNAMICS AND ARTERIAL STIFFNESS IN MEN IN THE EUROPEAN NORTH OF RUSSIA

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, 2 str. Timakova, Novosibirsk 630117, e-mail: lenkim@centercem.ru; ² Research Institute of Neurosciences and Medicine, 4 str. Timakova, Novosibirsk 630117

With age, the incidence of cardiovascular diseases is steadily increasing worldwide. Living in the harsh climatic and geographical conditions of the Arctic is associated with premature aging, earlier and more frequent development of age-associated diseases. Apparently, these processes are caused by functional changes in large vessels, the state of which has not yet been studied. Aim and methods: to identify correlations of aging and biological age indicators with the parameters of central hemodynamics and arterial stiffness measured using applanation tonometry by the «Sphygmocor» device in middle-aged men living in the European North of Russia. For the first time, positive associations of parameters of peripheral and central blood pressure, augmentation index, and negative correlation of the time of return of the reflected wave and pulse pressure amplification with indicators of aging were noted, which indicates an age-related decrease in arterial elasticity. There was also a negative association of the subendocardial viability ratio with the northern experience and biological age. Theoretically considered, the results demonstrate the potential involvement of blood vessels in the pathogenesis of premature aging. The practical significance of the work is related to the need to develop preventive measures aimed at controlling blood pressure, reducing arterial stiffness and cardiovascular risk in middle-aged northerners.

Key words: biological age, arterial stiffness, central hemodynamics, European North of Russia, Western Siberia

В.А. Шумков, К.А. Загородникова, С.А. Болдуева, А.А. Мурзина, В.Б. Петрова

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА И НОСИТЕЛЬСТВА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ *CYP2D6*4/CYP2D6*3* НА МАКСИМАЛЬНУЮ ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ БИСОПРОЛОЛА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41,
e-mail: vladimirshumkov@inbox.ru

Проанализировано влияние генетических вариантов *CYP2D6*3* (2549delA) и *CYP2D6*4* (1846G>A), а также других факторов на фармакодинамику бисопролола у пациентов с острым коронарным синдромом. В исследование были включены 97 пациентов, поступивших в клинику кардиологии с диагнозом острого коронарного синдрома, — 60 мужчин и 37 женщин, средний возраст — 63 ± 10 лет. Выявлена взаимосвязь носительства аллельного варианта *CYP2D6*4* (1846G>A) и максимальной ЧСС при нагрузке ($R=0,21$; $p<0,05$). При оценке влияния прочих факторов обнаружено, что основным предиктором максимальной ЧСС при нагрузке является возраст пациентов ($\beta=-0,6$; $SE=0,07$; $p<0,001$), при этом носительство *CYP2D6*4* чаще встречается у лиц, переносящих острый коронарный синдром в более старшем возрасте ($r=0,2$; $p<0,05$).

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, фармакогенетика, острый коронарный синдром

Бисопролол является одним из наиболее эффективных [20] и часто назначаемых в клинической практике бета-адреноблокаторов (ББ) [4]. Широкое применение бисопролола обусловлено его высокой эффективностью при лечении больных с артериальной гипертензией, ИБС, ХСН [2, 10, 12]. Бисопролол, как и все представители группы ББ, эффективен в терапии пациентов с острым инфарктом миокарда, снижая риск возникновения таких осложнений, как нарушения ритма и внезапная сердечная смерть [9].

Бисопролол обладает широким интервалом дозирования, который характеризуется значительной вариабельностью [7]. Общеизвестно, что раннее назначение ББ ассоциируется с лучшим клиническим прогнозом у больных острым коронарным синдромом (ОКС) [5]. В связи с этим актуально проведение исследований, направленных на опре-

деление максимально эффективного и быстрого индивидуального режима подбора дозы бисопролола.

Для бисопролола характерно два пути выведения: около 50 % элиминируется почками, остальное подлечит метаболизму в системе цитохрома P450 [3, 15, 18, 19]. Исследования *in vitro* указывают на то, что бисопролол является субстратом для двух изоформ цитохрома P450 — 3A4 и 2D6 [17]. В европейской популяции, к которой относится большинство жителей России, хорошо изучена распространенность генетических вариантов *CYP2D6*. Известно, что носительство аллельных вариантов — *CYP2D6*3* ($rs35742686$), *CYP2D6*4* ($rs3892097$), *CYP2D6*5* (делеция гена), *CYP2D6*6* ($rs5030655$), *CYP2D6*7* ($rs5030867$), *CYP2D6*9* ($rs5030656$), *CYP2D6*10* ($rs1065852$), *CYP2D6*41* ($rs28371725$) — характеризуется либо отсутствием синтеза фермента, либо формированием нестабильной формы фермента. Фенотипически обладатели такого варианта обозначаются как «медленные», или «промежуточные», метаболизаторы, такой фенотип характерен для 10 % европейской популяции [13]. Напротив, в других случаях, примерно у 5 % европейской популяции [13], наблюдается увеличение числа копий полностью функциональных вариантов гена (*CYP2D6*1*, *CYP2D6*2*), что приводит к синтезу пропорционально большего количества белка. Обладатели таких мутаций обозначаются как «быстрые» метаболизаторы [23]. Предметом нашего интереса в первую очередь являлось определение наличия мутаций *CYP2D6*3* и *CYP2D6*4* как наиболее часто встречающихся в европейской популяции вариантов, определяющих медленный метаболизм. Мутация *CYP2D6*3* характеризуется делецией нуклеотида (2549delA),

в результате чего происходит смещение рамки считывания и синтез неактивного белка. Мутация *CYP2D6*4* связана с заменой 1846G>A, что приводит к нарушению процесса сплайсинга и, как следствие, к синтезу функционально неактивного белка.

Цель работы — анализ влияния активности *CYP2D6* на хронотропный эффект терапии бисопрололом у пациентов с ОКС.

Материалы и методы

В проспективное исследование в течение года включали пациентов с диагнозом ОКС (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST*, острый инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST*), поступающих на лечение в отделение кардиологии для лечения больных инфарктом миокарда клиники им. Петра Великого, которым по клиническим показаниям был назначен бисопролол. Критериями включения в исследование был возраст пациентов (60–80 лет), подписанное согласие на участие в исследовании, отсутствие показаний к назначению антиаритмических препаратов, помимо ББ, отсутствие фибрилляции предсердий. Проведение исследовательской работы было разрешено локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

В исследование были включены 97 пациентов (63,52±10,54 года), из них 60 мужчин (61,2±9,34 года) и 37 женщин (70,86±8,19 года). Всем пациентам проводили молекулярно-генетическое тестирование. Для этого отбирали 5 мл крови в пробирки с ЭДТА, хранили при –20 °С. Выделение ДНК проводили при помощи комплектов производства НПФ «ДНК-технология» (Россия) — «проба рапид генетика». Детектирование аллельных вариантов *CYP2D6*3* и *CYP2D6*4* проводили методом ПЦР в реальном времени на анализаторе ДТ-Лайт (НПФ «ДНК-технология», Россия), производитель наборов — компания «Синтол» (Россия). Для оценки эффективности терапии бисопрололом всем пациентам на 7–10-е сутки проводили суточное мониторирование ЭКГ с помощью регистратора «КАРДИОТЕХНИКА-04» (Россия), оценивали следующие параметры: минимальная ЧСС, средняя ЧСС за сут, максимальная ЧСС и ЧСС при нагрузочной пробе. Тест с нагрузкой выполняли в виде лестничной пробы с оценкой жалоб больного, контролем ЧСС и цифр АД, применяли стандартные критерии прекращения пробы [1].

Обработку данных суточного мониторирования ЭКГ проводили при помощи программно-

го обеспечения KTRResult 2 (АО «ИНКАРТ», Россия). Осуществляли анализ индивидуальных доз бисопролола, подобранных пациентам в клинике за все время госпитализации, на 10-е сутки. Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение SPSS Statistics, *t*-критерий Стьюдента для параметрических и тест Манна—Уитни для непараметрических наборов данных. Корреляционный анализ проводили с помощью непараметрического теста Спирмена, для изучения индивидуального вклада различных факторов на максимальную ЧСС при нагрузке применяли линейную регрессию. Значимыми считали значения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основные клинические характеристики больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Все пациенты получали стандартную базовую терапию: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II, ББ, дезагреганты (препараты ацетилсалициловой кислоты, клопидогрел или тикагрелор), статины, при клинической необходимости к терапии присоединяли нитраты, диуретики и блокаторы медленных кальциевых каналов группы дигидропиридинов. Среди сопутствующих лекарственных средств ингибиторов или индукторов *CYP2D6* не было (табл. 2).

В изученной популяции *CYP2D6*3* не была обнаружена. Мутация *CYP2D6*4* встречалась с частотой 15 %, что сопоставимо с ранее опубликованными данными по российской популяции [6, 13]. Распределение аллелей соответствовало закону Харди—Вайнберга ($\chi^2, p > 0,05$), табл. 3.

Для определения влияния генетически предопределенной активности *CYP2D6* на эффективность терапии бисопрололом у пациентов с ОКС мы выделили группу пациентов-носителей аллельного варианта *CYP2D6*4* в гомозиготной или гетерозиготной форме (AA/AG), группу со сниженной скоростью метаболизма и группу с генотипом *CYP2D6 GG* (группа с нормальной или повышенной скоростью метаболизма). В корреляционном анализе носительство *CYP2D6*4* в гетерозиготной или гомозиготной форме ассоциировалось с меньшей максимальной ЧСС при нагрузке ($r = -0,21$; $p < 0,05$). Максимальная ЧСС при нагрузке у носителей *CYP2D6*4* составила 107 [105; 119], в группе сравнения — 114 [108; 120]. Различия

Клинические характеристики включенных в исследование пациентов

Характеристика	Показатель, n=97	
Возраст, лет (среднее±стандартное отклонение)	63,01±10,47	
ХСН (ФК, NYHA)	I–32, II–64, III–1, IV–0	
Сахарный диабет 2-го типа, абс. число (%)	20 (21)	
Гиперхолестеринемия ^{1)*} , %	52	
Дислипидемия ^{1)*} , %	61	
ИМТ, кг/м ²	28,61±2,97	
Критерии наличия печеночной недостаточности: АЛТ на 9-е сутки выше 120 Ед/л или указания на нарушения функции печени в анамнезе ^{2)*} , абс. число (%)	1 (1)	
Снижение СКФ (<80 мл/мин по Кокрофту—Голту), абс. число (%)	45 (47)	
ПИКС в анамнезе, абс. число (%)	20 (21)	
ОНМК в анамнезе, абс. число (%)	5 (5)	
ОКСспST, абс. число (%)	55 (57)	
ОКСбпST, абс. число (%)	42 (43)	
Коронароангиография	Количество пациентов, n=91	
Поражение ствола ЛКА, абс. число (%)	11 (12,1)	
ПМЖВ, абс. число (%)	64 (70,3)	
ОВ, абс. число (%)	37 (40,6)	
ПКА, абс. число (%)	69 (75,8)	
Поражение коронарного русла, абс. число (%)	отсутствует	1 (1,1)
	однососудистое	34 (37,4)
	двухсосудистое	27 (29,7)
	многососудистое	29 (31,9)

Примечание. ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ЛКА — левая коронарная артерия; ПМЖВ — передняя межжелудочковая артерия; ОВ — огибающая ветвь; ПКА — правая коронарная артерия; ^{1)*} гиперхолестеринемия (при значении ЛПНП >3,3 ммоль/л и/или общий холестерин >5,17 ммоль/л), триглицеридемия (ТГ >1,7 ммоль/л), дислипидемия (наличие гиперхолестеринемии и/или триглицеридемии); ^{2)*} уровень АЛТ, АСТ оценивали на 7-е сутки от даты ОКС.

Таблица 2

Таблица 3

Лекарственная терапия обследованных пациентов

Код АТХ	Сопутствующая терапия	Пациенты, абс. число (%)
A02BA	H ₂ -гистаминоблокаторы	37 (38)
A02BC	Ингибиторы протонной помпы	36 (37)
B01AB	Антикоагулянты	10 (10)
B01AC06	Ацетилсалициловая кислота	95 (98)
B01AC24	Ингибиторы P2Y ₁₂	90 (93)
C01DA	Нитраты	7 (7)
C03	Диуретики	12 (12)
C08	Блокаторы медленных кальциевых каналов	10 (10)
C09AA	Ингибиторы АПФ	86 (89)
C09CA	Сартаны	7 (7)
C10AA	Статины	92 (95)
J01	Антибиотики	2 (2)

Примечание. Код АТХ — код анатомо-терапевтическо-химической классификации.

Распределение генотипов CYP2D6*4

Генотип CYP2D6*4	Наблюдаемое число	Ожидаемое число
AA	1	2
AG	26	23
GG	66	68

было значимым с $p < 0,05$ (значения выражены в виде медианы [25 %; 75 %]).

Были проанализированы характеристики пациентов в анализируемых группах, которые могли внести вклад в различия максимальной ЧСС при нагрузке (табл. 4).

При анализе корреляции (табл. 5) было обнаружено, что максимальная ЧСС при нагрузке, время нагрузки, возраст, СКФ и носительство аллельного варианта CYP2D6*4 являются взаимосвязанными факторами, что послужило поводом

Таблица 4

**Характеристика групп пациентов, разделенных по признаку носительства CYP2D6*4
(среднее ± стандартное отклонение)**

Характеристика	CYP2D6*4 AA и AG, n=27	CYP2D6*4 GG, n=66	Значимость
Мужской пол, абс. число (%)	19 (70)	39 (62)	0,3
Возраст, лет	66,6±9,2	61,6±10,8	0,04*
ИМТ, кг/м ²	28,4±2,7	28,8±3	0,56
СКФ по Кокрофту—Голту, мл/мин	72±24	86±36	0,047*
Поражение ПКА, абс. число (%)	21 (78)	44 (67)	0,3
Суточная доза бисопролола, мг	4,3±1,9	4,9±2,3	0,2
Функциональный класс ХСН			
I	8 (33)	16 (27)	0,6
II	16 (67)	43 (72)	
III	0	1 (1)	
Время нагрузки, с	94±13	102±14	0,01*

* $p < 0,05$.

Таблица 5

Показатели корреляции носительства CYP2D6*4, возраста, максимальной ЧСС при нагрузке и СКФ

Параметр		Носительство CYP2D6*4	Возраст	Максимальная ЧСС при нагрузке	СКФ	
Ро Спирмена	Носительство CYP2D6*4	коэффициент корреляции	1,000	0,212*	-0,217*	-0,175
		значение (двухсторонняя)	—	0,046	0,041	0,109
	Возраст	коэффициент корреляции	0,212*	1,000	-0,897**	-0,705**
		значение (двухсторонняя)	0,046	—	0,000	0,000
	Максимальная ЧСС при нагрузке	коэффициент корреляции	-0,22*	-0,897**	1,000	0,616**
значение (двухсторонняя)		0,04	0,000	—	0,000	
Время нагрузки	коэффициент корреляции	-0,23*	-0,33**	0,26*	0,26*	
	значение (двухсторонняя)	0,03	0,002	0,02	0,02	
СКФ	коэффициент корреляции	-0,175	-0,705**	0,616**	1,000	
	значение (двухсторонняя)	0,109	0,000	0,000	—	

* Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя); ** корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

к построению линейной регрессионной модели. При ее построении с коррекцией на возможное влияние на максимальную ЧСС при нагрузке возраста, СКФ, а также пола, ФК ХСН, дозы бисопролола и времени нагрузки, максимальная ЧСС при нагрузке не зависела ни от носительства CYP2D6*4, ни от СКФ и определялась только возрастом пациентов ($\beta = -0,6$; $SE = 0,07$; $p < 0,001$), табл. 6.

В большей части опубликованных фармакогенетических исследований, посвященных изучению ББ, предметом исследования являлся метопролол. Например, M. Vijl и соавт. продемонстрировали значимую связь между носительством CYP2D6*4 и ЧСС у пациентов, получавших метопролол. В этом исследовании также была обнаружена связь между носительством CYP2D6*4 и более

Таблица 6

Взаимосвязь максимальной ЧСС при нагрузке и носительства CYP2D6*4 с коррекцией на потенциально влияющие факторы

Параметр	B	Стандартная ошибка	p
Носительство CYP2D6*4	-1,255	1,125	0,269
Возраст	-0,632	0,069	<0,001
ФК ХСН	-1,633	1,067	0,130
Пол	-1,263	1,239	0,311
Доза бисопролола	0,012	0,228	0,959
Время нагрузки	-0,029	0,036	0,424
СКФ	-0,011	0,022	0,614

низким ДАД у пациентов, получавших метопролол и другие ББ, селективно метаболизирующиеся *CYP2D6* [8]. В ранних исследованиях нашей группы было продемонстрировано, что носители «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6* имели более высокие концентрации метопролола и более низкие значения ЧСС при выписке из стационара [14]. Взаимосвязь генетического полиморфизма *CYP2D6* и фармакокинетики или фармакодинамики бисопролола была изучена в трех опубликованных исследованиях. В двух из них генетические варианты не влияли на концентрации и эффекты бисопролола [24, 26], в одном была выявлена взаимосвязь генетического варианта *CYP2D6*2A* и концентрации бисопролола, а также АД [21]. Известно, что, кроме ферментов метаболизма, полиморфно экспрессируются белки β 1-адренергических рецепторов. Однако в исследовании Т. Suonsyrjä и соавт. взаимосвязи генетического полиморфизма гена *ADRB1*, кодирующего β 1-адренергические рецепторы, и эффектов бисопролола выявлено не было [25].

В нашем исследовании мы обнаружили, что у пациентов с ОКС носители хотя бы одного аллельного варианта медленного метаболизма *CYP2D6*4* достигают меньшего значения ЧСС при нагрузке, чем пациенты, не являющиеся носителями аллельных вариантов *CYP2D6*4* или *CYP2D6*3*. В качестве эквивалента фармакодинамики бисопролола мы использовали максимальное значение ЧСС, достижимое при физической нагрузке, так как этот критерий наиболее точно описывает клиническое значение ББ у пациентов с ИБС. Анализ факторов, которые могли оказывать независимое воздействие на ЧСС у пациентов, показал, что наиболее важным фактором, в значительной степени определяющим ЧСС при физической нагрузке в условиях стационара, является возраст пациентов. Пациенты более пожилого возраста выполняли меньшую нагрузку, имели сниженную функцию почек — все это могло объяснить влияние возраста на максимальную ЧСС. Регрессионная модель показала, что пациенты более старшего возраста достигали меньших значений ЧСС независимо от ФК ХСН, выполненной работы, СКФ. Таким образом, нельзя исключить, что существуют альтернативные причины, объясняющие это наблюдение, среди которых возможен и вклад генотипа *CYP2D6*.

Представляется интересной значимая связь носительства *CYP2D6*4* и возраста пациентов с ОКС. Ранее предпринимались попытки вы-

явить взаимосвязь мутаций в генах детоксикации экзогенных соединений, к которым относятся цитохромы *P450*, и продолжительности жизни человека. В некоторых исследованиях такая связь была обнаружена [11, 22]. Нельзя исключить, что генетически предопределенная активность *CYP2D6* может оказывать влияние на продолжительность жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В частности, было показано, что *CYP2D6* участвует в синтезе катехоламинов [16], а также что пациенты с генетически предопределенной повышенной активностью *CYP2D6* чаще переносят желудочковые нарушения ритма после инфаркта миокарда [14]. Потенциальными недостатками нашей работы могут быть отсутствие анализа концентрации бисопролола, а также недостаточно большое число носителей аллелей медленного метаболизма, особенно в гомозиготной форме.

Заключение

Несмотря на обнаруженную значимую ассоциацию между носительством «медленного» аллеля *CYP2D6*4* и более низких значений ЧСС при нагрузке, наиболее значимым фактором, определяющим максимальную ЧСС при нагрузке при мониторинговании ЭКГ в условиях стационара, был возраст пациента. Представляет интерес более частое обнаружение «медленного» аллельного варианта *CYP2D6*4* у пациентов более старшего возраста.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии (3-е изд.). М.: МЕДпрессинформ, 2007. С. 328.
2. Брагина А.Е. Современные позиции бета-блокаторов в кардиологии: от рекомендаций к реальной практике // Леч. врач. 2010. №7. С. 50–54.
3. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм, 2004. С. 18–27, 40–47.
4. Леонова, М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР IV: приверженность врачей // Рос. кардиол. журн. 2015. № 1. С. 59–66.
5. Руда М.Я. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2007. № 6. Прилож. 1. С. 443.
6. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей). М., 2011. С. 89.
7. Яблучанский Н.И., Савченко В.Н. Терапевтическая фармакология. Харьков: ХНУ им. Н.В. Карамзина, 2011. С. 282.
8. Bijl M., Visser L., Van Schaik R. et al. Genetic Variation in the CYP2D6 Gene Is Associated With a Lower Heart Rate and Blood Pressure in β -Blocker Users // Clin. Pharm. Ther. 2008. № 85. P. 45–50.

9. Chen Z.M. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. 2005. № 366. P. 1622–1632.
10. Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure With Bisoprolol Followed by Enalapril, as Compared With the Opposite Sequence Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III // *Circulation*. 2005. Vol. 112. № 16. P. 2426–2435.
11. Fallin M.D., Matteini A. Genetic epidemiology in aging research // *J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2009. № 64. P. 47–60.
12. Ferguson J.D., Ormerod O., Lenox-Smith A.J. Bisoprolol alone and in combination with amlodipine or nifedipine in the treatment of chronic stable angina // *Int. J. Clin. Pract.* 2000. Vol. 54. № 6. P. 360–363.
13. Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M. et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 2003. Vol. 59. № 4. P. 303–312.
14. Goryachkina K.A., Burbello A.T., Boldueva S.A. et al. CYP2D6 is a major determinant of metoprolol disposition and effects in hospitalized Russian patients treated for acute myocardial infarction // *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 2008. № 64. P. 1163–1173.
15. Haeusler G., Schliep H.J., Schelling P. et al. High beta 1-selectivity and favourable pharmacokinetics as the outstanding properties of bisoprolol // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986. Vol. 8. Suppl. 11. P. 2–15. <https://doi.org/10.1097/00005344-198511001-00002>
16. Hiroi T., Imaoka S., Funae Y. Dopamine formation from tyramine by CYP2D6 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. № 249. P. 838–843.
17. Horikiri Y., Suzuki T., Mizobe M. Stereoselective metabolism of bisoprolol enantiomers in dogs and humans // *Life Sci.* 1998. № 63. P. 1097–1108.
18. Leopold G., Pabst J., Ungethüm W. et al. Basic pharmacokinetics of bisoprolol, a new highly beta 1-selective adrenoceptor antagonist // *J. Clin. Pharmacol.* 1986. № 26. P. 616–621. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1986.tb02959.x>
19. Leopold G., Ungethüm W., Pabst J. et al. Pharmacodynamic profile of bisoprolol, a new beta 1-selective adrenoceptor antagonist // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 1986. Vol. 22. № 3. P. 293–300. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1986.tb02890.x>
20. Mandora V.P. Safety and efficacy of S-metoprolol succinate extended release tablet in the treatment of hypertension coexisting with COPD // *Ind. Med. Cazette*. 2006. № 3. P. 28–32.
21. Mohammed A.H., Mohammed E.A.K., Alaama J.Y. et al. Bisoprolol responses (PK/PD) in hypertensive patients: A cytochrome P450 (CYP) 2D6 targeted polymorphism study // *Saudi J. Biol. Sci.* 2020. № 27. P. 2727–2732.
22. Muir M.L., Verasdonck P., Cottet F. et al. Lack of association between human longevity and genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes at the NAT2, GSTM1 and CYP2D6 loci // *Hum. Genet.* 1998. № 102. P. 526–532.
23. Nofziger C., Turner A.J., Sangkuhl K. et al. PharmVar GeneFocus: CYP2D6 // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020. № 107. P. 154–170.
24. Nozawa T., Taguchi M., Tahara K. et al. Influence of CYP2D6 Genotype on Metoprolol Plasma Concentration and beta-Adrenergic Inhibition During Long-Term Treatment: a comparison with bisoprolol // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2005. № 46. P. 713–720.
25. Suonsyrjä T., Donner K., Hannila-Handelberg T. et al. Common genetic variation of beta1- and beta2-adrenergic receptor and response to four classes of antihypertensive treatment // *Pharmacogenet. Genomics*. 2010. № 20. P. 342–345.
26. Taguchi M., Nozawa T., Igawa A. et al. Pharmacokinetic variability of routinely administered bisoprolol in middle-aged and elderly Japanese patients // *Biol. Pharm. Bull.* 2005. № 28. P. 876–881.

Поступила в редакцию 09.09.2020
После доработки 26.11.2020
Принята к публикации 10.12.2020

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 1. P. 48–53

V.A. Shumkov, K.A. Zagorodnikova, S.A. Boldueva, A.A. Murzina, V.B. Petrova

PATIENT AGE AND CYP2D6*4/CYP2D6*3 GENOTYPE ON MAXIMAL HEART RATE IN PATIENTS AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME TREATED WITH BISOPROLOL

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015,
e-mail: vladimirshumkov@inbox.ru

We have analyzed influence of genetic variants CYP2D6*3 (2549delA) and CYP2D6*4 (1846G>A), as well as other factors on effects of bisoprolol in patients with acute coronary syndrome. The study included 97 patients with acute coronary syndrome. Mean age was 63±10 years; 60 men and 37 women. We have found association between carriage of CYP2D6*4 (1846G>A) and maximal heart rate at exertion ($R=0,21$; $p<0,05$). When the correction for potential confounders was made, age was the only significant predictor of maximal heart rate ($\beta=-0,6$; $SE=0,07$; $p<0,001$). At the same time it was found that CYP2D6*4 was associated with more advanced age of the patients ($r=0,2$; $p<0,05$).

Key words: beta-blockers, pharmacogenetics, acute coronary syndrome

А.О. Диреев^{1,2}, И.В. Муцц¹, Е.В. Маздорова², А.Н. Рябиков^{1,2}, С.К. Малютина^{1,2}

ВОЗРАСТЗАВИСИМЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОСУДОВ СЕТЧАТКИ ПРИ СТАРЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ Новосибирский государственный медицинский университет, 630091, Новосибирск, Красный пр., 52, e-mail: dr.direev@gmail.com;

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Изменения калибра сосудов сетчатки и топография микрососудистого русла отражают кумулятивный ответ на старение, влияние факторов сердечно-сосудистого риска, воспаление, эндотелиальную дисфункцию. Для систематического обзора исследований характеристик сосудов сетчатки при увеличении возраста и старении мы провели поиск публикаций (2003–2020 гг.). В обзоре представлены свидетельства уменьшения калибров артериол и венул сетчатки при старении; обратная связь с возрастом найдена в этнически гетерогенных популяциях в широком возрастном диапазоне (4–9-я декады). Возрастная динамика артериовенозного отношения (AVR) оценивается менее последовательно. Имеются данные о потере сложности микроциркуляторного русла сетчатки в пожилом возрасте, что может снижать функциональную активность микроциркуляции, но количество исследований недостаточно для системных выводов. Популяционные работы по данной теме в России практически отсутствуют. Исследования микрососудистого русла сетчатки при старении на основе автоматизированного анализа современного спектра показателей в российской популяции актуальны и предоставляют новые данные.

Ключевые слова: сетчатка, старение, калиброметрия сосудов, извитость сосудов сетчатки, фрактальная размерность, топография сосудов сетчатки

В стареющем обществе возрастзависимые заболевания и состояния приобретают высокую значимость. Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности во всем мире, поэтому состояние сосудистой системы имеет большое клиническое значение. Микроциркуляторное русло глаза благодаря своей уникальной доступности стало активно изучаемым источником информации о микрососудистом русле. Применяя различные протоколы сегментации, офтальмологи постепенно характеризуют особенности калибра и морфологии микроциркуляторного русла сетчатки, включая извитость (кривизну), фрактальную размерность (самоподобие уровней капиллярного

размера), длину и число ветвей и сегментов капилляров [7, 9, 10, 15, 18].

Использование набора мер извитости, включая меры интегральной кривизны вдоль каждого кровеносного сосуда, позволили показать их связи с рядом хронических заболеваний. Например, было обнаружено, что артериальная извитость сетчатки ассоциирована с ранней почечной дисфункцией при сахарном диабете 1-го типа [28, 29, 33], а также с АД и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [13, 22, 25, 32, 34]. Одна из реализаций алгоритма фрактальной размерности (подсчет блоков по разным масштабам изображения) стала популярным методом оценки самоподобия на разных уровнях сложности, причем определенные диапазоны фрактальной размерности связаны с АД и когнитивной дисфункцией в пожилом возрасте [4, 7, 26, 36]. Интерес к таким анализам дополнительно мотивирован привлекательностью возможных полуавтоматических компьютерных инструментов для оценки и диагностики глазной патологии.

Оценка значения микроциркуляторных характеристик сетчатки для диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и хронических неинфекционных заболеваний требует дифференциации патологических и возрастзависимых изменений на фоне здорового старения. Например, недавний анализ [26] с помощью методов искусственного интеллекта убедительно продемонстрировал возможность оценки возраста по изображениям глазного дна и, с другой стороны, корреляции данных изображений глазного дна с несколькими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Во многих исследованиях влияния возраста на сосуды глазного дна размеры выборок были невелики, эффекты старения детально не проанализированы.

* Исследование поддержано грантом РНФ №20-15-00371 и бюджетной темой НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, ГЗ № АААА-А17-117112850280-2.

зированы, использовался ограниченный спектр параметров, что определяет актуальность системной оценки накопленных по этому вопросу данных.

Цель исследования — систематический обзор опубликованных работ, в которых оцениваются характеристики сосудов сетчатки при увеличении возраста и старении.

Материалы и методы

Был проведен поиск исследований по тематике работы с 2005 по 2020 г. Поиск осуществляли с использованием электронных баз данных PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Академия Google (<https://scholar.google.ru/>), E-library (<https://www.elibrary.ru/>) и отечественных журналов, посвященных теме статьи («Регионарное кровообращение и микроциркуляция», «Фарматека», «Вестник офтальмологии», «Успехи геронтологии», «Геронтология», «Клиническая геронтология»).

Результаты и обсуждение

Диаметры сосудов сетчатки и возраст

Для стандартизации показателей калибров сосудов сетчатки каждого глаза используется формула Парра—Хаббарда, с помощью которой были получены эквивалент центральной артерии сетчатки (CRAE) и эквивалент центральной вены сетчатки (CRVE). CRAE рассчитывали по формуле [14]: $W_c = (0,87 \cdot W_a^2 + 1,01 \cdot W_b^2 - 0,22 \cdot W_a \cdot W_b - 10,73)^{1/2}$, где W_c — калибр ствола артериолы; W_a — диаметр малого плеча артериолы; W_b — диаметр большого плеча артериолы.

По аналогичной формуле рассчитывался и CRVE: $W_c = (0,72 \cdot W_a \cdot 2 + 0,91 \cdot W_b \cdot 2 + 450,05)^{1/2}$.

Помимо CRAE и CRVE, для оценки калибров широко используется отношение артерии к вене (AVR), которое вычисляется путем простого деления CRAE на CRVE.

Для системной оценки зависимости параметров сосудов сетчатки от возраста и других факторов важную роль играет воспроизводимость измерений. Воспроизводимость измерений сосудов сетчатки зависит от биологической вариабельности, различия методик измерения, разрешающей способности фундус-камеры и программных пакетов, методической вариабельности захвата изображения и собственно процесса грейдирования (измерения) одним и несколькими операторами.

В крупных исследованиях Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC), Cardiovascular

Health Study (CHS), Beaver Dam Eye Study (BDES) представлены свидетельства высокой валидности и достаточной воспроизводимости (от средней до высокой) для измерений микрососудистого русла сетчатки [5, 6, 9, 12, 14, 15, 23, 27, 28, 33, 35, 36].

W.J. Dartora и соавт. проводили исследование бразильской популяции в одной из недавних работ [11]. Целью работы была оценка достоверности и воспроизводимости измерений диаметра артериол и венул сетчатки, проведенных в бразильских продольных исследованиях здоровья взрослых (ELSA-Brasil). Для оценки воспроизводимости было отобрано 105 изображений по всему спектру диаметров сосудов из 12 257 изображений сетчатки, полученных в период 2010–2012 гг., и каждое изображение было повторно изучено тем же самым оператором, что и в основной выборке, и вторым независимым оператором. Все измерения проводили с использованием программного обеспечения Interactive Vessel Analysis (IVAN). Были проанализированы графики Бланда—Альтмана, парные t -тесты и внутриклассовые коэффициенты корреляции (ICCs). В результате, средние различия между показаниями ELSA-Brasil и золотым стандартом [Ocular Epidemiology Research Group (UW)] составили 0,16 мкм (95 % ДИ –0,17–0,50; $\rho=0,31$) для эквивалента центральной артерии сетчатки (CRAE), –0,21 мкм (95 % ДИ –0,56–0,14; $\rho=0,22$) для эквивалента центральной вены сетчатки (CRVE) и 0,0005 (95 % ДИ –0,008–0,009; $\rho=0,55$) для артериовенозного индекса (AVR). Внутриоператорские ICC составили 0,77 (95 % ДИ 0,67–0,86) для CRAE, 0,90 (95 % ДИ 0,78–0,96) для CRVE и 0,70 (0,55–0,83) для AVR. Межоператорские ICC составили 0,75 (95 % ДИ 0,64–0,85) для CRAE, 0,90 (95 % ДИ 0,79–0,96) для CRVE и 0,68 (95 % ДИ 0,55–0,82) для AVR (табл. 1). Таким образом, хорошая воспроизводимость измерений позволяет системно анализировать ассоциации измерений микрососудистого русла сетчатки с возрастом и другими факторами.

В известном исследовании ARIC (1999 г.) [30] для 9 300 обследованных 50–71 года было показано, что диаметры артериол сетчатки с возрастом становятся уже, а также были обратно пропорционально связаны с АД независимо от возраста, пола и курения. Авторы заключили, что уменьшенные ретинальные диаметры артериол могут отражать капиллярное повреждение в результате увеличения АД.

Таблица 1

Возрастные характеристики сосудов сетчатки (диаметр микрососудов)

Источник	Выборка	Дизайн/популяция	Возраст, лет	CRAE, μm p-value	CRVE, μm p-value	AVR, μm p-value
H. Leung и соавт. [17]	3 654 муж. и жен.	Кросс-секционное Австралийская популяция Blue Mountains Eye study Результаты в виде M (SE)	До 60 (реф.)	198,7 (18,0)	228,6 (19,5)	0,88
			80+	181,7 (17,4) * $p < 0,001$ (vs <60)	212,9 (20,2) * $p < 0,001$ (vs <60)	0,86 * $p < 0,001$ (vs <60)
N. Dervenis и соавт. [12]	1 614 муж. и жен.	Кросс-секционное Греческая популяция Результаты в виде M (SD) и оценки наклона кривой линейной регрессии slope estimation	60–69 (реф.)	148,61 (14,29)	227,44 (21,16)	0,66 (0,06)
			70–79	slope estimation = –1,083 * $p = 0,150$ (vs 60–69)	slope estimation = –0,557 * $p = 0,624$ (vs 60–69)	slope estimation = –0,003 * $p = 0,278$ (vs 60–69)
			80+	slope estimation = –3,885 * $p = 0,025$ (vs 60–69)	slope estimation = –8,093 * $p = 0,002$ (vs 60–69)	slope estimation = 0,006 * $p = 0,455$ (vs 60–69)
T.Y. Wong и соавт. [36]	4 926 муж. и жен.	Кросс-секционное Американская (смешанной расы) популяция Beaver Dam study Результаты в виде M (SD)	43–54	204,4 (21,1)	231,2 (19,3)	0,89 (0,08)
			55–64	202,4 (19,6)	231,5 (20,1)	0,88 (0,08)
			65–74	200,1 (20,5)	229,4 (20,4)	0,87 (0,08) *** $p = 0,600$
			75–84	196,4 (20,7)	221,2 (20,9)	0,89 (0,09)
Y.W. Tien и соавт. [31]	5 979 муж. и жен.	Кросс-секционное Популяции Европеоидная (белые), афроамериканская, испанская, китайская MESA Результаты в виде M (SE)	45–54	147,1 (0,32)	217,3 (0,49)	Не измеряли
			55–64	144,2 (0,34)	215,1 (0,53)	
			65–74	142,6 (0,35)	212,3 (0,54)	
			75–84	139,8 (0,55)	207,6 (0,90)	
R. Kawasaki и соавт. [15]	1 481 муж. и жен.	Кросс-секционное Японская популяция Результаты в виде M (SD)	35–39 (реф.)	186,1 (3,0)	218,7 (3,0)	0,854 (0,01)
			80+	171,1 (6,2) * $p < 0,001$ (vs 35–39)	208,9 (6,1) * $p = 0,003$ (vs 35–39)	0,825 (0,01) * $p = 0,078$ (vs 35–39)
W.J. Dartora и соавт. [11]	15 105 муж. и жен.	Кросс-секционное Бразильская популяция Результаты в виде M (SD)	35–74	146,9 (15,0) Связь с возрастом не оценивали	218,3 (20,6) Связь с возрастом не оценивали	0,68 (0,07) Связь с возрастом не оценивали

Примечание. Реф. — референсная группа; CRAE — central retinal arteriolar equivalent (arteriolar caliber) калибр артериол; CRVE — central retinal venular equivalent (venular caliber) калибр венул; AVR (arteriovenous ratio) — артериовенозное соотношение; slope estimation — оценка наклона; SE (standard error) стандартная ошибка; SD (standard deviations) — стандартные отклонения; * p для сравнения с референсной группой; ** p для межгруппового сравнения в ряду; MESA — The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.

В исследовании Blue Mountains Eye study Н. Leung и соавт. [17] изучали ассоциации между возрастом, полом, АД и диаметром сосудов сетчатки. Были оцифрованы фотографии сетчатки правого глаза участников ($n=3\ 654$, средний возраст — 49 лет, максимальный — старше 80 лет). Ширина всех сосудов сетчатки, расположенных в пределах 0,5–1 диаметра диска, измерялась машинным методом. Это позволило получить показатели *CRAE*, *CRVE* и *AVR*. Ассоциации между возрастом и *CRAE*, *CRVE* и *AVR* были оценены в линейных регрессионных моделях. Было показано, что диаметры артериальных и венозных сосудов сетчатки уменьшаются с возрастом у мужчин и женщин. *CRAE* и *CRVE* уменьшаются на 4,8 мкм и 4,1 мкм в десятилетие при увеличении возраста. Следует иметь в виду и *AVR*, уменьшающуюся на 0,01 в течение каждого десятилетия возраста до 79 лет. После корректировки на возраст, пол, курение и ИМТ — *CRAE*, *CRVE* и *AVR* были значительно и обратно пропорционально связаны с АД. Увеличение среднего АД на 10 ммHg приводит к уменьшению *AVR* на 0,012 и уменьшению *CRAE* и *CRVE* на 3,5 и 0,96 мкм соответственно (см. табл. 1).

Подтверждает сообщения о связи возраста и АД с диаметрами сосудов исследование N. Dervenis и соавт. [12] в греческой популяции. В этом кросс-секционном исследовании принимали участие 1 614 человек старше 60 лет. Пациенты с глаукомой, макулодистрофией поздних стадий и диабетической ретинопатией были исключены из анализа. Негативная корреляция АД и *CRAE*, по-видимому, обусловлена влиянием ДАД, поскольку более высокое САД было независимо связано с более высокими значениями *CRAE*. Ряд других факторов, таких как наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, внутриглазное давление, курение, употребление алкоголя, также были независимо связаны с диаметром артериальных сосудов сетчатки. ДАД, возраст, женский пол (отрицательно) и курение (положительно) были статистически достоверно отрицательно связаны со *CRVE*.

Измеряя калибры сосудов сетчатки, Т.У. Wong и соавт. [36] в Beaver Dam Study обнаружили, что диаметры артериол и венул сетчатки сужаются с возрастом. Независимо от возраста, артериальный диаметр сетчатки сужается с увеличением АД. Более слабая связь АД и диаметра артериол у пожилых людей свидетельствует о том, что повышенный ангиосклероз артериол сетчатки

предотвращает выраженное сужение при высоком АД, которое наблюдается у молодых людей. Популяционное исследование было проведено в Бивер-Дам, штат Висконсин ($n=4\ 926$, возрастной диапазон 43–84 года). Были оцифрованы фотографии сетчатки правого глаза, сделанные при базовом осмотре (1988–1990). Все артериолы и венулы, расположенные в области между половиной и одним диаметром диска зрительного нерва от края диска зрительного нерва, были измерены с помощью компьютерной программы. Эти измерения были объединены для получения среднего диаметра артериол и венул сетчатки каждого глаза и была проанализирована связь с возрастом и АД. После учета пола, наличия артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД), уровня глюкозы и липидов крови, курения сигарет и ИМТ было установлено, что диаметр артериол сетчатки с возрастом уменьшается на 2,1 мкм (95 % ДИ 1,5–2,7) на каждое десятилетие и уменьшается на 4,4 мкм (95 % ДИ –3,8–5) на каждые 10 мм рт. ст. увеличения усредненного АД (рассчитанного как $\frac{2}{3}$ ДАД и $\frac{1}{3}$ САД). Диаметр венул сетчатки с возрастом уменьшается на 2 мкм (95 % ДИ –1,4–2,6) на каждое десятилетие и уменьшается на 0,4 мкм (95 % ДИ 0,3–1) на каждые 10 мм рт. ст. усредненного АД. Средний диаметр артериол уменьшился с 204,4 мкм у лиц 43–54 лет до 196,4 мкм у лиц 75–84 лет. Аналогично, средний диаметр венул снизился с 231,2 мкм у лиц 43–54 лет до 221,2 мкм у лиц 75–84 лет (см. табл. 1).

В рамках исследования Beaver Dam Study, Т.У. Wong и соавт. [37] оценили влияние рефракции глаза на показатели замеров диаметра артериол и венул сетчатки. Авторы пришли к выводу, что рефракция влияет на абсолютные показатели диаметра артериол и венул, но не влияет на *AVR*. Оценку связи рефракции с измерением диаметра сосудов сетчатки при старении не проводили.

В 2003 г. Y.W. Tien и соавт. [31] в исследовании MESA описали связь артериального и венозного калибра сосудов сетчатки с сердечно-сосудистыми факторами риска, включая воспалительные биомаркеры, в многонациональной популяции белых, афроамериканцев, латиноамериканцев и китайцев. В перекрестном исследовании приняли участие 5 979 человек 45–84 лет из шести этнических общин США. Калибр сосудов сетчатки измеряли и суммировали по цифровым фотографиям сетчатки. Средний артериальный калибр сетчатки составлял $144,1 \pm 14,4$ (SD) мкм, а венозный

калибр — $214 \pm 22,2$ мкм. Исходя из данных исследования, достоверно прослеживается уменьшение диаметра артериол и венул с возрастом во всех этнических группах (см. табл. 1).

R. Kawasaki и соавт. [15] в исследовании Funagata Study пришли к выводу, что у взрослых, не страдающих диабетом, изменения ретинальной артериальной стенки были связаны с более старшим возрастом и повышенным АД, тогда как ретинопатия ассоциировалась с более старшим возрастом, более высоким ИМТ, нарушенной толерантностью к глюкозе и нарушенной глюкозой натощак. Funagata Study — японское популяционное исследование лиц от 35 лет до возраста старше 80 лет и в него был включен 1 961 участник без СД. Были сделаны немидриатические фотографии сетчатки одного глаза для оценки микрососудистого русла сетчатки. Изменения артериолярной стенки (очаговое сужение артериол, артериовенозное пережатие, усиленный рефлекс артериолярной стенки) и ретинопатия были оценены у 1 481 участника без СД (40,3% подходящих лиц) с использованием стандартного протокола. В исследованной популяции умеренное или сильное очаговое сужение артериол, артериовенозное пережатие, усиление рефлекса артериолярной стенки и ретинопатия были обнаружены у 8,3; 15,2; 18,7 и 9% соответственно. Среднее значение (стандартная ошибка, SE) для диаметра артериол было 178,6 (21) мкм, а среднее значение для диаметра венул — 214,9 (20,6) мкм. Пожилые лица чаще имели изменения стенки артериол, ретинопатию и более узкие диаметры сосудов сетчатки. После поправки на несколько факторов каждое увеличение среднего АД на 10 мм рт. ст. было также связано с увеличением вероятности появления изменений стенки артериол на 20–40% и уменьшением диаметра артериол на 2,8 мкм. Ретинопатия была связана с более высоким ИМТ, нарушенной толерантностью к глюкозе и нарушенной глюкозой натощак (см. табл. 1).

*Извитость сосудов сетчатки,
фрактальный индекс в связи с возрастом*

По мере совершенствования процессов анализа и программного обеспечения для обработки изображений сетчатки, растет и количество данных, которое можно извлечь из снимка, помимо хорошо известных CRAE, CRVE и AVR. В частности, для топографического анализа сетчатки используется специальный алгоритм WND—CHARM [23].

CHARM основан на вычислении очень большого набора функций изображения. Каждый на-

бор признаков может соответствовать конкретной задаче и обеспечить достаточный пул переменных для конкретного исследования. Суть его действия в следующем: алгоритм производит сегментацию карт сосудистого дерева сетчатки в качестве первого шага, после чего производит вычисление параметров сегментированных сосудов, представляющих потенциальный интерес для офтальмологов. Для сегментации сосудистых карт использовали программное обеспечение mlvessel-1.4. Программа не делала различий между венулами и артериолами.

Далее создается краткая библиотека специфических для сетчатки признаков, состоящих из трех параметров.

1. *Двухмерная извилистость.* Адаптирован набор из семи двухмерных признаков извилистости. Набор включает отношение длины дуги кривой и длины хорды ($T1$); общую кривизну по всему сегменту ($T2$); общую квадратную кривизну по сегменту ($T3$); общую кривизну, нормированную к длине дуги кривой ($T4$); общую квадратную кривизну, нормированную к длине дуги кривой ($T5$); общую кривизну, нормированную к длине хорды кривой ($T6$); общую квадратную кривизну, нормированную к длине хорды кривой ($T7$). Кривая сосуда определяется набором опорных точек, отобранных программой. Степень извитости была рассчитана на основе этих пунктов.

2. *Фрактальные признаки.* Для расчета этого параметра использовали программное обеспечение с использованием сложной системы логарифмической шкалы, отражающей сложность ветвления микрососудистой сети.

3. *Анализ соединений.* Понятие исходит из криминалистики, где данный способ используют при исследовании отпечатков пальцев. Для этого анализа подсчитали число промежуточных точек в сосудистой сети ($j1$), а также число бифуркаций ($j2$) и число промежуточных точек ($j3$). Было введено понятие «количество точек пересечения» и разработана гребневая схема течения для анализа изображения соединения, охватывающего все изображение окном размером 3×3 пикселя.

В своей работе G. Liew и соавт. [19] использовали новые возможности анализа снимков сетчатки и, помимо уже известных CRAE и CRVE, оценили фрактальную размерность сосудов сетчатки. В исследовании Blue Mountains Eye Study (BMES) принимала участие популяционная когорта преимущественно европеоидов от 49 лет до старческого возраста. Для оценки фрактальной размерности в BMES использовали специальное программ-

ное обеспечение IRIS-FRACTAL. Суть работы программы была в следующем: 1) монохромные, цифровые, оптические, диско-центрированные изображения сетчатки правого глаза были просмотрены на двух 17-дюймовых мониторах, позволяющих отображать изображения с разрешением 1280×1024 ; 2) обученные операторы анализировали изображения, определяли радиус диска зрительного нерва и обрезали круглую область в $3,5$ радиуса диска зрительного нерва, центрированную на диске зрительного нерва; 3) обрезка области обеспечивает сопоставимость показателей между различными изображениями одного и того же индивидуума, сделанными в разные моменты времени, или между разными индивидуумами; 4) IRIS-FRACTAL автоматически генерирует скелетированную линейную трассировку сосудов сетчатки по изображению, которое оператор соотносит с оригинальным изображением на предмет соответствия трассировки сосудов их реальному положению и вносит коррективы, устраняет артефакты; 5) программой обрезанное изображение сетчатки делится на поля определенных размеров и подсчитываются поля, в которых имеется сегмент сосуда. Все измерения были выполнены одним оператором с высокой внутренней и внешней воспроизводимостью.

В работе производили расчет $CRAE$ и $CRVE$ с помощью отдельной компьютерной программы IVAN (University of Wisconsin) по тем же методикам, что и выше описанные работы. По данным исследования, возраст оказал значительное влияние на фрактальную размерность (Df) сосудистого русла сетчатки. С возрастом отмечается значительное уменьшение сложности архитектуры сосудистого дерева, уменьшается количество зон, имеющих фрагмент сосуда [$Df=1,467$ (61,3 г.) и $Df=1,408$ (72,4 г.) $\rho=0,001$]. Также с возрастом отмечалось уменьшение $CRAE$ и $CRVE$ (табл. 2), что соответствует данным немногочисленных других популяционных исследований [10, 14, 15, 29, 34].

Дальнейшее развитие исследование топографии сосудистого дерева сетчатки получило в работе С.У. Cheung и соавт. [8], в котором, помимо фрактальной размерности, $CRAE$, $CRVE$, была изучена извитость артериол и венул. В работе анализировали данные популяционного исследования SiMES (Singapore Malay Eye Study), полученные от мужчин и женщин 40–80 лет из Сингапура. Показатели $CRAE$, $CRVE$ в этом исследовании были подсчитаны по общепризнанной методике (формула Парра—Хаббарда) с помощью програм-

мы IVAN (University of Wisconsin). Фрактальная размерность рассчитана аналогично методу, использованному G. Liew и соавт. [19]. Извитость сосудов сетчатки определяли как интеграл квадрата кривизны вдоль пути движения сосуда, нормализованный общей длиной. При этом меньшие значения кривизны указывают на более прямые сосуды. Эти оценки были суммированы как извитость артериол сетчатки и извитость венул сетчатки, представляющие собой среднюю извитость артериол и венул в глазу соответственно. Помимо извитости, исследователи обратили внимание и на угол ветвления сосудов сетчатки, который определялся как первый угол между двумя дочерними сосудами при каждой бифуркации сосудов. Полученные оценки суммировали как угол ветвления артериол сетчатки и угол ветвления венул сетчатки, представляющий собой средний угол ветвления артериол и венул глаза соответственно. Из данных исследования можно сделать вывод, что пожилой возраст достоверно связан с более низкой извитостью и ветвистостью бифуркаций артериол и венул, уменьшающихся по мере старения. Данные по связи Df с возрастом соотносятся с данными, полученными G. Liew и соавт. [19] (см. табл. 2). Показатели $CRVE$ соотносятся с другими работами [12, 16, 17, 31, 36], однако в данной работе $CRAE$ продемонстрировал противоречивый результат, что является предметом дальнейшего анализа.

В SiMES изучали влияние рефракции на показатели топографии сосудистого русла. L.S. Lim и соавт. [21] установили, что миопическая рефракция и увеличенный переднезадний размер глаза связаны с более узкими артериолами и венулами сетчатки, менее извилистыми артериолами и повышенным коэффициентом ветвления сосудов.

Н. Li и соавт. [20] в своей работе оценили влияние прозрачности хрусталика на измерение топографии сосудов сетчатки и пришли к выводу, что прозрачность хрусталика независимо связана с Df , но значимого увеличивающего эффекта на измерение сосудов не оказывает. Однако, как и в работе Т.У. Wong и соавт. [37], не проводилось изучение влияния рефракции на топографию сосудистого русла при старении.

Схожий подход в оценке возрастных характеристик сосудов сетчатки продемонстрировали N.V. Orlov и соавт. [23, 24]. В исследовании оценивали как структура сосудов сетчатки, запечатленная на фотографиях глазного дна, меняется с возрастом и как это может отражать особенности, связанные со здоровьем пациента, включая

Таблица 2

Возрастные характеристики сосудов сетчатки (топография сосудистой сети)

Источник	Выборка	Дизайн исследования	Возраст, лет	Угол ветвления артериол, гр.	Угол ветвления венул, гр.	Фрактальная размерность	Извитость артериол, $\times 10^4$	Извитость венул, $\times 10^4$	CRAE, мкм	CRVE, мкм		
G. Liew и соавт. [19]	3 303 муж. и жен.	Кросс-секционное Популяционное Европеоиды BMES Результаты в виде $M(SD)$	61,3 ср.	—	—	1,467 (0,008)	—	—	192 (17)	231 (20)		
			64,0 ср.	—	—	1,450 (0,004)	—	—	188 (17)	227 (19)		
			66,0 ср.	—	—	1,437 (0,005)	—	—	—	—	186 (17)	224 (20)
			71,2 ср.	—	—	1,408 (0,018)	—	—	—	—	182 (19)	219 (21)
			*** p	—	—	* $p=0,0001$	—	—	—	—	* $p=0,0001$	* $p=0,0001$
C.Y. Cheung и соавт. [8]	3 280 муж. и жен.	Кросс-секционное Популяционное Сингапур SMES Результаты в виде $M(SE)$	40–49	79,15 (0,51)	80,18 (0,48)	1,425 (0,002)	3,45 (0,07)	4,97 (0,11)	132,5 (0,62)	204,8 (0,85)		
			50–59	77,13 (0,47)	79,33 (0,44)	1,415 (0,002)	3,09 (0,06)	4,57 (0,10)	131,4 (0,57)	201,7 (0,78)		
			60–69	75,48 (0,54)	79,24 (0,51)	1,398 (0,002)	2,91 (0,07)	4,86 (0,11)	132,9 (0,66)	199,9 (0,90)		
			70–79	72,46 (0,59)	77,62 (0,56)	1,382 (0,002)	2,71 (0,08)	4,31 (0,13)	136,4 (0,72)	201,4 (0,98)		
			*** p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	$p=0,002$
N.V. Orlov и соавт. [24]	2 280 муж. и жен.	Кросс-секционное Популяционное (1) Италия, Сардиния (2) США AREDS Результаты в виде коэффициента корреляции с возрастом r (p -value adjusted)	(1) 20–28	Число бифуркаций сосудов $r=-0,318$ ($p=1,8E^{-53}$)	Число конечных точек сосудов $r=-0,293$ ($p=2,1E^{-45}$)	Соотношение длины дуги $r=0,033$ ($p=1,9E^{-01}$)	Общая кривизна $r=-0,144$ ($p=3,7E^{-11}$)	Общая кривизна (норм.) $r=-0,006$ ($p=8,6E^{-01}$)				
			(2) 59–84	$r=-0,192$ ($p=3,8E^{-10}$)	$r=-0,236$ ($p=6,5E^{-15}$)	$r=-0,006$ ($p=9,9E^{-01}$)	$r=-0,180$ ($p=3,7E^{-09}$)	$r=-0,009$ ($p=9,9E^{-01}$)				

Сокращения: ср.— среднее; BMES — Blue Mountains Eye Study; SMES — Singapore Malay Eye Study; AREDS — The Age-Related Eye Disease Study; норм. — нормализованный показатель; * p для межгруппового сравнения в ряду.

АД. В работе использовали два подхода. При первом подходе сегментировали сосудистую сеть сетчатки по фотографиям глазного дна, а затем коррелировали 25 параметризованных аспектов («черт»), включая 15 показателей извитости, семь фрактальных диапазонов самоподобия и три измерения числа соединений, с возрастом участника и АД. Во втором подходе исследовали фотографии всего дна с набором алгоритмических функций CHARM. В исследовании принимали участие 2 280 жителей Сардинии 20–28 лет и 1 178 американцев 59–84 лет из исследования AREDS. Три признака (относящиеся к извитости, числу бифуркаций сосудов и числу конечных точек сосудов) показали значительные изменения с возрастом в обеих, молодой и пожилой, когортах, а один дополнительный признак (относящийся к числу фракталов) показал корреляцию только в сардинской когорте. При использовании второго подхода была обнаружена значительная корреляция отдельных признаков CHARM с возрастом и АД, и связи были сильнее, чем обнаруженные при использовании параметризованных признаков, отражая больший сигнал от всех алгоритмизированных фотографий, чем зафиксировано в сегментированном микроциркуляторном русле.

Предлагаемый исследованием простой и доступный метод позволяет охарактеризовать микроциркуляторное русло сетчатки в различных популяциях и возрастных группах. Результаты, полученные к настоящему времени, представляют свидетельства, что микроциркуляторное русло сетчатки с возрастом теряет свою

сложность, что, как ожидается, и приводит к снижению функциональной активности.

В самом деле, в недавнем популяционном исследовании Montrachet у 2 018 лиц старше 75 лет в трех французских городах было обнаружено, что более разреженные сосудистые сети коррелируют с СД или более высоким сердечно-сосудистым риском SCORE [4], хотя влияние инсулина в данной выборке не исследовалось. В работе показаны результаты, сопоставимые с изменениями микроциркуляторного русла с возрастом в когорте AREDS, которые являются следствием старения.

Отечественных популяционных исследований по калибromетрии микрососудистого русла не проводилось и связь с возрастом системно не оценивалась. Однако имеются работы на ограниченных клинических группах. Например, М.М. Бикбов и соавт. [1] и Р.Р. Файзрахманов и соавт. [1, 3] на основе разработанной программы OphthoRule проанализировали показатели сосудистого русла сетчатки в норме (20 мужчин, $45,2 \pm 4,6$ года). Измеряли однонаправленные сосуды (вены и артерии) в 3 мм от диска зрительного нерва. Выявлена статистическая разница калибра однонаправленных сосудов глазного дна. В среднем диаметр венозного русла больше артериального на $19,72 \pm 7,23$ мкм. Подобное распределение морфологических данных соответствует анатомическим особенностям глазного дна, что демонстрирует точность измерения, однако динамику калибра артериол и венул сетчатки с возрастом не исследовали.

Другим примером отечественного исследования калибра сосудов сетчатки является работа Н.С. Семенов и соавт. [2] на 146 лицах с АГ (292 глаза). Проводили фотографирование глазного дна с калибromетрическим анализом на основе оригинального метода автоматизированным распознаванием сосудов сетчатки и расчетом центральных артериального и венозного эквивалентов сетчатки (CRAE, CRVE) и артериовенозного соотношения (AVR). В оценке воспроизводимости, чувствительности и специфичности калибromетрия сосудов сетчатки показала себя как воспроизводимый метод; чувствительность и специфичность составили 74 и 80,77%. Сравнение с офтальмоскопической оценкой калибра сосудов сетчатки позволяет делать вывод о лучшей прогностической силе метода калибromетрии (AUC 0,85 и 0,903 соответственно). В исследовании выявлено сужение артериол и уменьшение AVR с возрастом и увеличением среднего АД. Венулы имеют тенденцию

к сужению с возрастом, изменений калибра венул в связи с АД авторы не выявили.

Выводы

Обратная связь между сосудистым калибром сетчатки и увеличением возраста последовательно продемонстрирована в различных популяциях в широком возрастном диапазоне от 4-й до 9-й декады. Обобщенные данные показали уменьшение артериального калибра на 2,1–4,8 мкм и венозного калибра на 2–4,1 мкм на каждое десятилетие возраста у взрослых от 35 до 80+ лет. Уменьшение сосудистого калибра не зависело от пола, артериальной гипертензии и других факторов риска. Возрастная динамика AVR оценивается менее последовательно или оценки противоречивы.

Возрастная зависимость калибра сосудов сетчатки сопоставима в исследованиях различных расовых/этнических групп. Данные мультиэтнических исследований (MESA) показали, что AVR был выше у белых участников, чем у афроамериканцев, испаноязычных и китайских участников. Артериальный и венозный калибр сетчатки были выше у афроамериканских и испаноязычных участников, чем у белых и китайцев. Предполагается, что, помимо этнического вклада, сосудистый калибр может отражать различия профиля факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний между этническими группами.

Исследования топографии микрососудистого русла (извитость сосудов, число бифуркаций, число конечных точек) показали, что микроциркуляторное русло сетчатки с возрастом теряет свою сложность, что может приводить к снижению функциональной активности при старении.

В доступной литературе авторы не обнаружили крупных популяционных работ в России по данной тематике, что определяет актуальность изучения в российской популяции.

Авторы выражают благодарность Prof. M. Bobak, Dr. T. Peto и Dr. N. Quinn за советы при планировании исследования и оформлении статьи.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р. Программа для диагностики заболеваний глазного дна // Катарактальная и рефракционная хир. 2012. Т. 12. № 2. С. 63–65.
2. Семенова Н.С., Акопян В.С., Филоненко И.В. Возможности калибromетрии сосудов сетчатки у больных артериальной гипертензией // Офтальмология. 2014. Т. 9. № 1. С. 58–62.
3. Файзрахманов Р.Р., Арслангареева И.И., Зайнуллин Р.М. Программное обеспечение в диагностике патоло-

- гии сетчатки // Точка зрения. Восток–Запад. 2016. Т. 117. № 5. С. 112.
4. *Arnould L., Binquet C., Guenancia C. et al.* Association between the retinal vascular network with Singapore «I» Vessel Assessment (SIVA) software, cardiovascular history and risk factors in the elderly: The Montrachet study, population-based study // *PloS one*. 2018. Т. 13. № 4. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194694>
 5. *Chan V.T.T., Wong P.P.Y., Cheung C.Y.* Retinal vascular changes in diabetes and dementia // *Diabet. Retinopat. Cardiovasc. Dis. Karger Publ.* 2019. Т. 27. С. 86–99. <https://doi.org/10.1159/000486437>
 6. *Cheung C.Y.-L., Hsu W., Lee M.L. et al.* A new method to measure peripheral retinal vascular caliber over an extended area // *Microcirculation*. 2010. Т. 17. № 7. С. 495–503. <https://doi.org/10.1111/j.1549-8719.2010.00048.x>
 7. *Cheung C.Y., Zheng Y., Hsu W., Lee M.* Retinal vascular tortuosity, blood pressure, and cardiovascular risk factors // *Ophthalmology*. 2011. Т. 118. № 5. С. 812–818. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.08.045>
 8. *Cheung C.Y., Tay W.T., Mitchell P. et al.* Quantitative and qualitative retinal microvascular characteristics and blood pressure // *J. Hypertens.* 2011. Т. 29. № 7. С. 1380–1391. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e328347266c>
 9. *Cheung C.Y.L., Ong Y.T., Ikram M.K. et al.* Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease // *Alzheimer's Dement.* 2014. Т. 10. № 2. С. 135–142. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.06.009>
 10. *Cheung C.Y., Ong S., Ikram M.K. et al.* Retinal vascular fractal dimension is associated with cognitive dysfunction // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014. Т. 23. № 1. С. 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.09.00>
 11. *Dartora W.J., Maestri M.K., Schmidt M.I. et al.* Validity and reproducibility of retinal arteriole and venule diameter measurements: ELSA-Brasil study. A cross-sectional study // *Sao Paulo Med. J.* 2018. Т. 136. № 4. С. 276–286. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2018.0227230718>
 12. *Dervenis N., Coleman A.L., Harris A. et al.* Factors associated with retinal vessel diameters in an elderly population: the Thessaloniki eye study // *Inv. Ophthalmol. Visual Sci.* 2019. Т. 60. № 6. С. 2208–2217. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-26276>
 13. *Gopinath B., Baur L.A., Wang J.J. et al.* Blood pressure is associated with retinal vessel signs in preadolescent children // *J. Hypertens.* 2010. Т. 28. № 7. С. 1406–1412. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3283395223>
 14. *Hubbard L.D., Brothers R.J., King W.N. et al.* Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Ophthalmology*. 1999. Т. 106. № 12. С. 2269–2280. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)90525-0](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90525-0)
 15. *Kawasaki R., Wang J.J., Rochtchina E. et al.* Cardiovascular risk factors and retinal microvascular signs in an adult Japanese population: the funagata study // *Ophthalmology*. 2006. Т. 113. № 8. С. 1378–1384. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.02.052>
 16. *Kawasaki R., Azemin M.C., Kumar D.K. et al.* Fractal dimension of the retinal vasculature and risk of stroke: a nested case-control study // *Neurology*. 2011. Т. 76. № 20. С. 1766–1767. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31821a7d7d>
 17. *Leung H., Wang J.J., Rochtchina E. et al.* Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population // *Investig. Ophthalmol. Visual Sci.* 2003. Т. 44. № 7. С. 2900–2904. <https://doi.org/10.1167/iovs.02-1114>
 18. *Liew G., Wang J.J., Cheung N. et al.* The retinal vasculature as a fractal: methodology, reliability, and relationship to blood pressure // *Ophthalmology*. 2008. Т. 115. № 11. С. 1951–1956. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.05.029>
 19. *Liew G., Mitchell P., Rochtchina E. et al.* Fractal analysis of retinal microvasculature and coronary heart disease mortality // *Europ. Heart J.* 2011. Т. 32. № 4. С. 422–429. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq431>
 20. *Li H., Mitchell P., Liew G. et al.* Lens opacity and refractive influences on the measurement of retinal vascular fractal dimension // *Acta Ophthalmol.* 2010. Т. 88. № 6. С. e234–e240. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2010.01975.x>
 21. *Lim L.S., Cheung C.Y.L., Lin X. et al.* Influence of refractive error and axial length on retinal vessel geometric characteristics // *Investig. Ophthalmol. Visual Sci.* 2011. Т. 52. № 2. С. 669–678. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6184>
 22. *Meyer M.L., Klein B.E., Klein R. et al.* Central arterial stiffness and retinal vessel calibers: the Atherosclerosis Risk in Communities Study–Neurocognitive Study // *J. Hypertens.* 2020. Т. 38. № 2. С. 266–273. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002252>
 23. *Orlov N., Shamir L., Macura T. et al.* WND-CHARM: Multi-purpose image classification using compound image transforms // *Pattern Recognit. Lett.* 2008. Т. 29. № 11. С. 1684–1693. <https://doi.org/10.1016/j.patrec.2008.04.013>
 24. *Orlov N.V., Coletta C., Van Asten F. et al.* Age-related changes of the retinal microvasculature // *PloS One*. 2019. Т. 14. № 5. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215916>
 25. *Owen C.G., Rudnicka A.R., Nightingale C.M. et al.* Retinal arteriolar tortuosity and cardiovascular risk factors in a multi-ethnic population study of 10-year-old children; the Child Heart and Health Study in England (CHASE) // *Arterioscler. Thrombosis. Vasc. Biol.* 2011. Т. 31. № 8. С. 1933–1938. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.225219>
 26. *Poplin R., Varadarajan A.V., Blumer K. et al.* Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning // *Nat. Biomed. Engineering*. 2018. Т. 2. № 3. С. 158. <https://doi.org/10.1038/s41551-018-0195-0>
 27. *Rim T.H., Teo A.W.J., Yang H.H.S. et al.* Retinal Vascular Signs and Cerebrovascular Diseases // *J. Neuro-Ophthalmol.* 2020. <https://doi.org/10.1097/wno.0000000000000888>
 28. *Sánchez L., Barreira N., Penedo M.G., De Tuero G.C.* Computer aided diagnosis system for retinal analysis: Automatic assessment of the vascular tortuosity // *Stud. Hlth Technol. Inform.* 2014. Т. 207. С. 55–64. <https://doi.org/10.3233/978-1-61499-474-9-55>
 29. *Sasongko M.B., Wong T.Y., Donaghue K.C. et al.* Retinal arteriolar tortuosity is associated with retinopathy and early kidney dysfunction in type 1 diabetes // *Amer. J. Ophthalmol.* 2012. Т. 153. № 1. С. 176–183. e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.06.005>
 30. *Sharrett A.R., Hubbard L.D., Cooper L.S. et al.* Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Amer. J. Epidemiol.* 1999. Т. 150. № 3. С. 263–270. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009997>
 31. *Tien Y.W., Islam F.M.A., Klein R. et al.* Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) // *Inv. Ophthalmol. Visual Sci.* 2006. Т. 47. № 6. С. 2341–2350. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-1539>
 32. *Ting D.S., Peng L., Varadarajan A.V., Liu T.Y.A.* Novel Retinal Imaging in Assessment of Cardiovascular Risk Factors and Systemic Vascular Diseases // *Diabet. Retinopat. Cardiovasc. Dis. Karger Publishers*, 2019. Т. 27. С. 106–118. <https://doi.org/10.1159/000486269>
 33. *Weiler D.L., Engelke C.B., Moore A.L., Harrison W.W.* Arteriolar tortuosity associated with diabetic retinopathy and cholesterol // *Optometry Vision Sci.* 2015. Т. 92. № 3. С. 384–391. <https://doi.org/10.1097/oxp.0000000000000484>
 34. *Witt N., Wong T.Y., Hughes A.D. et al.* Abnormalities of retinal microvascular structure and risk of mortality from ischemic heart disease and stroke // *Hypertension*. 2006. Т. 47. № 5. С. 975–981. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000216717.72048.6c>
 35. *Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. et al.* The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons: The Cardiovascular Health Study // *Ophthalmology*. 2003. Т. 110. № 4. С. 658–666. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)01931-0](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01931-0)

36. Wong T.Y., Klein R., Klein B.E.K. et al. Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure // *Investig. Ophthalmol. Visual Sci.* 2003. Т. 44. № 11. С. 4644–4650. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0079>

37. Wong T.Y., Wang J.J., Rochtchina E. et al. Does refractive error influence the association of blood pressure and retinal

vessel diameters? The Blue Mountains Eye Study // *Amer. J. Ophthalmol.* 2004. Т. 137. № 6. С. 1050–1055. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.01.035>

Поступила в редакцию 12.07.2020

После доработки 28.08.2020

Принята к публикации 07.09.2020

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 1. P. 54–63

A.O. Direev^{1,2}, I.V. Munz¹, E.V. Mazdorova², A.N. Ryabikov^{1,2}, S.K. Malyutina^{1,2}

AGE-RELATED CHARACTERISTICS OF RETINAL VESSELS IN AGING (*LITERATURE REVIEW*)

¹ Novosibirsk State Medical University, 52 Krasny pr., Novosibirsk 630091, e-mail: dr.direev@gmail.com; ² Research Institute of Internal and Preventive Medicine, 175/1 str. B. Bogatkova, Novosibirsk 630089

The changes of retinal vascular caliber and microvascular topography reflect the cumulative response to ageing, the influence of cardiovascular risk factors, inflammation, endothelial dysfunction. With objective to perform a systematic review of the studies which evaluate retinal vessels in ageing, we conducted the search of published reports (2003–2020). The review provided the evidence of narrowing of the caliber of retinal arterioles and venules in ageing; inverse relationship has been found in ethnically heterogeneous populations in a wide age range from 4th to 9th decade. The age dynamics of arteriovenous ratio (AVR) is evaluated less consistently. The available data showed the loss of complexity of the retinal microcirculatory bloodstream in elderly age, which might lead to a decrease in functional activity of microcirculation; however the studies are limited for systematic conclusions. The large population studies in Russia on this topic are practically absent. The researches of the microvascular retinal bloodstream in aging using the automatic analysis of the modern range of indicators, are relevant in the Russian population and will provide new data.

Key words: retina, aging, vascular calibrometry, retinal vascular tortuosity, fractal dimension, topography of the retinal vessels



80
лет



Основан в 1937

САМСОН-МЕД

**Самсон-Мед – инновационное
фармацевтическое предприятие
полного производственного цикла**

Эволюционные решения на службе здоровья

Самсон-Мед является крупнейшим в России производителем субстанций на основе биологически активных веществ животного происхождения. Субстанции, производимые с помощью современных технологий, используются как для производства собственных лекарственных препаратов, так и для других фармацевтических предприятий («STADA», «НПО Петровакс» и др.)

- ▶ Разработка оригинальных лекарственных препаратов
- ▶ Современное высокотехнологичное производство
- ▶ Собственное производство субстанций
- ▶ География применения препаратов: Россия, СНГ
- ▶ 80 лет на фармацевтическом рынке

Россия, 196158, Санкт-Петербург
Московское шоссе, дом 13

8 (800) 1000-554
(ЗВОНОК БЕСПЛАТНЫЙ)

vk.com/samsonmed

[@samsonmed78](https://www.facebook.com/samsonmed78)

[samson.med](https://www.instagram.com/samson.med)

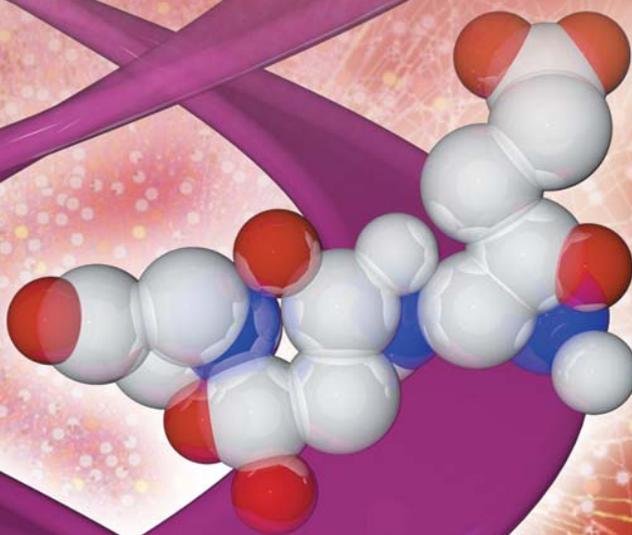


samsonmed.ru



GARMONIA, Ltd.

**ПЕПТИДЫ - МОЛЕКУЛЫ ЗДОРОВЬЯ,
КРАСОТЫ И УСПЕХА**



**www.garmonia.ltd
ibg@gerontology.ru**

С.В. Тополянская¹, Т.А. Елисеева², О.Н. Вакуленко², Л.И. Дворецкий¹

ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, e-mail: sshekshina@yahoo.com; ² Госпиталь для ветеранов войн № 3, 129336, Москва, ул. Стартовая, 4

Представлены результаты исследования концентрации *TNF-α*, а также взаимосвязи этого цитокина с рядом патологических состояний у больных старческого возраста с ИБС по сравнению с контрольной группой больных без ИБС. Средняя концентрация *TNF-α* достигала $9,2 \pm 4,7$ пг/мл ($3,9$ – $31,9$ пг/мл) при нормальных значениях *TNF-α* $< 8,1$ пг/мл. Повышение уровня *TNF-α* обнаружено у 54,6% больных. У больных ИБС средняя концентрация *TNF-α* достигала $10 \pm 4,9$ пг/мл, тогда как в группе пациентов без ИБС — $6,1 \pm 1,8$ пг/мл ($p=0,000001$). Содержание *TNF-α* было выше у пациентов с ХСН ($p=0,002$) и гиперурикемией ($p=0,000006$). Была выявлена достоверная позитивная корреляция уровня *TNF-α* и мочевой кислоты ($p<0,000001$), мочевины ($p=0,00004$), креатинина ($p=0,002$) и β -Cross Laps (продуктов деградации коллагена), $p=0,0001$, в сыворотке крови. Обнаружена отрицательная корреляция *TNF-α* и холестерина ЛПВП ($p=0,00005$), а также лептина ($p=0,01$). Отмечено снижение концентрации *TNF-α* с возрастом ($p=0,006$).

Ключевые слова: фактор некроза опухоли-альфа (*TNF-α*), ишемическая болезнь сердца, старческий возраст

Под понятием «inflamm-aging», предложенным С. Franceschi и соавт. (2000), подразумевают особую роль воспаления в процессах старения [10]. Такого рода воспаление описывают пятью основными свойствами: незначительное, контролируемое, бессимптомное, хроническое и системное. В отличие от обычного воспалительного ответа на какой-либо патологический агент, воспаление по мере старения не исчезает, а стабильно сохраняется, приводя к различным патологическим изменениям: атеросклерозу, ИБС, сахарному диабету 2-го типа, остеопорозу, саркопении, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, онкологическим и другим заболеваниям [22].

Воспаление представляет собой существенный независимый фактор риска заболеваемости и смертности у пожилых людей. Воспаление, сопровождающее старение, определяет во многом скорость старения и продолжительность жизни.

Наличие множества ассоциированных с воспалением заболеваний приводит к существенному снижению функциональных способностей пожилых людей и связано с развитием синдрома старческой астении [3]. Корреляция воспалительных процессов и возраст-ассоциированных заболеваний достаточно сложна и не до конца выяснена [22]. Предполагают, что системному воспалению у пожилых людей способствуют самые различные инфекционные и неинфекционные (курение, ожирение, генетические особенности и постепенно снижающаяся функция половых гормонов) факторы [8]. Стойкий воспалительный ответ, повреждение тканей и выработка АФК ведут к дополнительно высвобождению цитокинов, что способствует, в свою очередь, формированию порочного круга с дальнейшей стимуляцией ремоделирования иммунной системы и развитием хронического провоспалительного состояния [3].

Особое значение в процессах воспаления, сопровождающего старение, имеют провоспалительные цитокины. Повышенное содержание таких цитокинов, как *TNF-α* и *IL-6*, в сыворотке пожилых людей связано с различными заболеваниями, инвалидизацией и смертностью [6, 7]. Общий баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов играет, по всей вероятности, решающую роль в процессах старения [22]. *TNF-α* и *IL-6* рассматривают нередко как мультифункциональные цитокины, обладающие важными регулирующими свойствами в иммунных процессах, метаболизме жиров, белков, углеводов и костной ткани, а также в индукции прокоагулянтного состояния [7].

Очень важную роль в иммунном ответе у пожилых людей играет такой классический провоспалительный цитокин, как *TNF-α*. По мере старения его уровень повышается. Показано, что он связан с различными возраст-ассоциированными заболеваниями и, по всей вероятности, с увеличением смертности [6, 8, 15]. Известно, что *TNF-α*

оказывает влияние на несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, на инсулинорезистентность, дислипидемию, эндотелиальную дисфункцию и эндотелиальную активацию молекул клеточной адгезии. *TNF- α* (известный как кахектин) вызывает увеличение расхода базальной энергии, анорексию и потерю мышечной и костной массы. Установлена взаимосвязь содержания *TNF- α* и истощения (кахексии) при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе ревматоидном артрите, онкологических заболеваниях, а также при инфицировании вирусом иммунодефицита человека. Высокий уровень *TNF- α* в крови связан с более низкой мышечной массой и силой у пожилых мужчин и женщин [6].

Разрозненные данные, опубликованные в медицинской литературе, послужили основанием для предпринятой нами попытки изучения роли субклинического воспаления при различной патологии у больных старческого возраста, страдающих ИБС. Основная цель исследования — определение концентрации *TNF- α* и анализ взаимосвязи этого провоспалительного цитокина с рядом патологических состояний у больных старческого возраста с диагнозом ИБС.

Материалы и методы

Данная работа представляла собой одномоментное (поперечное, cross-sectional) исследование, выполненное на клинической базе Госпиталя для ветеранов войн № 3 (Москва). В нем принимали участие мужчины и женщины старше 75 лет, находившиеся на стационарном лечении в госпитале. В рамках данного проекта было предусмотрено две группы — основная и контрольная. В основную в группу были включены больные старше 75 лет, страдающие ИБС, в контрольную — лица старческого возраста с гипертонической болезнью, но без клинических признаков ИБС.

К основным критериям невключения относили острый коронарный синдром в течение последних 4 нед, злокачественные новообразования в активной фазе, любые хронические воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, хронические воспалительные заболевания кишечника, ХОБЛ и иные воспалительные заболевания), а также признаки какого-либо инфекционного процесса перед включением больного в исследование.

Настоящее клиническое исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации, Национального стандарта РФ по надлежащей клинической практике, а также с другими этическими стандартами.

Информированное согласие было получено от всех пациентов, включенных в проект. Данное исследование, как часть большого научного проекта, предварительно было одобрено независимым этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (№ 05-2017).

Для оценки состояния больных использовали стандартные при ИБС клинические методы обследования, а также эхо-КГ. Концентрацию *TNF- α* в сыворотке крови определяли методом ИФА в лаборатории «Центр молекулярной диагностики НИИ эпидемиологии». Набор реагентов для определения *TNF- α* — IMMULITE/IMMULITE 1000 (*TNF- α*)/*TNF- α* , «Siemens» (Германия). Оборудование — «Immulite One Siemens», Германия. Нормальные показатели сывороточной концентрации *TNF- α* составляли <8,1 пг/мл.

Наряду с этим оценивали рутинные лабораторные показатели общего и биохимического анализов крови и анализов мочи. Определяли содержание глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП и ЛПВП в сыворотке крови, а также индекс атерогенности. Минеральную плотность костной ткани и композиционный состав тела анализировали с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Кроме того, проводили комплексную гериатрическую оценку, включающую опросник «Возраст не помеха», шкалу базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел) и шкалу оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни (IADL).

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica (версия 13.0). Для предоставления полученных данных использовали методы описательной статистики (среднее значение и стандартное отклонение — для количественных переменных, число и долю — для качественных переменных). При сравнении групп использовали непараметрические методы (критерий Манна—Уитни, критерий χ^2 или точный критерий Фишера). Корреляционный анализ проводили с помощью критерия Спирмена.

Результаты и обсуждение

В исследование по изучению *TNF- α* были включены 130 больных: основная группа — 102 пациента с ИБС; контрольная — 28 больных без ИБС. Средний возраст — $89,3 \pm 4,6$ года (77–101 год). Более половины пациентов (56,2%) были 90 лет и старше, лиц 75–80 лет было всего 5 (3,8%). Большинство больных (65,4%) составляли женщины, мужчин было 34,6%. Сравнительная ха-

рактеристика больных ИБС и без данной патологии представлена в *таблице*.

Как видно из данных таблицы, инфаркт миокарда в прошлом зарегистрирован у 45,1% больных в основной группе. Клинически значимая ХСН, соответствующая III–IV ФК по классификации NYHA и IIБ–III стадии по Стражеско–Василенко, диагностирована почти у половины (49%) пациентов в основной группе и ни у одного в контрольной группе. Фибрилляция предсердий зарегистрирована у 52,9% больных ИБС и лишь у 10,7% пациентов, не страдавших ИБС ($p < 0,00001$). Гиперурикемия также встречалась существенно чаще у больных ИБС по сравнению с контрольной группой (51,1 и 3,7% соответственно, $p < 0,00001$). Достоверных различий по другим параметрам не выявлено.

У всех включенных в исследование больных имелись признаки старческой астении. Среднее значение опросника «Возраст не помеха» составляло $5,1 \pm 0,7$ балла, варьируя от 3 до 7 баллов. У больных ИБС и в контрольной группе средние баллы по шкале «Возраст не помеха» были идентичными и составляли $5 \pm 0,6$ и $5,1 \pm 0,8$ балла соответственно ($p = 0,5$). Среднее значение шкалы инструментальной активности в повседневной жизни (IADL) составило $3,8 \pm 2,2$ балла с колебаниями от 0 до 8 баллов. Среднее значение шкалы базовой активности в повседневной жизни (индекса Бартел) составило $74,8 \pm 18,3$ балла.

Повышенный уровень *TNF-α* в сыворотке крови обнаружен у 71 (54,6%) больного. Среднее содержание *TNF-α* оставило $9,2 \pm 4,7$ пг/мл (3,9–31,9 пг/мл). Медиана данного показателя равнялась 8,4 пг/мл. У больных с повышенной концентрацией *TNF-α* средний уровень

данного цитокина в сыворотке крови достигал $12,1 \pm 4,6$ пг/мл, тогда как у пациентов с нормальным уровнем *TNF-α* — $5,8 \pm 1,3$ пг/мл.

Значимых различий по уровню *TNF-α* у мужчин и женщин не обнаружено. В среднем по группе содержание *TNF-α* у женщин составляло $9,1 \pm 4,1$ пг/мл, в то время как у мужчин — $9,4 \pm 5,7$ пг/мл ($p = 0,68$).

У лиц моложе 90 лет средняя по группе концентрация *TNF-α* достигала $10,5 \pm 5,9$ пг/мл, тогда как у долгожителей — $8,1 \pm 3,2$ пг/мл ($p = 0,003$), *рис. 1*. Была обнаружена достоверная обратная корреляция уровня *TNF-α* и возраста больных ($r = -0,24$; $p = 0,006$).

У 95,8% больных с повышенным содержанием *TNF-α* отмечена хроническая ИБС, тогда как у пациентов с нормальным *TNF-α* данное заболевание зарегистрировано в 57,6% наблюдений ($p < 0,00001$). У больных ИБС средняя концентрация *TNF-α* достигала $10,0 \pm 4,9$ пг/мл, тогда как в группе пациентов без ИБС среднее значение *TNF-α* составляло $6,1 \pm 1,8$ пг/мл ($p = 0,000001$). Вероятность обнаружения повышенного уровня *TNF-α* у больных ИБС повышалась в 16,6 раза по сравнению с соответствующими показателями у больных без ИБС (ОШ=16,6; $p < 0,00001$).

У больных с клинически значимой ХСН среднее значение *TNF-α* в сыворотке крови составило $10,8 \pm 5,5$ пг/мл, в то время как у пациентов без выраженной сердечной недостаточности — $8,1 \pm 3,8$ пг/мл ($p = 0,002$). Вероятность обнаружения повышенной концентрации *TNF-α* у больных с сердечной недостаточностью повышалась в 2,8 раза по сравнению с соответствующими показателями у больных без ХСН (ОШ=2,8; $p = 0,004$). В группе пациентов с фибрилляцией предсердий средний уровень

TNF-α в сыворотке крови достигал $9,98 \pm 5,0$ пг/мл, в то время как у больных без данной аритмии — $8,5 \pm 4,4$ пг/мл ($p = 0,1$).

У больных с гиперурикемией среднее значение *TNF-α* в сыворотке крови составило $10,9 \pm 5,3$ пг/мл, в то время как у пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты — $7,5 \pm 2,5$ пг/мл ($p = 0,000006$). Была установлена высоко достоверная корреляция содержания *TNF-α* и мочевой кислоты в сыворотке крови ($r = 0,45$; $p < 0,000001$), *рис. 2*.

В наблюдавшейся нами группе больных содержание *TNF-α* повы-

Сравнительная характеристика больных основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа, n=102	Контрольная группа, n=28	p
Возраст, лет	89,4±4,6	89,0±4,8	0,67
Женщины, %	65,7	64,3	0,9
Мужчины, %	34,3	35,7	
Гипертоническая болезнь, %	100	100	Недостоверно
Инфаркт миокарда, %	45,1	0	<0,00001
ХСН, %	49,0	0	<0,00001
Фибрилляция предсердий, %	52,9	10,7	<0,00001
ОНМК, %	21,0	10,7	0,17
Сахарный диабет, %	27,7	33,3	0,36
Гиперурикемия, %	51,1	3,7	<0,00001
ИМТ, кг/м ²	29,5±5,1	28,2±4,2	0,21

шалось по мере нарастания азотемии. Средний уровень креатинина у больных с повышенным *TNF-α* достигал 113,6 мкмоль/л, в то время как у пациентов с нормальным уровнем *TNF-α* — 96,7 мкмоль/л ($\rho=0,001$). Концентрация мочевины в сыворотке крови у больных с повышенным *TNF-α* также была достоверно выше — 8,9 ммоль/л, сравнительно с 6,9 ммоль/л в группе пациентов с нормальным содержанием *TNF-α* ($\rho=0,0009$). Была выявлена достоверная взаимосвязь содержания *TNF-α* и показателей азотемии ($\rho=0,002$ — для креатинина, $\rho=0,00004$ — для мочевины). Вместе с тем, существенных различий по концентрации глюкозы в сыворотке крови между группами больных не обнаружено ($\rho=0,37$).

У больных с повышенным уровнем *TNF-α* обнаружены более низкие показатели общего холестерина (4,2 по сравнению с 4,8 ммоль/л у лиц с нормальным *TNF-α*, $\rho=0,005$) и холестерина ЛПВП (1,1 и 1,3 ммоль/л соответственно, $\rho=0,004$). Была выявлена достоверная взаимосвязь содержания *TNF-α* и концентрации холестерина ЛПВП ($\rho=0,00005$). Различия в уровне холестерина ЛПВП (2,5 ммоль/л у пациентов с повышенным содержанием *TNF-α* и 2,8 ммоль/л — при нормальных значениях) не достигали степени статистической достоверности ($\rho=0,09$).

В группе больных с повышенным содержанием *TNF-α* зафиксирован более низкий уровень лептина в сыворотке крови по сравнению с пациентами, у которых отмечена нормальная концентрация *TNF-α* (13,2 и 18,5 нг/мл соответственно, $\rho=0,05$). Была обнаружена достоверная обратная корреляция показателей *TNF-α* и лептина в сыворотке крови ($r=-0,26$; $\rho=0,01$).

В группе больных с повышенным содержанием *TNF-α* отмечены более высокие концентрации продуктов деградации коллагена (β -Cross Laps) в сыворотке крови по сравнению с пациентами, у которых была нормальная концентрация *TNF-α* (0,66 и 0,42 нг/мл соответственно, $\rho=0,01$). Была установлена достоверная прямая корреляция уровня *TNF-α* и β -Cross Laps ($r=0,53$; $\rho=0,0001$).

Средний диаметр левого предсердия у больных с повышенным *TNF-α* составил 46,2 мм, тогда как при нормальном содержании *TNF-α* — 43,8 мм ($\rho=0,02$). При дилатации левого предсердия, по данным эхо-КГ, среднее значение *TNF-α* в сыворотке крови составило $9,4 \pm 4,5$ пг/мл, в то время как у больных с нормальными размерами левого предсердия — $7,7 \pm 3,4$ пг/мл ($\rho=0,04$). Вместе с тем, установлено, что у больных с повышенным уровнем *TNF-α* зарегистрировано досто-

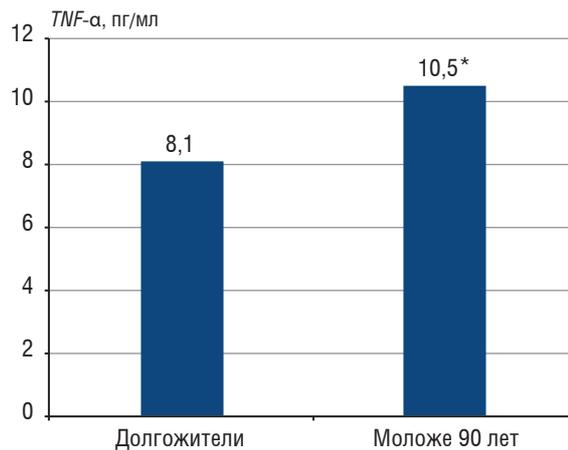


Рис. 1. Уровень *TNF-α* в зависимости от возраста; * $\rho=0,003$

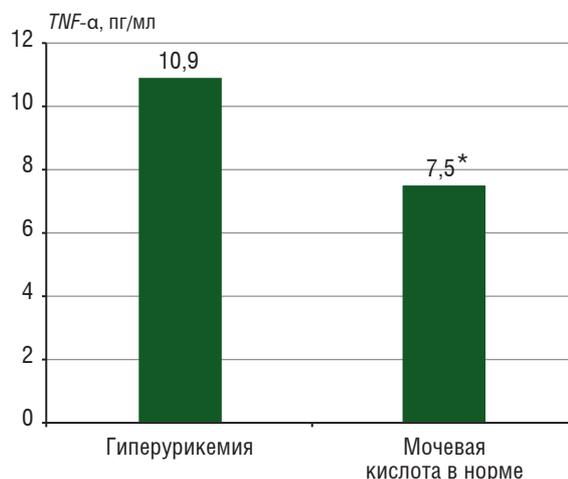


Рис. 2. Уровень *TNF-α* и мочевой кислоты в крови; * $\rho=0,000006$

верно более высокое расчетное давление в легочной артерии (44,1 мм рт. ст.) по сравнению с пациентами, у которых концентрация *TNF-α* в сыворотке крови не выходила за пределы нормы (35,8 мм рт. ст., $\rho=0,002$). При повышенном содержании *TNF-α* наблюдали также увеличение размера правого желудочка (30,9 и 28,9 мм соответственно, $\rho=0,0004$). Других различий эхокардиографических параметров у больных с повышенным и нормальным уровнем *TNF-α* не найдено.

Между содержанием *TNF-α* в сыворотке крови и всеми показателями минеральной плотности костной ткани при корреляционном анализе никаких существенных взаимосвязей не выявлено. Не обнаружено также значимых различий по всем показателям минеральной плотности костной ткани у больных с повышенным и нормальным уровнем *TNF-α* в сыворотке крови. Между концентрацией *TNF-α* в сыворотке крови и содержанием жировой

и тощей ткани при корреляционном анализе каких-либо существенных взаимосвязей не выявлено. У больных с повышенным содержанием *TNF-α* наблюдали тенденцию к более низкому содержанию жировой ткани в нижних конечностях, а также тощей ткани в этой области (по сравнению с пациентами, имевшими нормальную концентрацию *TNF-α*), однако данные различия не достигали степени статистической достоверности ($\rho=0,23$ и $\rho=0,18$ соответственно).

Между содержанием *TNF-α* в сыворотке крови и выраженностью старческой астении никакой значимой взаимосвязи не найдено ($r=0,1$; $\rho=0,4$). Не отмечено также корреляции концентрации *TNF-α* и функциональных способностей больных (для индекса Бартел — $r=0,03$, $\rho=0,8$; для шкалы IADL — $r=0,01$, $\rho=0,9$). Не обнаружено и значимых различий по выраженности старческой астении и функциональным способностям у больных с повышенным и нормальным уровнем *TNF-α* в сыворотке крови.

Полученные нами результаты свидетельствуют о частом, но незначительном повышении уровня *TNF-α* у лиц старческого возраста.

В отличие от исследования Y. Oe и соавт., отметивших прямую корреляцию с возрастом больных, в нашем исследовании уровень *TNF-α* по мере старения пациентов уменьшался, что может быть связано отчасти с возрастными различиями участников исследований [14]. В японской работе средний возраст больных составил 73 года, а максимальный — 86 лет, тогда как в нашем исследовании принимали участие более пожилые лица в среднем возрасте 89 лет и максимальном — 101 год. Можно полагать, что у долгожителей субклиническое воспаление менее выражено, поэтому у них меньше тех или иных заболеваний и выше продолжительность жизни. Однако в исследовании H. Bruunsgaard и соавт., наблюдавших 126 больных 100-летнего возраста, обнаружено значимое повышение *TNF-α*, а также корреляция данного провоспалительного цитокина со смертностью пациентов [6].

В нашем исследовании выявлен ряд существенных взаимосвязей повышения уровня *TNF-α* и сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее значимая ассоциация установлена между повышением концентрации *TNF-α* и наличием ИБС, а также клинически значимой ХСН. Результаты как клинических, так и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что *TNF-α* играет важную роль в сосудистой дисфункции, атерогенезе, артериальной гипертензии и патоло-

гическом ремоделировании миокарда [21]. *TNF-α* рассматривают как ключевой провоспалительный цитокин, поддерживающий слабовыраженное системное воспаление в сердечно-сосудистой системе. Установлено, что в ответ на воздействие *TNF-α* индуцируются процессы воспаления в эндотелиальных клетках, стимулируются адгезия лейкоцитов, трансэндотелиальная миграция, повышается проницаемость сосудов и возникают тромботические осложнения [21].

Повышение уровня *TNF-α* у наших больных ХСН соответствует результатам других исследований, подтверждающих роль провоспалительных цитокинов в патогенезе ХСН, особенно с сохраненной ФВ [18]. Обнаружено, например, что экспрессия *TNF-α* кардиомиоцитами приводит к угнетению их сократительной активности. Выявлено также, что *TNF-α* может взаимодействовать с β -адренергическими рецепторами и тем самым усугублять отрицательный инотропный эффект [5, 18, 21].

Согласно нашим результатам, в группе больных с фибрилляцией предсердий отмечен более высокий уровень *TNF-α*, однако различия не достигали статистической достоверности. Эти данные согласуются с результатами нескольких исследований последних лет, в которых показано, что риск фибрилляции предсердий у больных с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (в том числе *TNF-α*) существенно возрастает [16]. Конкретная патогенетическая связь между провоспалительными цитокинами и фибрилляцией предсердий еще не ясна, тем не менее, предложен ряд концепций, связывающих хроническое воспаление с развитием и прогрессированием структурного и электрофизиологического ремоделирования предсердий [16, 19]. В нашем исследовании, как и в других работах, найдена достоверная корреляция уровня *TNF-α* и диаметра левого предсердия [9].

В изучаемой нами группе пациентов отмечена выраженная взаимосвязь повышения уровня *TNF-α* и гиперурикемии; аналогичные результаты получены и другими авторами [11, 13, 17]. Провоспалительное действие мочевой кислоты может быть связано со стимуляцией ею синтеза различных цитокинов (*IL-1β*, *IL-6* и *TNF-α*) мононуклеарными клетками [11]. В исследованиях на культуре клеток продемонстрирована также роль мочевой кислоты в стимуляции апоптоза, что в свою очередь приводит к воспалительной реакции [4].

В нашем исследовании, как и в других работах, продемонстрирована выраженная отрицательная корреляция *TNF-α* и холестерина ЛПВП [23]. Известно, что холестерин ЛПВП способен снижать выработку *TNF-α* макрофагами [23]. В связи с наличием противовоспалительных и антиоксидантных эффектов, холестерин ЛПВП может выступать в качестве отрицательного регулятора циркулирующего уровня *TNF-α* [23].

К несколько неожиданным результатам настоящего исследования можно отнести отрицательную корреляцию уровня общего холестерина и содержания *TNF-α*. Результаты известных нам исследований говорят, как правило, об обратном. Для клинической интерпретации полученных нами результатов можно предложить следующую концепцию. Как известно, у лиц старческого возраста и долгожителей отмечен так называемый «холестериновый парадокс», смысл которого заключается в лучшей выживаемости лиц с более высокой концентрацией общего холестерина, даже при наличии у них сердечно-сосудистой патологии [1]. Напротив, субклиническое воспаление и повышение *TNF-α* сопряжены с ухудшением прогноза у лиц пожилого и старческого возраста. Таким образом, более сохранены лица старческого возраста с более высокими показателями общего холестерина, но низкими — провоспалительных цитокинов, включая *TNF-α*.

В нашем исследовании была обнаружена прямая корреляция содержания *TNF-α* и показателей азотемии, что согласуется с результатами исследований других авторов [2, 12, 24], хотя больные с выраженными нарушениями функций почек нами не наблюдались. Так, в исследовании С. Liu и соавт. обнаружена выраженная корреляция уровня провоспалительных цитокинов, включая *TNF-α*, и тяжести ХБП и концентрации креатинина [12]. Показано, что повышенный уровень *TNF-α* и других провоспалительных медиаторов способствует более быстрому снижению СКФ и прогрессированию ХБП, даже с учетом влияния других факторов [2]. В почках провоспалительные цитокины, в том числе *TNF-α*, индуцируют экспрессию радикалов кислорода, липидов и молекул адгезии, стимулируют патологическое накопление матрикса и прокоагулянтную активность клеток эндотелия [24].

В нашей группе больных отмечена прямая корреляция содержания *TNF-α* и концентрации продуктов деградации коллагена (β -Cross Laps) в сыворотке крови. Известно, что *TNF-α* служит ключевым фактором, стимулирующим патологи-

ческую костную резорбцию у больных с различными воспалительными заболеваниями [25]. Тем не менее, в нашем исследовании не обнаружено корреляции уровня *TNF-α* и показателей минеральной плотности костной ткани. Не исключено, что у больных очень преклонного возраста не только стимуляция остеокластов, но и снижение синтеза и функции остеобластов играет важную роль в состоянии минеральной плотности костной ткани. Подавление синтеза остеобластов у подобных больных было продемонстрировано нами в другом исследовании [20].

Несмотря на достаточно существенные результаты, полученные в настоящем исследовании, в данной работе имеется ряд ограничений. В отличие от большинства аналогичных исследований, наша работа выполнена при участии особой популяции больных — лиц очень преклонного возраста, страдавших не только клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и множественной коморбидной патологией, которая могла повлиять на результаты данного исследования. К одному из ограничений нашего исследования относится также его одномоментный, а не проспективный характер, в связи с чем нельзя было изучить прогрессирование ряда заболеваний в зависимости от уровня *TNF-α* по мере дальнейшего старения больных.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных хронической ИБС в старческом возрасте часто обнаруживается повышенное содержание *TNF-α*, что можно использовать в качестве маркера субклинического воспаления. Более высокий уровень *TNF-α* сопряжен с развитием ХСН и гиперурикемии. Необходимы дальнейшие исследования по изучению роли *TNF-α* в субклиническом воспалении и формировании ряда патологических изменений у лиц старческого возраста.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Ahmadi S.F., Streja E., Zahmatkesh G. et al. Reverse Epidemiology of Traditional Cardiovascular Risk Factors in the Geriatric Population // J. Amer. Med. Dir. Ass. 2015. Vol. 16. № 11. P. 933–939. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.07.014>
2. Amdur R.L., Feldman H.I., Gupta J. et al. Inflammation and progression of CKD: The CRIC study // Clin. J. Amer. Soc. Nephrol. 2016. Vol. 11. № 9. P. 1546–1556. <https://doi.org/10.2215/CJN.13121215>
3. Baylis D., Bartlett D.B., Patel H.P., Roberts H.C. Understanding how we age: insights into inflammaging // Longev. Heal. 2013. Vol. 2. № 1. P. 1–8. <https://doi.org/10.1186/2046-2395-2-8>
4. Bordoni V., Cal M., Rassa M. et al. Protective Effect of Urate Oxidase on Uric Acid Induced-Monocyte Apoptosis // Curr.

- Drug. Discov. Technol. 2005. Vol. 2. № 1. P. 29–36. <https://doi.org/10.2174/1570163053175457>
5. Bozkurt B., Mann D.L., Deswal A. Biomarkers of inflammation in heart failure // *Heart Fail. Rev.* 2010. Vol. 15. № 4. P. 331–341. <https://doi.org/10.1007/s10741-009-9140-3>
 6. Bruunsgaard H., Andersen-Ranberg K., Hjelmborg J.V.B. et al. Elevated levels of tumor necrosis factor alpha and mortality in centenarians // *Amer. J. Med.* 2003. Vol. 115. № 4. P. 278–283. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(03\)00329-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00329-2)
 7. Bruunsgaard H., Ladelund S., Pedersen A.N. et al. Predicting death from tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in 80-year-old people // *Clin. exp. Immunol.* 2003. № 132. P. 24–31. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2003.02137.x>
 8. Bruunsgaard H., Pedersen B.K. Age-related inflammatory cytokines and disease // *Immunol. Allergy Clin. North. Amer.* 2003. Vol. 23. № 1. P. 15–39. [https://doi.org/10.1016/S0889-8561\(02\)00056-5](https://doi.org/10.1016/S0889-8561(02)00056-5)
 9. Deng H., Xue Y.M., Zhan X.Z. et al. Role of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of atrial fibrillation // *Chin. Med. J. (Engl)*. 2011. Vol. 124. № 13. P. 1976–1982. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.13.010>
 10. Franceschi C., Bonafe M., Valentin S. et al. Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000. Vol. 908. P. 244–254.
 11. Johnson R.J., Kang D.-H., Feig D. et al. Is There a Pathogenetic Role for Uric Acid in Hypertension and Cardiovascular and Renal Disease? // *Hypertension.* 2003. Vol. 41. P. 1183–1190. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5>
 12. Liu C., Li H. Correlation of the severity of chronic kidney disease with serum inflammation, osteoporosis and vitamin D deficiency // *Exp. Ther. Med.* 2019. Vol. 17. № 1. P. 368–372. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6916>
 13. Lyngdoh T., Marques-Vidal P., Paccaud F. et al. Elevated Serum Uric Acid Is Associated with High Circulating Inflammatory Cytokines in the Population-Based Colaus Study // *PLoS One.* 2011. Vol. 6. № 5. P. e19901. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019901>
 14. Oe Y., Mochizuki K., Miyauchi R. et al. Plasma TNF- α is associated with inflammation and nutrition status in community-dwelling Japanese elderly // *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 2015. Vol. 61. № 3. P. 263–269. <https://doi.org/10.3177/jnsv.61.263>
 15. Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V. et al. Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. № 9. P. 586. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00586>
 16. Ren M., Li X., Hao L., Zhong J. Role of tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of atrial fibrillation: A novel potential therapeutic target? // *Ann. Med.* 2015. Vol. 47. № 4. P. 316–324. <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1042030>
 17. Ruggiero C., Cherubini A., Ble A. et al. Uric acid and inflammatory markers // *Europ. Heart. J.* 2006. Vol. 27. № 10. P. 1174–1181. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi879>
 18. Schumacher S.M., Naga Prasad S.V. Tumor Necrosis Factor- α in Heart Failure: An updated review // *Curr. Cardiol. Rep.* 2018. Vol. 20. № 11. P. 117. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-1067-7>
 19. Scott L., Li N., Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation // *Int. J. Cardiol.* 2019. Vol. 287. P. 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.020>
 20. Topolyanskaya S.V., Osipovskaya I.A., Lifanova L.S. et al. Bone Mineral Density and Metabolism in Very Elderly Patients with Congestive Heart Failure // *SN Compr. Clin. Med.* 2019. Vol. 1. № 6. P. 451–457. <https://doi.org/10.1007/s42399-019-00065-6>
 21. Urschel K., Cicha I. TNF- α in the cardiovascular system: From physiology to therapy // *Int. J. Interf. Cytokine. Mediat. Res.* 2015. Vol. 7. P. 9–25. <https://doi.org/10.2147/IJICMR.S64894>
 22. Xia S., Zhang X., Zheng S. et al. An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment // *J. Immunol. Res.* 2016. Vol. 8. P. 1–8. <https://doi.org/10.1155/2016/8426874>
 23. Yamagishi S. I., Adachi H., Matsui T. et al. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an independent correlate of circulating tumor necrosis factor- α in a general population // *Clin. Cardiol.* 2009. Vol. 32. № 9. P. 2007–2010. <https://doi.org/10.1002/clc.20517>
 24. Yu X., Yang Z., Yu M. Correlation of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 with hypertensive renal damage // *Ren. Fail.* 2010. Vol. 32. P. 475–479. <https://doi.org/10.3109/08860221003664280>
 25. Zhao B. TNF and Bone Remodeling // *Curr. Osteoporos. Rep.* 2017. Vol. 15. № 3. P. 126–134. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0358-z>

Поступила в редакцию 26.01.2020
После доработки 20.12.2020
Принята к публикации 12.01.2021

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 1. P. 64–70

S.V. Topolyanskaya¹, T.A. Eliseeva², O.N. Vakulenko², L.I. Dvoretzki¹

TUMOR NECROSIS FACTOR ALFA IN VERY ELDERLY PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 build. 2 Trubetskaya str., Moscow 119991, e-mail: sshekshina@yahoo.com; ² War Veterans Hospital № 3, 4 Startovaya str., Moscow 129336

The results of a study of the concentration of *TNF- α* as well as the relationship of this cytokine with a number of pathological conditions in very elderly patients with coronary artery disease compared with the control group of patients without CAD are presented in the article. The average group concentration of *TNF- α* reached 9,2 \pm 4,7 pg/ml (from 3,9 to 31,9 pg/ml) with normal *TNF- α* values of less than 8,1 pg/ml. An increase in the level of *TNF- α* was detected in 54,6% of patients. In patients with coronary artery disease the average concentration of *TNF- α* reached 10 \pm 4,9 pg/ml, while in the group of patients without CAD — 6,1 \pm 1,8 pg/ml ($p=0,000001$). *TNF- α* content was higher in patients with chronic heart failure ($p=0,002$) and with hyperuricemia ($p=0,000006$). The correlation analysis revealed a significant positive correlation between the level of *TNF- α* and uric acid ($p<0,000001$), between the concentration of *TNF- α* and the content of β -Cross Laps (degradation products of type I collagen) ($p=0,0001$), as well as serum creatinine ($p=0,002$) and urea ($p=0,00004$) levels. In addition, a negative correlation was found between the values of *TNF- α* and high-density lipoprotein cholesterol concentration ($p=0,00005$), as well as leptin level ($h=0,01$). A decrease in the concentration of *TNF- α* was observed with increasing age of the patients ($p=0,006$).

Key words: tumor necrosis factor- α (*TNF- α*), coronary artery disease, old age

В.Ю. Бахолдина, С.В. Кошавка

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ КАК ПОКАЗАТЕЛИ РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ГРУППЕ ЖЕНЩИН ЗРЕЛОГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ГОРОДА БЕЛГОРОДА*

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119234, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12,
e-mail: vbaholdina@mail.ru

Было проведено сравнительное изучение трёх антропометрических индексов в качестве обобщённых характеристик морфологического статуса в связи с показателями АД в группе 50 женщин города Белгорода. Возраст участниц находился в возрастном диапазоне 50–79 лет, средний возраст — 61 год. В современной научной литературе широко обсуждается проблема выбора среди антропометрических индексов наиболее достоверного предиктора метаболических нарушений и связанных с ними заболеваний, в том числе повышенного АД. В работе рассмотрены три наиболее широко применяемых антропометрических индекса — ИМТ, индекс талия–бедро (ИТБ) и индекс талия–длина тела (ИТДТ). Индексы ИМТ и ИТДТ лучше, чем ИТБ отражают морфологические особенности выборки, которая отличается тенденцией к повышенной массе тела и повышенным обхватным размерам. Наиболее высокие и достоверные связи с АД в изученной выборке женщин выявлены для ИМТ. Итоги проведённого исследования подтверждают высокую прогностическую значимость ИМТ как показателя риска артериальной гипертензии и связанных с этим метаболических нарушений.

Ключевые слова: антропометрические индексы, масса тела, женщины зрелого и пожилого возраста, артериальная гипертензия

Увеличение доли населения старшего возраста является общей современной тенденцией, что влечёт за собой повышенное внимание к физическому состоянию этих возрастных когорт и актуальность исследований, направленных на изучение связей между показателями морфологического статуса и риском тех или иных заболеваний. Теоретической основой подобных исследований служит представление о целостности биологической природы человека, о комплексности и многоплановости такого понятия, как конституция, представляющей собой сложную систему морфологических, физиологических и биохимических особенностей индиви-

дуума [3]. Внешним проявлением конституции является телосложение, которое можно рассматривать как индивидуальный морфологический индикатор внутреннего состояния организма. В качестве обобщённых показателей морфологического статуса применяются антропометрические индексы. Несмотря на существующее критическое отношение к этому методу, во многих исследованиях показана связь между антропометрическими индексами и предрасположенностью к таким заболеваниям, как метаболический синдром, ожирение, артериальная гипертензия, ИБС, инсульт, атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа [5, 7, 10, 12, 14, 21]. Не случайно в современной научной литературе широко обсуждается проблема выбора среди антропометрических индексов наиболее достоверного предиктора метаболических нарушений и связанных с ними заболеваний [2, 11, 16, 19].

ВОЗ для классификации избыточной массы тела и оценки риска заболеваний использует ИМТ. С 1997 г. ВОЗ рассматривает ИМТ в качестве одного из пяти основных показателей жизнедеятельности, наряду с АД, ЧСС, частотой дыхательных движений и температурой тела. Существует связь между ИМТ и количеством висцерального жира у пожилых людей, измеренного методом сонографии в пространстве между почками и печенью, на основании чего ИМТ оценивается как надёжный предиктор метаболического синдрома [13]. При этом в популяционных и клинических исследованиях было показано, что между ИМТ и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний существует нелинейная (*U*-образная) зависимость: с увеличением смертности может быть связана как очень низкая, так и очень высокая масса тела [6]. Некоторые авторы считают, что ИМТ

* Работа выполнена при поддержке РФФИ: грант № 19-09-00318 «Изучение психосоматических ассоциаций в качестве комплексной реакции человеческого организма на социальные вызовы современного общества с применением методов физической антропологии и психологии».

не отражает характер распределения жировой ткани, соотношения жировых отложений и мышечной массы, и предлагают поиск более точных индикаторов степени и вида ожирения [17]. В качестве таких индикаторов рассматриваются индексы центрального ожирения, так называемые индексы талия–бёдра (ИТБ) и талия–длина тела (ИТДТ) [4, 20]. По данным ряда исследований, именно этот последний индекс обнаруживает высокую связь с проявлениями метаболического синдрома, гипертензией и сердечно-сосудистыми заболеваниями [15, 18, 19].

Цель работы — сравнительное изучение трёх наиболее часто применяемых антропометрических индексов как возможных предикторов артериальной гипертензии и повышенной массы тела. Особой группой риска в этом отношении являются женщины зрелого и пожилого возраста, которые и стали объектом данного исследования.

Материалы и методы

Были обследованы 50 взрослых женщин Белгорода 50–79 лет (средний возраст — 61 год). Возрастной состав выборки: до 55 лет — 17 женщин (34 %); 56–74 года — 32 женщины (64 %), из них старше 70 лет — 2 женщины (4 %). Одна участница исследования находилась в возрасте 79 лет. Таким образом, основная часть выборки, 47 (94 %) человек, относились к возрастному интервалу 50–70 лет, то есть к старшему зрелому и пожилому возрасту, что позволило авторам,

с учётом близости этих возрастных диапазонов, для статистического анализа использовать данные по объединённой выборке. Объединение выборки также обосновано предварительным анализом статистических распределений признаков, которые отвечают требованиям нормальности. Все участницы исследования находились в хорошей физической форме, 25 женщин занимались различными видами спорта в специальных группах для пожилых — общей физической подготовкой, плаванием, норвежской ходьбой, городками, волейболом. По своему социальному статусу все участницы относились к категории служащих.

До начала исследования всеми женщинами был подписан бланк информированного согласия о добровольном согласии на участие и на анонимное использование полученных данных в научных целях. Материалы были собраны с соблюдением правил биоэтики и, согласно закону о защите личных данных, при дальнейшей обработке были деперсонифицированы.

Морфологическое исследование проводили по традиционной антропометрической методике, принятой в НИИ антропологии МГУ [1]. Измеряли длину и массу тела, обхват груди, талии, бёдер, плеча, предплечья, голени (измерение обхватов конечностей проводили на правой стороне тела). САД, ДАД и ЧСС измеряли автоматическим тонометром на правом плече.

Таблица 1

Описательные статистики морфологических признаков, АД и антропометрических индексов, $n=50$

Параметр	\bar{x}	x_{\min}	x_{\max}	δ	γ
Длина тела, мм	1 611,78	1 512	1 715	53,77	0,05
Масса тела, кг	78,50	42	105	11,92	-0,44
Обхват груди, мм	1 030,76	804	1 190	87,86	-0,22
талии	985,84	602	1 160	110,76	-0,99
бедер	1 122,40	833	1 491	113,10	0,20
плеча	327,78	250	403	24,84	-0,13
предплечья	260,42	220	302	18,69	-0,42
голени	372,90	330	417	23,71	-0,34
САД, мм рт. ст.	130,86	100	161	15,98	-0,01
ДАД, мм рт. ст.	80,76	60	112	11,80	0,23
ИМТ, кг/м ²	30,201	16,80	40,20	4,66	-0,23
ИТБ	0,83	0,70	1	0,08	0,06
ИТДТ	0,61	0,39	0,74	0,08	-0,60

Примечание. \bar{x} — среднее арифметическое; x_{\min} — минимум; x_{\max} — максимум; δ — стандартное отклонение; γ — коэффициент асимметрии; ИТБ — индекс талия–бёдра; ИТДТ — индекс талия–длина тела.

Таблица 2

Распределение женщин изученной выборки по ИМТ

Значение ИМТ, кг/м ²	Градация ИМТ по данным ВОЗ [22]	% от общего числа
16 и менее	Выраженный дефицит массы тела	0
16–18,5	Недостаточная масса тела (дефицит)	2
18,5–24,99	Норма	10
25–30	Избыточная масса тела (предожирение)	30
30–35	Ожирение	44
35–40	Ожирение резкое	14
40 и более	Очень резкое ожирение	0

Таблица 3

Распределение женщин изученной выборки по индексу талия–бёдра (ИТБ)

Значение ИТБ	Градация индекса для женщин [14]	% от общего числа
≤0,80	Норма	62
≥0,80	Превышение нормы	38

Таблица 4

Распределение женщин изученной выборки по индексу талия–длина тела (ИТДТ)

Значение ИТДТ	Градация индекса для женщин [7]	% от общего числа
≤0,48	Норма	2
≥0,49	Превышение нормы	98

и статистически достоверен при уровне значимости $p < 0,01$. Коэффициент корреляции ИТБ и ИТДТ равен 0,61 и также статистически достоверен при высоком уровне значимости.

По результатам первого этапа анализа можно сделать предварительный вывод о том, что ИМТ и ИТДТ дают более сходные между собой результаты в дифференциации выборки и связаны наиболее высокой корреляционной связью. Такой показатель, как ИТБ, оказывается очень слабо связанным с ИМТ при значительной связи с ИТДТ, что, возможно, объясняется особенностями расчёта двух последних индексов, в каждый из которых входит один общий признак — обхват талии.

На втором этапе анализа была изучена связь между антропометрическими индексами и значениями АД для сравнительной оценки возможной роли индексов в качестве предикторов артериальной гипертензии.

Были рассчитаны следующие антропометрические индексы: ИМТ, ИТБ, ИТДТ. Расчёт индексов проводили по формулам:

$ИМТ = m/h^2$, где m — масса тела, кг; h — длина тела, м;

$ИТБ = ОТ/ОБ$, где ОТ — обхват талии, ОБ — обхват бёдер;

$ИТДТ = ОТ/ДТ$, где ОТ — обхват талии, ДТ — длина тела.

Результаты и обсуждение

Для анализа особенностей выборки были рассчитаны описательные статистики (табл. 1), построены и изучены графики распределения признаков. Большинство морфологических признаков выборки характеризуется нормальным распределением, степень асимметричности распределений отражена в коэффициентах асимметрии.

Изучение средних величин, размаха изменчивости и коэффициентов асимметрии распределений признаков, приведённых в табл. 1, показывает, что в изученной выборке преобладают участницы с повышенной массой тела и повышенными значениями обхвата груди, талии, плеча, предплечья и голени. Преобладанию в выборке повышенных значений признака соответствует левосторонняя асимметрия распределения (отрицательные коэффициенты асимметрии).

Для обобщённой морфологической характеристики выборки были применены антропометрические индексы. На первом этапе анализа было проведено изучение процентного состава выборки по значениям антропометрических индексов в соответствии с градациями, принятыми ВОЗ и применяемыми сегодня в научной литературе (табл. 2, 3, 4).

Согласно полученным данным, у 88 % женщин изученной выборки ИМТ выходит за пределы нормы, у 44 % индекс соответствует ожирению и у 14 % — резкому ожирению.

Согласно данным табл. 3, превышение значений ИТБ, соответствующих норме, наблюдается у 38 % женщин.

В отличие от ИТБ, распределение значений ИТДТ в большей степени соответствует дифференциации выборки по ИМТ — у 98 % женщин наблюдали повышенные значения индекса.

Для оценки степени связи между отдельными индексами был проведён корреляционный анализ. Коэффициент корреляции Пирсона ИМТ и ИТБ составил 0,16 и статистически недостоверен; коэффициент корреляции ИМТ и ИТДТ равен 0,69

Максимальное значение САД у женщин изученной выборки достигало 161 мм рт. ст., максимальное значение ДАД — 112 мм рт. ст. Асимметрия обоих распределений невелика (см. табл. 1), однако САД превышает 140 мм рт. ст. у 40 % женщин, а ДАД превышает 90 мм рт. ст. у 30 % участниц. Таким образом, в целом в выборке наблюдали тенденцию к повышенным значениям АД.

Для анализа связи ИМТ, ИТБ, ИТДТ и АД были применены методы корреляционного и регрессионного анализа. Итоги корреляционного анализа приведены в табл. 5.

Статистически достоверные на уровне $p < 0,05$ коэффициенты корреляции обнаруживаются между ИМТ, САД и ДАД, а также между ИТБ и ДАД. Корреляции ИТДТ, САД и ДАД не достигают статистического уровня достоверности, хотя по абсолютной величине коэффициентов корреляции (0,26 и 0,21) всё же можно говорить о тенденции положительной связи этих показателей.

В процессе регрессионного анализа значения антропометрических индексов рассматривали в качестве независимых переменных, или предикторов, а значения АД — в качестве зависимых переменных (табл. 6).

Статистически достоверные коэффициенты регрессии β были обнаружены между ИМТ, САД и ДАД, а также между ИТБ и ДАД.

По результатам проведённого анализа можно сделать заключение, что наиболее отчётливые связи выявляются между АД и ИМТ. Это подтверждается статистически достоверными поло-

жительными коэффициентами корреляции и коэффициентами регрессии и для САД, и для ДАД. Высокая прогностическая значимость ИМТ выявляется и другими исследователями [13, 19], рекомендуя применение этого индекса как наиболее надёжного и простого в применении.

Что касается двух других индексов, ИТБ и ИТДТ, то по результатам корреляционного и регрессионного анализов лучшие результаты демонстрирует ИТБ, обнаруживая достаточно высокую достоверную связь с ДАД.

Интересно, что ИТДТ оказывается более сходен с ИМТ по распределению участниц в соответствии с градациями этих индексов (см. табл. 2, 3) и доли женщин, соответствующих нормальным и повышенным их значениям. ИТБ иначе дифференцирует выборку, что, возможно, допустимо рассматривать как свидетельство более автономного диагностического потенциала этого показателя, в меньшей степени связанного с абсолютной массой тела и в большей степени отражающего тип распределения жировых отложений. При этом ИТБ оказывается более надёжным предиктором повышенного АД для женщин старшего возраста, чем ИТДТ.

Полученные авторами результаты расходятся с выводами исследований [8, 9], согласно которым в оценке риска метаболического синдрома и гипертензии как одного из его проявлений наиболее высоким прогностическим потенциалом обладает ИТДТ. Допустимо предположить, что значимость антропометрических индексов как предикторов заболеваний может по-разному проявляться для разного возраста, что требует продолжения сравнительных исследований на более обширных материалах и различных возрастных выборках.

Заключение

В результате исследования дифференцирующей и прогностической роли трёх антропометрических индексов — ИМТ, индекса талия—бёдра и индекса талия—длина тела — выявлена наибольшая значимость ИМТ как предиктора ги-

Таблица 5

Коэффициенты корреляции r по Пирсону между антропометрическими индексами и уровнем АД

Индекс	САД	ДАД
ИМТ	0,32*	0,34*
ИТБ	0,16	0,39*
ИТДТ	0,26	0,21

* $p < 0,05$.

Таблица 6

Результаты регрессионного анализа

Показатель	ИМТ		ИТБ		ИТДТ	
	β	p	β	p	β	p
САД	0,3219	0,0226*	0,1645	0,2537	0,2593	0,0689
ДАД	0,4855	0,0067*	0,4483	0,0007*	-0,1224	0,4737

Примечание. β — коэффициент регрессии; p — уровень значимости; * $p < 0,05$.

пертензии у женщин пожилого возраста. Вторым по прогностической значимости индексом оказывается ИТБ, демонстрирующий меньший, по сравнению с индексом талия—длина тела, уровень совпадений с ИМТ в дифференциации выборки по массе тела, но достоверную положительную статистическую связь с ДАД.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бунак В.В. Антропометрия. М., 1941.
2. Иванова И.В., Чёрная Н.Л. Диагностическая значимость антропометрических индексов для оценки жировой массы тела у детей подросткового возраста // Бюл. сибирской мед. 2010. Т. 9. № 5. С. 45–49.
3. Николенко В.Н., Никитюк Д.Б., Ключкова С.В. Соматическая конституция и клиническая медицина. М.: Практич. мед., 2017.
4. Ослопов В.Н., Богоявленская О.В. Индекс формы тела — новый индикатор риска преждевременной смерти // Казанский мед. журн. 2015. Т. 96. № 2. С. 253–255.
5. Черников А. Сравнение соотношения обхвата талии к росту (WtHR) и индекса массы тела для прогнозирования метаболических нарушений в корейской популяции // Актуальная эндокринология. 2016. № 1. С. 79–90.
6. Шальнова С.А., Деев Д.Д., Капустина А.В. и др. Масса тела и её вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин среди российского населения // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2014. Т. 13. № 1. С. 44–48.
7. Ashwell M., Gunn P., Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis // Obesity rev. 2012. Vol. 13. № 3. P. 275–286.
8. Czezelewski M., Czezelewski J., Czezelewska E., Galczak-Kondraciuk A. Association of body composition indexes with cardio-metabolic risk factors // Obesity Med. 2020. Vol. 17. 100171. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2019.100171>
9. Ecder S.A., Sasak G. Body Shape Index Predicts Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Renal Transplant Recipients // Transplant. Proceedings. 2019. Vol. 51. № 7. P. 2334–2338.
10. El Din A.M.S., Zaki M.E., Kandeel W.A. et al. Cut-off values of anthropometric indices for the prediction of hypertension in a sample of Egyptian adults // Macedon. J. Med. Sci. 2014. Vol. 7. № 1. P. 89–94.
11. Gadelha A.B., Myers J., Moreira S. et al. Comparison of adiposity indices and cut-off values in the prediction of metabolic syndrome in postmenopausal women // Diabetes Metab. Syndrome: Clin. Res. Rev. 2016. Vol. 10. № 3. P. 143–148.
12. Heidari-Beni M., Hajimaghsod M., Ebrahimi-Mamaghani M. et al. Diagnostic value of anthropometric indices for initial stage of atherosclerosis in adult women // Asia Pacific J. clin. Nutr. 2012. Vol. 21. № 2. P. 220–225.
13. Hung C.-Y., Chang C.-W., Chen C.-J. et al. Sonographic Measurement of Visceral Fat and Prediction of Metabolic Syndrome in the Elderly // Int. J. Geront. 2018. Vol. 12. № 4. P. 331–335.
14. Khader Y.S., Batieha A., Jaddou H. et al. Anthropometric cutoff values for detecting metabolic abnormalities in Jordanian adults // Diabet. Metab. Syndrome Obesity Targets Ther. 2010. Vol. 3. P. 395–402.
15. Krakauer N.Y., Krakauer J.C. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index // PLoS ONE. 2012. Vol. 7. № 7. e39504. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039504>
16. Obeidat A.A., Ahmad M.N., Haddad F.H., Azzeh F.S. Evaluation of several anthropometric indices of obesity as predictors of metabolic syndrome in Jordanian adults // Nutr. Hospitalaria. 2015. Vol. 32. № 2. P. 667–677.
17. Oreopoulos A., Fonarow G.C., Ezekowitz J.A. et al. Do anthropometric indices accurately reflect directly measured body composition in men and women with chronic heart failure? // Congest. Heart Failure. 2011. Vol. 17. № 2. P. 89–91.
18. Parikh R.M., Joshi S.R., Menon P.S., Shah N.S. Index of central obesity — A novel parameter // Med. Hypotheses. 2007. Vol. 68. № 6. P. 1272–1275.
19. Radetti G., Fanolla A., Grugni G. et al. Indexes of adiposity and body composition in the prediction of metabolic syndrome in obese children and adolescents: Which is the best? // Nutr. Metab. Cardiovas. Dis. 2019. Vol. 29. № 11. P. 1189–1196.
20. Rajput R., Rajput M., Bairwa M. et al. Waist height ratio: A universal screening tool for prediction of metabolic syndrome in urban and rural population of Haryana // Indian J. Endocr. Metab. 2014. Vol. 18. № 3. P. 394–399.
21. Santos D.M., Sichieri R. Body mass index and measures of adiposity among elderly adults // Revista de saúde Públ. 2005. Vol. 39. P. 163–168.
22. World Health Organization n.d. Body mass index — BMI, viewed 22 May 2020, <http://www.euro.who.int/en/health-topics/diseaseprevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>

Поступила в редакцию 25.05.2020

После доработки 28.06.2020

Принята к публикации 07.07.2020

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 1. P. 71–75

V.Yu. Bakholdina, S.V. Koshchavka

ANTHROPOMETRIC INDICES AS THE INDICATORS OF ARTERIAL HYPERTENSION RISK IN A GROUP OF ELDERLY WOMEN OF THE CITY OF BELGOROD

Moscow State University, 1 build. 12 Leninskie Gory, Moscow 119234, e-mail: vbaholdina@mail.ru

A comparative study of three anthropometric indices as generalized characteristics of the morphological status of elderly women of Belgorod (sample size 50) in the connection with blood pressure (BP) was conducted. The age of the participants ranges from 50 to 79, with the average age of 61. In modern scientific literature, the problem of choosing among anthropometric indices the most reliable predictor of metabolic disorders and related diseases, including high BP, is widely discussed. The paper considers three most widely used anthropometric indices — body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR) and waist-to-height ratio (WtHR). BMI and WtHR better reflect morphological specificity of the sample, with a tendency to increased body mass and girths. The highest and most reliable associations with BP are identified for BMI. The results of the study confirm the high predictive value of BMI as an indicator of the risk of arterial hypertension and associated metabolic disorders.

Key words: anthropometric indices, body mass, elderly women, arterial hypertension

А.М. Осадчук, И.Л. Давыдкин, И.А. Золотовская

ЗНАЧИМОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ В ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ТРОМБОТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Самарский государственный медицинский университет, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail: zolotovskay@list.ru

Развитие тромботических реакций, приводящих к нежелательным клиническим последствиям у лиц пожилого возраста, известно при многих заболеваниях, включая патологию сердечно-сосудистой системы. Сегодня идет накопление данных о степени выраженности изменений системы гемостаза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (*COVID-19*) и изучение тромботического и плазменного звена. Для понимания некоторых механизмов, связанных с патологией тромбоцитов, нами представлен обзор, в котором обобщены сведения о патофизиологических реакциях тромбоцитов в условиях их старения и возможных механизмах их патологической агрегации. Возможно, представленные фундаментальные и клинические данные будут интересны широкой аудитории специалистов для обсуждения ранней анти-тромботической терапии и ее обоснования не только у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и с *COVID-19*.

Ключевые слова: тромботические осложнения, старение, воспаление, тромбоциты, *COVID-19*

На сегодняшний день актуальность заболеваний, в генезе которых основное место занимает процесс тромбообразования, приобрело особое значение. Это связано как с высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, заболевания периферических сосудов, инсульт, венозная тромбоэмболия) в условиях постарения населения, так и с пандемией новой коронавирусной инфекции (*COVID-19*), последствия которой связаны с тромботическими осложнениями. Частота ИБС, тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии экспоненциально возрастает с возрастом [36]. Более 80% смертей, связанных с ИБС, приходится на когорту лиц 75 лет и старше [19]. Доказывается, что у лиц моложе 40 лет венозная тромбоэмболия (ВТЭ) регистрируется с частотой 1:1 000, тогда как у лиц 75 лет и старше ее частота увеличивается в 10 раз. Вероятность инсульта удваивается после 55 лет каждые 10 лет. Не менее 75% случаев инсульта возникает у лиц старше 65 лет [43]. Пожилые люди также подвержены повышенному риску острых

системных воспалительных и инфекционных синдромов, таких как сепсис и острый респираторный дистресс-синдром. Например, в большом продольном исследовании лица ≥ 65 лет составили более 60% всех больных с сепсисом и имели в 13 раз более высокий относительный риск развития сепсиса по сравнению с более молодыми пациентами. В этом наборе данных показатели летальности также линейно увеличивались с возрастом [24]. Риск септического состояния и венозной тромбоэмболии у пожилых может быть обусловлен повышенной и/или нарушенной функцией тромбоцитов. На сегодняшний день подобные реакции наблюдаются у пациентов с *COVID-19* [25].

С самых первых публикаций стало известно о развитии коагулопатии у пациентов с *COVID-19* [9]. Сегодня накопленные данные свидетельствуют, что в условиях развития осложнений при *COVID-19* индуцируется гиперкоагуляция как с локальным тромбообразованием, так и с формированием системного дефекта свертывания крови, который приводит к тромбозу крупных сосудов и серьезным тромбоэмболическим осложнениям, включая тромбоэмболию легочной артерии [38].

Описанный механизм тромбообразования связан с формированием нейтрофильных внеклеточных ловушек, состоящих из внеклеточных нитей хроматина (нуклеиновых кислот, ДНК), обернутых вокруг гистонов (нуклеосом) и переплетенных с нитями фибрина. Такие сетки являются идеальной основой для связывания активированных тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов, в свою очередь активирующих фактор XI и генерирующих тромбин для производства фибрина [30]. У пациентов пожилого возраста данный процесс приобретает фатальный характер, так как тромбоциты уже «готовы» для быстрой активации.

Известно, что уже после 40 лет увеличивается внутритромботическая активность ПОЛ, проявляющаяся нарастанием активности каталазы и СОД, которые сопровождаются уве-

личением агрегационных свойств тромбоцитов. Доказывается, что с возрастом происходит накопление тромбоцитов с измененными формами: сфероцитов, диско-эхиноцитов, биполярных форм тромбоцитов, сферо-эхиноцитов, обладающих повышенной способностью к агрегации. При этом процентное соотношение тромбоцитов дисковидной нормальной формы снижается [3]. Понимание механизмов тромбообразования, предикторов реакций со стороны клеток крови, в частности тромбоцитов, в условиях сегодняшней пандемии как никогда актуально.

Цель обзора — представление данных литературы, их обобщение и интерпретация в аспекте современных проблем тромботических осложнений, ассоциирующихся с воспалительным процессом и повреждением тромбоцитов у лиц пожилого возраста.

Роль тромбоцитов в воспалении и тромботических реакциях

Известно, что тромбоциты представляют собой клетки крови, специализирующиеся на быстрых гемостатических реакциях в местах поврежденных сосудов. Тромбоциты играют роль в инициации возникновения и распространении тромба. В дальнейшем стало известно, что тромбоциты являются достаточно универсальными и динамическими эффекторными клетками, связывающими тромботические и воспалительные континуумы. Активация тромбоцитов, которая может быть индуцируема тромбином, коллагеном, активирующим тромбоциты фактором, микробными агентами и/или токсинами и другими агонистами, приводит к многочисленным реакциям тромбоцитов, включая активацию интегрина $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$, поверхностного ρ -селектина, секрецию антимикробных факторов, хемокинов и цитокинов, усиление агрегации с другими клетками [40]. Так, интегрин $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ (гликопротеин IIb—IIIa) представляет собой ключевой адгезивный рецептор тромбоцитов, имеющий ключевое место в процессе их агрегации [2].

Тромбоциты человека обладают адренергическими и дофаминергическими рецепторами и активно поглощают и выделяют катехоламины. В то время как уровень катехоламинов в плазме колеблется динамически, уровень катехоламинов в тромбоцитах накапливается в более стабильной, прогрессивной форме. Секреция катехоламинов вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов, усиливает действие других агонистов активации тромбоцитов [бета-тромбоглобулин ($\beta\text{-TG}$), 4-й фактор тром-

боцитов (ρF4)]. Если активированные тромбоциты агрегируют с другими тромбоцитами — это *гомотипическая агрегация*. Когда активированные тромбоциты агрегируют с лейкоцитами, включая нейтрофилы, моноциты и лимфоциты, — это *гетеротипическая агрегация*.

Агрегация тромбоцитов и лейкоцитов индуцирует секрецию многочисленных белков, пептидов, биологически активных липидов и эйкозаноидных медиаторов [23]. Кроме того, агрегация тромбоцитов и лейкоцитов приводит к усилению синтеза провоспалительных молекул лейкоцитами, что также индуцирует развитие тромботических и воспалительных реакций. Повышенная агрегация тромбоцитов и лейкоцитов была обнаружена у пациентов с острым коронарным синдромом, инсультом, сепсисом, острым респираторным дистресс-синдромом и другими заболеваниями [4, 33]. Тромбоциты также являются основными резервуарами для протромботических, фибринолитических и воспалительных медиаторов, накапливающихся в гранулах тромбоцитов и высвобождающихся при активации, включающие фибриноген, фактор фон Виллебранда ($v\text{WF}$) и ингибитор активации плазминогена (ρAI)-1. Фибриноген и $v\text{WF}$ способствуют гемостазу и тромбозу (адаптивному или неадаптивному), в то время как ρAI -1 усиливает фибринолиз. Дисрегуляция взаимодействий тромбоцитов и лейкоцитов может приводить к *развитию тромботических и воспалительных реакций у пожилых пациентов*, увеличению риска неблагоприятных клинических исходов, таких как сепсис и тромботические осложнения.

Функциональная активность тромбоцитов в пожилом возрасте

Количество тромбоцитов снижается на $9 \times 10^9/\text{л}$ каждые 10 лет жизни [5, 39], что является частью процесса старения. Показано, что увеличение числа тромбоцитов более $400 \times 10^9/\text{л}$ и снижение менее $100 \times 10^9/\text{л}$ ассоциируется с увеличением некардиоваскулярной смертности, например от злокачественных новообразований [37]. Процесс активации и агрегации тромбоцитов изменяется при старении. У здоровых пожилых людей наблюдают повышение плазменного уровня бета-тромбоглобулина ($\beta\text{-TG}$), 4-го тромбоцитарного фактора (ρF4) — факторов, секретируемых при активации тромбоцитов. $\beta\text{-TG}$ и ρF4 являются основными эффекторными молекулами, участвующими в патофизиологии системного воспалительного процесса. Время кровотечения, агрегации

тромбоцитов уменьшается с возрастом, что свидетельствует о повышении активности тромбоцитов у пациентов пожилого возраста. Аналогичным образом, у лиц 60 лет и старше снижаются пороговые значения агрегации тромбоцитов в условиях стимуляции аденозиндифосфатом и коллагеном по сравнению с более молодыми субъектами. У здоровых пожилых людей снижается ингибирование аденилатциклазы, что способствует активации тромбоцитов и гомотипической агрегации [22].

Пожилые люди также имеют сниженную плотность рецепторов простаглицина (*PGI₂*) на поверхности тромбоцитов, повышенную устойчивость тромбоцитов к ингибированию *PGI₂* и повышенную экскрецию метаболитов простаглицина с мочой. *PGI₂* является эйкозаноидом, который ингибирует агрегацию тромбоцитов и приводит к вазодилатации. Аналогичным образом, в экспериментальных и человеческих исследованиях выработка эндотелия и оксида азота тромбоцитов снижается при старении, что также ведет к повышенной активации тромбоцитов, атерогенезу и тромбозу [14]. Напротив, чувствительность тромбоцитов к серотонину повышается с возрастом, обуславливая увеличение их агрегационной способности. Повышенная активность тромбоцитов у пожилых здоровых людей коррелирует с увеличением концентрации липидов в тромбоцитах и увеличением АФК. В результате окислительного стресса формируются белки, также способствующие агрегации тромбоцитов [35]. Эти данные свидетельствуют о том, что структура, внутриклеточное содержимое и функция тромбоцитов значительно изменяются у пожилых людей. Это способствует развитию протромботической и провоспалительной среды в организме.

Нарушение взаимодействия тромбоцитов и моноцитов у пожилых людей может сопровождаться развитием тромбовоспалительных реакций. В дополнение к активации и агрегации тромбоцитов происходит изменение фенотипа и функции моноцитов, что сопровождается усиленным взаимодействием тромбоцитов и моноцитов и последующим возникновением тромбовоспалительного эффекта.

Циркулирующие моноциты — иммунные клетки, быстро реагирующие на инфекционные и воспалительные процессы, продуцирующие многочисленные регуляторные и провоспалительные молекулы. Эти молекулы включают *IL-6*, *IL-8* и *TNF-α*, из них *IL-6* — наиболее мощный медиатор

воспаления, экспрессия которого увеличивается при старении. *IL-6* опосредует воспалительные процессы, а также усиливает синтез гемостатических факторов, таких как фибриноген. *IL-6* может также непосредственно активировать тромбоциты, приводя к агрегации тромбоцитов и секреции метаболитов арахидоновой кислоты, таких как тромбоксан *A₂* и β -*TG₂₉*.

Во время острых состояний системной активации и повышенной агрегации тромбоцитов-моноцитов (таких как сепсис) популяция циркулирующих моноцитов *CD14⁺/CD16⁺* увеличивается, потенциально способствуя повышенной экспрессии цитокинов и развитию тромбовоспалительных реакций. Клинические исследования предполагают, что даже в отсутствие острых воспалительных синдромов старение ассоциируется с увеличением пула неклассических провоспалительных моноцитов *CD14⁺/CD16⁺*. Например, в группе из 181 здорового взрослого 18–88 лет количество неклассических *CD14⁺/CD16⁺* моноцитов возрастало с возрастом. При этом выявляется изменение экспрессии поверхностных белков [*HLA-DR* и *CX (3) CR1*] и рецепторов хемокинов [7]. Моноциты пожилых людей продуцируют более высокий уровень провоспалительных цитокинов и/или демонстрируют несбалансированную продукцию цитокинов. Так, показано, что моноциты у пожилых пациентов экспрессируют более высокий уровень *IL-6*, *IL-8* и хемотаксического белка-1, а тромбоциты — сериновую протеазу, что обеспечивает взаимодействие моноцитов и тромбоцитов на пути формирования провоспалительной среды [27]. Имеющиеся данные позволяют предположить, что системный воспалительный процесс у пожилых может объясняться изменением субпопуляций моноцитов, большей их склонностью к взаимодействию с тромбоцитами и повышенной экспрессией провоспалительных молекул.

Гемостатические факторы тромбоцитов и старение

Старение связано с изменениями многих факторов свертывания плазмы, которые накапливаются, синтезируются и/или высвобождаются тромбоцитами. Например, альфа-гранулы тромбоцитов содержат фибриноген, фактор *V* и *vWF* и после активации высвобождают эти и другие медиаторы в системную среду. Фибриноген связывается с активированным α IIb β 3 интегрином на поверхности тромбоцитов, обеспечивая активацию и агрегацию

тромбоцитов. Уровень фибриногена в плазме увеличивается с возрастом, причем у здоровых людей за десятилетие жизни наблюдается его увеличение на 10 мг/дл. Высокий уровень фибриногена коррелирует с повышенным риском инсульта и инфаркта миокарда и может также предрасполагать пожилых людей к венозной тромбоэмболии [12]. Уровень vWF также увеличивается с возрастом. vWF вырабатывается в мегакариоцитах и накапливается в тромбоцитах. Он связывает коллаген в областях поврежденного эндотелия или субэндотелия, способствуя, тем самым, развитию атеросклеротической бляшки. vWF также связывается с фактором VIII, обеспечивая стабильную платформу для образования тромбина. Уровень VIII фактора также увеличивается с возрастом, ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и тромботических осложнений. У пожилых людей изменяются связанные с тромбоцитами компоненты фибринолитической системы. Так, плазменный уровень $PAI-1$ повышается с возрастом. Хотя тромбоциты не являются единственным источником $PAI-1$, они способны синтезировать, накапливать и высвобождать большие количества $PAI-1$, являющегося основным ингибитором фибринолиза [28]. Ожирение у пожилых также способно повышать уровень $PAI-1$, что еще больше увеличивает риск тромботических событий. Основные характеристики тромбоцитарных реакций представлены в табл. 1.

Проведенные в последние годы исследования не позволяют с полной уверенностью ответить на вопрос, является ли гиперактивность тромбоцитов у лиц пожилого возраста результатом старения или сопутствующего атеросклеротического процесса [6].

Антитромбоцитарная профилактика и лечение при различных заболеваниях

У пожилых регистрируется увеличение риска тромботических осложнений и септических состояний, которые могут быть обусловлены коморбидными состояниями, возрастными изменениями фенотипа и функции тромбоцитов, повышенным уровнем гемостатических тромбоцитарных факторов, усиленным взаимодействием тромбоцитов с лейкоцитами и эндотелиальными клетками. В настоящее время для профилактики и лечения тромботических состояний и сепсиса в качестве компонентной терапии используют методы, направленные на ингибирование активации, агрегации и адгезии тромбоцитов. Средствами профилактики и лечения тромботических осложнений являются антитромбоцитарные препараты (АТП). Мы решили сосредоточиться на заболеваниях с высоким уровнем распространенности и смертности у пожилых людей, таких как ишемический инсульт (ИИ), инфаркт миокарда (ИМ), сепсис и острый респираторный дистресс-синдром.

Антитромбоцитарные препараты и ишемический инсульт

Изменения в фенотипе и функции тромбоцитов лежат в основе патофизиологии ИИ [13]. При этом АТП остаются краеугольным камнем профилактики повторного инсульта. Современные средства вторичной профилактики ИИ включают ацетилсалициловую кислоту (АСК), клопидогрел и дипиридамола [20].

Данные средства профилактики повторного инсульта являются базовыми в соответствии с отечественными (2015) и зарубежными клиническими рекомендациями [1]. Эти препараты

Таблица 1

Характеристика различных тромбоцитарных реакций [27]

Фактор	Описание функции	Изменения с возрастом
4-й фактор тромбоцитов	Выделяется тромбоцитами при активации; прокоагулянтный фактор; хемоаттрактант для нейтрофилов и фибробластов	Повышается у пожилых пациентов
<i>IL-6</i> и <i>IL-8</i>	Провоспалительные цитокины; экспрессируются моноцитами, связанными с активированными тромбоцитами; потенцируют активацию тромбоцитов	То же
Фибриноген	Выделяется активированными тромбоцитами; связывает активированный $\alpha IIb\beta 3$ интегрин на поверхности тромбоцитов; вызывает агрегацию тромбоцитов	»
Фактор Виллебранда	Выделяется активированными тромбоцитами; связывает коллаген в областях поврежденного эндотелия или субэндотелия; связывает фактор VIII, позволяющий генерировать тромбин	»
Плазминоген-активирующий ингибитор-1	Главный ингибитор фибринолиза; синтезируется, хранится и высвобождается тромбоцитами	»

ингибируют активацию и агрегацию тромбоцитов, снижают риск повторных ИИ [15]. АСК для вторичной профилактики ИИ рекомендуется в дозе 75–150 мг/сут. Прием АСК уменьшает вероятность любого инсульта на 17 %, и на фоне относительно низкого риска кровотечений и профилактики ИИ является оправданным.

Для профилактики ИИ в определенных группах пациентов рекомендуется также клопидогрел в дозе 75 мг. Доказывается преимущество клопидогрела над АСК у пациентов с сахарным диабетом и распространенным атеросклерозом. Так, в соответствии с данными клинических испытаний CAPRIE, доказывається, что лечение клопидогрелом (в дозе 75 мг/сут) более эффективно по сравнению с терапией аспирином в дозе 325 мг в снижении риска развития инсульта, ИМ или сердечно-сосудистой смерти (5,32 % по сравнению с 5,83 %, относительное снижение риска 8,7 %, $p=0,043$) без значительного увеличения риска кровотечения [10]. Сочетание АСК и клопидогрела, как правило, не рекомендуется для вторичной профилактики инсульта. Эта комбинация увеличивает риск кровотечений, не предлагая каких-либо существенных клинических преимуществ по сравнению с монотерапией аспирином или клопидогрелом. Возможна комбинация клопидогрела и 100 мг АСК у лиц с перенесенной транзиторной ишемической атакой, ИИ в сочетании с мелкоочаговым ИМ (без подъема ST), со стентированием коронарных артерий или нестабильной стенокардией. Для профилактики ИИ дипиридамол назначается в дозе 200 мг 2 раза/сут. Он не имеет преимуществ над АСК. Его также следует рекомендовать при непереносимости АСК или клопидогрела.

На фоне приема дипиридамола объединенный коэффициент риска сердечно-сосудистой смерти, нефатального инсульта и нефатального ИМ снижается и составляет 0,82 (95 % ДИ 0,74–0,91) без каких-либо признаков гетерогенности [16]. Данные проведенных исследований подтверждают факт того, что сочетание дипиридамола с пролонгированным высвобождением и АСК приводит к значительному снижению не только риска ИИ, но и общей сердечно-сосудистой летальности в среднем на 20 % по сравнению с монотерапией АСК [8]. Кроме того, комбинация аспирина и дипиридамола с пролонгированным высвобождением имеет сходные профили безопасности и эффективности по сравнению с монотерапией клопидогрелом [18].

В табл. 2 представлены механизмы действия АТП во вторичной профилактике ИИ.

В настоящее время завершаются исследования, свидетельствующие о более высокой эффективности тикагрелора в дозе 180 мг/сут в предотвращении риска развития ИИ (отношение риска (ОШ)=0,76; 95 % ДИ 0,61–0,95; $p=0,02$) [34]. Тикагрелор является селективным и обратимым антагонистом $P2Y_{12}$ -рецепторов прямого действия и предотвращает АДФ-опосредованную активацию и агрегацию тромбоцитов.

Антитромбоцитарные препараты и инфаркт миокарда

В настоящее время двойная антитромбоцитарная терапия является основой стратегии лечения выживших после острого ИМ [32]. Тем не менее, эффективность такого лечения у очень пожилых остается неопределенной, поскольку такие паци-

Таблица 2

Механизмы действия антитромбоцитарных препаратов во вторичной профилактике ишемического инсульта

Антитромбоцитарные средства	Преимущественный механизм действия	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Рекомендации
Ацетилсалициловая кислота (АСК)	Ингибирует циклооксигеназу-1 (COX-1) — зависимый синтез тромбоксана A ₂	75–325 г 1 раз в день	1А	Аспирин в качестве монотерапии или в сочетании с дипиридамолом пролонгированного действия
Дипиридамол	Ингибирует ферменты фосфодиэстеразы, расщепляющей цАМФ и цГМФ; повышает уровень внеклеточного аденозина	200 мг 2 раза в день	1А	Комбинация АСК с дипиридамолом и пролонгированным высвобождением предпочтительнее в некоторых условиях по сравнению с монотерапией АСК
Клопидогрел	Специфически и необратимо ингибирует рецептор ADP P2Y ₁₂	75 мг 1 раз в день	1А	Монотерапия у пациентов с аллергией на аспирин

Примечание. 1А — сильная рекомендация, высокий уровень доказательств.

енты недостаточно представлены в рандомизированных исследованиях по сердечно-сосудистым заболеваниям. Пожилой возраст может изменить баланс риска и пользы существующих стратегий профилактики острого ИМ, что обусловлено изменением фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов [31]. Доказывается, что у пациентов очень пожилого возраста (старше 85 лет) монотерапия АСК может иметь сходные риски смерти от всех причин (скорректированное ОШ=1,21; 95 % ДИ 0,77–1,89; $\rho=0,41$), сердечно-сосудистой смерти (скорректированное ОШ=1,16; 95 % ДИ 0,66–2,04; $\rho=0,60$) и желудочно-кишечного кровотечения (скорректированное ОШ=1,66; 95 % ДИ 0,77–3,57; $\rho=0,20$) по сравнению с группой, получающей двойную терапию (аспирин и клопидогрел). У пациентов, получающих монотерапию клопидогрелом, по сравнению с группой пациентов, получающих двойную терапию, определялся более высокий риск смерти от всех причин (скорректированное ОШ=1,50; 95 % ДИ 1,00–2,25; $\rho=0,049$) и аналогичные риски сердечно-сосудистой смерти и желудочно-кишечного кровотечения [21]. Данное исследование отличалось недостаточной рандомизацией и учетом факторов риска, что делает его результаты ограниченными. У пациентов 65–85 лет такой закономерности не наблюдали, и двойная антитромбоцитарная терапия в этой группе пациентов была более эффективной по сравнению с монотерапией АСК (снижение ОШ с 13,1 до 2 %) [44].

Антитромбоцитарные средства и сепсис

Септические синдромы, включая сепсис, тяжелый сепсис и септический шок, являются 10-й по значимости причиной смерти пожилых людей. Септические синдромы характеризуются распространяющейся активацией, адгезией и агрегацией тромбоцитов. Возрастная гиперреактивность тромбоцитов может в значительной мере влиять на увеличение частоты, тяжести и смертности от сепсиса у пожилых людей. В соответствии с этим предположением, у пожилых людей с высоким уровнем циркулирующего *TNF- α* и *IL-6* (провоспалительные цитокины, образующиеся при образовании агрегатов тромбоцитов—моноцитов) был самый высокий риск развития сепсиса из-за пневмонии, независимо от медицинских условий, использования стероидов или статуса курения [42].

В метаанализе когортных исследований доказывается, что использование АТП может эф-

фективно снизить смертность пациентов с сепсисом (ОШ=0,82; 95 % ДИ 0,81–0,83; $\rho<0,05$). Применение АСК также эффективно снижает смертность пациентов с сепсисом (ОШ=0,60; 95 % ДИ 0,53–0,68; $\rho<0,05$). АТП могут снижать смертность при назначении как до развития сепсиса (ОШ=0,78; 95 % ДИ 0,77–0,80), так и после его развития (ОШ=0,59; 95 % ДИ 0,52–0,67) [11]. Ни одно крупное исследование не свидетельствует об отсутствии связи между приемом АСК и частотой развития сепсиса [29].

Антитромбоцитарные препараты и острый респираторный дистресс-синдром

Недавно проведенный метаанализ показал, что использование АТП связано со значительным снижением смертности от всех причин по сравнению с контрольной группой (ОШ=0,83; 95 % ДИ 0,70–0,97); снижением частоты острого респираторного дистресс-синдрома (ОШ=0,67; 95 % ДИ 0,57–0,78), потребности в ИВЛ (ОШ=0,74; 95 % ДИ 0,60–0,91) [17]. В другом метаанализе показано, что применение АТП ассоциируется с уменьшением частоты острого респираторного дистресс-синдрома (ОШ=0,68; 95 % ДИ 0,52–0,88; $\rho=0,004$) [26]. С другой стороны, в двух других рандомизированных исследованиях не было обнаружено существенных различий в частоте развития острого респираторного дистресс-синдрома в группе, получающей АТП, и в группе плацебо (ОШ=1,32; 95 % ДИ 0,72–2,42; $I^2=0,0$ %, $\rho=0,329$). В них же доказывается, что терапия АТП не снижает госпитальную смертность (ОШ=1,15; 95 % ДИ 0,58–2,27; $I^2=0$ %; $\rho=0,440$). В обсервационных исследованиях также отсутствуют указания на взаимосвязь АТП и госпитальной смертности пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОШ=0,80; 95 % ДИ 0,62–1,03; $I^2=31,9$ %, $\rho=0,221$) [41].

С позиции современной медицинской науки, дискуссионным является вопрос о том, что является первичным — развитие генерализованного атеросклероза сосудов или нарушение морфологии и функции тромбоцитов в индукции системного воспалительного процесса и увеличения риска тромботических осложнений в пожилом возрасте. Однозначным является факт того, что нарушение структуры и функции тромбоцитов ассоциируется с развитием сепсиса, острым респираторным дистресс-синдромом и болезнью, связанными с тромботическими осложнениями, такими как ИИ, ИМ, венозная тромбоэмболия. Базовыми препаратами,

используемые в качестве средств профилактики состояний, связанных с нарушением структуры и функции тромбоцитов, являются АТП. В настоящее время научный поиск направлен на выявление более совершенных средств и методов профилактики тромботических осложнений. При этом особое значение придается возможности их профилактики у лиц пожилого возраста, что связано с постарением населения, значительной распространенностью подобной патологии у лиц старшей возрастной группы, коморбидностью, высокой летальностью.

Заключение

На сегодняшний день очевидно, что процесс тромбообразования возникает при многих заболеваниях, включая COVID-19. Значимость изучения характера повреждения тромбоцитов и его предопределенность у лиц пожилого возраста показана во многих исследованиях. Наш обзор продемонстрировал, что изменение структуры тромбоцитов с повышением их агрегационных свойств в условиях воспаления приводит к развитию каскада патофизиологических реакций. Возможности фармакотерапии в аспекте широкого применения антитромбоцитарных препаратов, безусловно, должны быть сегодня широко внедрены в условия реальной клинической практики.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: Клинические рекомендации. Всероссийское общество неврологов. М., 2017.
2. Канева В.Н., Мартынов А.А., Морозова Д.С. и др. Тромбоцитарные интегринны $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ // Биол. мембраны. 2019. Т. 36. № 1. С. 15–31.
3. Кутафина Н.В., Медведев И.Н. Тромбоцитарная агрегация у клинически здоровых лиц второго зрелого возраста, проживающих в Курском регионе // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 2. С. 321–325.
4. Biino G., Balduini C.L., Casula L. et al. Analysis of 12,517 inhabitants of a Sardinian geographic isolate reveals that predispositions to thrombocytopenia and thrombocytosis are inherited traits // Haematologica. 2011. Vol. 96. №1. P. 96–101.
5. Biino G., Santimone I., Minelli C., et al. Age- and sex-related variations in platelet count in Italy: a proposal of reference ranges based on 40987 subjects' data // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 1. P. 54289.
6. Blanc J.L., Lordkipanidzé M. Platelet Function in Aging // Front. Cardiovasc. Med. 2019. Vol. 6. P. 109.
7. Campbell R.A., Franks Z., Bhatnagar A. et al. Granzyme A in human platelets regulates the synthesis of proinflammatory cytokines by monocytes in aging // J. Immunol. 2018. Vol. 200. P. 295–304.
8. Chaturvedi S. Acetylsalicylic acid + extended-release dipyridamole combination therapy for secondary stroke prevention // Clin. Ther. 2008 Vol. 30. № 7. P. 1196–205.
9. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumo-

- nia in Wuhun, China: a descriptive study // Lancet. 2020. Vol. 395. P. 507–513
10. Committee C.S. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee // Lancet. 1996. Vol. 348. P. 1329–1339.
11. Erlich J.M., Talmor D.S., Cartin-Ceba R. et al. Prehospitalization antiplatelet therapy is associated with a reduced incidence of acute lung injury: A population-based cohort study // Chest. 2011. Vol. 139. P. 289–295.
12. Farrell D.H. Gamma' Fibrinogen as a novel marker of thrombotic disease // Clin. Chem. Lab. Med. 2012. Vol. 50. P. 1903–1909.
13. Franks Z.G., Campbell R.A., Weyrich A.S. et al. Platelet-leukocyte interactions link inflammatory and thromboembolic events in ischemic stroke // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2010. Vol. 1207. P. 11–17.
14. Fuentes F., Palomo I., Fuentes E. Platelet oxidative stress as a novel target of cardiovascular risk in frail older people // Vasc. Pharmacol. 2017. Vol. 93. P. 14–19.
15. Hackam D.G., Spence J.D. Antiplatelet Therapy in Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack // Stroke. 2019. Vol. 50. P. 773–778.
16. Halkes P.H., Van Gijn J., Kappelle L.J. et al. ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial // Lancet. 2006. Vol. 367. P. 1665–1673.
17. Hsu J., Donnelly J.P., Chaudhary N.S. et al. Aspirin use and long-term rates of sepsis: A population-based cohort study // PLoS One. 2018. Vol. 13. № 4. P. 0194829.
18. Johnston S.C., Amarenco P., Denison H. et al. The Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Ticagrelor and Aspirin for Prevention of Stroke and Death (THALES) trial: Rationale and design // Int. J. Stroke. 2019. Vol. 14. № 7. P. 745–751.
19. Kung H.C., Hoyert D.L., Xu J., Murphy S.L. Deaths: final data for 2005. National vital statistics reports: from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics // Nat. Vital. Stat. Syst. 2008. Vol. 56. P. 1–120.
20. Lansberg M.G., O'Donnell M.J., Khatri P. et al. Anti-thrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012. Vol. 141. P. 601S–636S.
21. Lin T.-T., Lai H.-Y., Chan K.A. et al. Single and dual antiplatelet therapy in elderly patients of medically managed myocardial infarction // BMC Geriatr. 2018. Vol. 18. № 86. P. 4149.
22. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis // Circ. Res. 2001. Vol. 88. P. 756–762.
23. Lukasik M., Dworacki G., Kufel-Grabowska J. et al. Upregulation of CD40 ligand and enhanced monocyte-platelet aggregate formation are associated with worse clinical outcome after ischaemic stroke // Thromb. Haemost. 2012. Vol. 107. P. 346–355.
24. Martin G.S., Mannino D.M., Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis // Crit. Care Med. 2006. Vol. 34. P. 5–21.
25. Merad M., Jerome C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages // Nat. Rev. Immunol. 2020. Vol. 6. P. 1–8.
26. Mohanany D., Sethi J., Villablanca P.A. et al. Effect of antiplatelet therapy on mortality and acute lung injury in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis // Ann. Card. Anaesth. 2016. Vol. 19. № 4. P. 626–637.
27. Mohebbi D., Kaplan D., Carlisle M. et al. Alterations in Platelet Functions During Aging: Clinical Correlations with Thrombo-Inflammatory Disease in Older Adults // J. Amer. Geriatr. Soc. 2014. Vol. 62. № 3. P. 529–535.
28. Nylander M., Osman A., Ramstrom S. et al. The role of thrombin receptors PAR1 and PAR4 for PAI-1 storage, synthesis and secretion by human platelets // Thromb. Res. 2012. Vol. 129. P. 51–58.

29. Ouyang Y., Wang Y., Liu B. *et al.* Effects of antiplatelet therapy on the mortality rate of patients with sepsis: A meta-analysis // *J. Crit. Care.* 2019. Vol. 50. P. 162–168.
30. Richard C., Becker J. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy // *Thromb. Thrombolysis.* 2020. Vol. 15. P. 1–14.
31. Roe M.T., Goodman S.G., Ohman E.M. *et al.* Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel // *Circulation.* 2013. Vol. 128. № 8. P. 823–833.
32. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. *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) // *Europ. Heart. J.* 2016. Vol. 37. № 3. P. 267–315.
33. Rondina M.T., Weyrich A.S., Zimmerman G.A. Platelets as cellular effectors of inflammation in vascular diseases // *Circ. Res.* 2013. Vol. 112. P. 1506–1519.
34. Sacco R.L., Diener H.C., Yusuf S. *et al.* Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke // *New Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. P. 1238–1251.
35. Seidler S., Zimmermann H.W., Bartneck M. *et al.* Age-dependent alterations of monocyte subsets and monocyte-related chemokine pathways in healthy adults // *BMC Immunol.* 2010. Vol. 11. P. 30.
36. Stein P.D., Hull R.D., Kayali F. *et al.* Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population // *Arch. intern. Med.* 2004. Vol. 164. P. 2260–2265.
37. Supiano M.A., Hogikyan R.V. High affinity platelet alpha 2-adrenergic receptor density is decreased in older humans // *J. Geront.* 1993. Vol. 48. P. 173–B179.
38. Toshiaki I., Jerrold H., Levy M. *et al.* Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019 // *Crit. Care Med.* 2020. Vol. 48. № 9. P. 1358–1364.
39. Tsai M.T., Chen Y.T., Lin C.H. *et al.* U-shaped mortality curve associated with platelet count among older people: a community-based cohort study // *Blood.* 2015. Vol. 126. P. 1633–1635.
40. Vieira-de-Abreu A., Robert A., Campbell A. *et al.* Platelets: versatile effector cells in hemostasis, inflammation, and the immune continuum *Semin Immunopathol // Seminars Immunopathol.* 2012. Vol. 34. № 1. P. 5–30.
41. Wang Y., Zhong M., Wang Z. *et al.* The preventive effect of antiplatelet therapy in acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis // *Crit. Care.* 2018. Vol. 22. P. 60.
42. Yende S., Tuomanen E.I., Wunderink R. *et al.* Preinfection systemic inflammatory markers and risk of hospitalization due to pneumonia // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Vol. 172. P. 1440–1446.
43. Yousufuddin M., Young N. Aging and ischemic stroke // *Aging (Albany NY).* 2019. Vol. 11. № 9. P. 2542–2544.
44. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. *et al.* Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // *New Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. № 7. P. 494–502.

Поступила в редакцию 29.06.2020
 После доработки 29.06.2020
 Принята к публикации 11.09.2020

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 1. P. 76–83

A.M. Osadchuk, I.L. Davydkin, I.A. Zolotovskaia

SIGNIFICANCE OF PLATELETS IN INFLAMMATORY AND THROMBOTIC REACTIONS IN THE ELDERLY

Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara 443099, e-mail: zolotovskay@list.ru

The development of thrombotic reactions that lead to undesirable clinical consequences in the elderly is known in many diseases, including pathology of the cardiovascular system. Today, data on the severity of changes in the hemostatic system in patients with a new coronavirus infection (*COVID-19*) and the study of platelet and plasma levels are being accumulated. In order to understand some of the mechanisms associated with platelet pathology, we present a review that summarizes information about the pathophysiological reactions of platelets in the conditions of their aging and possible mechanisms of their pathological aggregation. Perhaps the presented fundamental and clinical data will be of interest to a wide audience of specialists to discuss early antiplatelet therapy and its justification not only in patients with cardiovascular diseases, but also with *COVID-19*.

Key words: *thrombotic complications, aging, inflammation, platelets, COVID-19*

Т.В. Таятина¹, А.Д. Багмет¹, А.В. Лысенко², М.С. Казарян³, Е.А. Недоруба⁴

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ Ростовский государственный медицинский университет, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29;

² Южный федеральный университет, 344006, Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, 105/42, e-mail: alysenko@sfnu.ru;

³ Городская поликлиника № 14, 344033, Ростов-на-Дону, ул. Портовая, 458; ⁴ Медицинский центр ГлавУпДК при МИД России, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 4

Проведенное исследование показало наличие целого ряда клинико-функциональных особенностей ХОБЛ у пожилых пациентов. Среди статистически достоверных особенностей следует выделить высокую частоту встречаемости ХОБЛ (49,7% от общего числа пожилых обследованных) в сочетании с наименьшей длительностью заболевания в группе никогда не куривших людей; наибольшую степень ограничения воздушного потока, максимальную выраженность легочной гипертензии и гипоксемии наряду с наибольшей частотой и тяжестью обострений основного заболевания в группе больных ХОБЛ с указанием на наличие профессиональных вредностей в анамнезе; минимально выраженное снижение показателей качества жизни в группе курильщиков в сочетании с более ранним началом основного заболевания (по сравнению с некурящими пациентами того же возраста). Полученные результаты позволяют обосновать обязательность учета обнаруженных особенностей при диагностике, лечении, прогнозе основного заболевания и разработке более эффективных методов профилактики и реабилитации.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидная патология, ACOS-синдром, пожилой возраст

Внедрение современных технологий во все сферы жизни и деятельности человека индуцировало обострение противоречия между неуклонным увеличением средней продолжительности жизни и лавинообразным ростом напряжения адаптационных механизмов, что делает актуальным изучение факторов, лимитирующих достижение активного и здорового долголетия [6, 7, 10, 11].

Среди неинфекционных заболеваний ХОБЛ является одной из важнейших проблем здравоохранения [5]. Данная патология занимает существенное место в структуре болезней у лиц пожилого и старческого возраста, внося свой вклад в полиморбидность, нарушение качества жизни и леталь-

ность. Поскольку течение ХОБЛ носит неуклонно прогрессирующий характер, то в пожилом возрасте обычно наблюдается развернутая картина ХОБЛ с развитием дыхательной недостаточности и инвалидизацией больных. С возрастом бронхолегочная система претерпевает разнообразные морфологические и функциональные изменения, которые влияют на дальнейшее течение ХОБЛ и, возможно, обуславливают более частую манифестацию ХОБЛ в позднем возрасте [9, 12, 13].

Смертность по причине ХОБЛ редко регистрируют у лиц моложе 45 лет, и она имеет тенденцию к увеличению по мере старения населения. Повышение распространенности ХОБЛ в последнее десятилетие в развитых и развивающихся странах специалисты связывают с увеличением табакокурения по всему миру и изменениями возрастной структуры («постарением») населения [1]. По данным проведенных международных исследований, у людей старше 40 лет распространенность ХОБЛ составляет 9–10%. У курильщиков этот показатель достигает 15,4%, в то время как средняя распространенность ХОБЛ в общей популяции регистрируется на уровне 7,6% [2, 8, 13]. Несмотря на то, что табакокурение относится к одному из наиболее агрессивных и распространенных факторов риска возникновения ХОБЛ, описано значение и других факторов, среди которых важное место отводят профессиональным вредностям и загрязнению атмосферного воздуха [3].

Цель исследования — изучение клинико-функциональной характеристики больных пожилого возраста с ХОБЛ, проживающих в Ростове-на-Дону и Ростовской обл.

Материалы и методы

Проанализировано 1 036 историй болезни пациентов с диагнозом ХОБЛ, проходящих плановое лечение в пульмонологическом отделении ГБУ ОБ № 2 Ростова-на-Дону в течение последних 5 лет. Из общего количества историй болезни 62,5% (647 штук) приходилось на медицинскую документацию пациентов пожилого возраста с ХОБЛ. Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании критериев GOLD 2019 при спирометрическом исследовании после ингаляции бронходилататоров (соотношение $ОФВ_1/ФЖ\text{ЁЛ}$ составляет $<0,7$).

В зависимости от этиологического фактора развития заболевания, все пациенты пожилого возраста были разделены на три группы: 1-я (контрольная) — ХОБЛ у некурящих ($n=315$); 2-я — ХОБЛ у курящих ($n=209$); 3-я — ХОБЛ при наличии профессиональных вредностей ($n=123$). Критерии включения и исключения представлены в табл. 1, 2. У всех пациентов выявляли коморбидную патологию, оценивали жалобы, физикальные данные, данные анамнеза.

Тяжесть одышки оценивали по шкале mMRC, качество жизни — по шкале САТ. Для оценки легочной функции была проведена спирография. Состояние малого круга кровообращения оценивали методом доплер-эхокардиографии, уровень насыщения крови кислородом — при помощи пульсоксиметрии. Статистическую обработку по-

лученных материалов проводили с использованием программного пакета Statistica 10 и Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в табл. 3. Клиническая картина ХОБЛ при наличии профессиональных вредностей в анамнезе у курящих и некурящих пожилых пациентов характеризовалась более выраженной одышкой и более значимым снижением показателей качества жизни по шкале САТ, тогда как самое выраженное влияние ХОБЛ на качество жизни было выявлено у пожилых некурящих больных.

Степень ограничения воздушного потока оказалась максимальна у пожилых больных ХОБЛ с указанием на наличие профессиональных вредностей в анамнезе. Следует отметить высокий уровень легочной гипертензии у данной категории больных. Следствием значительного ограничения воздушного потока и легочной гипертензии в 3-й группе явилась тяжесть гипоксемии, что свидетельствует о более выраженной дыхательной недостаточности у данной категории больных. Кроме этого, обращает на себя внимание факт усиления частоты обострений и значимых клинических проявлений во 2-й и особенно 3-й группе пожилых людей по сравнению с некурящими пациентами. Данный факт, вероятно, объясняется наличием у 95% представителей 3-й группы влияния обоих факторов риска, то есть и курения, и промышленных аэрозолей (см. табл. 2).

Таблица 1

Критерии включения и исключения из исследования

Критерии включения	Критерии исключения
Наличие информированного согласия пациента	Отсутствие информированного согласия пациента
В 1-ю, 2-ю, 3-ю группы — диагноз ХОБЛ согласно критериям GOLD2019	Наличие хронических заболеваний бронхолегочной системы, кроме ХОБЛ (бронхиальная астма как основной диагноз, интерстициальное заболевание легких, муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь и т. д.)
Мужчины и женщины пожилого возраста 60–74 лет включительно	Хирургические вмешательства с уменьшением объема легких в анамнезе
В 1-ю (контрольную) группу вошли пациенты пожилого возраста, никогда не курившие, с отсутствием в анамнезе данных, указывающих на наличие профессиональной вредности	Аутоиммунные заболевания
Во 2-ю группу вошли бывшие или настоящие курильщики со стажем курения не менее 10 лет, индекс пачка-лет не менее 10, а также при отсутствии данных о профессиональных вредностях	Рак легкого или злокачественное новообразование другой локализации
В 3-ю группу вошли курящие и некурящие пожилые пациенты с наличием в анамнезе профессиональных вредностей, при стаже работы не менее 5 лет	Наличие противопоказаний к диагностическим процедурам

Характеристика пола, возраста и статуса курения пожилых больных, $n=647$

Показатель	Контрольная группа — ХОБЛ у некурящих, $n=315$	ХОБЛ у курящих, $n=209$	ХОБЛ при наличии профессиональных вредностей, $n=123$
Возраст, лет	67,7±0,37	66,3±0,35	67,3±0,44
Пол, n (%)			
мужчины	103 (32,7)	200 (95,7)	121 (98,3)
женщины	212 (67,3)	9 (4,3)	2 (1,7)
Длительность воздействия этиопатогенетического фактора, лет	Не применимо	25,8±0,65	16,6±0,52
Длительность ХОБЛ, лет	7,07±0,18	8,9±0,24 +25 %, $p<0,05$	10,1±0,25 +42 %, $p<0,05$
Доля курящих, n (%)	Не применимо	209 (100)	117 (95,1)
Индекс, пачка-лет	Не применимо	38,1±0,59	44,3±2,83

Примечание. Здесь и в табл. 3: различия достоверны по сравнению с контрольной группой некурящих пациентов с ХОБЛ при $p<0,05$.

Влияние этиопатогенетического фактора на симптомы, вентиляционную функцию, параметры малого круга кровообращения и уровень кислорода крови у пожилых больных ХОБЛ

Показатель	Контрольная группа — ХОБЛ у некурящих, $n=315$	ХОБЛ у курящих, $n=209$	ХОБЛ при наличии профессиональных вредностей, $n=123$
mMRC, баллы	2,6±0,07 средняя степень одышки	2,2±0,05 средняя степень одышки	2,7±0,07 средняя степень одышки с тенденцией к тяжелой
САТ, баллы	22,07±0,27 выраженное влияние	19,9±0,37 умеренное влияние	20,1±1,54 граница между умеренным и выраженным влиянием
Частота обострений на одного больного в год	1,3±0,03	1,7±0,04 +31 %, $p<0,05$	2,1±0,09 +62 %, $p<0,05$
ОФВ ₁ , % от должного	58,1±1,35	53,7±1,2	52,1±0,93
ОФВ ₁ /ФЖЁЛ	61,4±1,85	59,2±1,8	52,7±1,05
ЖЁЛ, % от должного	87,4±1,5	85,7±1,9	81,9±1,49
SaO ₂ , %	92,9±0,09	92,5±0,28	91,3±0,35
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	30,7±0,61	32,9±0,46	33,5±0,76

Курение табака является наиболее важным фактором риска развития ХОБЛ [17]. Вместе с тем, обращают на себя внимание данные многих авторов [16] о высокой распространенности ХОБЛ у никогда не куривших людей (6,2–15,9 %). Другими словами, необратимая обструкция воздушного потока также развивается у никогда не куривших. Такая ситуация может быть связана как с изменениями, обозначаемыми термином «сенильное легкое», так и с воздействием агрессивных факторов окружающей среды, включая профессиональные вредности.

Курение табака приводит к более раннему началу возрастного снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) у взрослых,

таким образом сокращая фазу плато, в течение которой функциональное состояние легких остается на постоянном максимальном уровне [13, 15]. Кроме того, у взрослых и пожилых людей курение табака ускоряет возрастное падение ОФВ₁ [13, 18]. При установленном диагнозе ХОБЛ это снижение оказывается более быстрым у женщин, чем у мужчин, за счет более выраженной восприимчивости женщин к вредному воздействию курения на организм [3].

Анализ данных собственного исследования показал, что у пациентов пожилого возраста с ХОБЛ 50,3 % (326 человек) составили курильщики, в том числе 11 % женщин и 61,2 % мужчин. Средняя продолжительность курения составила 38,2 пачка-лет.

Отказ от курения — это едва ли не единственный метод действенного замедления скорости снижения $ОФВ_1$, но даже информированность пациентов о пагубном влиянии курения на функциональное состояние респираторной системы не всегда является стимулом к отказу от этой вредной привычки. После отказа от курения $ОФВ_1$ может немного увеличиться, но никогда не достигнет уровня, характерного для никогда не куривших. Из общего количества курящих пациентов пожилого возраста бросил курить 171 человек (38,5%), причем средняя продолжительность отказа от курения была достаточно значима и составила 8,8 года. Интересен тот факт, что зачастую причиной, побудившей отказаться от вредной привычки, являлось проявление сердечно-сосудистых заболеваний, а не осознание степени значимости курения в дальнейшем прогрессировании основного заболевания. Остальные курящие пациенты — 61,5%, несмотря на информированность о влиянии курения на прогрессирование основного заболевания, от пагубной привычки не отказались. Это в значительной степени делает необходимой регулярную работу врача по повышению мотивации к отказу от курения у пациентов пожилого возраста, не мотивированных бросить курить. При этом необходимо акцентировать внимание на связь дальнейшего прогрессирования заболевания с продолжением курения табака.

Среди внелегочных проявлений ХОБЛ ведущими считаются кардиоваскулярные эффекты заболевания, среди которых фигурируют эндотелиальная дисфункция, хроническое легочное сердце, атеросклероз с формированием ИБС, артериальная гипертензия. Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ является не дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а сердечно-сосудистые события. Сердечно-сосудистые заболевания обнаруживаются не менее чем у 50% больных ХОБЛ [19, 21]. В связи с этим, была проведена оценка наличия коморбидной сердечно-сосудистой патологии у обследуемой категории больных.

ИБС у больных с ХОБЛ часто протекает атипично, на первый план выступает не коронарный синдром, а признаки диспноэ. Известно, что одним из факторов, способствующих атипичному течению ИБС у больных ХОБЛ, является хроническая гипоксемия, повышающая порог болевой чувствительности, поэтому у них часто встречаются безболевые формы ишемии. Анализ собственных данных показал, что 52,5% пожилых пациен-

тов с ХОБЛ имели сопутствующий диагноз ИБС со стенокардией напряжения, причем в 29,4% случаев этот диагноз сочетался с нарушением ритма по типу фибрилляции предсердий (64,7%) и желудочковой экстрасистолии (35,3%). Сочетание ИБС и нарушений ритма у больных ХОБЛ — достаточно частая проблема. На вероятность развития аритмии у больных ХОБЛ влияет имеющаяся желудочковая недостаточность, а кроме этого, безусловна также взаимосвязь с приемом определенных лекарственных средств. Таким образом, в клинической практике рекомендуется проводить более детальную диагностику нарушений ритма у пожилых больных ХОБЛ, так как за этими проявлениями может стоять скрытая ишемия миокарда, безболевые формы стенокардии и перегрузка правого желудочка при формировании хронического легочного сердца.

ХСН, развивающаяся у больных ХОБЛ, является прогностически неблагоприятным признаком заболевания. Диагностика ХСН представляет трудности в связи с выраженными проявлениями у данной категории больных острой и хронической дыхательной недостаточности. Анализ полученных результатов показал, что у пожилых больных ХОБЛ хроническая сердечная недостаточность наблюдалась в 58,7% случаев. Причем интересен тот факт, что только у 10,5% больных развитие ХСН было обусловлено прогрессированием ХОБЛ, а не прогрессированием коморбидной сердечно-сосудистой патологии. По всей видимости, проявления сердечной недостаточности, обусловленные дисфункцией ЛЖ, встречаются чаще, чем данная патология выявляется у больного ХОБЛ.

Артериальная гипертензия и ХОБЛ представляют одно из самых частых коморбидных состояний и являются предметом взаимодействия клиницистов, особенно при ведении пациентов пожилого и старческого возраста [14, 20, 22]. Часто больные с сочетанием этих двух нозологических форм представляют одну и ту же возрастную группу. Артериальная гипертензия и ХОБЛ у пациентов пожилого и старческого возраста сближают различные ассоциированные факторы, играющие важную роль в течении и прогрессировании каждого из этих двух заболеваний. К таким факторам относятся курение, избыточная масса тела, низкая физическая активность, вторичный эритроцитоз, вторичный гиперальдостеронизм, обструктивное апноэ во сне, гипертензивный эффект некоторых медикаментов при лечении ХОБЛ (2-агонистов,

глюкокортикоидов) [9]. Сочетанное возникновение этих двух заболеваний основывается и на общих патогенетических механизмах развития, и в первую очередь таких, как артериальная гипоксемия, гиперкапния, нарушение гемодинамики в малом круге, повышение активности ренин-ангиотензиновой системы, увеличение секреции альдостерона, колебание внутригрудного давления вследствие бронхиальной обструкции, микроциркуляторные гемореологические нарушения. В ходе проведенного исследования было выявлено, что у 58,7% пожилых пациентов ХОБЛ сочеталась с артериальной гипертензией. Необходимо отметить, что артериальная гипертензия встречалась у 76,8% пожилых больных ХОБЛ и лишь у 23,2% — при сочетании ХОБЛ и бронхиальной астмы. Данный факт, по-видимому, обусловлен, в том числе, «пульмоногенным» механизмом артериальной гипертензии у больных ХОБЛ, который находится в тесной связи со степенью нарушения бронхиальной проходимости и скоростью ее прогрессирования.

Заключение

Проведенное исследование показало наличие ряда клинко-функциональных особенностей ХОБЛ у пожилых, определение которых может позволить в дальнейшем выявить предикторы неблагоприятного прогноза данного заболевания. Высокая частота встречаемости ХОБЛ у никогда не куривших людей (49,7% от общего числа пожилых обследованных) указывает на необходимость дальнейшего изучения географических особенностей распространения данного заболевания с учетом профессиональной принадлежности пациентов, поскольку Ростовская обл. в настоящее время имеет большое количество передвижных и стационарных источников антропогенного загрязнения атмосферного воздуха, а в недавнем прошлом относилась к числу крупнейших шахтерских регионов с крупной сетью предприятий угольной промышленности.

Наличие стертой клинической картины ХОБЛ и похожей клинической симптоматики коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых больных обуславливает необходимость обязательного исследования показателей функции внешнего дыхания у всех пожилых пациентов, в том числе без выраженных клинических признаков бронхиальной обструкции. Кроме этого, ведение пожилого больного ХОБЛ обязательно должно включать контроль сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, которая часто декомпенсируется на фоне

обострений и прогрессирования ХОБЛ. В то же время, декомпенсация заболеваний сердца (усиление признаков сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца, повышение АД, развитие инфаркта миокарда) может способствовать обострению ХОБЛ (так называемые неинфекционные обострения ХОБЛ).

Полученные данные обосновывают обязательность учета обнаруженных особенностей при диагностике, лечении, прогнозе основного заболевания и разработке более эффективных методов профилактики и реабилитации с акцентом на оптимизацию подходов к улучшению физической активности и методов тренировки [4], что, в конечном итоге, будет способствовать улучшению качества и увеличению продолжительности жизни пациентов.

Конфликт интересов отсутствует. Источники финансирования отсутствуют.

Литература

1. Абросимов В.Н., Косяков А.В., Якушин С.С. Медико-социальная значимость функциональных нарушений при хронической обструктивной болезни легких // Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и истории мед. 2020. Т. 228. № 2. С. 285–290.
2. Авдеев С.Н. Системные эффекты у больных ХОБЛ // Врач. 2006. № 12. С. 3–8.
3. Багишева Н.В., Мордык А.В., Горбатов Е.В. Курение и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): уточнение и снижение возможных рисков (обзор литературы) // Уральский мед. журн. 2017. № 9 (153). С. 112–118.
4. Белевский А.С., Айсанов З.Р., Мещерякова Н.Н. Реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких: оптимизация подходов к улучшению физической активности и методов тренировки // Практич. пульмонология. 2018. № 1. С. 18–25.
5. Белоглазов В.А., Попенко Ю.О., Гордиенко А.И. Эффективность применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы 4 в комплексной терапии больных с перекрестным синдромом бронхиальная астма / хроническая обструктивная болезнь легких (overlap — синдром) // Пульмонология. 2015. Т. 25. № 3. С. 327–332.
6. Голубев А.Д., Сидоренко А.В. Теория и практика старения в условиях пандемии COVID-19 // Успехи геронтолог. 2020. № 2. С. 397–408.
7. Голубева Н.В., Иванов Д.В., Троицкий М.С. Панические расстройства во внутрисемейных отношениях как последствия воздействия коронавирусной инфекции (обзор литературы) // Вестн. новых мед. технол. (электронное издание). 2020. № 2. С. 32–38.
8. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (GOLD). URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
9. Дворецкий Л.И. Ведение пожилого больного ХОБЛ (серия «Опыт клинической практики»). М.: Литтерра, 2005.
10. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легких // Рос. мед. журн. 2003. № 9. С. 535–538.
11. Лысенко А.В., Лысенко Д.С., Буйнов Л.Г., Сорочкина Л.А. Влияние самомассажа в сочетании с препаратом «Ноопепт» на профессиональную работоспособность преподавателей пожилого возраста // Успехи геронтолог. 2018. Т. 31. № 6. С. 996–1001.

12. Лысенко А.В., Лысенко Д.С., Буйнов Л.Г., Сорокина Л.А. Работоспособность пожилых преподавателей вуза при сочетанном влиянии дыхательных упражнений и пептидного биорегулятора «Кортексин» // Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 2. С. 307–312.

13. Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Профилактика неинфекционных заболеваний как возможность увеличения ожидаемой продолжительности жизни и здорового долголетия // Кардиоваск. тер. и проф. 2019. Т. 18. № 2. С. 5–12.

14. Обрезан А.Г., Куколь Л.В., Эрднеев Б.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные кардиоваскулярные заболевания у лиц пожилого и старческого возраста: проблемы диагностики и лечения // Вестн. СПбГУ. 2010. Серия 11. Вып. 2. С. 51–66.

15. Прозорова Г.Г. Алгоритм ранней диагностики ХОБЛ на промышленном предприятии // Вестн. новых мед. технол. 2005. Т. 12. № 3–4. С. 92.

16. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы // Рос. мед. журн. 2008. № 10. С. 58–65.

17. Шуганов А.Е., Распопина Н.А., Салмаси Ж.М. и др. Роль курения в патогенезе бронхиального и системного вос-

паления на начальном этапе ХОБЛ // Архивъ внутр. мед. 2017. Т. 7. № 2 (34). С. 139–144.

18. ATS/ERS. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // Europ. Respir. J. 2004. Vol. 23. P. 932–946.

19. Agusti A. G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Europ. Respir. J. 2003. Vol. 21. P. 347–360.

20. Andreassen H., Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as systemic disease: an epidemiological perspective // Europ. Respir. J. Suppl. 2003. Vol. 46. P. 2s–4s.

21. Pistelli R., Lange P. Determinants of prognosis of COPD in the elderly: mucus hypersecretion, infections, cardiovascular comorbidity // Europ. Respir. J. Suppl. 2003. Vol. 40. P. 10–14s.

22. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // Circulation. 2003. Vol. 107. P. 1514–1519.

Поступила в редакцию 17.07.2020

После доработки 10.11.2020

Принята к публикации 30.11.2020

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 1. P. 84–89

T.V. Tayutina¹, A.D. Bagmet¹, A.V. Lysenko², M.S. Kazaryan³, E.A. Nedoruba⁴

CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN ELDERLY PATIENTS IN THE ROSTOV REGION

¹ Rostov State Medical University, 29 per. Nakhichevskiy 29, Rostov-on-Don 344022;

² Southern Federal University, 105/42 Bolshaya Sadovaya str., Rostov-on-Don 344006, e-mail: alysenko@sfned.ru; ³ City Polyclinic № 14, 458 Portovaya str., Rostov-on-Don 344033;

⁴ Medintsentr GlavUpDK at the Ministry of Foreign Affairs of Russia, 4 per. 4th Dobryninsky, Moscow 119049

The study showed the presence of COPD clinical and functional features in elderly patients. Among the statistically significant features, one should highlight the high incidence of COPD (49,7% of the total number of elderly examined) in combination with the shortest duration of the disease in the group of people who have never smoked; the greatest degree of airflow restriction, the maximum severity of pulmonary hypertension and hypoxemia, along with the highest frequency and severity of exacerbations of the underlying disease in the group of patients with COPD, indicating the presence of occupational hazards in the history; the minimum pronounced decrease in quality of life indicators in the group of smokers in combination with an earlier onset of the underlying disease (in comparison with non-smoking patients of the same age). The revealed features can be informative in the diagnosis, treatment, prognosis of the underlying disease and the development of more effective methods of prevention and rehabilitation.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, comorbid pathology, ACOS syndrome, advanced age

Д.П. Курмаев, С.В. Булгакова, Н.О. Захарова

ФАКТОРЫ РИСКА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С НАЛИЧИЕМ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Самарский государственный медицинский университет, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail: nozakharova@mail.ru

На фоне постарения населения отмечается увеличение частоты и распространенности хронических неинфекционных заболеваний с возрастом. Синдром старческой астении, частота которого также растет по мере старения, рассматривается как прогностический фактор неблагоприятных исходов хронических заболеваний и смертности у гериатрических пациентов. При этом у женщин старческая хрупкость встречается чаще, чем у мужчин. Более ранняя диагностика и выявление признаков старческой астении необходимо для профилактики прогрессирования как самого синдрома, так и множественных возраст-ассоциированных хронических заболеваний.

Ключевые слова: старческая астения, женщины, пожилые, полиморбидность, старение

В связи с демографическими изменениями состава населения мира, а именно с увеличением доли лиц пожилого возраста, старческая хрупкость (*frailty*) становится все более важной медико-социальной проблемой. В качестве эквивалента англоязычного термина «*frailty*», то есть старческой хрупкости, в России в 2013 г. предложен термин «старческая астения» [4]. Старческая астения — это гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. Синдром старческой астении тесно связан с другими гериатрическими синдромами и с полиморбидностью, может быть потенциально обратим и влияет на тактику ведения пациента [5, 8].

Распространенность старческой астении в популяции увеличивается с возрастом, при этом частота встречаемости у женщин выше, чем у мужчин. Согласно литературным данным, синдром старческой астении встречается у 10,7 % лиц стар-

ше 65 лет, у 15,7 % лиц 80–84 лет, у 26,1 % лиц старше 85 лет [16].

Старческая астения представляет опасность не только сама по себе, но и как предиктор развития других гериатрических синдромов и осложнений хронических заболеваний. Так, у пожилых женщин с синдромом старческой астении возрастает риск падений в 3 раза по сравнению с женщинами без астении [23]. Зачастую синдром старческой астении сопутствует хроническим заболеваниям. Показано, что старческая астения чаще встречается у лиц с множественными хроническими заболеваниями [19, 25].

По данным ряда исследований, у лиц 65 лет и старше полиморбидность весьма распространена и встречается с частотой 47,3–98 % [6]. Для исследования влияния сочетанной множественной хронической патологии на состояние здоровья человека применяются различные системы балльной оценки [3]. Одним из широко применяемых в настоящее время инструментов для оценки полипатии у пациентов и отдаленного прогноза летальности является индекс коморбидности Чарлсон [15]. Представляет интерес изучение взаимосвязи старческой астении и полиморбидности. В настоящее время оценка хрупкости используется для прогноза осложнений и исходов многих хронических заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, ХБП и ожирение [11, 12, 24]. Некоторые авторы указывают на важность диагностики синдрома старческой астении в гериатрической практике для прогноза неблагоприятных исходов хронических заболеваний и смертности у лиц старших возрастных групп [17, 21]. Существует множество методик и шкал для диагностики синдрома старческой астении. Следует отметить, что во все эти методики входит оценка мышечной силы как наиболее ранний доказательный маркер старческой астении. Слабость и снижение функции скелетных

мышц — это общие признаки, характерные как для саркопении, так и для старческой астении [1, 9].

Саркопения, то есть аномально низкая мышечная масса в сочетании с низкой мышечной силой или функцией мышц, часто сопутствует синдрому старческой астении и является важнейшей ее причиной [14, 22]. Патофизиологическими механизмами саркопении являются недостаточность белка и микроэлементов в питании, хроническое воспаление, различные эндокринные нарушения, а также мышечная атрофия неиспользования вследствие гиподинамии [20]. Рабочая группа по изучению саркопении (European Working Group on Sarcopenia in Older People) рекомендует в качестве одного из критериев диагностики саркопении в клинической практике использовать метод кистевой динамометрии для оценки силы скелетной мускулатуры [10].

Таким образом, выявление старческой астении у пациентов с полиморбидностью может применяться для прогнозирования тяжести течения хронической патологии, вероятности госпитализации и смертности.

Цель исследования — выявить наличие предикторов старческой астении у женщин пожилого возраста с комплексом хронических неинфекционных заболеваний в зависимости от возраста.

Материалы и методы

В исследование были включены 123 женщины 65–74 лет, средний возраст — $69,32 \pm 2,64$ года. Пациентки были разделены на две группы по возрасту: 1-я — 68 (55,28 %) женщин 65–69 лет, средний возраст — $67,29 \pm 1,41$ года; 2-я — 55 (44,72 %) женщин 70–74 лет, средний возраст — $71,82 \pm 1,31$ года.

Для исследования применяли следующие клинические и лабораторные методы диагностики: определение антропометрических параметров — роста, массы тела, ИМТ [по формуле Кетле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} : \text{рост}^2 \text{ (м)}$], окружности талии; инструментальных параметров — САД и ДАД, ЧСС.

Показатели кистевой динамометрии определяли с помощью механического кистевого динамометра ДК-50 (ЗАО «Нижнетагильский МИЗ», Россия) с подсчетом средней силы хвата кисти правой и левой руки. Общий анализ крови проводили с помощью автоматического гематологического анализатора «Abacus» («Diatron», Австрия). Биохимический анализ крови — на автоматическом анализаторе «ChemWell» («Awareness

Technology Inc.», США) с помощью реактивов «Human» (Германия). У всех пациенток были исследованы следующие лабораторные показатели крови: количество эритроцитов, средний объем эритроцита, уровень гемоглобина, гематокритное число, количество лейкоцитов и тромбоцитов, СОЭ, содержание глюкозы, гликированного гемоглобина, креатинина, общего белка, мочевой кислоты, общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП. Расчет СКФ проводили по уравнению MDRD (2007) по креатинину сыворотки крови: $\text{СКФ (мл/мин на } 1,73 \text{ м}^2) = 175 \cdot \text{креатинин сыворотки}^{-1,154} \text{ (мкмоль/л/88,4)} \cdot \text{возраст}^{-0,203} \text{ (лет)}$. Для женщин результат умножали на 0,742. Всем обследованным высчитывали индекс коморбидности Чарлсон согласно рекомендациям [15].

Статистическую обработку полученных данных проводили в среде программного пакета Statistica 8.0 («Stat. Soft Inc.», США). Рассчитывали средние показатели по группам (M) и стандартное отклонение (SD). Проводили проверку нормальности распределения выборки с помощью критериев Колмогорова—Смирнова и Лилефорса.

Сравнение межгрупповых различий проводили с использованием t -критерия Стьюдента и критерия Манна—Уитни. Зависимость между клиническими показателями изучали с помощью корреляционного анализа Пирсона с вычислением силы корреляционных связей и степени их достоверности. Результаты считали статистически достоверными при $p < 0,05$. В связи с тематикой нашего исследования, большое внимание уделили вычислению корреляций индекса коморбидности Чарлсон и антропометрических, клинических и лабораторных показателей у пациенток.

Результаты и обсуждение

Нами были изучены амбулаторные карты пациентов для выявления у них хронической патологии. Частота встречаемости последней приведена в табл. 1. Согласно данным таблицы, у пациенток 1-й группы чаще всего встречались следующие хронические неинфекционные заболевания: артериальная гипертензия — у 82,35 %, стабильная стенокардия — у 48,53 %, ХСН — у 41,18 %, остеоартроз — у 29,41 %, атеросклероз сонных артерий — у 16,18 %. Сходную картину наблюдали у пациенток 2-й группы: артериальная гипертензия — у 96,36 %, стабильная стенокардия — у 67,27 %, ХСН — у 52,73 %, остеоартроз — у 32,73 %, атеросклероз сонных артерий — у 18,18 %.

**Сравнительные параметры полиморбидности (наличие хронических неинфекционных заболеваний)
у пациенток обеих групп**

Нозологическая форма	Хронические неинфекционные заболевания, абс. число (%)		Динамика (N_2 % / N_1 %)	Достоверность различий, p_{1-2}
	1-я группа, $n=68$	2-я группа, $n=55$		
Артериальная гипертензия	56 (82,35)	53 (96,36)	1,17	0,015
Стабильная стенокардия	33 (48,53)	37 (67,27)	1,39	0,0369
Операция ревазуляризации миокарда	4 (5,88)	1 (1,82)	0,31	0,2569
ХСН	28 (41,18)	29 (52,73)	1,28	0,2015
Фибрилляция предсердий	3 (4,41)	10 (18,18)	4,12	0,0135
Аортальный стеноз	3 (4,41)	5 (9,09)	2,06	0,2953
Оперативное лечение аортального стеноза	0	0	–	–
Атеросклероз сонных артерий	11 (16,18)	10 (18,18)	1,12	0,7695
Хроническая анемия	10 (14,71)	5 (9,09)	0,62	0,3437
Онкологическое заболевание в анамнезе	10 (14,71)	7 (12,73)	0,87	0,7518
Тромбоз глубоких вен	7 (10,29)	7 (12,73)	1,24	0,6718
Тромбоэмболия лёгочной артерии в анамнезе	2 (2,94)	1 (1,82)	0,62	0,6889
Остеоартроз	20 (29,41)	18 (32,73)	1,11	0,692
Эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава	5 (7,35)	2 (3,64)	0,50	0,3772
Остеопороз	8 (11,76)	9 (16,36)	1,39	0,4623
Подагра	1 (1,47)	2 (3,64)	2,48	0,438
Болезнь Альцгеймера	0	1 (1,82)	–	0,264
Болезнь или синдром Паркинсона	3 (4,41)	1 (1,82)	0,41	0,4207
Трофические язвы или пролежни	3 (4,41)	0	–	0,1149

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены достоверные межгрупповые различия частоты встречаемости хронических неинфекционных заболеваний ($p_{1-2} < 0,05$).

Представляет интерес динамика частоты хронических неинфекционных заболеваний у женщин с возрастом. Во 2-й группе отмечено увеличение частоты хронической патологии; так, например, частота встречаемости фибрилляции предсердий у больных 2-й группы достоверно возросла с 4,41 до 18,18 % (в 4,12 раза), $p=0,0135$; стабильной стенокардии — с 48,53 до 67,27 % (в 1,39 раз), $p=0,0369$; артериальной гипертензии — с 82,35 до 96,36 % (в 1,17 раза), $p=0,015$. Изменения частоты встречаемости подагры с 1,47 до 3,64 % (в 2,48 раза), аортального стеноза с 4,41 до 9,09 % (в 2,06 раза), остеопороза с 11,76 до 16,36 % (в 1,39 раза), ХСН с 41,18 до 52,73 % (в 1,28 раза) были недостоверны, $p > 0,05$.

Мы проводили межгрупповое сравнение полученных показателей у пациенток 1-й и 2-й групп. Полученные результаты приведены в табл. 2. Как следует из данных таблицы, у пациенток 1-й группы отмечено превышение средних значений ИМТ до $30,35 \pm 5,54$ кг/м², что соответствует ожире-

нию I степени, превышение окружности талии — до $93,12 \pm 15,06$ см (норма до 80 см). Индекс коморбидности Чарлсон составил $4,10 \pm 1,55$. Среднее значение СКФ у пациенток 1-й группы, вычисленной по формуле MDRD, снижено до $64,76 \pm 15,23$ мл/мин на 1,73 м², что соответствует II стадии ХБП.

У пациенток 2-й группы среднее значение ИМТ составило $28,29 \pm 5,59$ кг/м², что соответствует избыточной массе тела. Среднее значение окружности талии у пациенток 2-й группы составило $89,04 \pm 16,88$ см, что выше нормы. Индекс коморбидности Чарлсон — $6,24 \pm 2,27$. Среднее значение СКФ у пациенток 2-й группы, вычисленной по формуле MDRD, снижено до $58,87 \pm 14,25$ мл/мин на 1,73 м², что соответствует IIIA стадии ХБП.

Выявлены статистически значимые изменения средних значений следующих параметров у пациенток 2-й группы по сравнению с больными 1-й группы: достоверно уменьшилась средняя масса тела

Антропометрические и клинико-лабораторные параметры у пациенток обеих групп, $M \pm SD$

Параметр	1-я группа, n=68	2-я группа, n=55	Динамика ($M_1 - M_2$)	Достоверность различий, p_{1-2}
Возраст, лет	67,29±1,41	71,82±1,31	4,53	0,0000
Рост, м	1,62±0,06	1,61±0,05	-0,01	0,3247
Масса тела, кг	79,76±13,35	73,41±14,18	-6,35	0,0120
ИМТ, кг/м ²	30,35±5,54	28,29±5,59	-2,06	0,0433
Окружность талии, см	93,12±15,06	89,04±16,88	-4,08	0,1596
САД, мм рт. ст.	132,75±16,61	131,75±17,43	-1,00	0,7459
ДАД, мм рт. ст.	82,49±9,34	81,11±10,50	-1,38	0,4424
ЧСС, уд/мин	72,60±9,57	73,09±14,45	0,49	0,8222
Кистевая динамометрия, кг	18,92±6,28	16,68±5,68	-2,24	0,0423
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	4,10±1,55	6,24±2,27	2,14	0,0000
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,43±0,59	4,59±0,87	0,16	0,2281
Средний объем эритроцита, фл	85,20±12,92	83,53±15,11	-1,67	0,5101
Гемоглобин, г/л	126,46±10,69	129,71±17,95	3,25	0,2154
Гематокритное число, %	39,28±5,20	41,78±8,86	2,50	0,0536
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,17±1,27	6,50±2,29	0,33	0,3136
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	227,57±60,45	221,02±52,50	-6,55	0,5278
СОЭ, мм/ч	12,96±10,86	13,38±8,83	0,42	0,8173
Глюкоза, ммоль/л	5,53±1,33	5,77±1,37	0,24	0,3282
Гликированный гемоглобин, %	5,62±1,26	5,59±1,13	-0,03	0,8909
Креатинин, мкмоль/л	79,95±14,08	87,20±22,08	7,25	0,0290
Общий белок, г/л	73,90±7,41	74,32±7,69	0,42	0,7591
Мочевая кислота, мкмоль/л	258,57±76,56	265,58±77,27	7,01	0,6160
Общий холестерин, ммоль/л	5,42±0,93	5,41±0,92	-0,01	0,9526
Триглицериды, ммоль/л	1,74±0,55	1,94±0,87	0,20	0,1234
ЛПВП, ммоль/л	1,59±0,55	1,73±0,68	0,14	0,2092
ЛПНП, ммоль/л	2,74±0,80	2,73±1,11	-0,01	0,9539
ТТГ, мкМЕ/мл	1,87±1,06	1,95±1,01	0,08	0,6716
СКФ, мл/мин на 1,73 м ²	64,76±15,23	58,87±14,25	-5,89	0,0301

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены достоверные межгрупповые различия антропометрических и клинико-лабораторных параметров ($p_{1-2} < 0,05$).

с 79,76±13,35 до 73,41±14,18 кг ($\rho=0,0120$); средний ИМТ — с 30,35±5,54 до 28,29±5,59 кг/м² ($\rho=0,0433$); показатели кистевой динамометрии — с 18,92±6,28 до 16,68±5,68 кг ($\rho=0,0423$), средняя СКФ — с 64,76±15,23 до 58,87±14,25 мл/мин на 1,73 м² ($\rho=0,0301$). Отмечено достоверное возрастание индекса коморбидности Чарлсон с 4,10±1,55 до 6,24±2,27 балла ($\rho=0,0000$), уровня креатинина крови — с 79,95±14,08 до 87,20±22,08 мкмоль/л ($\rho=0,0290$).

Согласно данным табл. 3, установлена достоверная корреляция индекса коморбидности Чарлсон и антропометрических, клинических

и лабораторных показателей у пациенток. Прямая корреляция — возраст ($r=0,501$; $\rho=0,000$), САД ($r=0,199$; $\rho=0,028$), глюкоза крови ($r=0,301$; $\rho=0,001$), креатинин ($r=0,225$; $\rho=0,013$), триглицериды ($r=0,193$; $\rho=0,034$). Обратная корреляция — СКФ ($r=-0,192$; $\rho=0,032$). СКФ находится в корреляционной зависимости с уровнем ЛПНП ($r=0,185$, $\rho=0,042$).

Нами установлена прямая корреляция показателей кистевой динамометрии с массой тела пациенток ($r=0,198$; $\rho=0,029$) и ИМТ ($r=0,263$; $\rho=0,003$). Корреляции индекса коморбидности Чарлсон и показателей кистевой динамометрии отмечено не было ($r=-0,047$; $\rho=0,606$).

Таблица 3

Значимая корреляция индекса коморбидности Чарлсон с клинико-лабораторными показателями у пациенток

Показатель	<i>r</i>	<i>p</i>
Возраст	0,501	0,000
САД	0,199	0,028
Глюкоза крови	0,301	0,001
Креатинин	0,225	0,013
Триглицериды	0,193	0,034
СКФ	-0,192	0,032

В результате проведенного исследования обнаружено, что у женщин с возрастом наблюдается ухудшение здоровья, что проявляется умножением и утяжелением хронических неинфекционных заболеваний, — у пациентов 2-й группы выявлено увеличение частоты встречаемости фибрилляции предсердий, стабильной стенокардии и артериальной гипертензии.

У обследованных женщин наблюдали достоверное увеличение индекса коморбидности Чарлсон.

По результатам лабораторных исследований достоверно возростал уровень креатинина плазмы крови, установлено снижение СКФ, что свидетельствует об ухудшении функции почек у обследованных пациенток с возрастом. Кроме того, выявлена прямая корреляционная связь СКФ и показателями ЛПНП.

Нами выявлена прямая корреляция индекса коморбидности Чарлсон и возраста, САД, уровня глюкозы крови, креатинина плазмы крови, уровня триглицеридов. Также в нашем исследовании обнаружена обратная корреляция индекса коморбидности Чарлсон и СКФ.

Выявленные нами закономерности могут быть связаны с увеличением хронической пораженности сердечно-сосудистой системы и почек, усилением стадии ХБП, которая, в свою очередь, может усугубляться артериальной гипертензией, ХСН, атеросклеротическим поражением артерий. Полиморбидность, по литературным данным, является одним из факторов, способствующих развитию старческой астении. Наиболее достоверным и ранним критерием синдрома старческой астении является уменьшение мышечной силы [2, 7, 13, 18].

В нашем исследовании выявлено достоверное уменьшение параметров кистевой динамометрии у женщин с возрастом, уменьшение средней массы тела пациенток, а также ИМТ, что может быть

связано с постепенным уменьшением массы скелетной мускулатуры с возрастом и является фактором риска развития синдрома старческой астении.

Согласно полученным нами результатам, выявлена слабая прямая корреляция силы хвата кисти с массой тела пациенток и ИМТ. В проведенном исследовании не выявлено статистически значимых корреляций параметров кистевой динамометрии и индекса коморбидности Чарлсон.

По данным А.В. Турушевой и соавт., снижение массы тела у пожилых пациентов с возрастом в сочетании с уменьшением силы мышц может являться одним из ранних предикторов развития саркопении и старческой хрупкости, а множественные хронические заболевания являются как одной из причин, так и неблагоприятным коморбидным фоном для развития и прогрессирования старческой хрупкости у данной категории пациентов [9].

Выводы

С возрастом отмечается достоверное снижение массы тела и ИМТ у пациенток, снижение параметров кистевой динамометрии, установлено достоверное увеличение индекса коморбидности Чарлсон.

По результатам сравнительного исследования состояния лабораторных параметров у пациенток 1-й и 2-й групп установлено, что на фоне увеличения возраста достоверно повышался уровень креатинина плазмы крови и уменьшалась СКФ.

Индекс коморбидности Чарлсон достоверно коррелирует с возрастом, САД, уровнем глюкозы крови, креатинином плазмы крови, уровнем триглицеридов и СКФ.

Учитывая важность раннего выявления риска развития синдрома старческой астении в практике врача-гериатра и врача-терапевта, необходимо определение индекса коморбидности Чарлсон и мышечной силы методом кистевой динамометрии, которые могут являться ранними предикторами старческой астении.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Булгакова С.В., Тренива Е.В., Захарова Н.О. и др. Саркопения: многокомпонентная стратегия диагностики и терапии (обзор литературы) // Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 405–414.
2. Галкин Р.А., Котельников Г.П., Яковлев О.Г., Захарова Н.О. Пожилой пациент. Самара: Перспектива, 1999.
3. Журавлев Ю.И., Тхорикова В.Н. Современные проблемы измерения полиморбидности // Фармация. 2013. Т. 11. № 154. С. 214–219.

4. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии // Геронтология. 2013. Т. 1. № 1. С. 5–9.
5. Клинические рекомендации по старческой астении (14.12.2018 г.) [электронный ресурс] http://rgnkc.ru/images/pdf_documets/Asteniya_final_2018.pdf
6. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2017. Т. 16. № 6. С. 5–56.
7. Котельников Г.П., Яковлев О.Г., Захарова Н.О. Геронтология и гериатрия. М., 1997.
8. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 2. С. 236–242.
9. Турушева А.В., Фролова Е.В., Дегриз Ж.М. Эволюция теории старческой астении // Вестн. СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2017. Т. 9. № 1. С. 117–124.
10. Ali S., Garcia J.M. Sarcopenia, cachexia, and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options — a mini-review // Gerontology. 2014. Vol. 60. № 4. P. 294–305.
11. Blaum C.S., Xue Q.L., Michelson E et al. The association between obesity and the frailty syndrome in older women: the Women's Health and Aging Studies // J. Amer. Geriat. Soc. 2005. Vol. 53. № 6. P. 927–934.
12. Bohm C., Storsley L., Tangri N. The assessment of frailty in older people with chronic kidney disease // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2015. Vol. 24. № 6. P. 498–504.
13. Buta B.J., Walston J.D., Godino J.G. et al. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments // Ageing Res. Rev. 2016. № 26. P. 53–61.
14. Cesari M., Landi F., Vellas B. et al. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin // Front. Aging Neurosci. 2014. № 6. P. 192.
15. Charlson M.E., Pompei P., Ales H.L. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // J. Chron. Dis. 1987. № 40. P. 373–383.
16. Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review // J. Amer. Geriat. Soc. 2012. Vol. 60. № 8. P. 1487–1492.
17. Fried L.P., Borhani N.O., Enright P. et al. The cardiovascular health study: Design and rationale // Ann. Epidemiol. 1991. Vol. 1. № 3. P. 263–276.
18. Gobbens R.J., Schols J.M., van Assen M.A. Exploring the efficiency of the Tilburg Frailty Indicator: a review // Clin. Interv. Aging. 2017. № 12. P. 1739–1752.
19. Ma L., Tang Z., Zhang L. et al. Prevalence of frailty and associated factors in the community-dwelling population of China // J. Amer. Geriat. Soc. 2018. Vol. 66. № 3. P. 559–564.
20. Morley J.E. Sarcopenia in the elderly // Fam. Pract. 2012. № 29 (Suppl. 1). P. 44–48.
21. Sourial N., Wolfson C., Bergman H. et al. A correspondence analysis revealed frailty deficits aggregate and are multidimensional // J. clin. Epidemiol. 2010. Vol. 63. № 6. P. 647–654.
22. Studenski S.A., Peters K.W., Alley D.E. et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates // J. Gerontol. A. 2014. Vol. 69. № 5. P. 547–558.
23. Tom S.E., Adachi J.D., Anderson F.A. et al. Frailty and fracture, disability, and falls: a multiple country study from the global longitudinal study of osteoporosis in women // J. Amer. Geriat. Soc. 2013. Vol. 61. № 3. P. 327–334.
24. Uchmanowicz I., Lisiak M., Wontor R. et al. Frailty syndrome in cardiovascular disease: clinical significance and research tools // Europ. J. Cardiovasc. Nurs. 2015. Vol. 14. № 4. P. 303–309.
25. Vaughan L., Goveas J., Corbin A. Depression and frailty in later life: a systematic review // Clin. Interv. Aging. 2015. № 10. P. 1947–1958.

Поступила в редакцию 02.07.2020
После доработки 29.07.2020
Принята к публикации 07.09.2020

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 1. P. 90–95

D.P. Kurmaev, S.V. Bulgakova, N.O. Zakharova

RISK FACTORS OF FRAILITY IN ELDERLY WOMEN WITH THE CHRONIC NON-INFECTIOUS DISEASES

Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara 443099, e-mail: nozakharova@mail.ru

Against the background of an aging population, there is an increase in the frequency and prevalence of chronic non-infectious diseases with age. The syndrome of frailty, the frequency of which also increases with aging, is considered as a prognostic factor for the adverse outcomes of chronic diseases and mortality among geriatric patients. Moreover, in women, frailty is more common than in men. An earlier diagnosis and identification of signs of frailty is necessary to prevent the progression of both the syndrome itself and multiple age-associated chronic diseases.

Key words: frailty, women, elderly, polymorbidity, aging

А.А. Доценко, М.К. Серебрякова, И.В. Кудрявцев, А.В. Полевщиков

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СПЕРМОГРАММЫ И ОПЛОДОТВОРЯЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ СПЕРМАТОЗОИДОВ У ЛИЦ 26–47 ЛЕТ*

Институт экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12, e-mail: ALEXPOL512@yandex.ru

Работа посвящена анализу возрастных изменений сперматозоидов человека и их функциональных свойств у мужчин 26–47 лет. В работе использовали эякулят, полученный от 54 мужчин в рамках проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Пациенты были разделены на три группы (26–29 лет, 30–34 года и старше 35 лет). В ходе работы собирали параметры спермограммы и результаты оценки жизнеспособности сперматозоидов, полученные с помощью метода проточной цитометрии, а также проводили ретроспективный анализ эффективности экстракорпорального оплодотворения. Установлено, что средние значения параметров спермограммы по группам находились в пределах физиологической нормы, однако около 59% пациентов имели индивидуальные отклонения по 1–3 показателям. Цитометрический анализ выявил быстрое нарастание с возрастом функциональных нарушений сперматозоидов, затрагивающих аппараты распознавания, проникновения (акросома), энергетический аппарат клетки (его митохондрия) и плотность упаковки хроматина в его ядре. Результатом становится снижение вероятности оплодотворения с 88% в 26–29 лет до 61% после 35 лет при проведении ЭКО. Обосновывается значение полученных результатов для анализа возрастных изменений мужской репродуктивной системы и практики лечения мужского бесплодия.

Ключевые слова: сперматозоиды, возрастные изменения, спермограмма, жизнеспособность сперматозоидов, экстракорпоральное оплодотворение

Проблема бесплодного брака становится все более актуальной в России и во всем мире. Доля мужского фактора в бесплодном браке на сегодняшний день составляет не менее 40%, а возраст формирования мужского бесплодия стремительно снижается. Причинами мужского бесплодия могут быть как внешние, так и внутренние факторы [4]. К внешним факторам традиционно относят

многочисленные инфекционные заболевания, передающиеся, в основном, половым путем [9], воздействие психоактивных веществ (алкоголь, табак, наркотики, некоторые медикаменты), плохие экологические условия (воздействие многочисленных профессиональных вредностей, различных излучений, экологических токсикантов, региональные дефициты микроэлементов и другие), а также многочисленные факторы, связанные с современным образом жизни, начиная от низкой физической активности и заканчивая ношением слишком тугих одежды или частыми термическими процедурами [17, 28]. Внутренние факторы мужского бесплодия, как правило, сводятся к описанию многочисленных нозологических форм, вызывающих его. Чаще других упоминаются варикоцеле [1], простатит инфекционной или неинфекционной природы [3], эндокринные нарушения, в том числе ожирение [5], аутоиммунные состояния [10, 12] и психические расстройства [14].

Точной и удобной представляется классификация мужского бесплодия, предложенная отечественными авторами [3, 17]. Она предусматривает выделение секреторного бесплодия (вызванного нарушением сперматогенеза в результате гормональных нарушений центрального и периферического уровня) и эскреторного бесплодия (сформированного по причине заболеваний, связанных с нарушением выведения эякулята). Помимо этого, в отдельные группы предлагается выделить иммунологическую форму бесплодия (в результате аутоиммунных процессов), сочетанную форму бесплодия (при сочетании нескольких из вышеописанных причин и факторов), а также относительную форму бесплодия (при которой не удастся выявить конкретную этиопатогенетическую составляющую

* Работа выполнена в рамках Госзадания (№ 075-00786-19-00) по теме «Иммунологические основы защитных реакций организма» (шифр 0557-2019-0006). Статья печатается в авторской редакции.

заболевания). Однако возрастные физиологические и патофизиологические изменения могут приводить как к секреторному, так и экскреторному бесплодию, сочетаясь при этом между собой. При этом тенденция к раннему возрастному снижению сперматогенной функции у мужчин затрагивает не только Российскую Федерацию, но и проявляется во всем мире [17, 22, 28].

Цель работы — анализ изменений спермограммы и механизмов снижения жизнеспособности сперматозоидов в сопоставлении с их оплодотворяющей способностью у мужчин 26–47 лет, проходивших лечение по поводу бесплодия.

Материалы и методы

Характеристика обследованных больных. В работе был использован эякулят 54 пациентов, проходивших лечение по поводу бесплодия в лаборатории клинической эмбриологии отделения вспомогательных репродуктивных технологий Городской Мариинской больницы (Санкт-Петербург). От всех пациентов было получено осведомленное согласие.

Пациенты были разделены на три возрастные группы: 26–29 лет (12 человек), 30–34 года (25 человек) и старше 35 лет (17 человек). В рамках подготовки к проведению экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) все пациенты проходили углубленное микробиологическое и вирусологическое обследование. Для всех пациентов были получены отрицательные результаты на наличие антигенов и нуклеиновых кислот вирусов ВИЧ, гепатита В и С, хламидий, микоплазмы, *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis* в крови и семенной плазме. К исследованию и процедуре ЭКО также не привлекали пациентов, позитивных по грамположительной и грамотрицательной патогенной кокковой микрофлоре в мазках из уретры. Тем не менее, около 30 % включенных в исследование пациентов были носителями уреоплазмы, вирусов простого герпеса и цитомегаловируса, а у 25 % пациентов в мазках из уретры определялась условно-патогенная энтерококковая микрофлора.

Стандартная подготовка перед получением материала включала десятидневное исключение алкоголя, курения и тепловых процедур (бани, горячие ванны), а также трехдневное половое воздержание. В исследование не включали пациентов, имевших эпизоды повышения температуры тела выше 37,3 °С в предшествующие 30 дней.

Материал собирали в стерильные пластиковые контейнеры и через 30–60 мин после получения для всех образцов эякулята оценивали показатели спермограммы, в том числе объем материала, концентрацию сперматозоидов, долю активно-подвижных форм (% %), долю клеток с нормальной морфологией (% %) и аномальных круглых клеток (млн/мл), а также и другие стандартные параметры спермограммы с использованием световой микроскопии согласно рекомендациям ВОЗ [30].

Полученный от каждого пациента материал разделяли на две аликвоты. Нативный эякулят аликвоты 1 подвергали стандартной обработке в рамках проведения процедуры ЭКО и использовали для оплодотворения ооцитов. Через 72 ч после проведения процедуры ЭКО в классической модификации или в варианте методики интрацитоплазматического введения сперматозоида (ICSI, Intra Cytoplasmic Sperm Injection) оценивали качество эмбрионов, определяя долю эмбрионов высокого качества (TQ, % %). Затем эмбрионы переносили в полость матки женщины-реципиента.

Наступление беременности предварительно оценивали биохимически, по уровню хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в крови женщины на 10-е сутки после имплантации. Уровень ХГЧ определяли методом ИФА в соответствии с рекомендациями изготовителя наборов (НПО «Иммунотэкс», Россия). Успехом процедуры ЭКО (то есть наступлением беременности по биохимическому критерию) считали повышение уровня ХГЧ более 25 мМЕ/мл на 10-е сутки после переноса эмбрионов в полость матки, хотя в ряде случаев клиническая беременность наступала и при более низких сывороточных концентрациях ХГЧ на указанном сроке. Клиническое наступление беременности оценивали по наличию плодного яйца в полости матки через 17–20 дней после переноса эмбриона.

Определение жизнеспособности сперматозоидов методом проточной цитометрии. Материал аликвоты 2 использовали для оценки жизнеспособности сперматозоидов, которую проводили с помощью метода проточной цитометрии. Схема пробоподготовки для этого исследования описана ранее [7]. Кратко: материал разбавляли равным объемом 0,14 М раствора NaCl, забуференного фосфатами (pH 7,2–7,4, забуференный физиологический раствор, ЭФР), и сперматозоиды отделяли от семенной плазмы путем центрифугирования при 200 g в течение 8 мин при комнатной температуре. Полученный осадок ресуспендировали

ли в 200 мкл ЗФР и использовали для цитометрического анализа.

Для оценки жизнеспособности сперматозоидов использовали четыре красителя: $DiOC_6(3)$, SYTO16 green, родамин 123 и меченый флуоресцеинизотиоцианатом лектин нарцисса NPA. $DiOC_6(3)$ — йодид 3,3.-дигексилосакарбодиамина — использовали для оценки мембранного потенциала митохондрий сперматозоида [19]. Для оценки целостности мембраны и ДНК митохондрии сперматозоида и плотности упаковки его ядерного хроматина, позволяющего различить ранние и поздние стадии апоптоза, использовали краситель SYTO16 green (Invitrogen, США) [29]. О целостности плазмалеммы и состоянии акросомального аппарата сперматозоида судили по окрашиванию липофильным красителем родамином-123 (Rh123, «Sigma-Aldrich», США) с последующим докрасиванием иодистым пропином по методике И.В. Кудрявцева и соавт. [11]. Окрашивание лектином NPA позволяло оценить сохранность структур гликокаликса сперматозоида и его распознающего аппарата и дало общую оценку его жизнеспособности [6]. Другие особенности цитометрического анализа и учета его результатов описаны ранее [7].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью методов параметрического и непараметрического анализа в соответствии с результатами проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения [8, 13, 21, 27]. Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли с применением таблиц Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ проводили в программе IBM SPSS Statistics 20. В рамках параметрического анализа вычисляли средние арифметические и их ошибки ($M \pm m$),

а две выборки сравнивали с использованием t -критерия Стьюдента. В ходе непараметрического анализа для оценки достоверности различий распределений между возрастными группами использовали U -критерий Вилкоксона—Манна—Уитни. Любые различия в рамках параметрического и непараметрического анализа считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты оценки параметров спермограммы у лиц разного возраста приведены в табл. 1. Из приведенных данных видно, что все средние значения по возрастным группам находятся в пределах установленных референсных значений. Объем эякулята (в норме в соответствии с рекомендациями ВОЗ — более 2 мл) во всех случаях соответствовал нормальным значениям. Концентрация спермиев менее 15 млн/мл отмечена у 14,9 % пациентов старше 35 лет, доля подвижных спермиев категории PR была менее 32 % у 21,3 % обследуемых во всех группах, случаи содержания клеток с нормальной морфологией (по Крюгеру) менее 4 % составляли 36,2 % из общего числа обследуемых. Повышенное содержание округлых клеток (более 5 млн/мл) отмечено у 7,3 % пациентов преимущественно в группах 30–34 года и старше 35 лет. Также у 2,4 % обследуемых 26–29 лет по результатам спермограммы отмечена агглютинация сперматозоидов.

Согласно полученным результатам, полное соответствие спермограммы принятым нормам по всем показателям наблюдалось всего в 41 % случаев. У 35,9 % обследуемых один из показателей имел значение, отклоняющееся от референсных, у 15,4 % таких показателей было два. У 7,7 % пациентов от нормы отличалось три и более показателей спермограммы.

Таблица 1

Показатели спермограммы у пациентов разных возрастных групп, проходивших лечение по поводу бесплодия, $M \pm m$

Показатель	Норма (по [30])	Возрастные группы, лет		
		26–29, n=12	30–34, n=25	старше 35, n=17
Объем материала, мл	>1,5	3,3±0,2	3,5±0,5	3,7±0,5
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	>15	62,7±14,1	59±11,5	45,8±11,9
Агглютинировавшие клетки, % по группе	0	7	0	0
Активно-подвижные клетки, тип PR, % %	>32	44,8±7,7	45,2±6,6	43,8±8,2
Клетки с нормальной морфологией, % %	>4	6,9±1,9	5,6±1,5	7,4±1,7
Округлые клетки, млн/мл	<5	6,1±0,4*	8,1±0,2	8,3±0,4*

Примечание. Различия между средними, помеченными звездочкой, достоверны согласно t -критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Если объем полученного материала был примерно равным по всем возрастным группам, что свидетельствует о проведенной терапии или профилактике простатита в период подготовки к ЭКО, то снижение концентрации сперматозоидов, по-видимому, отражает возрастное уменьшение продукции тестостерона. На высокую клиническую значимость снижения концентрации сперматозоидов указывают многие авторы [2]. При этом если уровень активно-подвижных клеток и клеток с нормальной морфологией оказывается практически одинаковым во всех возрастных группах, то возрастное повышение содержания округлых клеток может отражать как снижение функций клеток Сертоли вследствие развивающегося дефицита тестостерона, так и недостаточность функций тканевых макрофагов.

Подвижность сперматозоидов, сходная во всех возрастных группах, не дает информации о жизнеспособности гамет, результаты оценки которой приведены в табл. 2. Из представленных данных видно, что по результатам использования всех красителей живые клетки составляют немного больше половины от общего числа клеток у лиц 26–29 лет и несколько менее 50 % у лиц старше 35 лет. Статистически достоверный характер эти различия между крайними возрастными группами принимают лишь при окрашивании лектином нарцисса *NPA*. Напротив, доля клеток в раннем и позднем апоптозе максимальна у лиц старше 35 лет, и различия с пациентами 26–29 лет принимают достоверный характер не только при окрашивании *NPA*, но и *DIOC₆(3)* (для раннего апоптоза) и *Syto16 green* (в случае позднего апоптоза). Показатели жизнеспособности сперматозоидов у пациентов 30–34 лет всегда занимали промежуточное положение между данными для двух других групп, что подтверждается отсутствием достоверных различий между ними в случае как живых, так и апоптозных клеток.

Использование различных красителей для оценки жизнеспособности сперматозоидов позволяет получить дополнительные важные сведения о возрастных изменениях гамет. Связывание лектина нарцисса *NPA* отражает изменения плотности гликокаликса клеток и хорошо коррелирует с развитием апоптотического процесса в клетках разного происхождения [7, 15, 16]. Одновременно уровень связывания *NPA* с живыми клетками может быть связан с состоянием распознающего аппарата сперматозоидов, что отражает работу клеток Сертоли

Оценка жизнеспособности сперматозоидов нативного эякулята у пациентов различных возрастных групп методом проточной цитометрии, % %, $M \pm m$

Краситель	Возрастные группы, лет		
	26–29	30–34	старше 35
<i>Живые клетки</i>			
<i>DIOC₆(3)</i>	59,2±2,8	54,4±5,2	49±5
<i>Syto16 green</i>	55,2±5,6	58,3±4,9	50,5±5,4
Родамин 123	57,7±5,2	52,7±6,1	49±5,4
<i>NPA</i>	57,1±5,5*	50,9±6,5	47,4±6,2*
<i>Клетки в раннем апоптозе</i>			
<i>DIOC₆(3)</i>	4,5±0,6*	6,5±1,8	8,5±2*
<i>Syto16 green</i>	6,9±0,7	7,8±1	7,5±0,9
Родамин 123	6,5±3,1	7,3±1,4	7,9±2,1
<i>NPA</i>	6,6±3,5	7,9±2,8	8,4±2,3
<i>Клетки в позднем апоптозе</i>			
<i>DIOC₆(3)</i>	36,1±2,8	39,1±4,6	42,5±4
<i>Syto16 green</i>	34,8±4,6*	37±5,4	42,6±5,6*
Родамин 123	35,8±2,9	39,7±3,2	43±4,2
<i>NPA</i>	36,3±2,9*	41,2±4,8	44,2±5*

Примечание. Различия между распределениями показателей у разных возрастных групп, обозначенных звездочкой, достоверны согласно *U*-критерию при $p < 0,05$.

[18] и косвенно подтверждает результаты, приведенные в табл. 1.

Связывание красителей со сперматозоидами указывает, что после 26 лет быстро развиваются возрастные изменения, затрагивающие как состояние акросомы спермия и плотность упаковки его ДНК (краситель *Rho123*), так и состояние энергетического аппарата гамет. Результаты окрашивания *DIOC₆(3)* свидетельствуют об ослаблении энергетической эффективности митохондрии примерно на 1 % в год (см. табл. 2). О таком же повышении проницаемости мембраны митохондрии свидетельствует и окрашивание *Syto16 green*. По результатам окрашивания всеми красителями, в эякуляте с возрастом неуклонно возрастает доля клеток в обратимой фазе раннего апоптоза и необратимом позднем апоптозе.

Снижение концентрации сперматозоидов в эякуляте, уменьшение их подвижности (см. табл. 1), сопровождающееся понижением жизнеспособности гамет (см. табл. 2), приводит к ухудшению их главной функции — оплодотворяющей способности — даже в условиях ЭКО со скоростью 2 % в год: от 88 % в возрасте до 30 лет к 61 % после 35 лет (табл. 3). Существенно, что доля полу-

Таблица 3

**Усредненные результаты ЭКО
у пациентов разных возрастных групп,
проходивших лечение по поводу бесплодия, % %**

Показатель	Возрастные группы, лет		
	26–29	30–34	старше 35
Наступление оплодотворения	88	79	61
Доля TQ-эмбрионов высокого качества через 72 ч после ЭКО	60	44	44
Наступление беременности по биохимическому критерию	44	38	21
Клинически подтвержденное наступление беременности	44	38	21
Роды	44	38	21

чаемых в результате ЭКО TQ-эмбрионов сокращается с 60 до 44 % после 30 лет и в дальнейшем остается примерно на этом уровне. Это сопровождается уменьшением вероятности наступления беременности с 44 % в возрасте 26–29 до 38 % в период 30–34 лет и существенному снижению показателя (до 21 % и ниже) после 35 лет.

Заключение

Проблема мужской фертильности и ее возрастных изменений актуальна во всем мире. Она затрагивает не только высоко урбанизированные развитые, но и развивающиеся страны [20, 23].

А.А. Шевырин в 2018 г. справедливо указывал: «Этиопатогенез мужской фертильности — неоднозначный, мультифакторный процесс и во многих случаях вызван неуставленными причинами. Поэтому часто данных рутинных диагностических тестов эякулята весьма недостаточно для оценки мужской фертильности. В связи с этим представляется необходимым комплексное многогранное обследование пациента с включением в алгоритм диагностики современных биомаркеров фертильности» [17]. Как в зарубежной, так и отечественной литературе главный акцент, как правило, делается на поиске генетических маркеров мужской фертильности, и эти исследования затрагивают как медицину, так и ветеринарию [24–26]. При этом в ветеринарии поиск генетических маркеров бесплодия оправдан, но в медицинской практике основной упор делается на возрастных физиологических и патофизиологических изменениях и способах их коррекции.

Полученные результаты подтверждают литературные данные о снижении концентрации сперматозоидов в семенной жидкости уже с 26–29 лет,

а также указывают на быстрое, связанное с возрастом повышение доли апоптозных клеток в эякуляте. Эти изменения затрагивают все компартменты сперматозоидов: энергетический аппарат, поверхностные распознающие молекулы, акросому и ядро, что приводит к стремительному снижению их оплодотворяющей способности. По всей видимости, данный результат должен быть принят во внимание в терапии мужского бесплодия и практике экстракорпорального оплодотворения.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Алчинбаев М.К., Макажанов М.А., Мухамеджан И.Т., Маскутов К.Ж. Оценка эффективности микрохирургической субингвинальной варикоцелэктомии в лечении пациентов с олигоастенозооспермией // Вестн. урл. 2016. № 1. С. 5–11.
2. Артифексов С.Б., Бородачева И.В., Сергеев М.Ю. Мужская инфертильность — методы выявления и пути коррекции // Пробл. репродукции. 2017. Т. 23. № 1. С. 80–83. <https://doi.org/10.17116/repro201723180-83>
3. Божедомов В.А. Современные возможности лечения хронического простатита // Андрол. и генитальная хир. 2016. Т. 17. № 3. С. 10–22. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2016-17-3-10-22>
4. Быков В.Л. Сперматогенез у мужчин в конце XX века (обзор литературы) // Пробл. репродукции. 2000. № 1. С. 6–13.
5. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Гасанов Н.Г. Мужское здоровье и ожирение — диагностика и терапевтические подходы // Ожирение и метаболизм. 2019. Т. 16. № 3. С. 29–36. <https://doi.org/10.14341/omet10314>
6. Доценко А.А., Кудрявцев И.В., Серебрякова М.В., Полевщиков А.В. Способ определения жизнеспособности сперматозоидов человека: Патент РФ на изобретение № 2689791 от 29.05.2019.
7. Доценко А.А., Серебрякова М.К., Кудрявцев И.В. и др. Сравнение цитометрических методов оценки жизнеспособности нативных и криоконсервированных сперматозоидов человека // Мед. акад. журн. 2020. Т. 20. № 1. С. 83–92. <https://doi.org/10.17816/MAJ19286>
8. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. М.: Фолиант, 2006.
9. Калинина С.Н., Фесенко В.Н., Кореньков Д.Г., Волкова М.В. Диагностика и лечение репродуктивных нарушений у мужчин после перенесенных заболеваний, передаваемых половым путем // Андрол. и генитальная хир. 2017. Т. 18. № 1. С. 87–98. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-1-87-98>
10. Камалов А.А., Охоботов Д.А. Изменения уровня иммуноглобулинов (антиспермальных антител классов А и G) у пациентов с фертильностью на фоне терапии проспериоматогенным биостимулятором // Мед. совет. 2017. № 13. С. 144–149. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-144-149>
11. Кудрявцев И.В., Головкин А.С., Зурочка А.В., Хайдуков С.В. Современные методы и подходы к изучению апоптоза в экспериментальной биологии // Мед. иммунол. 2012. Т. 14. № 6. С. 461–482. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-6-461-482>
12. Огурцов Р.П. О значении пассивной сенсбилизации перекрестно-реагирующими антителами и активной иммунизации перекрестно-реагирующими микробными антигенами для развития иммунопатологического процесса // Вестн. АМН СССР. 1974. № 11. С. 30–34.

13. Плавинский С.Л. Биостатистика: планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS. СПб.: СПбМАПО, 2005.
14. Потемина Т.Е., Агаджанян Н.А., Рыжаков Д.И. Нарушение мужской фертильности в условиях техногенного напряжения // Вестн. восстановительной мед. 2007. № 3 (21). С. 87–90.
15. Серебрякова М.К., Доценко А.А., Кудрявцев И.В., Полевщиков А.В. Скрининг панели лектинов для оценки стадий апоптоза тимоцитов мыши // Мед. акад. журн. 2019. Т. 19. № 3. С. 57–70. <https://doi.org/10.17816/MAJ19357-70>
16. Серебрякова М.К., Кудрявцев И.В., Полевщиков А.В. Цитометрическая оценка связывания лектинов с различными популяциями тимоцитов мыши // Иммунология. 2019. Т. 40. № 6. С. 41–49. <https://doi.org/10.24411/0206-4952-2019-16006>
17. Шевырин А.А. Современный взгляд на лечение нарушений мужской фертильной функции // Рос. мед. журн. Мед. обозрение. 2018. № 12. С. 30–35.
18. Cardona C., Neri Q.V., Simpson A.J. et al. Localization patterns of the ganglioside G M1 in human sperm are indicative of male fertility and independent of traditional semen measures // Molec. Reprod. Dev. 2017. Vol. 84. № 5. P. 423–435. <https://doi.org/10.1002/mrd.22803>
19. Castedo M., Ferri K., Roumier T. et al. Quantitation of mitochondrial alterations associated with apoptosis // J. Immunol. Methods. 2002. Vol. 265. № 1–2. P. 39–47. [https://doi.org/10.1016/S0022-1759\(02\)00069-8](https://doi.org/10.1016/S0022-1759(02)00069-8)
20. Eijkemans M.J., Van Poppel F., Habbema D.F. et al. Too old to have children? Lessons from natural fertility populations // Hum. Reprod. 2014. Vol. 29. № 6. P. 1304–1312. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu056>
21. Glantz S.A. Primer of Biostatistics. New York: McGraw-Hill, 2011.
22. Gomendio M., Malo A.F., Garde J., Roldan E.R.S. Sperm traits and male fertility in natural populations // Reproduction. 2007. Vol. 134. № 1. P. 19–29. <https://doi.org/10.1530/REP-07-0143>
23. Jindal U.N. Mid-life fertility: Challenges & policy planning // Indian J. Med. Res. 2018. Vol. 148 (Suppl.). P. 15–26. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_647_18
24. Manolio T.A., Collins F.S., Cox N.J. et al. Finding the missing heritability of complex diseases // Nature. 2009. Vol. 461. № 7265. P. 747–753. <https://doi.org/10.1038/nature08494>
25. Meuwissen T.H.E., Hayes B.J., Goddard M.E. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps // Genetics. 2001. Vol. 157. № 4. P. 1819–1829.
26. Nani J.P., Rezende F.M., Peñagaricano F. Predicting male fertility in dairy cattle using markers with large effect and functional annotation data // BMC Genomics. 2019. Vol. 20. № 1. P. 258. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5644-y>
27. Petri A., Sabin C. Medical statistics at a glance. London: Wiley-Blackwell, 2013.
28. Sigman M. Introduction: Male fertility testing: the past, present, and future // Fertil. Steril. 2019. Vol. 111. № 5. P. 833–834. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.03.008>
29. Wlodkowic D., Skommer J., Darzynkiewicz Z. SYTO probes in the cytometry of tumor cell death // Cytometry A. 2008. Vol. 73. № 6. P. 496–507. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.20535>
30. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Geneva: WHO, 2010.

Поступила в редакцию 22.07.2020

После доработки 16.09.2020

Принята к публикации 19.09.2020

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 1. P. 96–101

A.A. Dotsenko, M.K. Serebriakova, I.V. Kudryavtsev, A.V. Polevshchikov
**AGE CHANGES IN SPERMOGRAM AND FERTILIZING CAPACITY OF SPERMATOSIDES
 IN PERSONS 26–47 YEARS OLD**

Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov str., St. Petersburg 197376,
 e-mail: ALEXPOL512@yandex.ru

The work is devoted to the analysis of age-related changes in human spermatozoa and their functional properties in men aged 26–47 years. The work used ejaculate obtained from 54 men as part of the in vitro fertilization procedure. The patients were divided into three groups (26–29, 30–34 and over 35 years old). In the course of the work, the parameters of the spermogram were collected, as well as the results of assessing the viability of spermatozoa, obtained using the method of flow cytometry, and also a retrospective analysis of the effectiveness of in vitro fertilization was carried out. It was found that the average values of spermogram parameters in groups were within the physiological norm, however, about 59% of patients had individual deviations in terms of 1–3 indicators. Cytometric analysis revealed a rapid increase with age in functional disorders of spermatozoa, affecting the recognition and penetration apparatus (acrosome), the energy apparatus of the cell (its mitochondrion) and the density of chromatin in its nucleus. The result is a decrease in the probability of fertilization from 88% at 26–29 years old to 61% after 35 years, even with in vitro fertilization. The significance of the results obtained for the analysis of age-related changes in the male reproductive system and the practice of treating male infertility is substantiated.

Key words: spermatozoa, age-related changes, spermogram, sperm viability, in vitro fertilization

С.А. Рукавишникова^{1,2}, Т.А. Ахмедов^{1,2}, А.С. Пушкин^{1,2}, У.Р. Сагинбаев^{1,2},
Д.П. Пискунов^{1,2}, Е.В. Волчкова^{1,2}

ОСОБЕННОСТИ КОЭФФИЦИЕНТА ВАРИАЦИИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЛИЦ СРЕДНЕГО, ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ПНЕВМОНИЕЙ

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, email: starosta-mpf@mail.ru; ² Городская многопрофильная больница № 2, 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5

Пневмония занимает лидирующие позиции по смертности среди всех инфекционных заболеваний. Установлено, что к достоверной группе риска по уровню заболеваемости и смертности от данной нозологической формы относятся лица старше 60 лет, причем с возрастом тяжесть протекания заболевания только возрастает. Согласно литературным данным, одной из причин снижения адаптационных возможностей лиц пожилого возраста является феномен «возрастного десинхроноза», проявляющийся значительными колебаниями параметров внутренней среды организма. Цель работы — сравнительный анализ коэффициентов внутри- и межиндивидуальной биологической вариации. Для этого проведено ретроспективное исследование клинического анализа крови у пациентов, страдающих пневмонией неуточненной этиологии, в разрезе трех возрастных групп — средней, пожилой и старческой. Обнаружены особенности биологической вариации в зависимости от возраста, выявленные отличия были обоснованы в соответствии с имеющимися теориями.

Ключевые слова: лица пожилого и старческого возраста, биологическая вариация, пневмония

Пневмония — совокупность патологических процессов, формирующихся в дистальных отделах легочной ткани и характеризующихся инфекционным, экссудативным и межочечным воспалением, вызванным биологическими агентами различной этиологии [9]. С клинической точки зрения, пневмонию часто описывают как инфекционное заболевание нижних отделов респираторного тракта, подтвержденное рентгенологически.

Инцидентность пневмонией с 1980-х гг. характеризуется неблагоприятной восходящей линией тренда [13]. Стоит отметить, что пневмония во всем мире занимает 4–5-е место в структуре причин смерти, причем среди инфекционных заболеваний пневмонии принадлежит лидирующая позиция по данному показателю. Примечательно, что у лиц старше 60 лет уровень заболеваемости

составляет 20–44 случая на 1 тыс. населения в год, а летальность у данной категории пациентов может достигать 50 %.

В возникновение и течение пневмонии существенный вклад вносят факторы риска, способные угнетать компенсаторные возможности организма. Установлено, что пожилой и старческий возраст является одним из значимых факторов риска, повышающих вероятность неблагоприятного течения и исхода пневмонии [6]. Это, прежде всего, связано с нарушениями функции иммунной системы, снижением работы мукоцилиарного клиренса, угнетением кашлевого рефлекса, а также модификацией нормальной микрофлоры. К тому же, полиморбидное состояние — частый спутник лиц старшего поколения — является дополнительным отягчающим фактором в развитии пневмонии [12].

Широко известно, что у лиц пожилого и старческого возраста часто наблюдается феномен «возрастного десинхроноза» — эндокринной и вегетативной рассогласованности, способной привести к серьезным нарушениям иннервации и трофики внутренних органов, тем самым нарушая процессы метаболизма и приводя к дистрофическим метаморфозам внутренней среды [4]. Одним из показателей состояния гомеостаза служит коэффициент биологической вариации. Согласно современным представлениям, биологическая вариация делится на внутрииндивидуальную (персональную, CV_i) и межиндивидуальную (групповую, CV_g). Персональной биологической вариацией называют колебания проявлений физиологических функций вокруг гомеостатических точек, в то время как за групповую вариацию берутся интервалы колебаний гомеостатических точек у разных представителей одной популяции. Биологическая вариация зависит от множества физиологических

особенностей, таких как пол, возраст, раса, циркадные ритмы, диета, физическая активность и т. д. Биологическая вариация определяет референтный интервал клинико-лабораторных показателей у популяции практически здоровых лиц [15].

Помимо биологической вариации, выделяют ряд иных вариаций, в том числе и патологическую [11]. Патологическая вариация связана с наличием у индивида какого-либо заболевания. Именно данная вариация ответственна за отклонение клинико-лабораторных показателей от референсных значений при наличии болезни [10].

Цель исследования — сравнительный анализ коэффициента внутрииндивидуальной и межиндивидуальной вариации у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста, страдающих пневмонией.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование клинического общего анализа крови (ОАК) у 182 пациентов, страдающих пневмонией (*J15.9* Бактериальная пневмония неуточненная). В исследование были включены пациенты, госпитализированные в плановом порядке в отделения Городской многопрофильной больницы № 2 (Санкт-Петербург). Пациенты были разделены на три группы в зависимости от возраста: 1-я (О1) — 87 человек среднего возраста (45–59 лет), из них 49,43 % мужчин, 50,57 % женщин; 2-я (О2) — 56 человек пожилого возраста (60–74 лет), из них 46,43 % мужчин, 53,57 % женщин; 3-я (О3) — 39 человек старческого возраста (75–90 лет), из них 38,46 % мужчин, 61,54 % женщин. Среди пациентов не было лиц старше 90 лет.

Критерии включения — наличие пневмонии, отсутствие острых и хронических заболеваний в стадии декомпенсации. Критерия исключения — наличие иных острых и хронических заболеваний в стадии декомпенсации.

Для исследования общего анализа крови брали кровь методом венепункции из кубитальной вены в специальные вакуумные пробирки. Забор биологического материала проводили полностью в соответствии с требованиями ведения преаналитического этапа гематологического исследования. Анализ проводили автоматическим гематологическим анализатором «Cell-Dyn Sapphire» («Abbott Laboratories», США). Исследование ОАК проводили в динамике — одно исследование в день госпитализации, затем ежедневно по 2–5 исследований.

Проводили расчет коэффициентов CV_i и CV_g гематологических индексов для каждой возрастной группы. Коэффициент групповой вариации рассчитывали по результатам общего анализа крови, проводившегося в день госпитализации, CV_i рассчитывали для каждого пациента отдельно согласно данным общего анализа крови в динамике.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для каждого массива данных производили расчет параметров описательной статистики — средняя арифметическая, стандартная ошибка, стандартное отклонение, медиана (Me), эксцесс, асимметричность, квартили (Q_1 — 25 %, Q_2 — 75 %). Характер распределения полученных результатов оценивали с использованием критерия Шапиро—Уилка. Принимая во внимание правило трех сигм, критерий Шапиро—Уилка, значения асимметричности и эксцесса, был выявлен ненормальный характер распределения выборки. На данном основании при дальнейшем анализе применяли непараметрические методы статистической обработки.

Сравнение с применением Q -критерия Розенбаума трех групп по гендерному признаку позволило принять нулевую гипотезу ($p > 0,05$), что означает сопоставимость сравниваемых совокупностей по половому различию. Сравнение несвязанных совокупностей проводили с применением U -критерия Манна—Уитни. За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (p) приняли величину уровня статистической значимости, равную или меньшую 0,05.

Результаты и обсуждение

Для сравниваемых совокупностей были рассчитаны CV_g , медианы и квартили CV_i для следующих показателей: WBC (общее количество лейкоцитов), NEU (количество нейтрофилов), LYM (количество лимфоцитов), MON (количество моноцитов), EOS (количество эозинофилов), BAS (количество базофилов), RBC (количество эритроцитов), HGB (уровень гемоглобина), HCT (гематокритное число), MCV (средний объем эритроцитов), MCH (содержание гемоглобина в эритроцитах), $MCHC$ (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах), RDW (ширина распределения эритроцитов по объему), PLT (количество тромбоцитов), MPV (средний объем тромбоцитов), PDW (ширина распределения тромбоцитов по объему) и PCT (тромбокрит), *таблица*.

**Коэффициенты внутри- и межиндивидуальной биологической вариации
у пациентов разных возрастных групп с пневмонией, %**

Показатель	1-я группа (O1)		2-я группа (O2)		3-я группа (O3)	
	<i>CVi, Me (Q1; Q3)</i>	<i>CVg</i>	<i>CVi, Me (Q1; Q3)</i>	<i>CVg</i>	<i>CVi, Me (Q1; Q3)</i>	<i>CVg</i>
<i>WBC</i>	22,9 (10,5; 37,7)	46,2	17,7 (8,5; 25,9)	41,6	21,3 (14,6; 35,1)	59,7
<i>NEU</i>	29,4 (15,6; 51,5)	62,2	22,7 (11,8; 39)	52,2	28,4 (16,8; 42)	64,2
<i>LYM</i>	33,4 (19,3; 54,6) *(O2, O3)	48,9	22,1 (10; 30) *(O1)	51,1	19 (8,1; 31) *(O1)	187,2
<i>MON</i>	24,2 (13,3; 38,1)	45,3	19,4 (11,9; 32,3)	43,3	28,6 (14,1; 39,2)	46,5
<i>EOS</i>	84,2 (39,1; 124)	181,9	81,3 (26,1; 121,6)	149,9	86,3 (58,7; 117,3)	106,9
<i>BAS</i>	33,1 (16,3; 52,3)	51,0	25,1 (15,4; 48,8)	57	27,8 (18,3; 44,3)	63,4
<i>RBC</i>	4,1 (2; 5,7)	12,7	3,7 (2; 7,2)	13,9	3,4 (2; 6,9)	15
<i>HGB</i>	4 (1,9; 6,6)	12,6	3,7 (1,7; 7) *(O3)	13,1	5,3 (3; 8,1) *(O2)	93,7
<i>HCT</i>	3,9 (1,7; 6,1)	12	3,7 (2; 7)	13,3	3,1 (1,7; 7,4)	13,7
<i>MCV</i>	0,7 (0,3; 1,3) *(O2)	7,3	0,6 (0,3; 1) *(O1)	6,7	0,7 (0,4; 1,3)	7
<i>MCH</i>	1,6 (0,8; 2,5)	9,6	1,5 (0,7; 2,4)	7,9	1,9 (0,8; 2,6)	8,6
<i>MCHC</i>	1,4 (0,8; 2,9)	4,8	1,8 (0,9; 2,9)	3,5	2 (1,1; 3,4)	3,9
<i>RDW-CV</i>	2,4 (1,2; 4,1)	11,6	1,8 (0,8; 3,2)	14,4	1,7 (0,8; 2,9)	11,9
<i>PLT</i>	19,3 (7,9; 32,8)	42,3	19,9 (9,3; 28,7)	38,3	18,8 (11,5; 23,1)	36,8
<i>MPV</i>	5,6 (3,1; 10,8)	20,5	5,6 (2,8; 10,8)	18,2	5,5 (3,1; 10)	16,7
<i>PDW</i>	2,8 (1; 4,4)	7,7	2,3 (1,4; 4)	8	3,1 (1,7; 5,1)	8,6
<i>PCT</i>	14,9 (7,3; 24,1)	33,0	15,3 (9; 21,5)	33,2	14,0 (8,4; 19,5)	33,2

* $p \leq 0,05$.

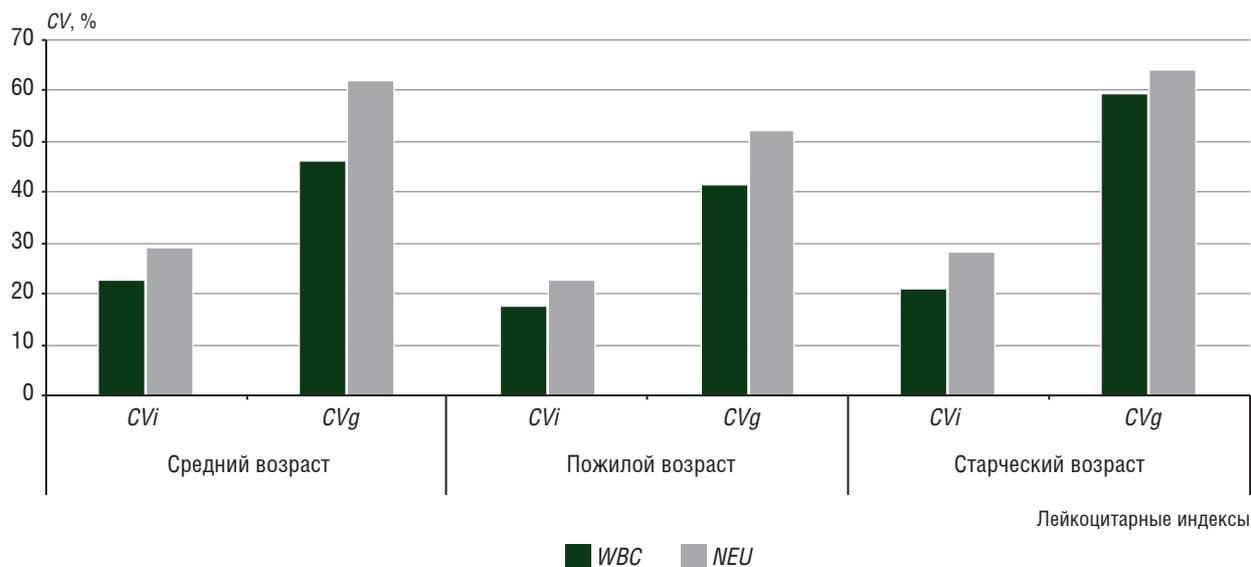
Для пневмонии характерны изменения гематологических индексов, присущих для всех воспалительных процессов — лейкоцитоза, нейтрофильного сдвига влево лейкоцитарной формулы [3]. Это связано с патогенетическими особенностями пневмонии как преимущественно воспалительного заболевания, вызванного, как правило, либо определенным возбудителем, либо группой биологических агентов [5]. В качестве этиологического начала часто выступают бактерии и вирусы. Основными клетками противобактериальной защиты считаются нейтрофильные гранулоциты [1]. Клинико-лабораторные показатели белой крови при наличии данной патологии будут реагировать в первую очередь.

Как видно из данных рисунка, *CVi* имеет разнонаправленную тенденцию. Персональная вариация по лейкоцитарным индексам характеризовалась «дугообразным» изменением — снижением уровня у лиц пожилого возраста, а затем вновь возрастанием к старческому возрасту.

Концентрация большинства анализов достаточно сильно меняется в процессе жизни человека, что побудило к выделению референсных интервалов в зависимости от пола, возраста. Согласно литературным данным, многие клинико-лабораторные показатели существенно изменяются с возрастом,

особенно значительные скачки уровня анализов можно отметить в критические периоды жизни [14].

Таким образом, обнаружены характерные изменения биологической вариации в зависимости от возрастных особенностей пациентов. Дугообразные изменения биологической вариации, вероятно, связаны с возрастными перестройками эндокринной и вегетативной регуляции органов и систем [8]. Так, к пожилому возрасту ряд желез внутренней секреции претерпевает инволютивные изменения, за счет чего снижается их регулирующее влияние на внутреннюю среду организма и, как следствие, уровень анализов стабилизируется. К старческому возрасту существенно снижаются адаптационно-компенсаторные возможности организма, что приводит к возникновению неадекватного ответа даже на воздействие слабых экзогенных раздражителей, иначе говоря, резистентность организма снижается [7]. Иными словами, высокая биологическая вариация у лиц среднего возраста больше связана с эндогенными факторами (гормональный фон, особенности иннервации), в то время как повышение уровня *CVi* у лиц старческой возрастной группы, скорее всего, обусловлено влиянием экзогенных причин (пища, метеорология и т. д.).



Биологическая вариация отдельных лейкоцитарных индексов у пациентов разного возраста, страдающих пневмонией

Обнаруженные особенности биологической вариации не противоречат имеющимся литературным данным. Достаточно высокая вариабельность анализов у лиц среднего возраста связана с регулярными физиологическими изменениями гормонального фона, влиянием циркадных ритмов. Изменения уровня гематологических индексов носят более гармоничный, физиологический характер.

Согласованность и активность работы эндокринной и вегетативной нервной систем к пожилому возрасту ухудшаются, что сопровождается снижением вариабельности клинико-лабораторных показателей. Трофика органов и систем также снижается, вызывая нарушения обмена веществ и развитие дистрофических изменений. Функциональная активность иммунной системы ослабляется, что сопровождается увеличением частоты возникновения гнойно-воспалительных заболеваний.

К старческому возрасту наблюдается продолжающееся прогрессирование рассогласованности нейроэндокринного контроля внутренней среды организма и значительное снижение функции иммунной системы. Достаточно частыми причинами, или триггерами, развития различных заболеваний служат экзогенные факторы, ранее не вызывавшие патологических изменений. К таковым можно отнести условно-патогенные микроорганизмы, определенные метеорологические условия, микроклимат помещений, режим инсоляции и др. Эти же факторы способны смещать равновесие внутренней среды организма, что сопровождается повышением вариабельности гематологических индексов. Данная вариация, в отличие от биологической ва-

риации среднего возраста, носит более случайный характер, что связано с воздействием причин внешнего характера. Любые резкие колебания показателей анализов приводят к нарушению гомеостаза, что является стрессорным фактором, отягчающим течение основного заболевания [2].

Выводы

Таким образом, проведенное исследование показывает особенности внутри- и межиндивидуальной биологической вариации, связанные с возрастными изменениями. К старческому возрасту биологическая вариация повышается, что связано с влиянием подпороговых внешних раздражителей. Возрастающее негативное влияние экзогенных факторов различной природы способно значительно ухудшать течение основного заболевания, в том числе пневмонии.

Работа выполнена с соблюдением этических стандартов. Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И., Матосова Е.В. Защитные стратегии нейтрофильных гранулоцитов от патогенных бактерий // Здоровье. Мед. экол. Наука. 2017. Т. 68. № 1. С. 4–18.
2. Григорьян М.Ф. Взаимосвязь выраженности депрессивных нарушений, стрессочувствительности и активации белков стресса у людей пожилого возраста // Клин. геронтол. 2016. № 9–10. С. 20–21.
3. Казанцев В.А. Внебольничные пневмонии: диагностика и лечение // Мед. совет. 2012. № 11. С. 22–28.
4. Малишевская Т.Н. Возрастной десинхронизм у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой: причина или следствие: возможности коррекции // Офтальмол. ведомости. 2016. Т. 9. № 4. С. 31–42.
5. Матосова Е.В., Андрюков Б.Г. Морфофункциональная характеристика защитных механизмов нейтрофилов при бак-

териальных инфекциях и их вклад в патогенез провоспалительных реакций // Гематол. трансфузиол. 2017. Т. 62. № 4. С. 223–229.

6. Никонова Е.В., Чучалин А.Г., Черняев А.Л. Пневмонии: эпидемиология, классификация, клинико-диагностические аспекты // Рус. мед. журн. 1997. № 17. С. 2.

7. Панченко А.В., Губарева Е.А., Анисимов В.Н. Роль циркадных ритмов и «клеточных часов» в старении и развитии онкологических заболеваний // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 1. С. 29–37.

8. Плакуев А.Н., Юрьева М.Ю., Юрьев Ю.Ю. Современные концепции старения и оценка биологического возраста человека // Экол. человека. 2011. № 4. С. 17–25.

9. Попова А.Ю. и др. Эпидемиология и профилактика внебольничных пневмоний // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2019. № 2. С. 43–48.

10. Устьянцева И.М., Петухова О.В., Скопинцев М.А. Биологические вариации воспалительной реакции при пневмонии // Политравма. 2006. № 1. С. 28–31.

11. Федотова Т.К., Горбачева А.К. Географические вариации размеров тела новорожденных и грудных детей // Вестн. археол., антропол. и этнограф. 2014. Т. 24. № 1. С. 96–102.

12. Чубукова О.А., Шкарин В.В. Особенности эпидемиологии внебольничных пневмоний с сочетанной патологией // Мед. альманах. 2017. Т. 49. № 4. С. 149–156.

13. Яковенко О.Н., Кравченко Н.А. Особенности эпидемиологии внебольничных пневмоний // Сибирский мед. журн. 2014. № 2. С. 8–11.

14. Fraser C.G. Biological variations: from principles to practice. Washington, 2001. P. 168.

15. Ricos C., Alvarez V., Minchinela J. et al. Biologic variation approach to daily laboratory // Clin. Lab. Med. 2017. Vol. 37. № 1. P. 47–56.

Поступила в редакцию 07.05.2020

После доработки 21.05.2020

Принята к публикации 27.05.2020

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 1. P. 96–106

S.A. Rukavishnikova^{1,2}, T.A. Akhmedov^{1,2}, A.S. Pushkin^{1,2}, U.R. Saginbaev^{1,2},
D.P. Piskunov^{1,2}, E.V. Volchkova^{1,2}

FEATURES OF THE COEFFICIENT OF VARIATION OF HEMATOLOGICAL INDICATORS IN PERSONS OF MIDDLE, ELDERLY AND SENILE AGE WITH PNEUMONIA

¹ I.I. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg 197022,
e-mail: starosta-mpf@mail.ru; ² City Hospital № 2, 5 Uchebny per., St. Petersburg 194354

Pneumonia is the leading mortality rate among all infectious diseases. It has been established that the reliable risk group for morbidity and mortality from this nosology includes persons over 60 years of age, and with age the severity of the disease only increases. According to literary data, one of the reasons for the decline in adaptation capabilities of older persons is the phenomenon of «age desinchronosis», which manifests itself in significant fluctuations in the parameters of the internal environment of the body. The purpose of this work was to compare the coefficients of intra- and interindividual biological variation. For this purpose, a retrospective study of clinical blood analysis in patients suffering from pneumonia of unspecified etiology was carried out in terms of three age groups: medium, elderly and senile. Features of biological variation depending on age have been found, the differences identified have been justified according to available theories.

Key words: elderly and senile persons, biological variation, pneumonia

Л.В. Борисова, А.С. Пушкин, С.В. Ким, Н.М. Аничков, С.А. Рукавишников

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Городская многопрофильная больница № 2, 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5, e-mail: b2@zdrav.spb.ru

За последнее десятилетие проявился большой интерес к гематологическим показателям в качестве маркеров для оценки тяжести поражения коронарных сосудов и стратификации риска сердечно-сосудистых событий у больных острым коронарным синдромом. Для понимания возможности применения гематологических показателей в качестве предикторов неблагоприятных исходов у данной категории пациентов стал вопрос уточнения их возрастных изменений. В данном исследовании рассматриваются возрастные изменения гематологических показателей у пациентов с острым коронарным синдромом.

Ключевые слова: гематологические показатели, острый коронарный синдром

Сердечно-сосудистые заболевания, в частности ИБС, вносят основной вклад в заболеваемость, смертность и качество жизни населения развитых стран, особенно людей пожилого и старческого возрастов. По данным литературы, уровень операционной летальности начинает резко возрастать у пациентов, достигших 60-летнего возраста, увеличиваясь в 3 раза при операциях аортокоронарного шунтирования у больных старше 80 лет по сравнению с 50-летними [5]. Это связано с длительностью заболевания, генерализованностью атеросклеротического процесса и большим количеством сопутствующих заболеваний. По данным работ, выполненных в последние годы, у пациентов пожилого и старческого возраста отмечается значительно большее число послеоперационных осложнений, в частности, чаще встречается нарушение мозгового кровообращения, острое нарушение функции почек, дыхательная недостаточность, что значительно затрудняет ведение больных после операции и ухудшает прогноз [9, 10]. В качестве новых прогностических параметров для оценки послеоперационных осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) рассматриваются простые в получении гематологические показатели периферической крови. Так, уровень лейкоцитов в крови свыше $13-15 \cdot 10^9/\text{л}$ у пациентов с инфарктом миокарда при госпита-

лизации ассоциировался с тяжестью течения заболевания и отражал вероятность развития таких осложнений, как кардиогенный шок, отек легких, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков [17, 18]. По данным исследований, у пациентов с ОКС, помимо лейкоцитоза, предиктором госпитальной смертности являлся низкий уровень гемоглобина (ниже 110 г/л) [16, 21]. В зарубежной и отечественной литературе мало исследований, посвященных изучению гематологических показателей периферической крови у пациентов с ОКС и их возрастным изменениям, а также их вкладу в оценку послеоперационного прогноза у пациентов разных возрастных групп. Таким образом, целью нашего исследования стало изучение возрастных изменений гематологических показателей у пациентов с ОКС.

Материалы и методы

В исследование были включены 1 869 пациентов с ОКС, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии Городской многопрофильной больницы № 2 (Санкт-Петербург) в период с января 2017 г. по декабрь 2018 г., из них 990 больных были с нестабильной стенокардией, 879 — с острым инфарктом миокарда (ИМ) различной локализации. Для оценки возрастных изменений в каждой группе были выделены три подгруппы в зависимости от возраста: 1-я — пациенты 35–59 лет (средневозрастная группа); 2-я — лица пожилого возраста 60–74 лет; 3-я — пациенты 75–89 лет (старческий возраст).

В группе пациентов с ИМ различной локализации 190 пациентов были 35–59 лет, из которых 169 (88,9%) мужчин и 21 (11,1%) женщины; 399 человек 60–74 лет — 235 (58,9%) мужчин и 164 (41%) женщины; 290 больных 75–89 лет — 100 (34%) мужчин и 190 (65,5%) женщин.

В группе пациентов с нестабильной стенокардией 232 человека были 35–59 лет — 186

(80,2 %) мужчин и 46 (19,8 %) женщин; 453 пациента 60–74 лет — 247 (54,5 %) мужчин и 206 (45,5 %) женщин; 302 человека 75–89 лет — 100 (32,8 %) мужчин и 202 (67,2 %) женщины.

В качестве контрольной возрастной группы были отобраны 900 пациентов, поступивших в офтальмологические отделения Городской многопрофильной больницы № 2 (Санкт-Петербург) в период с января по декабрь 2018 г. Данная группа также была разделена на три подгруппы в зависимости от возраста: 131 человек 35–59 лет — 66 (50,4 %) мужчин и 65 (49,6 %) женщин; 368 пациентов 60–74 лет — 157 (42,7 %) мужчин и 211 (57,3 %) женщин; 401 пациент 75–89 лет — 107 (26,7 %) мужчин и 294 (73,3 %) женщины.

Пациенты, поступившие в офтальмологические отделения, имели диагнозы начальной старческой катаракты, осложненной катаракты, первичной открытоугольной глаукомы, первичной закрытоугольной глаукомы, дегенерации макулы и заднего полюса, болезни зрительного нерва и не имели острых сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие онкогематологических заболеваний являлось критерием исключения.

Материалом для исследования была венозная кровь, забранная в острый период заболевания. Взятие венозной крови производили при помощи вакуумной системы в пробирку типа «Vacutainer» с антикоагулянтом K_3 ЭДТА. Образцы крови исследовали на гематологическом анализаторе «Abbott CELL-DYN Ruby» («Abbot Laboratories», США). Проводили анализ следующих гематологических параметров: количество лейкоцитов (*WBC*), абсолютное и относительное количество нейтрофилов (*NEU* и *NEU%*), абсолютное и относительное количество лимфоцитов (*LYM* и *LYM%*), абсолютное и относительное количество моноцитов (*MON* и *MON%*), абсолютное и относительное количество эозинофилов (*EOS* и *EOS%*), абсолютное и относительное количество базофилов (*BAS* и *BAS%*), количество эритроцитов (*RBC*), содержание гемоглобина (*HbG*), гематокритного числа (*HCT*), среднее содержание гемоглобина в эритроците (*MCH*), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (*MCHC*), средний объем эритроцитов (*MCV*), коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов по объему (*RDW-CV*), количество тромбоцитов (*PLT*), тромбокрит (*PCT*), средний объем тромбоцитов (*MPV*), ширина распределения тромбоцитов по объему (*PDW*). Также был проведен анализ таких расчетных индексов, как

нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО) и тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (ТЛО). НЛО вычисляли делением абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное содержание лимфоцитов; ТЛО рассчитывают путем деления количества тромбоцитов на абсолютное содержание лимфоцитов.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 19 (USA). Для оценки количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению использовали критерий Колмогорова—Смирнова, а также показатели асимметрии и эксцесса. Для проверки достоверности межгрупповых различий количественных признаков использовали критерии Крускала—Уоллиса и Манна—Уитни. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (*Q25*; *Q75*). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей (*n*, %).

Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для множественных сравнений при использовании критерия Манна—Уитни вводили поправку Бонферрони, отличия считали статистически значимыми при $p < 0,017$ [2].

Результаты и обсуждение

Показатели лейкоцитарного звена

В результате оценки возрастных изменений показателей крови, характеризующих лейкоцитарное звено, у пациентов с ИМ было выявлено снижение общего количества лейкоцитов ($p < 0,001$). Пациенты старческого возраста имели статистически значимо ниже количество лейкоцитов в крови по сравнению с пациентами пожилого ($p = 0,012$) и среднего ($p = 0,005$) возраста (табл. 1). Также у данной категории пациентов происходило снижение абсолютного количества лимфоцитов ($p < 0,001$), моноцитов ($p < 0,001$) и базофилов ($p = 0,001$). При этом статистически значимое снижение количества лимфоцитов у пациентов с ИМ наблюдали с 60–74 лет, наиболее низкие значения выявлены у пациентов 75–89 лет, в то время как статистически значимое снижение количества моноцитов и базофилов наблюдали с 75–89 лет (см. табл. 1).

Несмотря на то, что пациенты с нестабильной стенокардией имели статистически значимо

**Лейкоцитарные показатели у пациентов с острым коронарным синдромом
и пациентов офтальмологического профиля разных возрастных групп**

<i>Пациенты с инфарктом миокарда</i>						
Показатель	35–59 лет, n=190 (1-я группа)	60–74 года, n=399 (2-я группа)	75–89 лет, n=290 (3-я группа)	<i>p</i> (1-я и 2-я группы)	<i>p</i> (1-я и 3-я группы)	<i>p</i> (2-я и 3-я группы)
WBC, ×10 ⁹ /л	9,07 (7,58; 10,7)	8,89 (7,2; 10,7)	8,38 (6,46; 10,5)	0,438	0,005	0,012
NEU, ×10 ⁹ /л	5,56 (4,43; 7,08)	5,47 (4,22; 7,51)	5,39 (3,8; 7,49)	0,882	0,370	0,315
LYM, ×10 ⁹ /л	2,19 (1,78; 2,82)	2,04 (1,55; 2,59)	1,7 (1,27; 2,36)	0,004	<0,001	<0,001
MON, ×10 ⁹ /л	0,75 (0,59; 0,92)	0,71 (0,53; 0,92)	0,65 (0,49; 0,80)	0,281	<0,001	<0,001
EOS, ×10 ⁹ /л	0,157 (0,098; 0,240)	0,147 (0,063; 0,245)	0,132 (0,07; 0,229)	0,065	0,012	0,478
BAS, ×10 ⁹ /л	0,079 (0,059; 0,102)	0,078 (0,06; 0,078)	0,07 (0,05; 0,09)	0,720	0,007	0,004
<i>Пациенты с нестабильной стенокардией</i>						
Показатель	35–59 лет, n=190 (1-я группа)	60–74 года, n=399 (2-я группа)	75–89 лет, n=290 (3-я группа)	<i>p</i> (1-я и 2-я группы)	<i>p</i> (1-я и 3-я группы)	<i>p</i> (2-я и 3-я группы)
WBC, ×10 ⁹ /л	7,55 (6,27; 9,52)	7,59 (6,2; 9,45)	7,03 (5,83; 8,43)	0,737	0,001	<0,001
NEU, ×10 ⁹ /л	4,28 (3,35; 5,79)	4,40 (3,32; 5,56)	3,96 (2,98; 5,35)	0,981	0,029	0,010
LYM, ×10 ⁹ /л	2,32 (1,85; 2,82)	2,24 (1,77; 2,72)	2,0 (1,57; 2,47)	0,241	<0,001	<0,001
MON, ×10 ⁹ /л	0,615 (0,49; 0,79)	0,63 (0,50; 0,825)	0,60 (0,48; 0,755)	0,511	0,147	0,020
EOS, ×10 ⁹ /л	0,165 (0,11; 0,26)	0,180 (0,11; 0,27)	0,16 (0,10; 0,27)	0,257	0,847	0,362
BAS, ×10 ⁹ /л	0,08 (0,06; 0,10)	0,07 (0,06; 0,09)	0,07 (0,05; 0,09)	0,091	0,014	0,298
<i>Пациенты офтальмологического профиля</i>						
Показатель	35–59 лет, n=190 (1-я группа)	60–74 года, n=399 (2-я группа)	75–89 лет, n=290 (3-я группа)	<i>p</i> (1-я и 2-я группы)	<i>p</i> (1-я и 3-я группы)	<i>p</i> (2-я и 3-я группы)
WBC, ×10 ⁹ /л	7,58 (6,05; 9,01)	7,62 (6,32; 9,08)	7,30 (6,09; 8,61)	0,922	0,233	0,070
NEU, ×10 ⁹ /л	4,48 (3,24; 5,37)	4,48 (3,49; 5,53)	4,37 (3,54; 5,41)	0,445	0,808	0,466
LYM, ×10 ⁹ /л	2,25 (1,86; 2,78)	2,16 (1,71; 2,58)	1,98 (1,6; 2,42)	0,075	<0,001	0,002
MON, ×10 ⁹ /л	0,553 (0,422; 0,687)	0,542 (0,438; 0,695)	0,533 (0,457; 0,659)	0,921	0,882	0,933
EOS, ×10 ⁹ /л	0,143 (0,085; 0,231)	0,129 (0,075; 0,228)	0,137 (0,079; 0,209)	0,491	0,328	0,794
BAS, ×10 ⁹ /л	0,077 (0,058; 0,099)	0,073 (0,058; 0,099)	0,071 (0,056; 0,090)	0,171	0,044	0,393

ниже общее количество лейкоцитов в каждой возрастной группе по сравнению с пациентами с ИМ ($p < 0,001$), у больных с нестабильной стенокардией также наблюдали снижение количества лейкоцитов с возрастом ($p = 0,001$), см. табл. 1. Абсолютное количество лимфоцитов у больных с нестабильной стенокардией было выше, чем у пациентов с ИМ ($p < 0,001$), но с возрастом также наблюдали статистически значимое снижение данного показателя. Так, пациенты 75–89 лет имели абсолютное количество лимфоцитов ниже по сравнению с аналогичным показателем у пациентов пожилого ($p < 0,001$) и среднего ($p < 0,001$) возраста (см. табл. 1).

В контрольной группе возрастную динамику показателей, характеризующих лейкоцитарное звено, наблюдали только по абсолютному количеству лимфоцитов. Пациенты офтальмологического

профиля 75–89 лет статистически значимо имели более низкое количество лимфоцитов по сравнению с аналогичным показателем у пациентов 60–74 лет ($p = 0,002$) и 35–59 лет ($p < 0,001$), см. табл. 1.

Показатели эритроидного звена

Для оценки возрастной динамики таких показателей, как количество эритроцитов, концентрация гемоглобина и уровень гематокритного числа, каждая возрастная группа была разделена и проанализирована с учетом гендерных различий.

В группе пациентов с ИМ с возрастом наблюдали статистически значимое снижение количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и уровня гематокритного числа как у мужчин, так и у женщин. В группе мужчин с ИМ статистически значи-

мое изменение в сторону снижения рассматриваемых показателей происходило в возрастной группе 60–74 года и продолжало статистически значимо снижаться в группе пациентов старческого возраста ($\rho < 0,001$), в то время как у женщин с ИМ статистически значимое снижение исследуемых показателей наблюдали в группе 75–89 лет по сравнению с более молодыми пациентами ($\rho = 0,003$, $\rho < 0,001$, $\rho = 0,001$ для количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и уровня гематокритного числа соответственно), табл. 2.

С возрастом в группе пациентов с ИМ наблюдали постепенное снижение среднего содержания

гемоглобина в эритроците: медиана MCH в возрасте 35–59 лет составила 29,4 (28,1; 30,6) пг; в 60–74 года — 29,2 (28; 30,6) пг; в 75–89 лет — 28,8 (27,3; 29,9) пг при $\rho = 0,001$ — и постепенное увеличение коэффициента вариации ширины распределения эритроцитов по объему: медиана $RDW-CV$ в возрасте 35–59 лет составила 11,9 (11,5; 12,5); в 60–74 года — 12,2 (11,6; 12,9); в 75–89 лет — 12,3 (11,7; 13,5) при $\rho < 0,001$.

Пациенты с нестабильной стенокардией, так же как и пациенты с ИМ, имели снижение количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и гематокритного числа с возрастом. У мужчин с неста-

Таблица 2

Эритроцитарные показатели у пациентов с острым коронарным синдромом и пациентов офтальмологического профиля разных возрастных групп

Показатель	35–59 лет, (1-я группа)	60–74 года, (2-я группа)	75–89 лет, (3-я группа)	p (1-я и 2-я группы)	p (1-я и 3-я группы)	p (2-я и 3-я группы)
<i>Мужчины с инфарктом миокарда</i>						
	$n=169$	$n=235$	$n=100$			
$RBC, \times 10^{12}/л$	4,94 (4,47; 5,9)	4,71 (4,28; 5,16)	4,43 (3,96; 4,87)	0,003	<0,001	<0,001
$HGB, г/дл$	14,5 (13,6; 15,6)	13,9 (12,7; 15,3)	13,2 (11,3; 14,5)	0,001	<0,001	0,001
HCT	44,7 (41,6; 47,2)	42,6 (39,2; 46,4)	40,0 (35,1; 44,4)	0,001	0,001	0,001
<i>Женщины с инфарктом миокарда</i>						
	$n=21$	$n=164$	$n=190$			
$RBC, \times 10^{12}/л$	4,57 (4,16; 4,96)	4,39 (4,08; 4,73)	4,18 (3,82; 4,64)	0,161	0,020	0,003
$HGB, г/дл$	12,5 (11,6; 13,7)	12,7 (11,6; 13,6)	12,1 (10,9; 13,0)	0,964	0,097	<0,001
HCT	38,8 (36,8; 42,9)	39,4 (36,4; 42,2)	37,5 (33,7; 40,8)	0,919	0,090	0,001
<i>Мужчины с нестабильной стенокардией</i>						
	$n=186$	$n=247$	$n=100$			
$RBC, \times 10^{12}/л$	4,86 (4,51; 5,19)	4,69 (4,21; 5,1)	4,47 (4,18; 4,84)	0,001	<0,001	0,011
$HGB, г/дл$	14,5 (13,6; 15,3)	13,8 (12,4; 15,0)	13,2 (11,7; 14,3)	<0,001	<0,001	0,004
HCT	43,6 (40,8; 46,6)	42,1 (37,6; 45,5)	39,8 (36,3; 43,6)	<0,001	<0,001	0,005
<i>Женщины с нестабильной стенокардией</i>						
	$n=46$	$n=206$	$n=202$			
$RBC, \times 10^{12}/л$	4,58 (4,29; 4,77)	4,50 (4,19; 4,79)	4,17 (3,86; 4,62)	0,377	<0,001	<0,001
$HGB, г/дл$	13,4 (12,1; 13,8)	12,8 (12,1; 13,6)	12,0 (10,8; 13,3)	0,365	0,001	<0,001
HCT	40,2 (37,6; 41,5)	39,4 (37,1; 41,8)	36,8 (33,4; 40,8)	0,703	0,002	<0,001
<i>Мужчины офтальмологического профиля</i>						
	$n=66$	$n=157$	$n=107$			
$RBC, \times 10^{12}/л$	5,0 (4,75; 5,28)	4,9 (4,62; 5,21)	4,68 (4,39; 4,97)	0,082	<0,001	0,001
$HGB, г/дл$	14,9 (13,9; 15,6)	14,3 (13,6; 15,3)	13,8 (13,1; 14,6)	0,008	<0,001	0,001
HCT	44,4 (43,1; 47,7)	43,9 (41,4; 46,4)	42,2 (39,8; 44,5)	0,069	<0,001	0,001
<i>Женщины офтальмологического профиля</i>						
	$n=65$	$n=211$	$n=294$			
$RBC, \times 10^{12}/л$	4,56 (4,33; 4,91)	4,61 (4,37; 4,94)	4,47 (4,16; 4,83)	0,396	0,077	<0,001
$HGB, г/дл$	13,3 (12,6; 14,1)	13,2 (12,5; 14,0)	12,8 (12,0; 13,6)	0,675	0,002	<0,001
HCT	40,3 (38,0; 42,6)	40,6 (38,6; 43,6)	39,9 (37,2; 42,3)	0,298	0,157	<0,001

бильной стенокардией снижение данных показателей наблюдали в возрастной группе 60–74 года, в то время как у женщин данной группы статистически значимое понижение происходило в более старшем возрасте — 75–89 лет (см. табл. 2). Было получено статистически значимое снижение средней концентрации гемоглобина в эритроците: медиана *MCHC* для средневозрастной группы составила 33,1 (32,3; 33,8) г/л, для пожилых пациентов — 32,8 (32; 33,5) г/л и 32,5 (31,6; 33,3) г/л для лиц старческого возраста при $p < 0,001$. Также статистически значимое изменение наблюдали по коэффициенту вариации ширины распределения эритроцитов в сторону увеличения с возрастом: медиана *RDW* в возрасте 35–59 лет составила 12 (11,5; 12,7); в 60–74 года — 12,3 (11,8; 13,2) и в 75–89 лет — 12,8 (12; 13,9) при $p < 0,001$.

В контрольной группе были получены схожие результаты, имелось статистически значимое снижение рассматриваемых показателей эритроидного звена у лиц пожилого и старческого возраста (см. табл. 2).

Число мужчин 75–89 лет с ИМ и концентрацией гемоглобина ниже 13 г/дл статистически значимо было выше в 1,7 раза по сравнению с аналогичным показателем у пациентов 60–74 лет и в 2,6 раза выше по сравнению со средневозрастной группой (35–59 лет). Подобную картину наблюдали и у женщин с ИМ. Число женщин 75–89 лет, имеющих концентрацию гемоглобина ниже 12 г/дл, увеличилось почти в 1,5 раза по срав-

нению с женщинами 60–74 лет и в 1,3 раза — с пациентками 35–59 лет (рис. 1).

Несмотря на то, что количество пациентов, имеющих концентрацию гемоглобина ниже установленных референтных интервалов, было больше в группе с ИМ вне зависимости от возраста, увеличение количества пациентов с низким значением гемоглобина выявлено во всех изучаемых группах с повышением возраста (пациенты с нестабильной стенокардией и пациенты офтальмологического профиля), рис. 2, 3.

Показатели тромбоцитарного звена

По результатам полученных данных, пациенты 75–89 лет с ИМ и нестабильной стенокардией имели статистически значимо ниже количество тромбоцитов и уровень тромбокрита по сравнению со средневозрастной группой пациентов и пациентов пожилого возраста. В контрольной группе, несмотря на наличие тенденции к снижению количества тромбоцитов с возрастом, статистически значимых отличий не было получено.

Расчетные показатели — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение и тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение

Расчетные показатели НЛО и ТЛО статистически значимо были выше у пациентов с ИМ по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с нестабильной стенокардией ($p < 0,001$) и контрольной группой ($p < 0,001$).

При этом данные индексы имели наибольшие значения в старшевозрастных группах. Пациенты

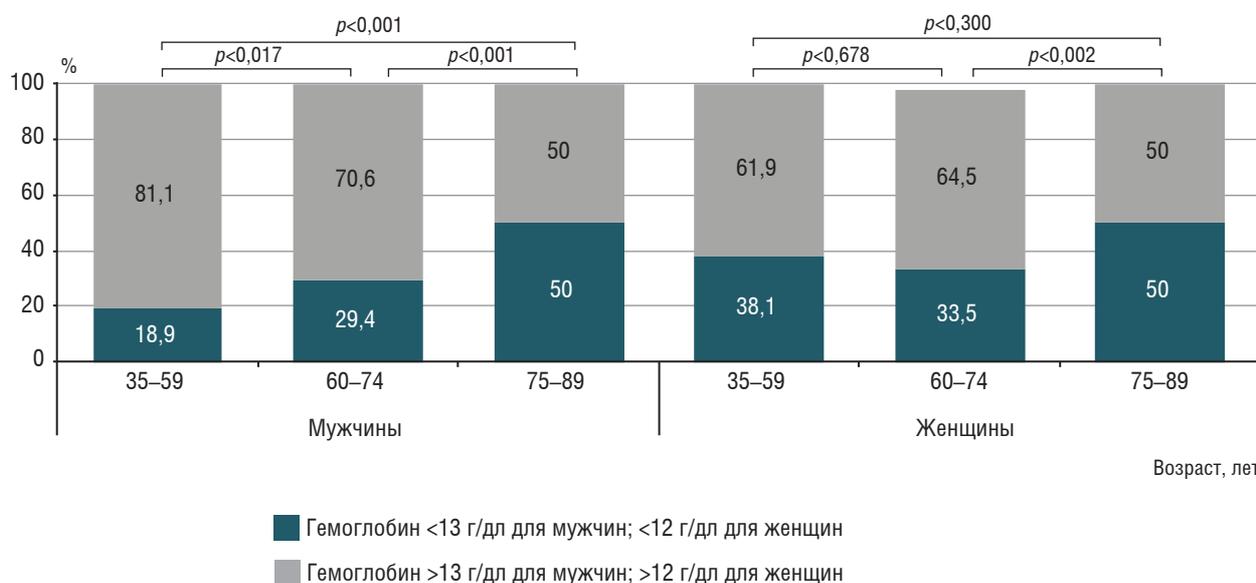


Рис. 1. Количество пациентов с ИМ, имеющих низкую концентрацию гемоглобина и нормальную концентрацию гемоглобина

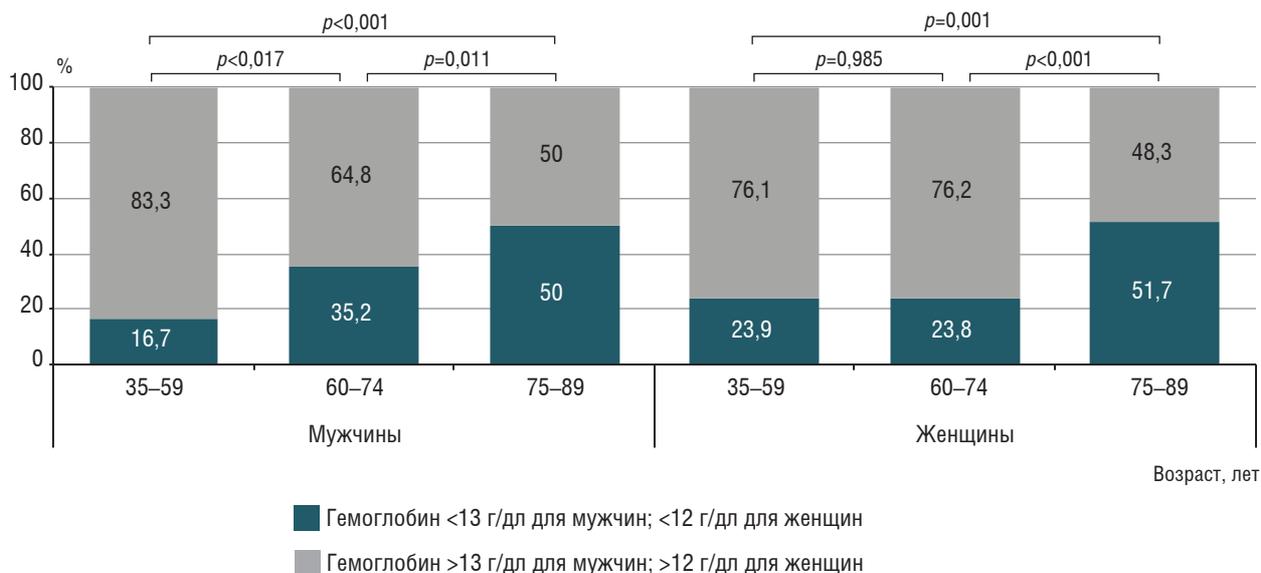


Рис. 2. Количество пациентов с нестабильной стенокардией, имеющих низкую и нормальную концентрацию гемоглобина

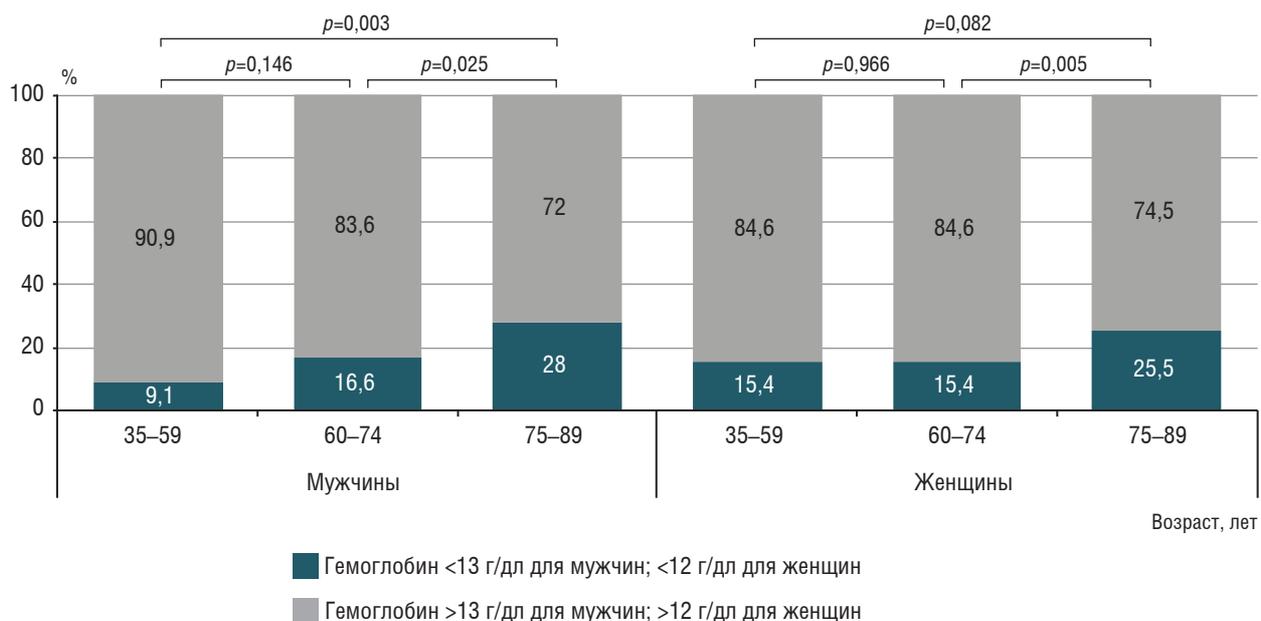


Рис. 3. Количество пациентов офтальмологического профиля, имеющих низкую и нормальную концентрацию гемоглобина

75–89 лет с ИМ имели наибольшие значения рассматриваемых показателей [НЛО=2,96 (2,02; 4,89), ТЛО=129,7 (99,6; 184,3)], которые статистически значимо отличались от данных у пациентов возрастных групп 60–74 лет [НЛО=2,63 (1,89; 3,98), $p=0,014$ и ТЛО=119,7 (92,7; 161,5), $p<0,001$] и 35–59 лет [НЛО=2,41 (1,81; 3,44), $p=0,021$ и ТЛО=112,4 (84; 154,2), $p<0,001$].

У пациентов с нестабильной стенокардией наблюдали статистически значимое повышение только показателя ТЛО. Он был статистически

значимо выше в возрастной группе 75–89 лет по сравнению с аналогичным показателем у более молодых пациентов. В контрольной группе было получено статистически значимое увеличение показателей НЛО ($p=0,001$) и ТЛО ($p=0,016$) у пациентов 75–89 лет по сравнению с лицами среднего возраста (табл. 3).

Изменения периферической крови при ОКС представлены увеличением общего количества лейкоцитов. При этом высокие значения данного показателя при госпитализации пациентов, по ре-

Расчетные показатели и показатели тромбоцитарного звена у пациентов с острым коронарным синдромом и пациентов офтальмологического профиля разных возрастных групп

<i>Пациенты с инфарктом миокарда</i>						
Показатель	35–59 лет, n=190 (1-я группа)	60–74 года, n=399 (2-я группа)	75–89 лет, n=290 (3-я группа)	p (1-я и 2-я группы)	p (1-я и 3-я группы)	p (2-я и 3-я группы)
PLT, ×10 ⁹ /л	245,5 (208,0; 300,0)	249 (204,0; 297,0)	232,5 (188,0; 283,0)	0,991	0,013	0,003
MPV, фл	8,7 (7,5; 10,0)	8,7 (7,8; 9,8)	8,6 (7,5; 9,6)	0,702	0,423	0,148
PDW	19,9 (19,2; 20,8)	19,9 (19,3; 20,7)	20,0 (19,2; 20,7)	0,622	0,708	0,870
PCT	0,219 (0,18; 0,26)	0,217 (0,185; 0,26)	0,20 (0,16; 0,23)	0,857	<0,001	<0,001
НЛО	2,41 (1,81; 3,44)	2,63 (1,89; 3,98)	2,96 (2,02; 4,89)	0,070	<0,001	0,014
ТЛО	112,4 (84,0; 154,2)	119,7 (92,7; 161,5)	129,7 (99,6; 184,3)	0,011	<0,001	0,021
<i>Пациенты с нестабильной стенокардией</i>						
Показатель	35–59 лет n=232 (1-я группа)	60–74 года, n=453 (2-я группа)	75–89 лет, n=302 (3-я группа)	p (1-я и 2-я группы)	p (1-я и 3-я группы)	p (2-я и 3-я группы)
PLT, ×10 ⁹ /л	245,5 (204,3; 291,0)	235,0 (200,0; 288,0)	226,0 (190; 288,0)	0,101	0,009	0,212
MPV, фл	7,93 (7,14; 9,01)	7,79 (7,03; 8,72)	7,85 (6,96; 8,67)	0,195	0,171	0,879
PDW	19,9 (19,3; 20,7)	20,1 (19,4; 20,9)	20,1 (19,5; 20,8)	0,300	0,272	0,980
PCT	0,19 (0,16; 0,24)	0,19 (0,16; 0,22)	0,18 (0,15; 0,22)	0,029	<0,001	0,082
НЛО	1,89 (1,42; 2,53)	1,93 (1,39; 2,61)	1,91 (1,37; 3,05)	0,476	0,214	0,424
ТЛО	106,3 (82,4; 137,1)	107,6 (84,2; 136,1)	117,9 (91,9; 156,6)	0,889	0,004	0,001
<i>Пациенты офтальмологического профиля</i>						
Показатель	35–59 лет, n=131 (1-я группа)	60–74 года, n=368 (2-я группа)	75–89 лет, n=401 (3-я группа)	p (1-я и 2-я группы)	p (1-я и 3-я группы)	p (2-я и 3-я группы)
PLT, ×10 ⁹ /л	247,0 (208,0; 282,0)	239,0 (202,0; 286,8)	231,0 (195,0; 278,0)	0,530	0,072	0,107
MPV, фл	7,51 (6,86; 8,52)	7,49 (6,83; 8,59)	7,61 (6,84; 8,51)	0,526	0,854	0,540
PDW	20,2 (19,4; 20,9)	20,1 (19,4; 21,0)	20,1 (19,5; 20,8)	0,764	0,767	0,964
PCT	0,185 (0,159; 0,212)	0,181 (0,157; 0,213)	0,177 (0,151; 0,208)	0,351	0,057	0,159
НЛО	1,92 (1,51; 2,45)	2,09 (1,57; 2,81)	2,18 (1,7; 2,86)	0,058	0,001	0,079
ТЛО	108,2 (81,3; 136,0)	113,1 (86,4; 145,6)	118,8 (93,9; 147,8)	0,317	0,016	0,063

Примечание. НЛО — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение; ТЛО — тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение.

зультатам ряда исследований, являются независимым прогностическим признаком смертности как в раннем, так и в отдаленном периоде [15, 23].

В работе Н.О. Захаровой по изучению функционально-морфологических особенностей клеток периферической крови при ИМ у больных был отмечен лейкоцитоз в диапазоне $9-24 \cdot 10^9/\text{л}$, который не являлся прогностически неблагоприятным признаком. Автор указывает, что длительно сохраняющийся лейкоцитоз (более 7 дней) будет говорить о неблагоприятном прогнозе. Также в данной работе отмечены следующие изменения в периферической крови: преобладание нейтрофильного компонента с увеличением палочкоядерных форм, относительная лимфопения и уменьшение количества эозинофилов. Стойкая эозинофилия или повторно повторяющаяся в подостром периоде при ИМ является, по мнению автора, прогностически неблагоприятным признаком [4].

Считается, что клеточный состав периферической крови взрослого населения не изменяется с возрастом. По результатам исследований возрастных особенностей периферической крови, В.А. Германов и соавт., В.А. Кондурцев и соавт., А.А. Кишкун отмечают, что количество лейкоцитов у мужчин и женщин при старении существенно не меняется [1, 6, 8]. В работах Ю.С. Пименова говорится о сохранении количества лейкоцитов при старении в пределах нормы, не достигая $8,8 \cdot 10^9/\text{л}$ [11, 12]. Однако некоторые авторы указывают на наличие тенденции к лейкоцитопении с нейтропенией у лиц пожилого возраста [3, 7, 22].

В результате нашего исследования было выявлено, что пациенты с ИМ различной локализации вне зависимости от возраста имеют более высокое содержание лейкоцитов по сравнению с пациентами с нестабильной стенокардией и больными офтальмологического профиля. В ходе исследо-

вания было определено, что пациенты старше 65 лет с ИМ имели менее выраженную лейкоцитарную реакцию по сравнению с более молодыми пациентами.

В периферической крови пациентов в группе с нестабильной стенокардией также наблюдали снижение общего количества лейкоцитов у пациентов старше 75 лет по сравнению с более молодыми пациентами. В контрольной группе (пациенты офтальмологического профиля) возрастной динамики к снижению общего количества лейкоцитов не наблюдали.

По данным Л.Д. Гриншпуна и соавт., возрастные изменения лейкопоза сопровождаются ослаблением лейкоцитарной реакции на воспаление, снижением частоты возникновения лейкомоидных реакций, уменьшением фагоцитоза и бактерицидной активности гранулоцитов [3].

По данным Р. Фокс, число циркулирующих лимфоцитов с возрастом не меняется [13]. При этом в результате нашего исследования во всех трех группах (у пациентов с ИМ, пациентов с нестабильной стенокардией и пациентов офтальмологического профиля) с возрастом наблюдали уменьшение абсолютного количества лимфоцитов, что согласуется с данными В.Н. Шабалина и соавт. [14]. Следует отметить, что у пациентов с ИМ наблюдали более выраженное снижение количества лимфоцитов. Некоторые авторы в качестве причины снижения лимфоцитов у больных с ОКС предполагают увеличение концентрации кортизола в крови как ответ на стресс [4, 15, 24].

Данные в литературе о возрастных изменениях количества моноцитов достаточно скудны. По сведениям В.А. Кондружева и соавт., а также Л.Д. Гриншпуна и соавт., число моноцитов не изменяется с возрастом [3, 8]. По результатам нашей работы было получено, что пациенты с ОКС имели статистически значимо более высокие значения абсолютного количества моноцитов по сравнению с пациентами офтальмологического профиля, при этом отмечалось наличие возрастных изменений в сторону уменьшения абсолютного количества моноцитов у пациентов с ИМ.

По данным отечественной и зарубежной литературы, у лиц старше 80–90 лет нередко обнаруживается снижение количества эритроцитов (в среднем на 5–6%), что может сопровождаться и уменьшением уровня гематокритного числа [3, 22].

По результатам наших исследований, у мужчин с ОКС статистически значимое снижение ко-

личества эритроцитов и гемоглобина происходило в более раннем возрасте — 60–74 года по сравнению с женщинами, у которых статистически значимое снижение рассматриваемых показателей наблюдали в возрасте старше 75 лет. По данным литературы, концентрация гемоглобина в старости имеет тенденцию к снижению, которая более выражена у мужчин, чем у женщин, что объясняется прекращением секреции тестостерона [3, 22]. Снижение количества эритроцитов и гемоглобина у женщин происходит в возрасте старше 75 лет [7].

Данные по изучению тромбоцитарного звена у пациентов с ОКС противоречивы и не затрагивают возрастных особенностей у данной категории пациентов. В исследовании S.C. Costa и соавт. было показано, что у пациентов с ОКС количество тромбоцитов в периферической крови ниже, а средний объем тромбоцитов и ширина распределения тромбоцитов по объему были статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой [20]. В работе J. Cooke и соавт. при оценке тромбоцитарного индекса у здоровых людей и пациентов с заболеванием коронарных сосудов статистически значимых различий по изучаемым параметрам не наблюдалось [19]. В результате нашего исследования у больных ИМ и нестабильной стенокардией вне зависимости от возраста были получены статистически значимые различия по среднему объему тромбоцитов, который был выше у пациентов с ИМ по сравнению с контрольной группой.

В зарубежной и отечественной литературе в ряде исследований отмечается снижение уровня тромбоцитов с возрастом, при этом оно не носит линейный характер. В возрасте 25–60 лет количество тромбоцитов остается относительно стабильным, начиная с 60 лет происходит его снижение. По данным J.B. Segal и соавт., снижение содержания тромбоцитов у людей старше 70 лет происходит примерно на 8%, или 20 000 тромбоцитов/мкл, по сравнению с лицами 50–59 лет [25]. По результатам нашего исследования, уменьшение количества тромбоцитов и тромбокрита с возрастом наблюдали только у пациентов с ОКС, в то время как в контрольной группе данных изменений не было получено.

Несмотря на то, что у пациентов с ОКС наблюдали повышение лейкоцитов в крови в остром состоянии и в ряде исследований было показано, что данные изменения крови можно использовать в качестве предиктора неблагоприятных исходов у данной категории пациентов, все же у пожилых и стар-

ческих больных с данной патологией отмечалась менее выраженная лейкоцитарная реакция по сравнению с более молодыми пациентами. Возрастные изменения в эритроидном ростке не носили строго специфический характер для рассматриваемой патологии. У больных офтальмологического ряда также наблюдали возрастное уменьшение большинства эритроидных показателей. Однако у пациентов мужского пола с ОКС снижение показателей эритроидного ростка наблюдали в более ранней возрастной группе — 60–74 года по сравнению с женщинами, у которых данные изменения происходили в возрасте старше 75 лет. Также количество пациентов, имевших концентрацию гемоглобина ниже установленных референтных границ, было статистически значимо больше в группе пациентов с ИМ и нестабильной стенокардией в каждой возрастной группе по сравнению с контрольной группой.

Выводы

Пациенты с инфарктом миокарда вне зависимости от возрастной группы имели более высокие значения общего количества лейкоцитов по сравнению с пациентами с нестабильной стенокардией и пациентами без острых сердечно-сосудистых заболеваний.

Пациенты с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией имели тенденцию к снижению общего количества лейкоцитов, моноцитов и базофилов с возрастом по сравнению с аналогичными показателями у контрольной группы.

Вне зависимости от рассматриваемой патологии, все пациенты имели статистически значимое снижение абсолютного количества лимфоцитов в пожилом и старческом возрасте.

Независимо от рассматриваемой нозологической формы, у всех пациентов с возрастом наблюдали статистически значимое снижение количества эритроцитов, концентрации гемоглобина, уровня гематокритного числа и среднего содержания гемоглобина в эритроците и увеличение ширины распределения эритроцитов по объему. У пациентов мужского пола с острым коронарным синдромом снижение показателей эритроидного ростка наблюдали в возрастной группе 60–74 года по сравнению с женщинами, у которых данные изменения приходились на возраст 75–89 лет.

Количество пациентов, имевших концентрацию гемоглобина ниже установленных референтных границ, было статистически значимо больше в группе пациентов с инфарктом миокарда и неста-

бильной стенокардией в каждой возрастной группе по сравнению с контрольной группой.

У пациентов пожилого и старческого возраста с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией наблюдали статистически значимое снижение количества тромбоцитов и тромбокрит; возрастной динамики по данным показателям в контрольной группе не наблюдалось.

Пациенты пожилого и старческого возраста с инфарктом миокарда имеют более высокие значения таких расчетных индексов, как нейтрофильно-лимфоцитарное отношение и тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение, по сравнению со средневозрастными пациентами с ИМ, а также в сравнении с пациентами с нестабильной стенокардией и контрольной группой.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Германов В.А., Шаповалов В.Н., Багаутдинов Д.К. Современная гемограмма в диагностике заболеваний // Казанский мед. журн. 1974. № 6. С. 53–58.
2. Грижбовский А.М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных // Экология человека. 2008. № 3. С. 50–58.
3. Гриншпун Л.Д., Лазебник Л.Б. Особенности и семиотика морфофункциональных изменений системы органов кроветворения стареющего человека: Рук. по геронтологии и гериатрии (в 4-х т.). Т. III / Под ред. В.Н.Ярыгина, А.С.Мелентьева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 871–874.
4. Захарова Н.О. Функционально-морфологические особенности клеток периферической крови при инфаркте миокарда (клиническое и экспериментальное исследование): Дис. канд. мед. наук. М., 1977.
5. Зюляева Т.П., Бабаев М.А., Еременко А.А. и др. Особенности течения послеоперационного периода у больных с ИБС старше 70 лет после операций реваскуляризации миокарда // Анестезиол. и реаниматол. 2013. № 2. С. 73–78.
6. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
7. Козинец Г.И., Макаров В.А. (ред.). Исследование системы крови в клинической практике. М.: Триада-Х, 1997.
8. Кондурцев В.А., Захарова Н.О., Кривова С.П. Система крови при физиологическом старении // В кн.: Ямщиков Н.В., Косов А.И., Суворова Г.Н., Кудрова В.А. Гистофизиология системы крови: Учеб. пособие для студентов. Самара: Офорт, ГОУ ВПО СамГМУ, 2007. С. 71–83.
9. Мусин Д.Е. Факторы риска хирургического лечения больных ИБС пожилого возраста: Дис. канд. мед. наук. М., 2005.
10. Олофинская И.Е. Операции на сердце в условиях искусственного кровообращения у больных пожилого возраста: факторы риска, прогноз // Кардиология. 2008. Т. 8. С. 76–80.
11. Пименов Ю.С., Девяткин А.А., Горшунова Н.К., Роганов В.Ф. Руководство по клинической герогематологии. Самара, 2007.
12. Пименов Ю.С., Девяткин А.А., Углова М.В. Старение организма и состояние системы крови в норме и патологии. Самара, 2006.
13. Фокс Р.А. Влияние процесса старения на иммунологическую реактивность // В кн.: Инфекционные болезни и иммунитет в пожилом возрасте (пер. с англ.). М.: Медицина, 1987.

14. Шабалин В.Н., Романов Ю.А. Алгоритмы старения: Рук. по геронтологии / Под ред. В.Н. Шабалина. М.: Цитадель-трейд, 2005. С. 82–105.
15. Шевченко О.П., Слесарева Ю.С., Шевченко А.О. Сравнительный анализ уровня протеина плазмы А и других маркеров воспаления в крови у больных с острым коронарным синдромом // Рос. кард. журнал. 2017. Т. 6. С. 14–18.
16. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Особенности лечения и исходы у больных с острым коронарным синдромом и анемией. Результаты регистра рекорд // Рос. кард. журн. 2012. № 5. С. 12–17.
17. Acet H., Ertaş F., Akil M.A. et al. Relationship between hematologic indices and global registry of acute coronary events risk score in patients with ST-segment elevation myocardial infarction // Clin. Appl. Thromb.-Hem. 2016. Vol. 22. № 1. P. 60–68.
18. Adam A.M., Ali M.A., Shah A.A. et al. Efficacy of Hematological and Coagulation Parameters in the Diagnosis and Prognosis of Patients with Acute Coronary Syndrome // J. Tehran. Heart. Cent. Title(s). 2018. Vol. 13. № 3. P. 115–125.
19. Cooke J., Murphy T., McFadden E. et al. Can mean platelet component be used as an index of platelet activity in stable coronary artery disease? // Hematol. J. 2009. Vol. 14. № 2. P. 111–114.
20. Costa S.C., De Matos Vinagre C.G., Chacra A.P. M., De Azevedo M.R.A. Platelet Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome // JBM. 2015. Vol. 3. № 11. P. 71–76.
21. González-Ferrer J.J., García-Rubira J.C., Balcones D.V. et al. Influence of hemoglobin level on in-hospital prognosis in patients with acute coronary syndrome // Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.). 2008. Vol. 61. № 9. P. 945–952.
22. Hale W.E., Stewart R.B., Marks R.G. Hematological and biochemical laboratory values in an ambulatory elderly population: An analysis of the effects of age, sex and drugs // Age Ageing. 1983. Vol. 12. № 4. P. 275–284.
23. Munir T.A., Afzal M.N. Assessment of differential leukocyte count in patients with acute coronary syndrome // J. Pak. Med. Ass. 2010. Vol. 60. № 7. P. 548–551.
24. Nunez J., Minana G., Bodi V. et al. Low lymphocyte count and cardiovascular diseases // Curr. Med. Chem. 2011. Vol. 18. № 21. P. 3226–3233.
25. Segal J.B., Moliterno A.R. Platelet counts differ by sex, ethnicity, and age in the United States // Ann. Epidemiol. 2006. Vol. 16. № 2. P. 123–130.

Поступила в редакцию 04.06.2020
После доработки 06.07.2020
Принята к публикации 15.07.2020

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 1. P. 107–116

L.V. Borisova, A.S. Pushkin, S.V. Kim, N.M. Anichkov, S.A. Rukavishnikova

AGE-RELATED CHANGES IN HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

City Multidisciplinary Hospital № 2, 5 Uchebnyj per., St. Petersburg 194354, e-mail: b2@zdrav.spb.ru

Over the past decade, there has been a great interest in hematological indicators as markers for assessing the severity of coronary artery disease and stratifying the risk of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. To understand the possibility of using hematological indicators as predictors of adverse outcomes in this category of patients, the question of clarifying their age-related changes became a question. This study discusses age-related changes in hematological parameters in patients with acute coronary syndrome.

Key words: hematological parameters, acute coronary syndrome

А.В. Турушева, Е.В. Фролова, Ю.М. Петросян, Р.Д. Думбадзе

«СКРЫТАЯ» ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ КАК ФАКТОР РИСКА ПАДЕНИЙ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 194275, Санкт-Петербург, Кирочная, 41,
e-mail: anna.turusheva@gmail.com

Падения повышают риск травм, инвалидизации и смертности пожилых людей. Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из факторов риска падений в пожилом возрасте, тем не менее, связь между «скрытой» ФП и падениями не исследована. В исследование были включены пациенты 60 лет и старше ($n=131$), находившиеся на лечении в Городском гериатрическом медико-социальном центре. Диагностированная ранее ФП была выявлена у 13,7% ($n=18$) участников исследования, «скрытая» ФП — у 11,5% ($n=15$). Обе формы ФП были ассоциированы с четырехкратным увеличением частоты падений в пожилом возрасте: (95% ДИ) 4,26 (1,18–15,40) для ранее выявленной ФП и 4,56 (1,25–16,66) для «скрытой» ФП. Скрининг ФП позволил выявить на 16,9% (95% ДИ 6,7–26,8%; $p<0,001$) больше пациентов, находящихся в группе риска падений. Таким образом, «скрытая» ФП, как и ранее диагностированная, являются независимыми факторами риска падений. Проведение скрининга ФП позволяет выявлять большее число пожилых пациентов, находящихся в группе риска падений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, падения, пожилой возраст, «скрытая» фибрилляция предсердий, скрининг фибрилляции предсердий

Падения являются серьезной проблемой пожилых пациентов, приводящей к потере независимости и смертности [1, 17, 19]. Падения в пожилом возрасте встречаются значительно чаще, чем у лиц молодого и среднего возраста [1]. Частота падений у людей старше 65 лет достигает 15,9%, что ведет к существенной финансовой нагрузке на систему здравоохранения в целом, выделяющей колоссальные средства на лечение и реабилитацию таких пациентов [17]. Большая часть падений у пациентов пожилого возраста не приводит к травме, однако развивающийся при этом психологический дискомфорт способен резко ограничить привычную активность, привести к формированию зависимости от посторонней помощи, дезадаптации в быту

и сформировать страх перед возможным будущим падением [1, 14].

Падения в пожилом возрасте имеют мультифакториальную этиологию, и причину не всегда легко определить. К факторам, повышающим риск падений у данной категории пациентов, относят саркопению, снижение эффективности постуральных реакций, сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания легких, сахарный диабет, ожирение, снижение остроты зрения, полипрагмазию, депрессию, страх падений, снижение когнитивных функций, факторы окружающей среды (плохое освещение, скользкие или неровные поверхности, проблемы с плохой обувью и т. д.) и другие [8, 14, 23].

Сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения признаны ведущими факторами риска синкопальных состояний и падений у пожилых. При этом фибрилляция предсердий (ФП) и перенесенные ОНМК постепенно выходят на передний план [12, 13]. Тем не менее, несмотря на доказанную роль ФП в увеличении риска падений в пожилом возрасте, механизмы, лежащие в основе этой ассоциации, а также влияние «скрытой» или субклинической формы ФП на риск падений в пожилом возрасте остаются мало изученными.

Цель исследования — изучение влияния ранее выявленной и «скрытой» ФП на увеличение риска падений в пожилом возрасте.

Материалы и методы

Методом сплошного отбора была выбрана группа пациентов ($n=131$), находившихся на лечении в Городском гериатрическом медико-социальном центре в период с 23.09.2019 по 26.01.2020. Критерии включения — возраст 60 лет и старше, наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

* Работа была проведена в рамках научных исследований кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, гранты на проведение работы получены не были.

Основные параметры: ранее диагностированная ФП по данным анамнеза и данным истории болезни, «скрытая» или субклиническая ФП. Оценку сердечного ритма проводили 5–8 раз/сут с помощью портативного устройства для регистрации и анализа сердечной деятельности «MyDiagnostick 1001R» («Applied Biomedical Systems», Нидерланды), позволяющего проводить регистрацию ЭКГ в I стандартном отведении и автоматически обнаруживать ФП.

«MyDiagnostick 1001R» имеет форму цилиндра (длина — 26 см, диаметр — 2 см) с металлическими электродами на обоих концах. Прибор автоматически включается, когда пациент берет его в руки, и выключается после получения результатов, которые показываются пользователю с помощью зеленого или красного цвета индикатора, демонстрирующего наличие или отсутствие ФП на момент проведения исследования. Метод обнаружения ФП — дисперсия интервала $R-R$ в течение 60 с. Чувствительность обнаружения ФП не менее 90 %, специфичность — 95 %.

Исследование проводили в положении сидя за столом. Во время оценки ритма пациенты были расслаблены, предплечья спокойно лежали на столе. Запись ЭКГ осуществлялась в течение 1 мин. Результаты исследования сохранялись на внешнем носителе и в дальнейшем анализировались врачом-кардиологом для подтверждения диагностированного прибором пароксизма ФП. За эпизод ФП считали пароксизм, длившийся более 30 с, подтвержденный исследователем после визуального анализа записи ЭКГ.

Случаи падений регистрировали, если при опросе участник исследования сообщал о случаях падений или травм, связанных с падениями, в течение последнего года.

Дополнительные параметры — пол, возраст и основные факторы риска развития ФП, такие как чувство перебоев в работе сердца, перенесенные инфаркт и инсульт, наличие сахарного диабета, стенокардии, заболеваний щитовидной железы, ожирения и курения — оценивали с помощью специально разработанной анкеты.

Средние значения (M) и стандартное отклонение (CO) были рассчитаны для переменных с нормальным распределением. Для оценки межгрупповых различий применяли тест Манна—Уитни, χ^2 и критерий Крускала—Уоллиса для независимых выборок. Многофакторный анализ (простая и множественная логистическая регрессии) применяли для оценки ассоциации между падениями и ФП. Индекс улучшения реклассифика-

ции (Net Reclassification Improvement analysis) и интегрированный индекс дискриминации (Integrated Discrimination Improvement) использовали для оценки улучшения прогностического значения ФП, выявленной с помощью скрининга с использованием «MyDiagnostick 1001R», по сравнению с обычным методом диагностики ФП.

Статистический анализ данных проводили при помощи программ SPSS 20.0 («SPSS Inc.», США) и Stata 15.0 («Stata Corp.», США), NRI-IDI package. Все приведенные значения p являлись двусторонними, уровень значимости был принят как $p < 0,05$.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Результаты и обсуждение

В исследовании принял участие 131 человек 60–93 лет, из них 21,4 % ($n=28$) мужчин и 78,6 % ($n=103$) женщин. Средний возраст пациентов составил $77,8 \pm 7,8$ года.

ФП по данным анамнеза и истории болезни была выявлена у 13,7 % ($n=18$), доля мужчин в этой группе была 33,3 % ($n=6$). Средний возраст участников исследования с ФП в анамнезе был $80 \pm 5,8$ года. Пароксизмы ФП во время проведения скрининга были зафиксированы у 25,2 % ($n=33$) участников исследования. У половины из них (45,4 %, $n=15$) пароксизм ФП был зарегистрирован впервые в жизни. Таким образом, доля пациентов со «скрытой» ФП составила 11,5 % ($n=15$). Сравнительная характеристика участников исследования с ФП в анамнезе, со «скрытой» ФП и без ФП представлена в табл. 1. Участники без ФП реже падали в течение последнего года, реже предъявляли жалобы на перебои в работе сердца, в этой группе также была меньше распространенность ОНМК и инфаркта миокарда в анамнезе. Статистически значимых различий между группами с ФП в анамнезе и со «скрытой» ФП, диагностированной по данным скрининга, выявлено не было (см. табл. 1).

За последний год 45 % участников ($n=59$) сообщили о случаях падения в течение последнего года. Пациенты с падениями в анамнезе чаще отмечали перебои в работе сердца и переносили ОНМК (табл. 2). К основным обстоятельствам падений обследуемые относили головокружение, потемнение в глазах при перемещении из горизонтального положения в вертикальное, обморок, резкую слабость и снижение чувствительности в нижних конечностях, потерю равновесия, шаткость походки.

Сравнительная характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в анамнезе, пароксизмами ФП, выявленными с помощью скрининга, и без ФП

Показатель	ФП в анамнезе, n=18	«Скрытая» ФП, n=15	Без пароксизмов ФП и без ФП в анамнезе, n=98	p
Средний возраст, лет, M (\pm CO)	80,4 \pm 5,3	79,7 \pm 6,0	77,0 \pm 7,8	–
Мужчины, n (%)	6 (33,3)	5 (33,3)	17 (17,3)	–
Падали в течение последнего года, n (%)	14 (77,8)	11 (73,3)	34 (34,7)	<0,05
Жалобы на перебои в работе сердца, n (%)	17 (94,4)	11 (73,7)	34 (34,7)	<0,05
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (5,6)	4 (26,7)	6 (6,1)	<0,05
ОНМК, n (%)	11 (61,1)	6 (40,0)	18 (18,4)	<0,05
ИБС, n (%)	13 (72,2)	9 (60,0)	37 (37,8)	<0,05
Сахарный диабет, n (%)	4 (22,2)	1 (6,7)	30 (30,6)	–
Ожирение, n (%)	13 (72,2)	7 (46,7)	44 (44,9)	–
Курение, n (%)	1 (5,6)	2 (13,3)	11 (11,2)	–

Таблица 2

Распределение обследуемых на группы по наличию или отсутствию падений в течение последнего года

Фактор риска	Падали в течение последнего года, n=59	Не падали в течение последнего года, n=72	p
Средний возраст, лет, M (\pm CO)	78,6 \pm 6,5	77,2 \pm 8	–
Мужчины, n (%)	13 (22)	15 (20,8)	–
Жалобы на перебои в работе сердца, n (%)	39 (66,1)	23 (31,9)	<0,05
Инфаркт миокарда, n (%)	5 (8,5)	6 (8,3)	–
ОНМК, n (%)	26 (44,1)	9 (12,5)	<0,05
ИБС, n (%)	30 (50,8)	29 (40,3)	–
Сахарный диабет, n (%)	13 (22)	22 (30,6)	–
Ожирение, n (%)	29 (49,2)	35 (48,6)	–
Курение, n (%)	4 (6,8)	10 (13,9)	–

Наличие ФП в анамнезе было ассоциировано с существенным увеличением частоты падений в течение последнего года. Эта ассоциация оставалась статистически значимой и после поправки на пол, возраст и наличие ОНМК в анамнезе [ОШ (95 % ДИ) = 4,26 (1,18–15,40)]. Частота падений у пожилых со «скрытой» ФП была сопоставима с частотой падений у лиц с ранее зарегистрированной ФП в анамнезе. Ассоциация между падениями и «скрытой» ФП оставалась также статистически достоверной и после поправки на пол, возраст и ОНМК в анамнезе [ОШ (95 % ДИ) = 4,56 (1,25–16,66)].

При анализе улучшения реклассификации (Net Reclassification Improvement analysis) и определения интегрированного индекса дискриминации (Integrated Discrimination Improvement) мы обнаружили, что проведение скрининга на ФП позволяло выявить на 16,9 % (95 % ДИ 6,7 %–26,8 %; $\rho < 0,001$) больше пациентов, у которых падения были связаны с пароксизмами ФП, в то же время доля пациентов с зафиксированными пароксизмами

ФП, но не выявленными случаями падений, увеличилась на 4,1 % (95 % ДИ –11–2 %; $\rho > 0,05$), хотя эта величина была статистически не значимой. Общее количество правильно расклассифицированных участников исследования составило 12,7 % и было статистически достоверно значимым только для правосторонней критической области. В то же время, значение интегрированного индекса дискриминации (Integrated Discrimination Improvement) составило 0,06 \pm 0,02 ($\rho < 0,005$).

Таким образом, «скрытая» ФП, как и ранее диагностированная форма ФП, является независимым фактором риска падений в пожилом возрасте. Проведение скрининга ФП с помощью портативного устройства для регистрации и анализа сердечной деятельности для обнаружения «скрытой» формы ФП позволяет выявлять большее число пожилых пациентов, находящихся в группе риска падений.

Найденная нами ассоциация между падениями и ФП была продемонстрирована и в других исследованиях, хотя причины этой ассоциации оста-

вались до конца не выясненными [5, 13, 17, 22]. Согласно одной из гипотез, нерегулярность интервалов *RR* приводит к ухудшению гемодинамики, снижению перфузии внутренних органов и скелетной мускулатуры вне зависимости от ЧСС [5, 13]. Ухудшение гемодинамики ведет к снижению мобильности, силы мышц и скорости ходьбы, являющихся независимыми факторами падений в пожилом возрасте [3, 5, 16, 17]. Так, в исследовании «Здоровье, старение и состав тела» [The Health, Aging and Body Composition Study (Health ABC)] ФП была ассоциирована со снижением уровня физического функционирования в течение 4 лет наблюдения вне зависимости от наличия сопутствующих заболеваний, таких как ОНМК, ХСН, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия и других [16]. При этом после проведения успешной кардиоверсии переносимость физической нагрузки у таких пациентов восстанавливалась [6].

Другая возможная причина более высокого риска падений у пациентов с пароксизмальной формой ФП может быть связана с брадикардией или длительной паузой, возникающей после прекращения пароксизма ФП, сопровождающейся гипоперфузией головного мозга и обмороком [11]. Кроме того, наблюдаемая тахи- или брадикардия при ФП сама по себе может вести к снижению сердечного выброса, гипоперфузии головного мозга, увеличению риска синкопальных состояний и падений [7, 9]. Пациенты с установленной ранее ФП чаще принимают большое количество препаратов, что также может повышать риск падений в данной группе [11]. По данным датской Системы регистрации актов гражданского состояния (The Civil Registration System) и Национального реестра рецептов Дании (The Danish National Prescription Registry) за 2000–2014 гг., прием антиаритмических препаратов (амиодарона и антиаритмических препаратов 1-го класса) в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами, снижающими ЧСС (β -блокаторами, антиаритмическими препаратами 4-го класса, дигоксина), был ассоциирован с более высокой частотой обмороков, падений и травм, связанных с падениями, чем использование монотерапии препаратами, снижающими ЧСС [9].

В нашем исследовании «скрытая» и ранее диагностированная ФП в равной степени были ассоциированы с ОНМК в анамнезе. Данная ассоциация была подтверждена и в других исследованиях [4, 15, 18]. В свою очередь, наличие ОНМК в анамнезе признано независимым фактором риска падений в пожилом возрасте. Несколько потенциальных механизмов могут лежать в основе

ассоциации между падениями и ОНМК в анамнезе: нарушение инициации движения, направления движения, а также скорости и продолжительности движения из-за нарушения целостности нейронной сети в головном мозге и длинных нисходящих моторных волокон, депрессия, снижение когнитивных функций, нарушение абстрактного мышления, появление страха падений, развитие сенсорного дефицита, нарушение вестибулярных функций и полипрагмазия [21]. По данным исследований, снижение когнитивных функций и депрессия, ассоциированные с высоким риском падений в пожилом возрасте, могут наблюдаться у больных с ФП даже в отсутствии перенесенного ОНМК [20]. Кроме того, по данным нашего исследования, ФП оставалась независимым фактором риска падений даже после поправки на пол, возраст и ОНМК в анамнезе.

По результатам нашего исследования, распространенность «скрытой» ФП составила 11,5 %, что сопоставимо с данными других исследований, согласно которым ее распространенность в возрасте 65 лет и старше в зависимости от используемого метода диагностики и обследуемой популяции составляет 0–20 % [2, 10]. При этом частота падений и ОНМК в анамнезе в группе участников исследования с ранее диагностированной и «скрытой» ФП была сопоставима, а проведение скрининга ФП позволило выявить на 16,9 % больше пациентов, находящихся в группе высокого риска падений. В нашем исследовании люди 60 лет и старше с субклиническим течением ФП имели точно такие же риски развития неблагоприятных исходов, как и при наличии ранее диагностированной ФП. Таким образом, полученные нами данные подтверждают необходимость проведения скрининга «скрытой» ФП в пожилом возрасте.

Ограничением нашей работы является то, что, учитывая дизайн исследования, мы не могли судить о возможных причинах падений, ассоциированных с ФП, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования для выявления механизмов падения у пациентов со «скрытой» ФП для разработки эффективной программы профилактики падений в пожилом возрасте.

Сильной стороной нашей работы является то, что нами была обследована сплошная выборка пациентов 60 лет и старше, что позволило объективнее оценить влияние ФП на риск падений в пожилом возрасте. Кроме того, по нашим данным, текущее исследование является первым, позволившим доказать ассоциацию между «скрытой» ФП и высоким риском падений в пожилом возрасте.

Выводы

Проведение скрининга фибрилляции предсердий с помощью портативного устройства для регистрации и анализа сердечной деятельности позволяет выявлять пожилых пациентов, находящихся в группе высокого риска падений. «Скрытая» фибрилляция предсердий является независимым фактором риска падений в пожилом возрасте.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Гериатрия: Национальное рук.* / Под ред. О.Н. Ткачевой, Е.В. Фроловой, Н.Н. Яхно. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
2. *Петросян Ю.М., Думбадзе Р.Д., Бакшанская Е.О. и др.* Эффективность скрининга фибрилляции предсердий с помощью портативного устройства MyDyagnostick 1001R в популяции и в группе риска // *Рос. семейный врач.* 2019. Т. 23. № 4. С. 41–48. <https://doi.org/10.17816/RFD18929>
3. *Abellan V.K., Gabor Y., Rolland S. et al.* Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force // *J. Nutr. Hlth Aging.* 2009. Vol. 13. № 10. P. 881–889.
4. *Alshehri A.M.* Stroke in atrial fibrillation: Review of risk stratification and preventive therapy // *J. Family Commun. Med.* 2019. Vol. 26. № 2. P. 92–97.
5. *Arita T., Shinya S., Naoharu Y. et al.* Impact of Atrial Fibrillation on Falls in Older Patients: Which is a Problem, Existence or Persistence? // *J. Amer. Med. Dir. Ass.* 2019. Vol. 20. № 6. P. 765–769.
6. *Atwood J., Edwin J.N., Myers X. et al.* Exercise capacity in atrial fibrillation: A substudy of the Sotalol-Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) // *Amer. Heart. J.* 2007. Vol. 153. № 4. P. 566–572.
7. *Brignole M., Moya A., De Lange F.J. et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope // *Europ. Heart. J.* 2018. Vol. 39. № 21. P. 1883–1948.
8. *Cheng M.H., Chang S.F.* Frailty as a Risk Factor for Falls Among Community Dwelling People: Evidence From a Meta-Analysis // *J. Nurs. Scholarsh.* 2017. Vol. 49. № 5. P. 529–536.
9. *Dalgaard F., Pallisgaard J.L., Numé A.K. et al.* Rate or Rhythm Control in Older Atrial Fibrillation Patients: Risk of Fall-Related Injuries and Syncope // *J. Amer. Geriat. Soc.* 2019. Vol. 67. № 10. P. 2023–2030.
10. *Dilaveris P.E., Kennedy H.L.* Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact // *Clin. Cardiol.* 2017. Vol. 40. № 6. P. 413–418.
11. *Hung C.Y., Wu T.J., Wang K.Y. et al.* Falls and Atrial Fibrillation in Elderly Patients // *Acta Cardiol. Sin.* 2013. Vol. 29. № 5. P. 436–443.
12. *Jansen S., Bhangu J., De Rooij S. et al.* The Association of Cardiovascular Disorders and Falls: A Systematic Review // *J. Amer. Med. Dir. Ass.* 2016. Vol. 17. № 3. P. 193–199.
13. *Jansen S., Frewen J., Finucane C. et al.* AF is associated with self-reported syncope and falls in a general population cohort // *Age Ageing.* 2015. Vol. 44. № 4. P. 598–603.
14. *Kalache A., Fu D., Yoshida S. et al.* World Health Organization Global Report on Falls Prevention in Older Age // WHO. Geneva. 2007. P. 53.
15. *Kamel H., Okin P.M., Elkind M.S., Iadecola C.* Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model // *Stroke.* 2016. Vol. 47. № 3. P. 895–900.
16. *Magnani J.W., Wang N., Benjamin E.J. et al.* Atrial Fibrillation and Declining Physical Performance in Older Adults: The Health, Aging, and Body Composition Study // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2016. Vol. 9. № 5. e003525. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003525>
17. *O'Neal W.T., Qureshi W.T., Judd S.E. et al.* Effect of Falls on Frequency of Atrial Fibrillation and Mortality Risk (from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study) // *Amer. J. Cardiol.* 2015. Vol. 116. № 8. P. 1213–1218.
18. *Oladiran O., Nwosu I.* Stroke risk stratification in atrial fibrillation: a review of common risk factors // *J. Commun. Hosp. Intern. Med. Perspect.* 2019. Vol. 9. № 2. P. 113–120.
19. *Sanders N.A., Ganguly J.A., Jetter T.L. et al.* Atrial fibrillation: an independent risk factor for nonaccidental falls in older patients // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2012. Vol. 35. № 8. P. 973–979.
20. *Shao I.Y., Power M.C., Mosley T. et al.* Association of atrial fibrillation with white matter disease // *Stroke.* 2019. Vol. 50. № 4. P. 989–991.
21. *Tan K.M., Tan M.P.* Stroke and Falls-Clash of the Two Titans in Geriatrics // *Geriatrics (Basel).* 2016. Vol. 1. № 4. P. 31.
22. *Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope;* European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA) et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009) // *Europ. Heart J.* 2009. Vol. 30. № 21. P. 2631–2671.
23. *Xu T., Clemson L., O'Loughlin K. et al.* Risk Factors for Falls in Community Stroke Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2018. Vol. 99. № 3. P. 563–573.

Поступила в редакцию 12.03.2020
После доработки 12.03.2020
Принята к публикации 25.05.2020

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 1. P. 117–121

A.V. Turusheva, E.V. Frolova, Yu.M. Petrosyan, R.D. Dumbadze

SILENT ATRIAL FIBRILLATION AS A RISK FACTOR FOR FALLS IN THE ELDERLY

I.I. Mechnikov The North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 194275,
e-mail: anna.turusheva@gmail.com

Falls increase the risk of injury, disability, and death in the elderly. Atrial fibrillation (AF) is one of the risk factors for falls in old age, however, the relationship between «silent» AF and falls has not been investigated. The study included patients ($n=131$) from 60 years and older who admitted in the City geriatric medical and social center. Previously diagnosed AF was detected in 13,7% ($n=18$) of the study participants, and «silent» AF was detected in 11,5% ($n=15$). Both forms of AF were associated with a 4-fold increase in the incidence of falls in old age: (95% CI) 4,26 (1,18–15,40) for previously detected AF and 4,56 (1,25–16,66) for «silent» AF. AF screening revealed 16,9% (95% CI 6,7–26,8%; $p<0,001$) more patients at risk of falls. Thus, «silent» AF, as well as previously diagnosed, are independent risk factors for falls. Conducting AF screening allows to identify more elderly patients who are at risk of falls.

Key words: atrial fibrillation, falls, older adults, silent atrial fibrillation, screening of atrial fibrillation

О.В. Гусева, Н.Г. Жукова

ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ, ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И СОЦИАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ПОЖИЛОГО ЧЕЛОВЕКА, РЕШИВШЕГО НАЧАТЬ ЗАНИМАТЬСЯ ФИЗИЧЕСКИМИ УПРАЖНЕНИЯМИ

Сибирский государственный медицинский университет, 634050, Томск, ул. Московский тракт, 2, e-mail: gusolvi@gmail.com

Для сохранения активного долголетия пожилого человека необходима адекватная, индивидуально подобранная с помощью комплексной оценки физического состояния, функционального статуса и социальных характеристик, физическая нагрузка. В исследование была включена 121 женщина (средний возраст $66,77 \pm 5,37$ года), пожелавшая заниматься в группе здоровья. У участников исследования выясняли профессиональный, социальный и спортивный анамнез, наличие заболеваний, проводили объективный осмотр, функциональные тесты (Штанге, ортостатический, 6-минутной ходьбы, «Встань и иди»). Выявлено, что 75,21% участников исследования имели в анамнезе артериальную гипертензию. Нормальный тип реакции по САД определен у 71,07% человек, по показателям ДАД — у 84,29%. ИМТ соответствовал избыточной массе тела. Показатели динамометрии, спирометрии были снижены, но не являлись критическими. Показатели динамометрии справа и слева были взаимосвязаны с возрастом ($R = -0,33$; $p < 0,01$; $R = -0,31$; $p < 0,01$). Значения тестов «Встань и иди» и 6-минутной ходьбы оценены как нормальные. При ортопедическом осмотре выявлено наличие плоскостопия и сколиоза. 91,73% пенсионеров не работали. Причиной выхода на пенсию для большинства участников исследования явилось сокращение штатов в возрасте около 60 лет, что не соответствует удовлетворительному функциональному состоянию участников исследования. Поэтому на сегодняшний день актуальными являются программы по частичной трудовой занятости пожилых людей, по переобучению лиц старше 50 лет по программам «50+» и по физической культуре этих двух групп.

Ключевые слова: *пожилой человек, физическое состояние, функциональный статус, физические упражнения*

XX в. ознаменовался увеличением продолжительности жизни. Мировая популяция пожилых людей стремительно растет. К 2050 г. ожидается, что в мире будет насчитываться 2 блн пожилых людей. 80% этого населения будет проживать в странах с низким и средним уровнем доходов [8]. Физиологические изменения при старении, поли-

морбидность патологии, физическая слабость, ментальные нарушения, социальная изоляция (одиночество), пенсионное обеспечение и социальная помощь — вот только часть проблем, с которыми сталкивается сам пожилой человек, его близкие, медицинские, социальные работники и правительство.

Проблема постарения населения касается многих врачебных специальностей, в том числе и врача по лечебной физической культуре, занимающегося физической реабилитацией. К категории пациентов — пожилых людей — необходимо относиться грамотно и внимательно. В том числе потому, что у пожилых людей часто заметна разница между биологическим и паспортным возрастом. Один пожилой человек, по разным причинам, физически слабый, имеет несколько заболеваний, родственники часто вынуждены ухаживать за ним либо обращаться к дополнительной социальной помощи. Другой — живет полноценной жизнью: полностью обслуживает себя, ухаживает за домом и садом, занимается самообразованием либо посещает кружки, увлекается физической культурой и даже спортом. Некоторые пожилые люди только в этом возрасте начинают заботиться по-настоящему о своем здоровье и впервые начинают заниматься физкультурой самостоятельно или в организованной форме (групповые занятия).

Сейчас есть возможность пожилым людям участвовать в соревнованиях, сдавать комплекс «Готов к труду и обороне» для своей возрастной группы. Для начала занятий в группе, а тем более для участия в соревнованиях, требуется врачебный допуск. Во врачебно-физкультурных диспансерах бюджетный прием ведется только для действующих спортсменов и учащихся детско-юношеских спортивных школ. А участковый терапевт часто боится дать допуск к занятиям, и тем более к со-

ревнованиям, пациентам этого возраста, основываясь, прежде всего, на паспортном возрасте. В связи с этим нам необходимо уделять особое внимание совокупности индивидуальных анамнестических, объективных и функциональных характеристик пожилого человека, начинающего заниматься физической культурой.

Цель работы — оценка объективно-клинических данных, физического состояния, функционального статуса и социальных характеристик пожилого человека, желающего начать заниматься физическими упражнениями.

Материалы и методы

В исследование, проведенное на базе клиник ФГБОУ ВО СибГМУ, включена 121 женщина (средний возраст $66,77 \pm 5,37$ года). Участников исследования отбирали по объявлениям о возможности участия в группах здоровья для лиц старше 60 лет под контролем врача по лечебной физкультуре в отделениях социальной защиты, Пенсионном фонде РФ, на различных мероприятиях для пожилых людей. У участников исследования выясняли профессиональный, социальный, спортивный анамнез, наличие таких заболеваний, как артериальная гипертензия и сахарный диабет, максимальные значения САД и ДАД, давность заболевания, наличие антигипертензивной терапии. Критериями исключения из исследования явились онкологическая патология, заболевания сердечно-сосудистой системы, кроме диагноза артериальной гипертензии I стадии, хронические заболевания органов дыхания с дыхательной недостаточностью, болезни крови, патология почек с наличием ХБП, ревматические и системные заболевания соединительной ткани.

У всех участников исследования оценивали физическое состояние.

1. Антропометрический профиль — рост (см) и масса тела (кг) с расчетом ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$).

2. Определяли силовую составляющую методом кистевой динамометрии (кг) с расчетом силового индекса обеих кистей (%) = (сила кисти : масса тела) · 100 %. Нормальные показатели для женщин: справа — 35,6 кг, слева — 30,3 кг, индексы — 48–50 % [1].

3. Методом спирометрии оценивали возможности аппарата внешнего дыхания с определением ЖЁЛ (мл) и расчетом индекса ЖЁЛ ($\text{мл}/\text{кг}$) = ЖЁЛ : масса тела. Нормальные показатели для женщин — 3 397–4 070 мл и 55–60 мл/кг соответственно [1].

4. Устойчивость к гипоксии выясняли с помощью задержки дыхания на вдохе после субмаксимального вдоха (проба Штанге). Адаптация хорошая, если время задержки дыхания 50 с и более, 30–49,9 с — удовлетворительная, 30 с и менее — неудовлетворительная [1].

5. Проводили функциональные пробы с физической нагрузкой:

а) оценивали ортостатический тест при переходе больного из положения лежа в положение сидя; определяли САД и ДАД в положении лежа — САД (1), ДАД (1) и в положении сидя — САД (2) и ДАД (2); выделено три типа реакции: первый — нормальный (подъем САД до 5–10 мм рт. ст. либо снижение в пределах 5–10 мм рт. ст., при этом ДАД не меняется либо повышается не более чем на 10 мм рт. ст.); второй тип — гипертоническая реакция (отмечается повышение САД более чем на 10 мм рт. ст.); третий тип — ортостатическая гипотензия, при этом варианте определяется снижение САД и ДАД на 10 мм рт. ст. и более [6, 11];

б) тест 6 minutes working (6-минутной ходьбы) с определением длины дистанции, пройденной за 6 мин; участники исследования ходили привычным шагом в привычной обуви в помещении (по коридору длиной 50 метров) по ровному (без ступенек и уклонов) полу с нанесенной разметкой расстояния; время начала и конца теста фиксировали секундомером; нормальные показатели — 400–700 м [5];

в) тест «Up and go» («Встань и иди»); в ходе теста определяли время, которое пациенты затрачивали на вставание с кресла, ходьбу 3 м вперед по полу с разметкой, поворот, ходьбу 3 м в обратном направлении и время опускания в кресло; время начала и конца теста фиксировали секундомером; нормальные значения — до 13,5 с [4, 5].

6. Проводили ортопедический осмотр с определением наличия либо отсутствия сколиоза, продольного и поперечного плоскостопия, асимметрии осанки за счет асимметрии таза и плечевого пояса, асимметрии суставов нижних конечностей.

Работа проведена при соблюдении основных биоэтических правил и требований с получением информированного согласия участника исследования.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6.

Корреляционные связи оценивали с помощью непараметрического рангового коэффициента Спирмана. Значимость межгрупповых различий величин определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — среднее квадратичное отклонение либо M ; $P50$ ($P25$; $P75$), где M — среднее арифметическое, $P50$ — медиана, $P25$ — 25-й перцентиль, $P75$ — 75-й перцентиль.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования выявлено, что 91 (75,21%) женщина имела в анамнезе артериальную гипертензию со средней длительностью заболевания $13,32 \pm 10,32$ года ($P50=10$; $P25=5$; $P75=20$). Сахарным диабетом страдали 7 человек, все они принимали сахароснижающие препараты перорально. Антигипертензивную терапию не принимали 30 (32,96%) участников, остальные получали от 1 до 3 препаратов. Максимальные значения САД и ДАД по данным анамнеза заболевания, ИМТ, данные динамометрии, спирометрии, пробы Штанге, ортостатического теста, теста 6-минутной ходьбы и теста «Встань и иди» представлены в таблице.

Средние показатели САД и ДАД до и после ортостатической пробы не различались. САД до пробы соответствовало нижней границе высокого нормального АД. Средние значения САД после

пробы и ДАД до и после пробы определялись как нормальные. При индивидуальном анализе выявлено, что нормальный тип реакции по САД — у 86 (71,07%) человек, у 10 (8,26%) определена гипертоническая реакция, у 25 (20,66%) — ортостатическая гипотензия, по показателям ДАД — 102 (84,29%) человека имели нормальный тип реакции, 17 (14,04%) — гипертонический, 2 (1,7%) — гипотонический. Тип изменения САД и ДАД при ортостатическом тесте не был взаимосвязан с возрастом участников исследования ($66,36 \pm 5,08$ vs. $67,44 \pm 5,05$ vs. $67,729 \pm 6,38$; $\rho > 0,05$; $66,76 \pm 5,33$ vs. $66,56 \pm 5,83$ vs. $66,00 \pm 5,65$; $\rho > 0,05$).

Среднее значение ИМТ соответствовало избыточной массе тела. Показатели кистевой динамометрии справа и слева, ЖЁЛ и индекс ЖЁЛ у женщин были снижены. Показатели кистевой динамометрии справа и слева были взаимосвязаны с возрастом ($R = -0,33$; $\rho < 0,01$; $R = -0,31$; $\rho < 0,01$). Адаптация к гипоксии по результатам пробы Штанге была удовлетворительная. Значения тестов «Встань и иди» и 6-минутной ходьбы оценены как нормальные.

Ортопедический осмотр выявил наличие продольного плоскостопия у 34 (39,67%), поперечного плоскостопия — у 36 (39,56%) человек. Сколиотическая деформация позвоночника присутствовала у 109 (48,33%) человек, из них у 59 — S-образный сколиоз, у 12 —

Клиническая характеристика, данные объективного осмотра и результаты функциональных проб у лиц пожилого возраста

Показатель	$M \pm SD$	$P50$	$P25$	$P75$
Возраст, лет	$66,77 \pm 5,37$	—	—	—
Максимальное САД, мм рт. ст.	$174,03 \pm 22,06$	—	—	—
Максимальное ДАД, мм рт. ст.	$95,35 \pm 14,03$	—	—	—
ИМТ, кг/м ²	$27,58 \pm 4,25$	—	—	—
Кистевая динамометрия справа, кг	$21,75 \pm 4,95$	21,00	20,00	25,00
Индекс кистевой динамометрии справа, %	$31,19 \pm 7,09$	31,25	26,00	36,36
Кистевая динамометрия слева, кг	$20,05 \pm 4,70$	20,00	18,00	22,00
Индекс кистевой динамометрии слева, %	$28,90 \pm 7,64$	28,37	24,69	35,89
ЖЁЛ, мл	$2400,00 \pm 493,75$	2500	2000	200
Индекс ЖЁЛ, мл/кг	$34,88 \pm 8,63$	—	—	—
Проба Штанге, (с)	$39,04 \pm 15,19$	36	27	45
САД(1), мм рт. ст.	$130,50 \pm 18,76$	—	—	—
ДАД(1), мм рт. ст.	$75,71 \pm 10,70$	—	—	—
САД(2), мм рт. ст.	$126,75 \pm 19,78$	—	—	—
ДАД(2), мм рт. ст.	$80,66 \pm 10,94$	—	—	—
Расстояние за 6 мин ходьбы, м	$455,21 \pm 112,77$	480	400	530
Тест «Встань и иди», с	$2,87 \pm 0,80$	2,80	2,40	3,20

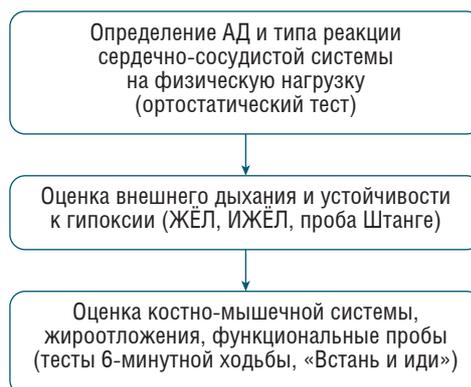
С-образный. Асимметрия суставов ног определена у 25 (18,57 %) человек, асимметрия плеч — у 57 (47,76 %), асимметрия таза — у 41 (33,87 %).

При выяснении социального статуса оказалось, что 7 человек продолжают трудиться, остальные 114 (91,73 %) не работают. Возраст, в котором женщины закончили трудовую деятельность, был равен $59,29 \pm 6,07$ года. Участники исследования не работали $7,89 \pm 5,78$ года ($P_{50}=6$; $P_{25}=4$; $P_{75}=11$). Причиной прекращения работы являлись сокращение штатов в 86 (71,07 %) случаях, у 10 (8,26 %) человек были проблемы со здоровьем либо люди устали работать, 25 (20,66 %) оставили работу из-за проблем в семье. Физической культурой пробовали заниматься самостоятельно либо в секции 69 (57,02 %) человек, хотя спортивный анамнез в детстве и юности с присвоением взрослых разрядов был у 12 (9,45 %) человек.

По результатам исследования можно заключить, что активнее интересовались возможностью заниматься физическими упражнениями женщины. Первоначально в исследование включили и мужчин, но желающих оказалось всего 6 человек. Это можно объяснить разной продолжительностью жизни мужчин и женщин в России (на первое полугодие 2019 г. — 78,50 года для женщин и 68,60 года для мужчин), но более вероятная причина — активность женщин, их желание заботиться о своем здоровье.

В доступной нам литературе мы не встретили методических рекомендаций по предварительному обследованию пожилого человека, не имеющего тяжелой сопутствующей патологии и желающего заниматься физическими упражнениями. Выбранные нами методы включали оценку физического состояния человека любого возраста, желающего заниматься физической культурой и спортом [1]. В то же время, для характеристики двигательной активности и реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку использовали тесты, доступные для выполнения пожилым человеком [4, 5]. На основе сочетания этих методов составлен персонифицированный алгоритм обследования пожилого человека, необходимый для допуска к определенной программе физических упражнений, в том числе для занятий в группе (рисунк).

Большая часть пациентов (75,21 %) страдали артериальной гипертензией. Это несколько больше среднестатистических данных по стране. В 2018 г. в России распространенность артериальной гипертензии у лиц старше 60 лет составляла более 60 % [2]. Значения максимального



Алгоритм обследования пожилого человека для допуска к физическим упражнениям в группе

САД соответствовали артериальной гипертензии II степени, ДАД — I степени. Хотя при объективном осмотре значения САД соответствовали высокому нормальному АД, ДАД было в пределах нормы. В современных Европейских рекомендациях 2018 г. по лечению больных артериальной гипертензией, на которые ориентируются и кардиологи нашей страны, значительное внимание уделено изменениям ведения пожилых пациентов. В рекомендациях предыдущей версии у лиц старше 65 лет целевой уровень САД был в пределах 140–150 мм рт. ст., в настоящее время приняты значения 130–139 мм рт. ст. [2]. Показатели САД у наших пациентов при объективном осмотре соответствовали этим нормам. Снижение целевых границ САД в рекомендациях 2018 г. обусловлено тем, что выявляется все большая разница между хронологическим возрастом и функциональным статусом пожилого человека. Значения САД и ДАД при объективном осмотре не были высокими в связи с тем, что пожилые люди принимали постоянную антигипертензивную терапию. Однако 32,96 % участников исследования не принимали лекарственные препараты от повышенного АД, что согласуется с эпидемиологическими данными.

Во всем мире, независимо от региона, уровня доходов и уровня развития системы здравоохранения, лишь 40 % населения принимают антигипертензивную терапию [2]. В то же время, по данным Charleston Heart Study, пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией и повышением САД более 140 мм рт. ст., независимо от приема антигипертензивных препаратов, имеют большие функциональные нарушения и высокий риск инвалидизации вследствие сердечно-сосудистых осложнений, чем лица с нормальным АД [7]. Поэтому необходимо проведение функциональ-

ного теста реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку, которую может выполнить пожилой человек.

Кроме патологической гипертензивной реакции, ортостатический тест позволил определить группу пациентов с ортостатической гипотензией, но взаимосвязи появления типа реакции и возраста мы не выявили. Таким образом, необходим индивидуальный подход в выявлении патологического типа реакции у пожилого человека, чтобы избежать падения при физической нагрузке вследствие гипотензии. Есть литературные данные, что у пожилых лиц ортостатическая гипотензия встречается чаще, чем у более молодых людей [6, 11]. Возможным механизмом является снижение выделения эпинефрина симпатическими нервами.

Снижение ЖЁЛ и индекса ЖЁЛ может быть показателем снижения эластичности легких за счет уменьшения содержания коллагена в интерстициальном пространстве, снижения функции респираторных мышц пожилого человека, хотя не является жестким критерием возрастной саркопении (снижение количества и силы мышечных волокон) [8, 10]. На показатели ЖЁЛ и индекса ЖЁЛ влияют и анатомические изменения грудной клетки в виде грудного кифоза вследствие снижения высоты тел позвонков, повышение жесткости грудной клетки из-за снижения эластичности реберных хрящей и реберно-позвоночных суставов [10]. Европейское респираторное общество приводит нормы ЖЁЛ в зависимости от паспортного возраста (только для мужчин). Мужчины старше 55 лет со средним ростом 175 см имеют меньшие значения ЖЁЛ по сравнению с 25-летними мужчинами того же роста (4 310—4 740 vs. 5 090—5 360 мл) [9]. Функциональная проба на устойчивость к гипоксии у женщин в нашем исследовании в среднем была удовлетворительной. Таким образом, изменения в физическом состоянии обследованных лиц (ЖЁЛ и индекс ЖЁЛ) не сопровождались функциональными нарушениями.

Проведенная динамометрия кисти выявила снижение показателей справа и слева. Значения были взаимосвязаны с паспортным возрастом участниц исследования. По данным литературы, показатели динамометрии кисти менее 16 кг у женщин взаимосвязаны с ограничением двигательной активности и смертностью [3]. Средние значения динамометрии кисти справа и слева в нашем исследовании были выше неблагоприятных пороговых. Необходимо отметить, что редукция скелетной мускулатуры после 40 лет составляет 8 % каж-

дые 10 лет. После 70 лет снижение увеличивается до 15 %. Причем снижается количество мышечных волокон быстрого типа, ответственных за силу сокращений. Имеются данные, что динамометрические показатели кисти взаимосвязаны с массой мышц бедра и голени, ответственных за этот тип нагрузки [8]. Несомненно, золотым стандартом определения мышечной массы являются МРТ и КТ, но это высоко дорогостоящие и ограниченные в доступности при скрининге методы.

В проведенном нами исследовании значения теста «Встань и иди», характеризующего ловкость и баланс, и 6-минутной ходьбы — работу на силовую выносливость — оценены как нормальные. Сколиотическая деформация позвоночного столба ведет к нарушению баланса и несоответствия центра тяжести опоре, способствуя неустойчивости и падениям. Наличие плоскостопия, особенно поперечного, появляющегося с возрастом, усугубляет сниженную стопную проприорецепцию пожилого, данные изменения являются не противопоказанием, а наоборот, показанием к назначению лечебной физкультуры.

Большинство обследованных лиц не работали, а сокращение штатов было определяющим фактором для оставления работы. Средний возраст, когда участники исследования перестали работать, был равен 60 годам. Этот возраст является на сегодняшний день официальным возрастом выхода на пенсию женщин. Несмотря на прошедшие годы после прекращения трудовой деятельности, женщины были активны физически, многие выражали желание трудиться дальше и одновременно заботиться о своем здоровье, заниматься физической культурой. Более половины участников исследования пробовали заниматься физическими упражнениями сами либо в секции, но предпочли грамотно организованные занятия под руководством врача по лечебной физкультуре. Поэтому на сегодняшний день актуальными являются программы по частичной трудовой занятости пожилых людей, по переобучению лиц старше 50 лет по программам «50+» и по физической культуре этих двух групп.

Заключение

По данным анамнеза, артериальная гипертензия определена у 75,21 % лиц пенсионного возраста, желающих заниматься физической культурой.

Средние значения САД у обследованных пожилых людей соответствовали высокому нормальному АД, ДАД было нормальным.

Показатели динамометрии справа и слева были снижены и взаимосвязаны с паспортным возрастом участников исследования.

Ортопедическая оценка пожилого человека является необходимым приемом врача по лечебной физкультуре, так как позволяет определить нарушения костно-суставной системы, ведущие к нарушению равновесия и возможному падению.

Причиной выхода на пенсию для большинства было сокращение штатов в возрасте около 60 лет, что не соответствует удовлетворительному функциональному состоянию участников исследования.

Составлен персонифицированный алгоритм обследования женщин пожилого возраста, позволяющий оценить физическое состояние и функциональный статус желающих начать заниматься физическими упражнениями в группе для допуска к тренировкам.

Для подбора адекватной физической нагрузки и программ по сохранению активного долголетия необходимым является комплексная (клиническая, функциональная и социальная) оценка пожилого человека.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Выходцев А.Н., Пашков В.К., Пашкова Е.Н., Шпилевая Л.И. Руководство к практическим занятиям по врачебному контролю. Томск: Изд-во СибГМУ, 2018.
2. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогада С.В. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества кардиологов по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по лечению

артериальной гипертензии // Рос. кард. журн. 2018. № 12. С. 143–228.

3. Alley D.E., Shardell M.D., Peters K.W. et al. Grip strength cut points for the identification of clinically relevant weakness // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2014. № 69 (5). P. 559–566.

4. Barry E., Galvin R., Keogh C. et al. Is the Timed Up and Go test a useful predictor of risk of falls in community dwelling older adults: a systematic review and met analysis // BMC Geriatr. 2014. № 14 (14). P. 1–14. <http://www.biomedcentral.com/1471-2318/14/14>

5. Bennell K., Dobson F., Hinmann R. Measures of physical performance assessments. Self-paced walk test (SPWT), stair climb test (SCT), six-minute walk test (SCT), chair stand test (CST), timed Up&Go (TUG), sock test, lifting and carry test (LCT) and car test // Arthr. Care Res. 2011. № 63 (11 S). P. 350–370. <https://doi.org/10.1002.acr.20538>

6. Gibbons C.H., Schmidt P., Biaggioni I. et al. The recommendations of consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension // J. Neurol. 2017. № 264. P. 1567–1582. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8375-x>

7. Hajjar L., Lackland DT., Cupples LA. et al. Association between concurrent and remote blood pressure and disability in older adults // Hypertension. 2007. № 50. P. 1026–1032. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.107.097667>

8. Masiero S., Carraro U. Rehabilitation medicine for elderly patients. Schwitzreland: Springer AG. 2018. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-57406-6>

9. Quanyer P.H., Stanojevac S., Cole T.J. et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations // Europ. Respir. J. 2012. № 10 (6). P. 1324–1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>

10. Roman M.A., Rositer M.B., Casaburi R. Exercise, ageing and lung // Europ. Respir. J. 2016. № 48 (9). P. 147–186. <https://doi.org/10.1183/13993003.00347-2016>

11. Weiss A., Belooseky Y., Grossman A. et al. The association between orthostatic hypertension and all-cause mortality in hospitalized elderly persons // J. Geriatr. Cardiol. 2016. № 13 (3). P. 239–243. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.04>

Поступила в редакцию 12.05.2020

После доработки 29.06.2020

Принята к публикации 25.07.2020

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 1. P. 122–127

O.V. Guseva, N.G. Zhukova

THE ASSESSMENT OF PHYSICAL FITNESS LEVEL, THE FUNCTIONAL STATUS AND THE SOCIAL FEATURES OF THE ELDERLY THAT DECIDED TO ENGAGE IN PHYSICAL EXERCISES

Siberian State Medical University, 2 Moskovskij Trakt, Tomsk 634050, e-mail: gusolvl@gmail.com

For the sake of maintaining active longevity of the elderly the adequate, individually selected physical activity, that was get after the integrated assessment of physical fitness level, the functional status and the social features, is necessary. 121 women (mean age 66,77±5,37) who decided to engage in physical exercises were included in the study. For every participant professional, social and sport anamnesis, the presence of illnesses, the clinical information and the functional tests (Stange, orthostatic, «6 minutes walking», «Up and go») were evaluated. Was get, that 75,21 % participants of the study had hypertension. The normal type of systolic blood pressure reaction during orthostatic test was present in 71,07 % people, by diastolic blood pressure — in 84,29 % people. The body mass index corresponded to the excess body weight. The indices of the grip strength, spirometry were decreased, but were not critical. The indices of the grip right and left arm correlated with age ($R=-0,33$; $p<0,01$; $R=-0,31$; $p<0,01$). The results of the tests «Up and Go» and «6 minutes walking» were evaluated as normal. The orthopedic examination has revealed the flatfoot and scoliosis. 91,73 % of the retired individuals did not have a job. Cause of retirement for the majority of patients were stuff cuts after the age 60, which was not in accordance with the satisfactory physical state of the participants of the investigation. Therefore, nowadays the questions of part-time employment of the elderly and re-education of the people with the age «50+», together with the development of physical exercise programs are of great importance.

Key words: the elderly, fitness level, functional status, physical exercises

Т.Ю. Владимирова, Л.В. Айзенштадт, М.М. Давыдкин-Гогель

РЕЗУЛЬТАТЫ СЛУХОВЫХ ТРЕНИРОВОК В УСЛОВИЯХ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Самарский государственный медицинский университет, 443079, Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail: info@samsmu.ru

Увеличение продолжительности жизни населения отражается как на статистических данных по хронической сенсоневральной тугоухости, так и на вопросах, касающихся методов реабилитации слуха. Проведена оценка эффективности применения слуховых тренировок с использованием разработанной нами программы виртуальной реальности у пациентов старших возрастных групп как дополнительного метода реабилитации. В исследовании приняли участие 68 пациентов (средний возраст — $81,3 \pm 2,1$ года), по итогам тренировок оценены показатели речевого и пространственного слуха.

Ключевые слова: тугоухость, реабилитация, виртуальная реальность, пожилой возраст

Около 80 % лиц старше 65 лет страдают множественной хронической патологией, среди которой потеря слуха является наиболее распространенной и беспокоит примерно каждого третьего человека [5, 7, 8, 20]. В структуре заболеваний уха и сосцевидного отростка у лиц старше трудоспособного возраста превалирует хроническая сенсоневральная тугоухость [4, 6]. При этом характерным для лиц старшей возрастной группы является частое сочетание нарушений слуха с наличием субъективного ушного шума, нарушением вестибулярной устойчивости, походки, а также с различным коморбидным фоном. В то же время, трудности с восприятием речи, с которыми сталкиваются пожилые люди, объясняются не только периферическим дефицитом, но и возрастным снижением обработки акустических стимулов в темпоральной области головного мозга, тонотопической реорганизацией в центральной слуховой системе и изменениями в когнитивной функции [1].

В настоящее время слуховые аппараты или кохлеарные имплантаты являются основными методами коррекции слуха, однако они решают только проблему слышимости и не компенсируют изменения центральной обработки, которые могут сопровождать старение и потерю слуха или снижение

когнитивных функций. Поэтому особое внимание уделяется вопросам слухового тренинга, базирующегося на природной пластичности центральной слуховой системы [10]. Современные исследования показывают, что слуховой тренинг в реабилитации нарушений слуха у лиц старшей возрастной группы позволяет добиться улучшения распознавания речи в шуме, повысить скорость восприятия звуков, улучшить рабочую память и внимание [18]. Использование слуховых тренировок у пациентов, носящих слуховой аппарат, повышает их адаптацию к среде, стабилизирует когнитивный и эмоциональный статус. Для достижения положительных результатов требуется проведение определённого числа тренировок, включение в работу нескольких сенсорных входов (зрения, обоняния), поддержание мотивации пациента. В связи с этим, большинство тренировок построены в игровой форме с использованием современных технических возможностей [2, 9, 11].

На сегодняшний день для реабилитации пациентов всё чаще применяются технологии виртуальной реальности [13–15]. Однако не описаны результаты использования виртуальной реальности у пациентов с хронической сенсоневральной тугоухостью и субъективным ушным шумом.

Цель исследования — оценка эффективности применения слуховых тренировок при использовании виртуальной реальности для пациентов старших возрастных групп с учетом показателей речевого и пространственного слуха.

Материалы и методы

В октябре 2019 г. нами были обследованы 90 пациентов, находившихся на лечении в Клиническом госпитале для ветеранов войн (Самара). Условия проведения исследования соответствовали этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной

ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000 г.) и Правилами клинической практики в РФ, утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 (2003 г.). От участников было получено добровольное письменное информированное согласие на обследование и лечение.

Критерии включения: наличие информированного добровольного согласия, возраст пациента старше 59 лет, свободное владение русским языком, стабильное соматическое состояние.

Критерии исключения: тимпанограмма типа В или С, длительное и регулярное использование слуховых аппаратов, кохлеарная имплантация в анамнезе, тяжёлая и умеренная степень деменции по данным опросника Mini-mental State Examination (MMSE), психические расстройства в анамнезе.

Таким образом, в исследование вошли 68 пациентов 60–95 лет (средний возраст — $81,3 \pm 2,1$ года), из них 43 (63,2 %) женщины и 25 (36,8 %) мужчин.

Исследование проводили в два этапа. На первом этапе всем пациентам выполнена тональная пороговая аудиометрия в соответствии с ISO 8253-1:2010 на клиническом аудиометре «Interacoustics AC-40» (Дания) в изолированной комнате с минимальным уровнем шума. Для исследования использовали наушники «Sennheiser HDA-300» (Германия), позволяющие дополнительно устранить внешний шум. Пороги слуха измеряли на частотах 0,25; 0,5; 1; 2; 3; 4; 6; 8 кГц в диапазоне от –10 до 100 дБ и на частотах 10; 12; 16 и 20 кГц в диапазоне от –10 до 85 дБ. Речевую аудиометрию проводили в свободном звуковом поле с использованием многосложного и цифрового речевого материала (сбалансированные таблицы слов Гринберга—Зиндера, записанные на CD-дисках фирмой «Siemens Audiologische-technik», Германия).

По данным тональной пороговой аудиометрии выделены две сопоставимые группы пациентов: 1-я — 32 (47 %) человека с незначительными потерями слуха [снижение слуха на высоких частотах (выше 8 кГц) и I степень тугоухости]; 2-я — 36 (53 %) человек с социально значимой потерей слуха (II–IV степень тугоухости).

На втором этапе в группах исследования проводили диагностику и реабилитацию слуха на разработанной нами совместно с Институтом инновационного развития СамГМУ «Программе для оценки речевых, пространственных и качественных характеристик слуха с применением виртуальной

реальности» (патент № 2019619948 от 2019 г.) [3]. Она позволяет путем погружения пациента в виртуально воспроизведённый аудиовизуальный сценарий (городская среда) провести диагностику речевого и пространственного слуха независимо от степени тугоухости, в том числе для подбора слухового аппарата с последующей реабилитацией. Диагностика и тренировка речевого слуха в сценарии происходит путем определения и регистрации правильных ответов пациента на вопросы и повторения слов. Диагностика и тренировка пространственного слуха достигается путём подачи звуковых сигналов с определением локализации источника звука. Использование очков виртуальной реальности позволяет создавать визуальное подкрепление звукового сигнала с фиксацией реакций пациента (поведенческих, физиологических). Звуковые и речевые сигналы использованы в трех частотных диапазонах (высокий, средний и низкий) и подавались как в тишине, так и на фоне помех (белый шум, шум города, нецелевая речь), при этом визуальное подкрепление в VR-очках со стороны источника звука появлялось с задержкой. Воспроизведение сигналов компьютерной программой исключает эффект запоминания и обеспечивает возможность проведения слуховых тренировок.

Исследование проводили в условиях лаборатории, оснащенной акустической системой с динамиками «Hyundai» (Южная Корея), персональным компьютером на базе Intel Core i5, очками виртуальной реальности («HTC Vive», Тайвань). Пациент находился в положении сидя на вращающемся кресле, установленном на равном расстоянии (1 м) от четырех динамиков, установленных под углом 45° , 135° , 225° и 315° относительно головы пациента, что позволяло исследовать слух одновременно в сагиттальной и фронтальной плоскостях. Результаты диагностики и тренировки разборчивости речи и пространственного слуха фиксировались на веб-камеру с последующим анализом результатов врачом сурдологом-оториноларингологом, а также путем автоматической фиксации угла поворота головы пациента и сопоставлением результата с эталоном. Средняя погрешность отклонения, при которой ответ расценивался нами верным, составила 25° . Данное число было получено на основании исследования 45 пациентов (контрольная группа) 18–45 лет (средний возраст — $29 \pm 2,3$ года) с нормальным слухом, подтверждённым тональной пороговой аудиометрией.

Длительность исследования составила 11 мин, длительность одного сеанса слуховой тренировки — 20–30 мин, кратность занятий — 1 раз в день. Оценку эффективности слуховых тренировок у пациентов старшей возрастной группы проводили после пятого занятия. В работе применяли методы математической статистики: оценка статистической значимости проведена с применением *U*-критерия Манна—Уитни, расчет достоверности различий по критерию Стьюдента при известном числе наблюдений (*n*), управление данными, статистический и корреляционный анализы осуществляли с помощью электронной таблицы Microsoft Excel. Различия считали достоверными при $\rho < 0,05$. Корреляцию оценивали по коэффициенту корреляции (*r*) как сильную, среднюю или слабую. При положительном коэффициенте связь считали прямой, при отрицательном — обратной.

Результаты и обсуждение

Распределение по степени тугоухости проводили по лучше слышащему уху (табл. 1), что обуславливает наименьшее число пациентов с IV степенью тугоухости.

Учитывая возможное влияние на результаты исследования асимметричной потери слуха (разница в 15 дБ между правым и левом ухом более чем на двух частотах), нами был проведен подробный анализ среднего порога слуха (табл. 2). У 35 обследованных лиц нарушения слуха были симметричные по выраженности. При асимметричной потере слуха чаще всего регистрировали сочетание I и II степени тугоухости (у 14,7% обследованных), нарушения слуха III и IV степени были выявлены у 11,7%, скрытые потери слуха чаще сочетались с I степенью тугоухости (в 7,4% наблюдений).

Дальнейшая оценка результатов тренировки речевых и пространственных характеристик слуха

проводилась в выделенных группах с учетом показателей симметричности слуха. 86,2% пациентов старших возрастных групп хорошо переносили тренировку с использованием виртуальной реальности, у 13,2% пациентов в момент одевания очков виртуальной реальности были зарегистрированы кратковременные реакции в виде головокружения, страха упасть, легкого дискомфорта, которые быстро купировались.

Сравнительный анализ результатов тренировки речевого слуха с использованием нашей компьютерной программы выявил положительные тенденции (по доли правильных ответов) у всех пациентов независимо от степени тугоухости (табл. 3). Однако более значимый результат наблюдали у пациентов с симметричным нарушением слуха легкой степени ($\rho < 0,05$).

Статистически значимых изменений 50% разборчивости речи после тренировки слуха выявлено не было (табл. 4), что можно отнести к минимальной продолжительности курса слуховой тренировки ($\rho > 0,05$).

Показатели пространственного слуха (по данным локализации источника звука) у пациентов с симметричным нарушением слуха легкой степени улучшились после пяти тренировок на 20%, в то время как в группе пациентов с асимметричным нарушением слуха — только на 15% ($\rho < 0,05$), табл. 5. У пациентов с социально значимым нарушением слуха также наблюдали улучшение на 6,2 и 1,9% соответственно ($\rho > 0,05$).

Установлена сильная корреляция степени нарушения слуха и результата тренировок, что свидетельствует о том, что увеличение степени снижения слуха приводит к снижению положительных результатов после тренировки слуха ($r=0,9$; $\rho < 0,05$). Также установлена умеренная корреляция симметричности тугоухости и показателей пространственных характеристик слуха до и после тренировки ($r=0,5$; $\rho < 0,05$). У пациентов с симметричной тугоухостью улучшения в результате тренировки слуха были значительнее, чем у пациентов с асимметрией слуха.

Процесс тренировки слуха с использованием виртуальной реальности способствует улучшению понимания сути вопросов, помогает концентрировать внимание на речи и звуках, выделять их из общего шума. Если процесс тренировки интересен пациентам, то это способствует их заинтересованности и мотивации в получении лучших результатов во время тренировки. Согласно определению R. Gallagher и соавт. [14], виртуальная среда — это

Таблица 1

Распределение пациентов по степени тугоухости

Группа	Нарушение слуха, степень	Количество пациентов	
		абс. число	%
1-я, <i>n</i> =32	Скрытая потеря слуха	14	20,5
	I	18	26,5
2-я, <i>n</i> =36	II	17	25
	III	15	22
	IV	4	6
Всего		68	100

Таблица 2

Симметричность тугоухости в группах сравнения

Группа	Нарушение слуха, степень	Симметричная тугоухость				Асимметричная тугоухость			
		абс. число		%		абс. число		%	
1-я, n=32	Скрытая потеря слуха	6	14	9	20,7	8	18	11,7	26,4
	I	8		11,7		10		14,7	
2-я, n=36	II	10		14,7		7		10,3	
	III	7	21	10,3	30,9	8	15	11,7	22
	IV	4		5,9		0		0	
<i>Всего</i>		35		51,6		33		48,4	

Таблица 3

Показатели разборчивости речи у пациентов до и после тренировки слуха по данным компьютерной программы с применением виртуальной реальности, %

Группа	Доля правильных ответов					
	симметричная тугоухость			асимметричная тугоухость		
	до тренировки	после тренировки	<i>p</i>	до тренировки	после тренировки	<i>p</i>
1-я, n=32	82,3	88,6	0,025	79,4	83,6	0,043
2-я, n=36	30,9	33,1	0,019	33,9	34,3	0,001

Таблица 4

Показатели речевой аудиометрии в свободном звуковом поле у пациентов до и после тренировки слуха по данным компьютерной программы с применением виртуальной реальности, дБ

Группа	50 % разборчивость речи					
	симметричная тугоухость			асимметричная тугоухость		
	до тренировки	после тренировки	<i>p</i>	до тренировки	после тренировки	<i>p</i>
1-я, n=32	41±2,1	40,6 ±2,4	0,247	41,7±1,3	39,3 ±2,5	0,09
2-я, n=36	69,4±3,1	68,4±2,6	0,127	63±1,4	62,7±2,7	0,084

Таблица 5

Показатели пространственного слуха у пациентов до и после тренировки

Группа	Число правильных ответов (среднее значение, максимальный средний балл — 14)									
	симметричная тугоухость					асимметричная тугоухость				
	до тренировки		после тренировки			до тренировки		после тренировки		
	средний балл	%	средний балл	%	<i>p</i>	средний балл	%	средний балл	%	<i>p</i>
1-я, n=32	6,4	45,7	9,2	65,7	<0,02	5,9	42	8	57	<0,018
2-я, n=36	4,43	31,6	5,3	37,8	>0,15	5,2	37	5,45	38,9	>0,087

моделирование реальных сред, которые преподносятся пользователю в безопасном, привлекательном и мотивирующем контексте. G.M. Doniger и соавт. [13] отмечают, что применение виртуальной реальности облегчает создание мультисенсорной, динамичной и интерактивной среды для реабилитации пациентов. В связи с этим, аудиовизуальный сценарий повышает адаптированность пациента к реальной жизни, усиливая положительный эффект тренировок.

Согласно литературным данным [17], одной из причин несоответствия восприятия звуков во время исследования пространственного слуха и улавливанием звуков окружающей среды в реальной жизни является использование во время исследования упрощенных акустических стимулов, таких как чистые тоны и стандартизированные слова в тишине или шуме. Поэтому использование нами слов, фраз и звуков, соответствующих аудиовизуальному сценарию (городская среда), подача

звуков в латеральном и фронтальном направлениях позволяют более реалистично передать акустическую ситуацию. В статье Р.В. Jonathon и соавт. [16] была проведена тренировка разборчивости речи в группе пожилых пациентов, использующих слуховые аппараты. Результаты исследования показали, что участники смогли правильно идентифицировать на 25 % больше слов в используемых предложениях и последовательностях цифр, представленных на фоне шума, однако показатели разборчивости речи после тренировки не изменились. В нашем исследовании также эффективность проведенного курса слуховых тренировок для пациентов старшей возрастной группы по итогам исследования показателя 50 % разборчивости речи можно расценивать как недостаточную. Для достижения положительного эффекта число тренировок должно подбираться врачом индивидуально в зависимости от степени нарушения слуха, наличия ушного шума, а также симметричности тугоухости.

N. Vannson и соавт. [19] в своей статье отмечают, что у пациентов с асимметричной тугоухостью снижена способность локализовать звук в горизонтальной плоскости и различать речь в шуме. При этом пациенты, полагающиеся только на одно ухо, даже при нормальных порогах слуха сталкиваются с ограничениями в повседневном общении. С увеличением степени тугоухости данная ситуация усугубляется. Наше исследование показало, что у пациентов старшей возрастной группы на результаты пространственного слуха после проведенного курса слуховой тренировки влияла симметричность нарушений и степень их выраженности. Наилучший результат зарегистрирован при симметричной тугоухости легкой степени нарушения слуха (до 20 % по числу правильных ответов), при асимметрии слуха у пациентов с социально значимой тугоухостью результат оказался минимальным (на 1,9 %). Также анализ ответов до и после тренировки слуха (с учетом допустимого угла отклонения) показал связь результата со стороной поражения, в случае симметричной потери слуха результаты были лучше независимо от степени выраженности нарушений слуха.

В настоящее время эффективным методом реабилитации пациентов со снижением слуха является слухопротезирование. Оно позволяет дополнительно использовать различные вспомогательные гарнитуры, микрофоны для улучшения качества восприятия звука. Однако большой процент населения, согласно литературным данным, не использует слуховые аппараты вследствие воз-

никающего дискомфорта, неправильного ухода за слуховым аппаратом, его неадекватной и нерегулярной калибровки, а также из-за зрительных, когнитивных и двигательных нарушений, которые необходимо учитывать во время слуховой реабилитации [12]. Особенно данная проблема касается пациентов старших возрастных групп, чаще всего нуждающихся в слуховых аппаратах и труднее всего адаптирующихся к новым условиям. Поэтому применение тренировки слуха с использованием виртуальной реальности у слухопротезированных пациентов старших возрастных групп является одним из эффективных способов решения данной проблемы. Подбор средств электроакустической коррекции слуха у пациентов старшей возрастной группы целесообразно проводить с дополнительной оценкой речевого и пространственного слуха и использованием технологии виртуальной реальности для имитации реальных средовых условий.

Выводы

Использование технологии виртуальной реальности на этапе диагностики речевого и пространственного слуха позволяет провести их оценку в условиях, максимально приближенным к реальным, оценить возможную эффективность интеграции пациента старшей возрастной группы в среду путем анализа результатов и проведения курса слуховых тренировок с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бобошко М.Ю., Бердникова И.П., Гарбарук Е.С. и др. Влияние центральных слуховых расстройств на разборчивость речи при сенсоневральной тугоухости // *Вестн. оториноларингол.* 2018. № 2. С. 4–8. <https://doi.org/10.17116/otorino20188324-8>
2. Бобошко М.Ю., Жилинская Е.В., Пак С.П., Огородникова Е.А. Слуховая тренировка в реабилитации взрослых пациентов с тугоухостью // В сб.: *Современные проблемы физиологии и патологии слуха: Материалы 7-го Национального конгресса аудиологов и 11-го Международного симпозиума.* М., 2017. С. 84–85.
3. Владимирова Т.Ю., Колсанов А.В., Куренков А.В. и др. Программа для оценки речевых, пространственных и качественных характеристик слуха с применением виртуальной реальности: Патент РФ, № 2019619948, 2019.
4. Владимирова Т.Ю., Булгакова С.В., Захарова Н.О. и др. Структура оториноларингологической заболеваемости и коморбидных состояний у пациентов старшей возрастной группы // *Рос. оториноларингол.* 2017. Т. 4. № 89. С. 25–31. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-4-25-31>
5. Голованова Л.Е., Бобошко М.Ю., Квасов Е.А., Лаптева Е. С. Тугоухость у взрослого населения старших возрастных групп // *Успехи геронтол.* 2019. Т. 32. № 1–2. С. 166–173.
6. Дайхес Н.А., Карнеева О.В., Ким И.А., Савельев С.В. Состояние оториноларингологической службы Российской

Федерации // Рос. оториноларингол. 2019. Т. 18. № 3. С. 9–16. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-9-16>

7. Кунельская Н.Л., Левина Ю.В., Гаров Е.В. и др. Пресбиакузис — актуальная проблема стареющего населения // Вестн. оториноларингол. 2019. Т. 84. № 4. С. 67–71. <https://doi.org/10.17116/otorino20198404167>

8. Лазарева Л.А., Сущева Н.А., Музаева Б.Р., Абаев В.К. Способ скринингового эпидемиологического исследования сенсоневральных нарушений слуха у взрослых и возможности его применения в оптимизации лечебных и реабилитационных мероприятий // Рос. оториноларингол. 2018. Т. 5. № 96. С. 58–65. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-5-58-65>

9. Огородникова Е.А., Балякова А.А., Жилинская Е.В., и др. Слуховая тренировка как метод реабилитации пациентов с нарушениями слуха и речи // Folia Otorhinolaryngol. Pathol. Respir. 2017. Т. 23. № 1. С. 34–43.

10. Anderson S., Jenkins K. Electrophysiologic assessment of auditory training benefits in older adults // Seminars Hear. 2015. Vol. 36. № 4. P. 250–262. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564455>

11. Bavelier D., Green C.S., Pouget A., Schrater P. Brain plasticity through the life span: learning to learn and action video games // Ann. Rev. Neurosci. 2012. Vol. 35. № 1. P. 391–416.

12. Carrasco-Alarcón P., Morales C., Bahamóndez M.C. et al. Who refuse to use hearing aids: an analysis of the causes // Cudas. 2018. Vol. 30. № 5. P. e20170198. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20182017198>

13. Doniger G.M., Beeri M.S., Bahar-Fuchs A. et al. Virtual reality-based cognitive-motor training for middle-aged adults at high Alzheimer disease risk: a randomized controlled trial // Alzheimers. Dement. 2018. № 4. P. 118–129. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.02.005>

14. Gallagher R., Damodaran H., Werner W.G. et al. Auditory and visual cueing modulate cycling speed of older adults and persons with Parkinson's disease in a Virtual Cycling (V-Cycle) system // J. Neuroeng. Rehab. 2016. № 1. P. 77. <https://doi.org/10.1186/s12984-016-0184-r>

15. Huang Q., Wu W., Chen X. et al. Evaluating the effect and mechanism of upper limb motor function recovery induced by immersive virtual-reality-based rehabilitation for subacute stroke subjects: study protocol for a randomized controlled trial // Trials. 2019. Vol. 20. № 1. P. 104. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3177-y>

16. Jonathon P.W., Kenneth E.H., Jeffrey M.S., Daniel B.P. Audiomotor perceptual training enhances speech intelligibility in background noise // Curr. Biol. 2017. Vol. 27. № 21. P. 3237–3247. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.014>

17. Katz B., Noisternig M. A Comparative study of interaural time delay estimation methods // J. Acoust. Soc. Amer. 2014. Vol. 135. № 6. P. 3530–3540. <https://doi.org/10.1121/1.4875714>

18. Pichora-Fuller M.K., Levitt H. Speech comprehension training and auditory and cognitive processing in older adults // Amer. J. Audiol. 2012. Vol. 21. № 2. P. 351–357.

19. Vannson N., James C., Fraysse B. et al. Quality of life and auditory performance in adults with asymmetric hearing loss // Audiol. Neurootol. 2015. № 20. P. 38–43. <https://doi.org/10.1159/000380746>

20. World Health Organization. Disability and rehabilitation (online) 2019. [accessed 2019 Nov 15]. Available from: <https://www.who.int/disabilities/care/activities/en/>

Поступила в редакцию 05.07.2020

После доработки 22.07.2020

Принята к публикации 25.07.2020

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 1. P. 128–133

T.Y. Vladimirova, L.V. Aizenshtadt, M.M. Davydkin-Gogel

THE RESULTS OF AUDITORY TRAINING IN VIRTUAL REALITY IN PATIENTS OF OLDER AGE GROUPS

Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya str., Samara 443079, e-mail: info@samsmu.ru

The increase in life expectancy of the population is reflected both in statistics on chronic sensorineural hearing loss and on issues related to hearing rehabilitation methods. Evaluation of the effectiveness of the use of auditory training using the virtual reality program developed by us in patients of older age groups as an additional method of rehabilitation was carried out. 68 patients took part in the study (average age was 81,3±2,1 years), according to the results of the training, the parameters of speech and spatial hearing were evaluated.

Key words: hearing loss, rehabilitation, virtual reality, old age

М.И. Музыкин¹, Е.В. Коковихина¹, Е.А. Герасимова¹, В.Ф. Мицук¹,
А.К. Иорданишвили^{1,2}, О.В. Слесарев³

ВОЗРАСТНАЯ И ПОСТЭКСТРАКЦИОННАЯ АТРОФИЯ ЧЕЛЮСТЕЙ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЖЕВАТЕЛЬНОГО АППАРАТА У ПОЖИЛЫХ И СТАРЫХ ЛЮДЕЙ

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6, e-mail: MuzikinM@gmail.com;

² Международная академия наук экологии, безопасности человека и природы, 199026, Санкт-Петербург, Большой пр. В. О., 74;

³ Медицинский университет «РЕАВИЗ», 443001, Самара, ул. Чапаевская, 227

Представлены данные клинического обследования 3 329 человек (1 760 мужчин и 1 569 женщин), проживающих в различных регионах РФ (Санкт-Петербург и Ленинградская обл., Москва и Московская обл., Краснодарский край). Цель работы заключалась в изучении частоты утраты зубов и клинических проявлений атрофии альвеолярных отростков (частей) челюстей у пациентов старших возрастных групп для оценки возможности стоматологической реабилитации с использованием ортопедических конструкций на дентальных имплантатах. Изучение распространенности и степени атрофии показало, что в старшей возрастной группе у пациентов в большей мере преобладала 4-я и 5-я степень атрофии, частота встречаемости составила около 20–30%. Встречаемость 6-й степени атрофии также была выше, чем в других возрастных группах, — она была обнаружена у 17,22% мужчин и 17,81% женщин на верхней челюсти и у 22,18 и 15,79% — на нижней челюсти соответственно. Несмотря на то, что количество пожилых пациентов с полной или частичной утратой зубов не имеет тенденции к снижению, на современном этапе развития стоматологии и дентальной имплантологии восстановление целостности жевательного аппарата с применением искусственных опор возможно фактически во всех клинических случаях. Наличие коморбидной или мультиморбидной патологии не является абсолютным противопоказанием, а является лишь временным фактором, откладывающим стоматологическую реабилитацию до стабилизации общесоматического статуса пациента.

Ключевые слова: возрастная утрата зубов, атрофия костной ткани, нуждаемость в протезировании, дентальная имплантация, восстановление жевательной функции, стоматологическая реабилитация, качество жизни пожилых

Лечение пациентов старших возрастных групп даже на современном этапе развития медицины представляет непростую задачу, прежде всего сопряженную с коморбидностью и мультиморбидностью. В связи с этим на протяжении послед-

них лет активно решаются научно-прикладные вопросы, касающиеся стоматологической реабилитации пациентов с мультиморбидным состоянием [1, 2, 6, 17, 20]. Критерии оценки состояния здоровья взрослых людей рассматриваются как интегральная составляющая, учитывающая степень их физической подвижности, социальную активность, остроту зрения, слуха, а также показатель сохранившихся зубов и их функциональную ценность [10, 12, 14, 19, 21]. Нарушение целостности жевательного аппарата и его функции приводит к снижению качества жизни пожилых людей, а также отрицательно влияет на процесс их социальной адаптации. Важное место на этапе амбулаторной помощи взрослым людям со стоматологической патологией должны занимать новые подходы к их реабилитации не только в аспекте лечебно-профилактической работы, но и динамического наблюдения за ними, а проблема профилактики, рецидивирования и лечения основных заболеваний органов и тканей жевательного аппарата для взрослых людей является не только медицинской, но и социальной [4, 5, 8, 9, 11, 12].

Следует подчеркнуть, что актуальность аналитического исследования и обзора литературы в аспекте геронтостоматологии возрастает и в связи с невыполнением поставленной ВОЗ цели, а именно, что к 2020 г. 90% людей 65–74 лет должны иметь полноценные зубные ряды (естественные или замещенные протезами), при этом число беззубых лиц не должно превышать 1% от общего числа населения. Данные показатели не были достигнуты ни в РФ, ни в других развитых странах мира [7, 15, 16, 19].

Утрата естественных зубов сопровождается неминуемыми процессами постэкстракционной атро-

фии (атрофии от бездействия и денервации), что наряду с физиологической атрофией при достижении старческого возраста может привести к хроническому болевому синдрому или травме вследствие повреждения нижнелуночкового нерва или даже перелому челюсти. Использование съёмных ортопедических конструкций способствует восстановлению эстетики и частично восполняет жевательную функцию, хотя последняя не является для челюстей физиологичной. Нагрузка на кость осуществляется через слизистую оболочку и находящуюся под ней надкостницу, что не только не останавливает процессы патологической атрофии, но и способствует их дальнейшему прогрессированию [12, 13, 18].

Проведение дентальной имплантации во всех возрастных группах позволяет широко использовать метод протезирования несъёмными ортопедическими конструкциями, повышая тем самым не только эффективность и эстетичность лечения, но и создавая естественные (физиологичные) нагрузки на челюсти, препятствуя течению процессов патологической атрофии [3, 12].

Цель исследования — изучить частоту утраты зубов и клинические проявления атрофии альвеолярных отростков (частей) челюстей у пациентов старших возрастных групп и на основании результатов оценить возможность стоматологической реабилитации с использованием дентальных имплантатов.

Материалы и методы

В ходе проведенной работы было выполнено комплексное стоматологическое обследование 3 339 (1 760 мужчин и 1 579 женщин) взрослых людей 18–102 лет в различных регионах РФ. Исследование проведено в Санкт-Петербург и Ленинградской обл., Москве и Московской обл., а также в Краснодарском крае. Для дифференциального подхода к полученным результатам пациенты были разделены по полу и возрасту (рис. 1, а) и месту их проживания (см. рис. 1, б), так как это могло существенно повлиять на доступность стоматологической помощи.

При осмотре полости рта определяли число утраченных зубов у каждого человека, оценивали полноценность имеющихся зубных протезов при их наличии и нуждаемость в зубном протезировании (в том числе в переделке имеющихся зубных протезов), а также рассчитывали среднее число утраченных зубов на одного обследуемого в зависимости от возраста, пола и места проживания. Наличие у пациентов в полости рта несъёмных ортопедиче-



Рис. 1. Распределение пациентов в группах исследования: а — по полу и возрасту; б — по возрасту и месту проживания

ских конструкций с опорой на естественные зубы или дентальные имплантаты, не имеющих функциональной и (или) эстетической непригодности, как отсутствие естественных зубов в ходе исследования не учитывали. Съёмные зубные протезы (как не осуществляющие физиологическую жевательную нагрузку) или несъёмные ортопедические конструкции, имеющие на момент осмотра эстетическую или функциональную непригодность, рассматривали как необходимые к протезированию отсутствующие естественные зубы. Особое внимание уделяли лицам, утратившим все естественные зубы. Дальнейшее изучение особенностей атрофии проводили только у пациентов, утративших естественные зубы (которые не были замещены ортопедическими конструкциями) и нуждающихся в протезировании.

При изучении особенностей утраты зубов на каждой из челюстей использовали общепринятую классификацию Кеннеди без подклассов: I класс — двусторонние концевые дефек-

ты; II класс — односторонний концевой дефект; III класс — включенный дефект; IV класс — дефект фронтального отдела. Пациентов с полной утратой зубов на одной или обеих челюстях выделяли в отдельную группу.

Для определения степени выраженности постэкстракционной атрофии во всех клинических случаях использовали модифицированную классификацию J.I. Sawood и R.A. Howell (1988), рис. 2. Основой для определения степени атрофии служили данные КТ (3D-КЛКТ), на срезах которой строили реконструкцию в зонах адентии и сравнивали с классификационными единицами. У пациентов самой старшей возрастной группы (долгожители), учитывая их малое число, особенности атрофии изучали совместно с пациентами старческого возраста. Исследуемые показатели предоставлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки средней величины. Статистическую обработку результатов клинических исследований, а также графическое описание проводили с использованием электронных таблиц Microsoft Excel, прикладного пакета для статистического анализа Statistica for Windows.

Достоверность различия средних величин независимых выборок подвергали оценке при помощи параметрического критерия Стьюдента при нормальном законе распределения и непараметрического критерия Манна—Уитни — при отличии от нормального распределения показателей.

Результаты и обсуждение

Установлено, что независимо от возраста и пола отмечена тенденция к более частой утрате зубов у лиц, проживающих в сельской местности ($p \geq 0,05$). Так, у молодых мужчин и женщин, проживающих в городе, среднее число утраченных зубов составило, соответственно, $1,93 \pm 0,52$ и $1,14 \pm 0,48$ на одного человека, в то время как у жителей села аналогичный показатель в группе молодого возраста составил, соответственно, $2,41 \pm 0,47$ и $2,82 \pm 0,76$. В этой возрастной группе, лиц, страдающих полной утратой зубов, выявлено не было. Абсолютных показаний к протезированию зубов у лиц молодого возраста не отмечено в связи с небольшим числом удалённых зубов и незначительной утратой жевательной эффективности.

У мужчин и женщин средней возрастной группы, проживающих в городе и сельской местности, среднее число утраченных зубов составило, соответственно, $9,27 \pm 1,07$; $7,32 \pm 1,12$ и $12,37 \pm 2,12$; $10,63 \pm 1,84$. Полная утрата зубов встречалась

у мужчин и женщин, проживающих в городе, соответственно, в 0,6 и 0,4 % случаев, в сельской местности — соответственно, в 0,4 и 1,61 % случаев.

У мужчин и женщин пожилого возраста, проживающих в городе и сельской местности, среднее число утраченных зубов составило, соответственно, $14,13 \pm 1,42$; $9,43 \pm 1,27$ и $16,82 \pm 1,34$; $11,12 \pm 1,42$. Полная утрата зубов в данной возрастной группе встречалась у 4,73 % мужчин, проживающих в городе, и у 6,56 % женщин, а также у 5,73 % мужчин и 8,57 % женщин, живущих в сельской местности.

У мужчин и женщин старческого возраста, проживающих в городе и сельской местности, среднее число утраченных зубов составило, соответственно, $22,73 \pm 2,47$; $20,16 \pm 2,07$ и $24,55 \pm 2,44$; $22,42 \pm 2,17$. Полная утрата зубов была выявлена, соответственно, у 10,11 и 12,37 % мужчин и женщин старческого возраста, проживающих в городе, и у 12,25 и 14,53 % мужчин и женщин, живущих в сельской местности, соответственно.

У городских долгожителей полная утрата зубов диагностирована у 27,78 % мужчин и у 31,82 % женщин, а также у 33,33 % мужчин и 46,15 % женщин, проживающих на селе (рис. 3).

Во всех возрастных группах, независимо от места проживания, отмечена тенденция к утрате большего числа зубов у мужчин, чем у женщин ($p \geq 0,05$), что объясняется, очевидно, большим вниманием женщин к сохранению своего стоматологического здоровья, а также поддержанию в удовлетворительном состоянии индивидуальной гигиены полости рта. В то же время, обратная тенденция отмечена при анализе частоты встречаемости полной утраты зубов в пожилом, старческом возрасте, а также у долгожителей (см. рис. 3). У женщин, независимо от места проживания, полная утрата зубов на обеих челюстях встречалась чаще, чем у мужчин ($p \leq 0,05$). У лиц средней возрастной группы, проживающих в городе, полная утрата зубов встречалась чаще у мужчин, а у лиц, проживающих в сельской местности, — у женщин ($p \leq 0,05$).

Анализ амбулаторных карт стоматологического больного и историй болезни показал, что основными причинами, вызывающими утрату зубов, являлись осложнённый кариес (периодонтит, периостит), патология пародонта (преимущественно пародонтит тяжелой степени), а также их комбинация с развитием эндодонтопародонтальных поражений.

У пациентов молодого возраста утрату зубов и нуждаемость в протезировании наблюдали у 78

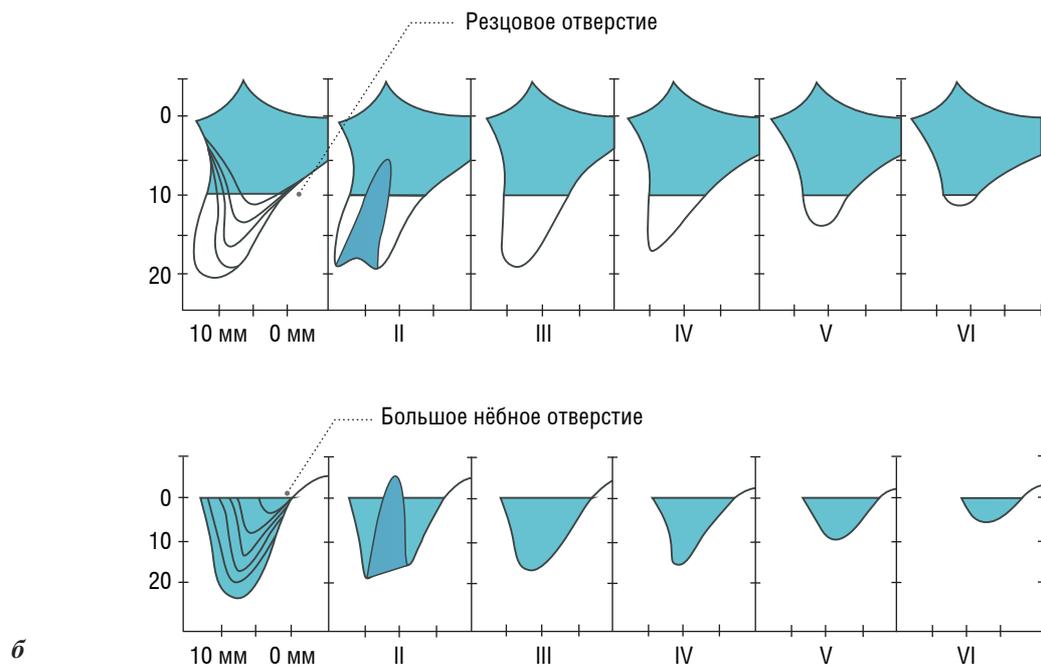
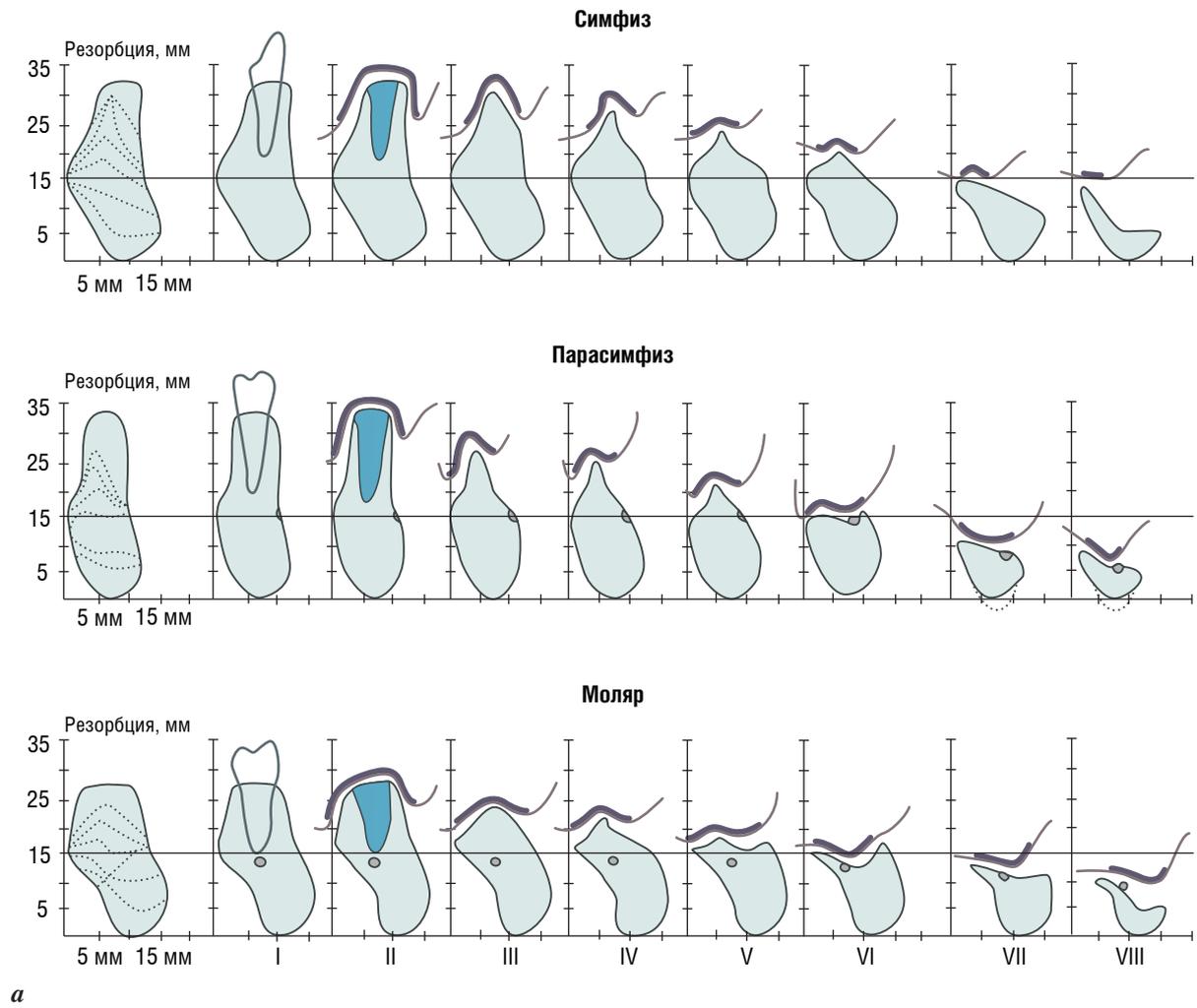


Рис. 2. Классификация постэкстракционной атрофии альвеолярного отростка верхней челюсти (а) и альвеолярной части нижней челюсти (б) в соответствии с модифицированной классификацией J.I. Sawood и R.A. Howell (1988)

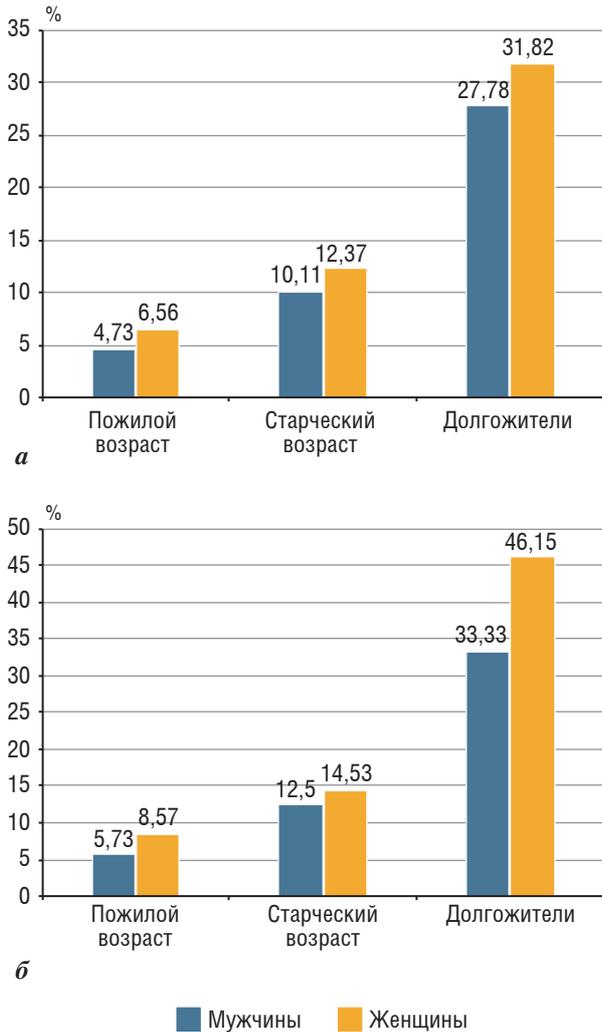


Рис. 3. Частота встречаемости полной утраты зубов у городских (а) и сельских (б) пациентов старших возрастных групп

(34 %) мужчин и 69 (37,7 %) женщин из числа проживающих в городе, а также у 76 (38,9 %) мужчин и 68 (43,3 %) женщин, проживающих в сельской местности. С возрастом число утраченных зубов и, соответственно, потребность в протезировании возрастала. В средней возрастной группе утрату зубов наблюдали у 272 (75,8 %) мужчин и 216 (79,8 %) женщин — городских жителей и у 161 (67,87 %) мужчины и 163 (81,9 %) женщины, проживающих в сельской местности. Показатели у пациентов пожилого возраста были сопоставимы со средневозрастной группой и составили 163 (81,2 %) мужчины, 152 (78,8 %) женщины из городского населения и 146 (87,4 %) мужчин, 143 (86,7 %) женщины, проживающих в сельской местности. У пациентов старческого возраста и долгожителей нуждаемость в протезировании приближалась к 100 %: так, у городских жителей в старческом возрасте нуждались в протезировании 183 (97,9 %) мужчины и 197 (96,1 %) женщины, у долгожителей этот показатель составил 15 (100 %) мужчин и 24 (96 %) женщины; у проживающих в сельской местности — 149 (97,4 %) мужчин, 159 (92,3 %) женщин старческого возраста и 28 (100 %) долгожителей. Общее число нуждающихся в протезировании пациентов составило 2 462.

Полная утрата зубов у городских жителей в молодом возрасте не встречалась, а в среднем — крайне редко. В пожилом и старческом возрасте наиболее частой причиной нарушения непрерывности зубного ряда являлись двусторонние и односторонние концевые дефекты. В пожилом возрасте двусторонний концевой дефект был выявлен у 33,13 % мужчин, односторонний концевой дефект — у 26,38 %, у женщин — в 28,29 и 26,97 % соответственно, а в старческом возрасте двусторонний концевой дефект встречали у 27,32 % мужчин, односторонний — у 32,24 %, у женщин — в 27,92 и 26,40 % соответственно. У долгожителей, как у мужчин, так и у женщин, чаще всего встречали двусторонний концевой дефект (46,67 и 36 % соответственно) и полную утрату зубов на одной и (или) обеих челюстях (26,63 и 32 % соответственно).

Необходимо отметить, что на современном этапе развития стоматологии изготовление съемных ортопедических конструкций у пациентов достаточно распространено и не утратило своей актуальности. У городских жителей молодого возраста 5 (1,22 %) человек использовали съемные ортопедические конструкции, среднего возраста — 58 (9,21 %) человек, пожилого возраста — 71 (18,02 %) человек, старческого возраста — 87 (26,85 %) человек и долгожителей — 27 (67,50 %). Жители села чаще использовали съемные ортопедические конструкции во всех возрастных группах. Ими пользовались 8 (2,27 %) человек молодого возраста, 54 (12,36 %) — среднего, 82 (24,70 %) — пожилого, 87 (26,85 %) — старческого и 23 (82,14 %) — долгожителя. Таким образом, у пациентов молодого возраста частота использования съемных протезов составила 4,12 %, среднего возраста — 13,79 %, пожилого — 25,33 % и старческого — 28,48 %. Необходимо отметить, что если в молодом и среднем возрасте съемная ортопедическая конструкция чаще всего служила для эстетического замещения одного или пары рядом стоящих утраченных зубов, то в пожилом и старческом возрасте за счет съемных протезов восстанавливалась жевательная функция.

Данный факт способствовал развитию более высокой степени атрофии из-за нефизиологичной жевательной нагрузки.

Учитывая тот факт, что число утраченных зубов увеличивается с возрастом, основную группу лиц, у которых изучали выраженность атрофии альвеолярных отростков (частей) челюстей, составили пациенты старших возрастных групп. Количество мужчин и женщин в возрастных группах было сопоставимо (табл. 1).

При оценке альвеолярных отростков (частей) челюстей с утратой зубов у пациентов пожилого возраста выявлена общая тенденция к усреднению показателей встречаемости 3-й, 4-й и 5-й степени атрофии — как у мужчин, так и у женщин (табл. 2). Частота встречаемости 3-й степени атрофии на верхней челюсти составила у мужчин 19,07 %, у женщин — 23,41 %, на нижней челю-

сти — 25,44 и 31,18 % соответственно. 4-ю степень атрофии альвеолярных отростков наблюдали у 29,30 % мужчин и у 40,49 % женщин, альвеолярных частей — у 28,40 и 28,49 % соответственно. 5-я степень атрофии была выявлена на верхней челюсти у 21,40 % мужчин и 20,49 % женщин, на нижней челюсти — у 21,89 и 14,52 % соответственно.

У пациентов старческого возраста в большей мере преобладала 4-я и 5-я степень атрофии, частота их встречаемости составила около 20–30 % в зависимости от пола и нижней или верхней челюсти (табл. 3). Встречаемость 6-й степени атрофии также была выше, чем в других возрастных группах, — у 17,22 % мужчин и 17,81 % женщин на верхней челюсти и у 22,18 и 15,79 % — на нижней челюсти соответственно.

Таблица 1

Распределение пациентов, у которых оценивали выраженность атрофии альвеолярных отростков (частей) челюстей, по полу и возрасту, абс. число (%)

Пол	Возраст, лет				Итого
	молодой, 18–44	средний, 45–59	пожилой, 60–74	старческий, 75 и старше	
Мужской	154 (44,79)	433 (11,57)	309 (3,14)	365 (1,82)	1 261 (61,32)
Женский	137 (19,01)	379 (8,60)	295 (7,93)	390 (3,14)	1 201 (38,68)
<i>Всего</i>	291 (63,80)	812 (20,17)	604 (11,07)	755 (4,96)	2 462 (100)

Таблица 2

Показатели атрофии у пациентов пожилого возраста (в числителе — у мужчин, в знаменателе — у женщин), абс. число (%)

Локализация дефекта зубного ряда	Степень атрофии					Итого
	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	
Верхняя челюсть	34 (15,81)	41 (19,07)	63 (29,30)	46 (21,40)	31 (14,42)	215 (100)
	23 (13,61)	43 (25,44)	48 (28,40)	37 (21,89)	18 (10,65)	169 (100)
Нижняя челюсть	7 (3,42)	48 (23,41)	83 (40,49)	42 (20,49)	25 (12,20)	205 (100)
	27 (14,52)	58 (31,18)	53 (28,49)	27 (14,52)	21 (11,29)	186 (100)
<i>Всего</i>	41 (5,29)	89 (11,48)	146 (18,84)	88 (11,35)	56 (7,23)	420 (54,19)
	50 (6,45)	101 (13,03)	101 (13,03)	64 (8,26)	39 (5,03)	355 (45,81)

Таблица 3

Показатели атрофии у пациентов старческого возраста (в числителе — у мужчин, в знаменателе — у женщин), абс. число (%)

Локализация дефекта зубного ряда	Степень атрофии					Итого
	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	
Верхняя челюсть	28 (13,40)	34 (16,27)	59 (28,23)	52 (24,88)	36 (17,22)	209 (100)
	32 (12,96)	57 (23,08)	61 (24,70)	53 (21,46)	44 (17,81)	247 (100)
Нижняя челюсть	5 (2,09)	50 (20,92)	76 (31,80)	55 (23,01)	53 (22,18)	239 (100)
	18 (7,29)	51 (20,63)	72 (29,15)	67 (27,13)	39 (15,79)	247 (100)
<i>Всего</i>	33 (3,50)	84 (8,92)	135 (14,33)	107 (11,36)	89 (9,45)	448 (47,56)
	50 (5,31)	108 (11,46)	133 (14,12)	120 (12,74)	83 (8,81)	494 (52,44)

У пациентов пожилого и старческого возраста высокая степень развития атрофии была обусловлена, очевидно, несколькими факторами: с одной стороны, это чаще встречающиеся и более выраженные по площади воспалительные процессы альвеолярных отростков (частей) челюстей, связанные, преимущественно, с эндодонтопародонтальными поражениями зубов, с другой стороны — более частое использование съемных ортопедических конструкций. Это еще раз подчеркивает необходимость стоматологической реабилитации пациентов с использованием внутрикостных опор для передачи жевательной нагрузки на костную ткань и профилактики развития постэкстракционной атрофии от бездействия и денервации. Клинический пример развития крайней степени атрофии альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти и дальнейшая стоматологическая реабилитация представлен на рис. 4.

Выраженность атрофии альвеолярных отростков (частей) челюстей демонстрирует тот факт, что потеря зубов с возрастом уменьшается от пе-

риапикальных воспалительных процессов и увеличивается в связи с пародонтальными (в том числе и дистрофическими) поражениями. Следует подчеркнуть, что утрата зубов у взрослых людей разных возрастных групп является не столько возрастным процессом, сколько обуславливается несвоевременным и (или) ненадлежащим проведением стоматологических лечебно-профилактических мер по санации полости рта, а у пациентов старших возрастных групп часто связана с коморбидной патологией, а именно неэффективным лечением сопутствующих заболеваний внутренних органов и систем.

Современные протоколы стоматологической реабилитации позволяют восстановить непрерывность зубных рядов практически во всех клинических случаях, даже в условиях высокой (экстремальной) степени атрофии, а малая травматичность методики с использованием навигации (хирургических шаблонов и направляющих) позволяет максимально быстро и малоинвазивно (без формирования широкого операционного поля) провести

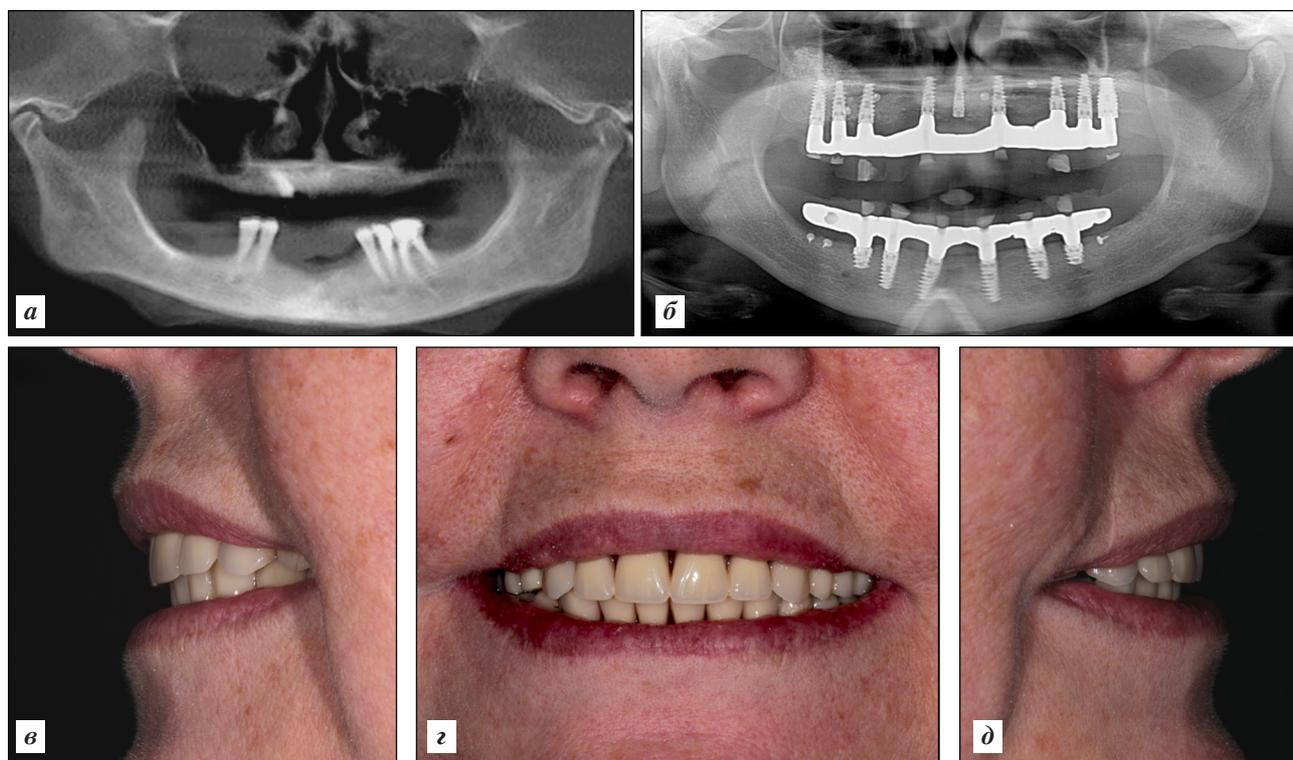


Рис. 4. Стоматологическая реабилитация пациентки М., 68 лет, от начала лечения до установки окончательной ортопедической конструкции:

а — срез компьютерной томограммы до начала лечения; прогрессирующая утрата мягких и твердых тканей челюстей, крайняя степень атрофии альвеолярного отростка верхней челюсти вследствие длительного ношения съемного протеза (более 20 лет), выраженная воспалительная резорбция костной ткани фронтального отдела нижней челюсти вследствие эндодонтопародонтального поражения и боковых отделов нижней челюсти как результата ношения съемного протеза (более 10 лет); б — срез контрольной КТ через 2 года на этапе завершения лечения; в, г, д — окончательный результат лечения

хирургический этап лечения даже при наличии сопутствующих заболеваний.

Пациентам пожилого и старческого возраста в ходе стоматологической реабилитации могут изготавливаться съемные или несъемные протезы (с винтовой или цементной фиксацией) на четырех и более дентальных или скуловых имплантатах.

Дентальные имплантаты достаточно часто применяют для фиксации съемных протезов. В этом случае внутрикостные опоры (двухэтапные дентальные имплантаты с системой болл-абатментов или локаторов, мини-имплантаты) не передают физиологическую нагрузку на костную ткань, а лишь выполняют ретенционную функцию для протеза, препятствуя его смещению и соскальзыванию с альвеолярного отростка (части) челюсти.

При достаточном объеме костной ткани челюстей классическим примером восстановления жевательной эффективности служит применение ортопедических конструкций с опорой на шести и более дентальных имплантатах (рис. 5).

В условиях выраженной атрофии боковых отделов верхней и нижней челюстей возможно использование протокола на четырех (all-on-4) скуловых или дентальных имплантатах. Применение данного метода у пациентов старших возрастных групп более чем оправдано, так как позволяет избежать длительных процедур костной пластики и осуществить стоматологическую реабилитацию временной ортопедической конструкцией либо в день операции или в течение 48–72 ч после нее (рис. 6).

Окончательная стоматологическая реабилитация в данном случае может быть осуществлена как с использованием армированных протезов из акриловой пластмассы, которые обладают высокой эстетикой и сравнительно невысокой ценой, так и более дорогими конструкциями из металлокерамики и диоксида циркония. Безусловно, наибольшее предпочтение отдается конструкциям на винтовой фиксации ввиду их ремонтпригодности в процессе длительной эксплуатации.

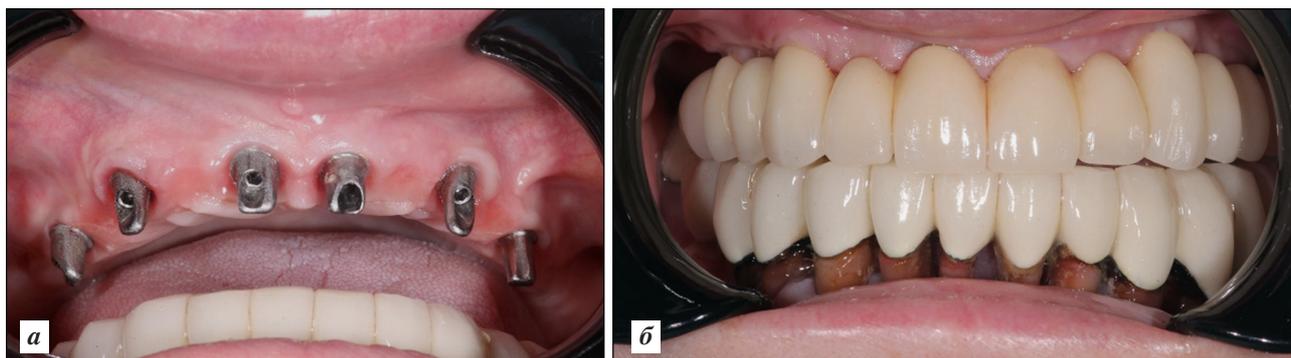


Рис. 5. Восстановление зубного ряда верхней челюсти с помощью несъемной ортопедической конструкции на дентальных имплантатах у пациентки М., 63 года:

а — клиническая картина в полости рта после фиксации постоянных абатментов;
б — внешний вид окончательной конструкции из металлокерамики

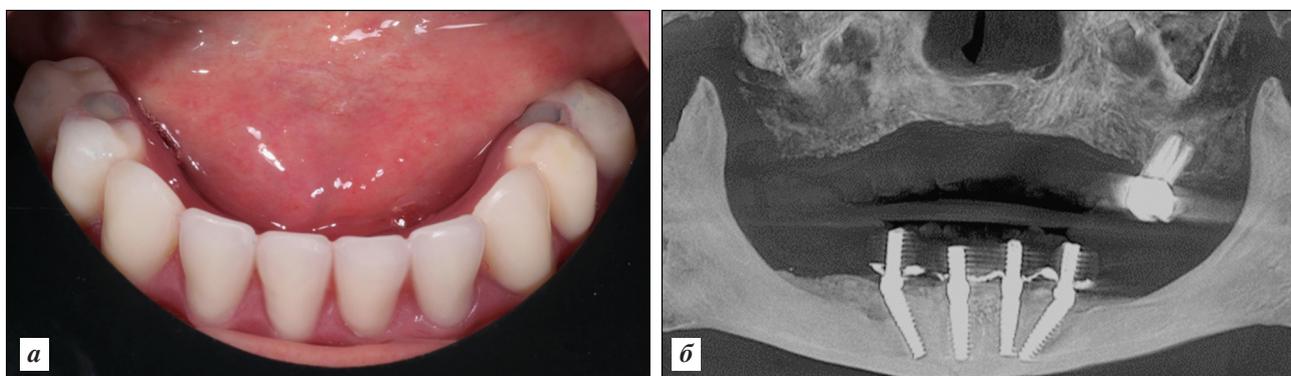


Рис. 6. Стоматологическая реабилитация с использованием протокола на четырех дентальных имплантатах у пациентки Ж., 67 лет:

а — временный несъемный акриловый протез с винтовой фиксацией установлен сразу после операции;
б — срез КТ через 1 год после операции

Конструкции на дентальных имплантатах, несмотря на высокую эффективность и эстетический компонент, не лишены недостатков. Основным недостатком связан с необходимостью тщательной гигиены, что требует достаточно продолжительного обучения пациентов с периодическим контролем, особенно в течение первого года использования. При затруднении самостоятельного проведения гигиены (при сниженной мобильности пациентов) необходимо провести обучение лиц, ухаживающих за пациентом, по применению ирригатора для полости рта или, при необходимости, отдать предпочтение съемным ортопедическим конструкциям.

Выводы

В ходе клинического исследования были установлены возрастные и половые особенности утраты зубов с последующим развитием атрофии альвеолярных отростков (частей) челюстей у лиц, проживающих в различных регионах РФ в условиях городской и сельской местности. Анализ утраты зубов у взрослых людей разных возрастных групп показал, что независимо от места проживания для повышения стоматологического здоровья взрослого населения города и села необходимо не только совершенствовать программы профилактики, затрагивая детское население и подростков, взрослых людей, в том числе старших возрастных групп, но и мотивировать врачей, оказывающих все виды стоматологической помощи, на сохранение целостности жевательно-речевого аппарата. При необходимости санации очагов хронической и острой одонтогенной инфекции необходимо осуществлять все меры по профилактике постэкстракционной атрофии для более предсказуемой последующей стоматологической реабилитации.

Несмотря на то, что количество пациентов в старших возрастных группах с полной или частичной утратой зубов не имеет тенденции к снижению и данная проблема не ограничивается локальным (внутригосударственным) статусом, а имеет общемировое значение, на современном этапе развития стоматологии и дентальной имплантологии восстановление целостности жевательного аппарата с применением искусственных опор возможно фактически во всех клинических случаях. Даже наличие коморбидной или мультиморбидной патологии не является абсолютным противопоказанием, а является лишь временным фактором, откладывающим реабилитацию до стабилизации общесоматического статуса. Уже сейчас можно утверждать, что эффективность методов скуловой и ангулярной

имплантации в условиях недостатка костной ткани сопоставима по выживаемости с ортопедическими конструкциями, выполненными по более классическим протоколам. Большое разнообразие типоразмеров и дизайна имплантатов позволяет не только упростить проведение хирургических операций у пациентов пожилого и старческого возраста, но и способствует более быстрому изготовлению несъемной временной ортопедической конструкции на период интеграции дентальных имплантатов. Применение современных навигационных техник в стоматологической реабилитации позволяет уменьшить время проведения, снизить до минимума травматичность операции и уменьшить дискомфорт стоматологического лечения пациентов даже при наличии выраженной сопутствующей патологии.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Алексеева Ю.В., Семиглазова Т.Ю., Каспаров Б.С. и др. Роль комплексной оценки гериатрического статуса в лечении онкологических больных пожилого и старческого возраста // Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 1. С. 65–74. <https://doi.org/10.34922/AE.2020.33.1.008>
2. Арьева Г.Т., Арьев А.Л. Старение и заболевания пародонта (обзор) // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 4. С. 771–775.
3. Балин Д.В., Иорданишвили А.К., Музыкин М.И. Выживаемость скуловых и корневых дентальных имплантатов: 5-летнее наблюдение // Рос. вестн. дентальной имплантол. 2020. № 3–4. С. 70–79
4. Жданюк И.В., Иорданишвили А.К., Володин А.И. и др. Медико-экономические и социальные аспекты зубного протезирования лиц старшего возраста // Специалист здравоохран. 2018. № 1 (15). С. 25–26.
5. Иорданишвили А.К., Толмачёв И.А., Панчук Ю.П. и др. Профессиональные ошибки и дефекты оказания медицинской помощи при стоматологической реабилитации взрослых пациентов // Вестн. Рос. военно-мед. акад. 2016. № 1 (53). С. 50–55.
6. Кантемирова Р.К., Сердюков С.В., Фидарова З.Д. и др. Возрастные особенности заболеваемости и инвалидности при болезнях органов пищеварения у взрослого населения Санкт-Петербурга в динамике за 2013–2017 гг. // Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 1. С. 179–189. <https://doi.org/10.34922/AE.2020.33.1.024>
7. Кочурова Е.В., Лапина Н.В., Гришечкин С.Д., Ижнина Е.В. Особенности стоматологической реабилитации пациентов пожилого возраста после онкологического лечения патологии челюстно-лицевой области // Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 227–233.
8. Курбанов О.Р., Алиева А.О., Хасаева М.И. и др. Заболеваемость и потребность в стоматологическом лечении пожилого населения // Вестн. Мед. стоматол. ин-та. 2019. № 3 (50). С. 16–21.
9. Лапина Н.В., Скориков Ю.В., Аринкина А.С., Аюпов В.А. Динамика показателей качества жизни больных с сопутствующими заболеваниями в процессе стоматологической ортопедической реабилитации // Кубанский науч. мед. вестн. 2013. № 6 (141). С. 114–117.
10. Леус П.А., Манак Т.Н. Стоматологическое здоровье пожилого населения и перспективы эндодонтии // Современная стоматол. 2019. № 1 (74). С. 3–9.
11. Меликян И.А., Ахмедов Г.Д., Будняк М.А. и др. Динамика качества жизни пожилых пациентов после стоматоло-

гичекого лечения // Системный анализ и управление в биомед. системах. 2019. Т. 18. № 3. С. 205–209.

12. Музыкин М.И., Гребнев Г.А., Иорданишвили А.К. и др. Стоматологическая реабилитация полной адентии у пенсионеров Министерства обороны и прикрепленного контингента в военно-медицинских организациях // Вестн. Рос. военно-мед. акад. 2020. №2 (70). С. 94–105.

13. Музыкин М.И., Иорданишвили А.К. Модель саногенеза постэкстракционной регенерации костной ткани челюстей // Экология человека. 2020. № 8. С. 40–48. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2020-8-40-48>

14. Оковитый С.В., Музыкин М.И., Иорданишвили А.К. Совершенствование комплексного лечения острого одонтогенного периостита у людей старших возрастных групп // Стоматология. 2012. Т. 91. № 6. С. 63–66.

15. Пинелис И.С., Пинелис Ю.И., Кузник Б.И. и др. Возрастные особенности биорегулирующей терапии стоматологических заболеваний // Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 1. С. 137–152. <https://doi.org/10.34922/AE.2020.33.1.019>

16. Banks P. A prospective 20-year audit of a consultant workload // Brit. Orthodont. Soc. Clin. Effectiv. Bul. 2010. Vol. 25. P. 15–18.

17. Foltyn P. Ageing, dementia and oral health // Aust. Dent. J. 2015. № 60 (1). P. 86–94. <https://doi.org/10.1111/adj.12287>

18. Hernández-Monjaraz B., Santiago-Osorio E., Ledesma-Martínez E. et al. Dental Pulp Mesenchymal Stem Cells as a Treatment for Periodontal Disease in Older Adults // Stem. Cells Int. 2020. № 18. P. 1–5. <https://doi.org/10.1155/2020/8890873>

19. Kossioni A.E., Hajto-Bryk J., Maggi S. et al. An Expert Opinion from the European College of Gerodontology and the European Geriatric Medicine Society: European Policy Recommendations on Oral Health in Older Adults // J. Amer. Geriat. Soc. 2018. № 66 (3). P. 609–613. <https://doi.org/10.1111/jgs.15191>

20. Leblhuber F., Huemer J., Steiner K. et al. Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease? // Wien. Klin. Wochenschr. 2020. № 132 (17–18). P. 493–498. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01638-5>

21. Persson G.R. Dental geriatrics and periodontitis // Periodontol. 2000. 2017. № 74 (1). P. 102–115. <https://doi.org/10.1111/prd.12192>

Поступила в редакцию 02.01.2021

После доработки 17.01.2021

Принята к публикации 25.01.2021

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 1. P. 134–143

*М.И. Музыкин¹, Е.В. Коквикина¹, Е.А. Герасимова¹, В.Ф. Мижчук¹,
А.К. Иорданишвили^{1,2}, О.В. Слесарев³*

AGE-RELATED AND POST-EXTRACTION ATROPHY OF THE JAWS AND MODERN POSSIBILITIES FOR RESTORING THE MASTICATORY APPARATUS IN THE ELDERLY PEOPLE

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Akad. Lebedev str., St. Petersburg 194044, e-mail: MuzikinM@gmail.com; ² International Academy of Ecology, Human Security and Nature Sciences, 74 Bolshoy pr. V. O., St. Petersburg 199026; ³ Medical university «REAVIZ», 227 Chapaevskaya str., Samara 443001

The data of clinical examination of 3 329 people (1 760 men and 1 569 women) living in various regions of the Russian Federation (St. Petersburg and Leningrad region, Moscow and Moscow region, Krasnodar Territory) are presented. The aim of the investigation was to study the frequency of tooth loss and clinical manifestations of atrophy of the alveolar processes (parts) of the jaws in patients of older age groups to assess the possibility of dental rehabilitation using orthopedic structures on dental implants. The study of the prevalence and degree of atrophy showed that in the older age group, patients of senile age were more dominated by 4 and 5 degrees of atrophy, the frequency of their occurrence was about 20–30%. The incidence of grade 6 atrophy was also higher than in other age groups, it was found in 17,22% of men and 17,81% of women in the upper jaw and 22,18% and 15,79% in the lower jaw, respectively. Despite the fact that the number of patients in older age groups with complete or partial loss of teeth does not tend to decrease, at the present stage of development of dentistry and dental implantology, the possibility of restoring the integrity of the masticatory apparatus with the use of artificial supports is possible in virtually all clinical cases. The presence of comorbid or multimorbid pathology is not an absolute contraindication, but is only a temporary factor that postpones dental rehabilitation until the general somatic status of the patient is stabilized.

Key words: *age-related tooth loss, bone atrophy, need for prosthetics, dental implantation, restoration of masticatory function, dental rehabilitation, quality of life of the elderly*

В.В. Попов, И.А. Новикова, А.Г. Соловьев, М.В. Трохова

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПСИХИЧЕСКИХ И ФИЗИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Северный государственный медицинский университет, 163000, Архангельск, Троицкий пр., 51, e-mail: ianovikova@mail.ru

Для выявления взаимосвязи психических и физических нарушений в пожилом и старческом возрасте были обследованы 70 пациентов одной из поликлиник Архангельска, в том числе лица 60–74 лет — 56 (80%), 75 лет и старше — 14 (20%). Проведено анкетирование, изучены данные амбулаторных карт, использована оценка клинического статуса, а также методики для определения психического и физического состояния. Наиболее частыми психическими и физическими нарушениями были когнитивные и депрессивные расстройства, высокий риск синдрома мальнутриции, саркопении и синдрома падений, ухудшение функциональных возможностей, при этом больные старческого возраста имели достоверно более выраженные нарушения. Показано, что у лиц пожилого и старческого возраста когнитивные и депрессивные расстройства повышают риск синдрома падения и снижают функциональные возможности, а в старческом возрасте — увеличивают риск синдрома саркопении.

Ключевые слова: лица пожилого и старческого возраста, психический статус, физическое состояние, функциональные возможности

В России, как и в большинстве экономически развитых стран, сложилась ситуация, характеризующаяся увеличением в составе населения доли лиц пожилого и старческого возраста. Количество людей старше 60 лет в России в 2019 г. составляло, по данным Росстата, до 25,9% от общей популяции [11].

С возрастом происходит прогрессирующее уменьшение адаптационных возможностей организма, что создает условия для развития патологии [3]. В настоящее время при рассмотрении возрастзависимых нарушений в пожилом и старческом возрасте активно обсуждается синдром старческой астении (ССА) — основной гериатрический синдром, при котором наблюдают возрастзависимое снижение физиологического резерва и функций многих систем организма, что приводит к повышенной чувствительности воздействия эндо- и экзогенных факторов на организм пожилого человека. ССА сопровождается повышением риска развития неблагоприятных исходов для здоровья,

потери автономности и смерти. Основу патогенеза ССА составляют три тесно взаимосвязанных возрастзависимых состояния — синдром недостаточности питания (мальнутриции), физической активности и саркопении [8].

Вместе с тем, по данным разных авторов [9, 12], среди гериатрических синдромов чаще всего встречается высокий риск падений, риск развития недостаточности питания, депрессия и когнитивные нарушения.

Сегодня ранняя диагностика нарушений здоровья у лиц пожилого возраста [10, 25] приобретает все большее медико-социальное значение, особенно в рамках утвержденной правительством РФ Стратегии в отношении граждан пожилого возраста до 2025 г. [6]. Новые подходы к диагностике и профилактике возрастной патологии, а также технологии продления жизни на фоне старения населения имеют значительный потенциал снижения бремени болезней [24], что позволяет продлить период жизненной активности пожилого пациента [13].

В проведенном нами ранее исследовании были выявлены особенности когнитивных и аффективных расстройств в пожилом и старческом возрасте, однако остается до конца не изученной проблема взаимосвязи психических нарушений и физического статуса в пожилом и старческом возрасте. В доступной литературе вопросам изучения данных взаимосвязей уделено недостаточное внимание, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования — выявление взаимосвязи психических и физических нарушений в пожилом и старческом возрасте.

Материалы и методы

Проведено обследование 70 пациентов пожилого и старческого возраста (60 женщин и 10 мужчин) на гериатрическом приеме в городской поликлинике Архангельска. Возраст обследуемых — 60–90 лет (средний воз-

раст — $69,14 \pm 1,34$ года), в том числе лица пожилого возраста (60–74 года) — 56 (80 %) человек и старческого (75 лет и старше) — 14 (20 %). Структура выборки была обусловлена анализом базы данных приписного населения поликлиники старше 60 лет и анализа данных по обращаемости в поликлинику по полу в разных возрастных периодах. Наиболее распространенными нарушениями здоровья обследуемых были: артериальная гипертензия — 70 (100 %) человек, ИБС — 40 (57,1 %), деформирующий остеоартроз — 36 (51,4 %), сахарный диабет 2-го типа — 15 (21,4 %).

Все участники заполнили письменное информированное согласие. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (Архангельск).

В работе использовали данные анкетирования, амбулаторных карт пациентов и оценки их клинического статуса. Оценку физического состояния проводили с помощью методик: активность в повседневной жизни (индекс Бартел), повседневная инструментальная активность (IADL), краткая шкала оценки питания, ИМТ, динамометрия, скорость ходьбы, тест «Встань и иди», способность поддержания равновесия, визуально-аналоговая шкала, 6-минутный тест ходьбы.

Когнитивный статус оценивали с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini Mental State Examination): 28–30 баллов — отсутствие нарушений когнитивных функций; 24–27 баллов — предметные когнитивные нарушения; 20–23 балла — деменция легкой степени выраженности; 11–19 баллов — деменция умеренной степени выраженности; 0–10 баллов — тяжелая деменция [26]. В тесте «рисования часов» нормальными были результаты в 10 баллов, если правильно нарисован круг, цифры в верных местах, стрелки показывают заданное время; наличие когнитивных расстройств оценивали, если на рисунке были ошибки, — 9 баллов и менее [8].

Краткий вариант гериатрической шкалы депрессии (Geriatric Depression Scale) использовали для определения эмоционального статуса. На наличие депрессии указывало 5 баллов и более [16].

Динамометрические измерения мышечной силы кистей обеих рук производили электронным кистевым динамометром по 2 раза правой и левой рукой и фиксировали лучший результат: нормаль-

ные показатели для мужчин — 43,3–59,9 кг, для женщин — 27,5–37,9 кг.

Состояние питания определяли с помощью анкеты Краткая оценка питания (Mini Nutritional assessment — MNA), состоящей из двух частей — скрининговой и оценочной. Результат 16,5 балла и меньше расценивали как наличие белково-энергетической недостаточности; 17–23,5 — как риск ее развития; результат 24 балла и выше характеризовал нормальный статус питания [18]. Для оценки состояния питания определяли также ИМТ: нормальному состоянию питания соответствуют значения ИМТ 20–24,9 кг/м², белково-энергетической недостаточности легкой степени — 17–18,9 кг/м², повышенному питанию — 25–29,5 кг/м², ожирению — ≥ 30 кг/м².

Для оценки возможностей самообслуживания и мобильности использовали Индекс активности повседневной жизнедеятельности Бартел (Barthel Activities of Daily Living Index), равный 100 — при полной независимости; 91–99 баллов — легкой зависимости в повседневной жизни; 61–90 баллов — умеренной; 21–60 баллов — выраженной зависимости [21].

Шкалу повседневной инструментальной активности (IADL) применяли для оценки у пациентов возможности выполнения более сложных действий: умение оперировать деньгами, совершать покупки, оплачивать коммунальные услуги, пользоваться современными бытовыми приборами [1].

Для оценки риска падений использовали тесты «Скорость ходьбы», «Встань и иди», «Способность поддержания равновесия».

При использовании теста «Скорость ходьбы» пациенту давали инструкцию пройти 4 м без остановки с обычной скоростью; о снижении мышечной функции свидетельствовал результат $< 1,27$ м/с в возрасте 60–69 лет и $< 1,18$ м/с — в возрасте 70–79 лет [1].

В процессе выполнения теста «Встань и иди» участника исследования просили сесть на стул, встать без помощи рук, пройти 3 м вперед, развернуться назад, подойти к стулу и сесть без помощи рук. Время выполнения теста оценивали как: ≤ 10 с — норма, 10–14 с — умеренные нарушения, > 14 с — риск падений [20].

Для оценки равновесия использовали тест «Способность поддержания равновесия». В положении стоя пациент опирается на одну ногу при разведенных в сторону руках и отведенной противоположной ноге. Способность удержания равновесия более 10 с оценивали как норму, 5–10 с —

удовлетворительный результат, невозможность удерживать равновесие — неудовлетворительный результат [7].

Функциональные возможности оценивали с помощью теста 6-минутной ходьбы. Пациента просили ходить как можно быстрее в течение 6 мин. Соблюдались технические требования, разработанные Европейским респираторным обществом и Американским торакальным обществом [14]. Тест 6-минутной ходьбы не проводили пациентам с гемодинамической нестабильностью (артериальная гипотензия, гиперволемиа с явлениями сердечной астмы), при наличии желудочковых экстрасистол высоких градаций и с клинико-кардиологическими признаками дестабилизации ИБС, с выраженной патологией опорно-двигательного аппарата. Результаты оценивали в метрах: при значениях >551 — нормальные значения, 426–550 — I ФК, 301–425 — II ФК, 149–300 — III ФК, <150 — IV ФК.

Использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) [19] как метод субъективной оценки боли: пациенту предлагали отметить на неградуированной линии длиной 10 см точку, соответствующую степени выраженности боли. Левая граница линии соответствовала определению «боли нет», правая — «худшая боль, какую можно себе представить».

Обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics (версия 23.00, лицензия Z125-5301-14). Для оценки различий по частоте встре-

чаемости применяли таблицы сопряженности, для изучения взаимосвязей признаков использовали коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов оценки психического состояния пациентов (табл. 1) по Краткой шкале оценки психического статуса показал, что признаки когнитивных нарушений имелись почти у $2/3$ обследуемых (61,43 %).

Более $1/2$ всех пациентов пожилого возраста имели преддементные когнитивные нарушения, а у 8,57 % — признаки деменции легкой степени; больные старческого возраста достоверно чаще обнаруживали признаки деменции легкой степени выраженности ($p < 0,001$). Наличие когнитивных нарушений у $2/3$ обследуемых подтвердило и использование теста «рисования часов»: умеренные когнитивные расстройства были характерны для большинства обследованных (62,86 %) и у небольшого числа (4,29 %) выявлены выраженные изменения. Достоверно чаще когнитивные нарушения выраженной степени встречались в старческом возрасте ($p < 0,001$), а умеренные — в пожилом ($p < 0,01$). Полученные результаты в целом подтверждают данные наших более ранних исследований [4], в то же время анализ медицинской документации показал, что заболевания нервной системы и психической сферы официально были зарегистрированы только у 28,57 % всех обследованных лиц. Наши данные по встречаемости когнитивных нарушений были несколько выше, чем

Таблица 1

Результаты оценки психического статуса пациентов пожилого и старческого возраста

Тест	Показатель	Все обследованные		60–74 года		75 лет и старше	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Краткая шкала оценки психического статуса — MMSE, баллы	28–30 баллов — нет нарушений когнитивных функций	27	38,57	23	41,07	4	28,57 ^{2)*}
	24–27 баллов — преддементные когнитивные нарушения	37	52,86	30	53,57	7	50
	20–23 балла — деменция легкой степени выраженности	6	8,57	3	5,36	3	21,43 ^{3)*}
Тест «рисования часов», баллы	10 баллов — норма	23	32,86	19	33,93	4	28,57
	6–9 баллов — умеренные когнитивные нарушения	44	62,86	37	66,07	7	50 ^{2)*}
	≤5 баллов — выраженные когнитивные нарушения	3	4,29	0	0	3	21,43 ^{3)*}
Герiatricкая шкала депрессии, баллы	0–4 балла — нет депрессии	44	62,86	40	71,43	8	57,14 ^{2)*}
	≥5 баллов — вероятная депрессия	26	37,14	16	28,57	6	42,86 ^{2)*}

Примечание. Здесь и в табл. 2: различия достоверны между группами 60–74 года и 75 лет и старше при ^{1)*} $p < 0,05$; ^{2)*} $p < 0,01$; ^{3)*} $p < 0,001$.

у других авторов, которые отмечают когнитивный дефицит в возрасте 60–69 лет у 20 %, а старше 85 лет — у 40 % [23].

По Гериатрической шкале депрессии, более $1/3$ больных имели признаки депрессивных состояний, у лиц старческого возраста они встречались достоверно чаще ($p < 0,01$). Однако среди обследованных не было лиц, обращавшихся за помощью к психиатру или психотерапевту в связи с признаками депрессии.

В целом результаты нашего исследования выявили более частую встречаемость когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов старшего возраста по сравнению с официально регистрируемыми в медицинской документации, что говорит о необходимости большего внимания к ранней диагностике и профилактике психических изменений в пожилом возрасте на терапевтическом поликлиническом приеме.

Анализ результатов оценки физического состояния обследованных пациентов (табл. 2) показал, что индекс Бартел, отражающий наличие ограничений активности в повседневной жизни и умеренной зависимости от посторонних в сфере самообслуживания, был ниже 90 баллов у каждого десятого больного. Хотя индекс Бартел достоверно не отличался у лиц пожилого и старческого возраста, почти у $2/3$ пациентов он указывал на наличие легкой зависимости от окружающих в повседневной жизни.

Повседневная инструментальная активность (IADL) была снижена у каждого пятого обследованного, что говорило о затруднениях в выполнении сложных действий (умение оперировать деньгами, совершать покупки, оплачивать коммунальные услуги, пользоваться современными бытовыми приборами).

Сравнительный анализ результатов по Краткой шкале оценки питания (MNA) свидетельствовал об опасности недоедания у 12,86 % респондентов. У лиц старческого возраста значения по тесту MNA, отражающие риск развития белково-энергетической недостаточности, наблюдали почти у $1/3$ пациентов, а у пожилых — в 2 раза реже ($p < 0,01$). Эти данные говорят о более высоком риске развития синдрома мальнутриции у лиц старше 75 лет.

В то же время, анализ ИМТ в нашем исследовании не выявил лиц с дефицитом массы тела. Большая часть пациентов ($4/5$) имела ИМТ, свидетельствующий о повышенной массе тела или ожирении: каждый четвертый имел повышенную

массу тела, а более $1/2$ всех больных — ожирение, чаще I степени (40 %).

Повышенную массу тела одинаково часто выявляли как у лиц пожилого, так и старческого возраста, однако нормальные показатели были достоверно чаще у последних ($p < 0,001$). В группе старческого возраста не встречалось лиц с ожирением II и III степени, что, скорее, говорит о развитии синдрома мальнутриции и как результат — саркопении. В целом нарушения массы тела были отмечены у 55,71 % обследованных, тогда как по данным медицинской документации лишь у 10 % пациентов было выявлено ожирение, что указывает на факт неполного обследования лиц старшей возрастной группы в поликлинических условиях.

Показатели динамометрии были снижены более чем у $2/3$ пациентов, при этом у лиц старческого возраста достоверно чаще встречалось снижение показателей по силе правой ($p < 0,01$) и левой руки ($p < 0,05$), что прогнозируемо указывало на уменьшение мышечной силы с возрастом.

В Европейском консенсусе по диагностике саркопении [15] отмечено, что при скорости ходьбы $< 0,8$ м/с или неадекватной силе сжатия динамометра необходимо исследовать мышечную массу, в связи с чем в нашем исследовании у $2/3$ пациентов пожилого возраста оказалось необходимо дополнительное исследование для подтверждения синдрома саркопении.

Скорость ходьбы была снижена более чем у половины обследуемых лиц обеих возрастных групп (52,86 %), что отражает склонность к синдрому падения. Нарушение скорости ходьбы достоверно чаще встречалось у лиц старческого возраста ($p < 0,001$) в сравнении с пожилыми.

Результаты по тесту «Встань и иди» у каждого десятого больного указывали на риск падений, а почти у $1/2$ больных были выявлены умеренные нарушения. У лиц 75 лет и старше достоверно чаще отмечали высокий риск падений ($p < 0,001$) и умеренные нарушения ($p < 0,05$), свидетельствующие о низкой скорости ходьбы и способности поддерживать равновесие. Способность поддержания равновесия на одной ноге у $1/3$ больных (31,43 %) имела неудовлетворительные результаты; достоверно худшие показатели по данному тесту также имели пациенты старческого возраста ($p < 0,001$).

Исходя из результатов по тестам «Скорость ходьбы», «Встань и иди» и способности поддержания равновесия, каждого второго пациента можно отнести к группе риска по синдрому падений

Таблица 2

Результаты оценки физического состояния пациентов пожилого и старческого возраста

Тест	Показатель	Все обследованные		60–74 года		75 лет и старше	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Активность в повседневной жизни — индекс Бартел	61–90 баллов — умеренная зависимость	8	11,43	6	10,71	2	14,29
	91–100 баллов — нет зависимости	62	88,57	50	89,29	12	85,71
Повседневная инструментальная активность — IADL	≥27 баллов — норма	55	78,57	49	87,50 ^{1)*}	11	78,57
	<27 баллов — снижение инструментальной активности	15	21,43	7	12,50 ^{1)*}	3	21,43
Краткая шкала оценки питания — MNA	>23,5 балла — нет проблем с питанием	58	82,86	48	85,71 ^{2)*}	10	71,43
	17–23,5 балла — опасность недоедания	12	17,14	8	14,29 ^{2)*}	4	28,57
ИМТ	Норма: 19–24 кг/м ² — женщины, 20–25 кг/м ² — мужчины	14	20	7	12,50 ^{3)*}	4	28,57
	Повышенная масса тела: 24–30 — женщины, 25–30 — мужчины	17	24,29	18	32,14	5	35,71
	30–35 — ожирение I степени	28	40	23	41,07	5	35,71
	35–40 — ожирение II степени	6	8,57	4	7,14 ^{1)*}	0	0
	>40 — ожирение III степени	5	7,14	4	7,14 ^{1)*}	0	0
	Нарушения: мужчины <43,3 кг женщины <27,5 кг	51	72,86	39	69,64 ^{2)*}	12	85,71
Скорость ходьбы	Нарушения: 60–69 лет <1,27 м/с; 70–79 лет <1,18 м/с	56	80	44	78,57 ^{1)*}	12	85,71
	Норма: 60–69 лет >1,27 м/с; 70–79 лет >1,18 м/с	37	52,86	27	48,21 ^{3)*}	10	71,43
Тест «Встань и иди»	≤10 с — норма	33	47,14	29	51,79 ^{3)*}	4	28,57
	>10–14 с — умеренные нарушения ≥14 с — риск падений	33	47,14	31	55,36 ^{3)*}	2	14,29
Способность поддержания равновесия	>10 с — хороший результат	45	64,29	39	69,64 ^{3)*}	6	42,86
	5–10 с — удовлетворительный <4 с — неудовлетворительный	7	10	5	8,92	2	14,29
		18	25,71	12	21,43 ^{3)*}	6	42,86

со снижением способности активно и безопасно передвигаться [5].

Полученные данные по методике ВАШ (рис. 1) показали, что более половины больных (54,29%) имели слабые болевые проявления, в то же время очень сильную и нестерпимую боль отметил каждый десятый (10%) из обследуемых. Чаще всего выраженный хронический болевой синдром у пожилых был обусловлен патологией опорно-двигательного аппарата, что согласуется с мнением других авторов, которые указывают на наличие боли у 27–86% пожилых людей [17]. Хроническая боль ухудшает прогноз при когнитивных и функциональных расстройствах, а также значительно повышает риск смертельного исхода у больных пожилого и старческого возраста [22]. Пациенты старческого возраста достоверно чаще испытывали очень сильную боль ($p < 0,01$), в то же время лица пожилого возраста чаще не имели болевых проявлений ($p < 0,001$).

Для оценки функциональных возможностей нами был проведен 6-минутный тест ходьбы (рис. 2). Из 70 пациентов пожилого возраста тест был выполнен у 63, не имевших к его проведению противопоказаний, из них у 50 лиц пожилого воз-

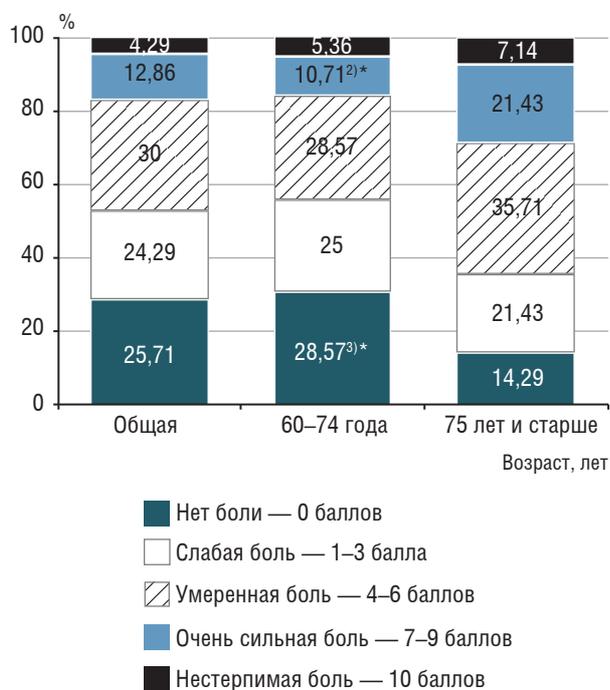


Рис. 1. Распределение пациентов пожилого и старческого возраста по результатам визуально-аналоговой шкалы.

Здесь и на рис. 2: различия достоверны между группами 60–74 года и 75 лет и старше при ^{1)*} $p < 0,05$; ^{2)*} $p < 0,01$; ^{3)*} $p < 0,001$

раста и у 13 — старческого. Нормальные функциональные возможности были выявлены только у 7,94% обследованных, тогда как нарушенные — у всех остальных. У 19,05% больных отмечали показатели функциональных возможностей, соответствующие III ФК ХСН. Пациентов с IV ФК в ходе 6-минутного теста ходьбы не было выявлено. Лица старческого возраста достоверно чаще имели II ФК ($p < 0,05$) и реже I ФК ($p < 0,05$). Частота встречаемости нормальных показателей по 6-минутному тесту ходьбы в группах лиц пожилого и старческого возраста достоверно не различалась.

У лиц пожилого возраста были выявлены взаимосвязи параметров психического и физического состояния. Так, показатель по Краткой шкале оценки психического статуса коррелировал с данными 6-минутного теста ходьбы ($r = 0,324$, $p < 0,05$), а показатель по тесту «рисования часов» — со скоростью ходьбы ($r = -0,338$, $p < 0,01$), подтверждая, что при ухудшении когнитивных функций у пожилых пациентов снижается скорость ходьбы и функциональные возможности. Показатель настроения был взаимосвязан с результатом теста «Встать и иди» ($r = 0,301$, $p < 0,05$) и значением по 6-минутному тесту ходьбы ($r = -0,373$, $p < 0,001$), что указывает на тот факт, что при снижении настроения ухудшается равновесие и уменьшаются функциональные возможности. Таким образом, у лиц пожилого возраста наличие когнитивных и депрессивных расстройств повышает вероятность риска падения и снижает функциональные возможности.

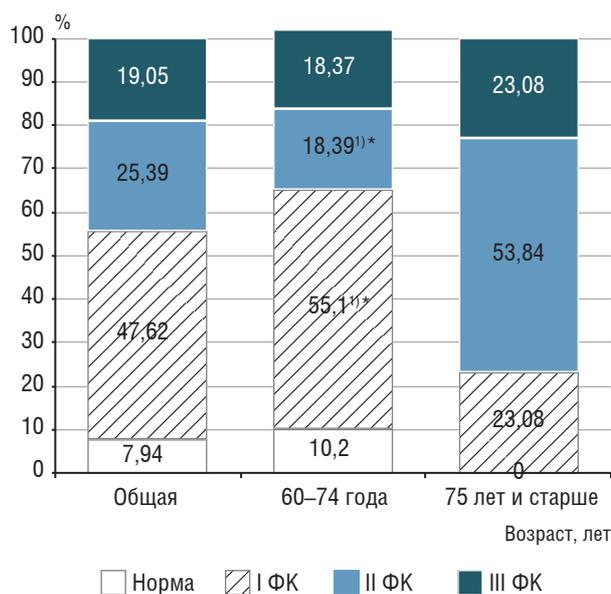


Рис. 2. Распределение пациентов пожилого и старческого возраста по результатам 6-минутного теста ходьбы

У лиц старческого возраста были выявлены следующие взаимосвязи параметров психического и физического состояния. Так, показатель по Краткой шкале оценки психического статуса был взаимосвязан с ИМТ ($r=-0,643$, $p<0,001$), скоростью ходьбы ($r=-0,551$, $p<0,001$), тестом «Встать и иди» ($r=-0,321$, $p<0,05$), отражая ухудшение всех соответствующих показателей при снижении когнитивных функций. По тесту «рисования часов» получены аналогичные взаимосвязи: ослабление когнитивных навыков ухудшало и физические показатели, связанные с ИМТ ($r=-0,643$, $p<0,001$), скоростью ходьбы ($r=-0,606$, $p<0,001$), результатами теста «Встать и иди» ($r=-0,391$, $p<0,01$), показателем равновесия ($r=0,534$, $p<0,01$). Уровень настроения имел прямые связи с результатами теста «Встать и иди» ($r=0,552$, $p<0,001$), скоростью ходьбы ($r=0,404$, $p<0,01$) и показателем 6-минутного теста ходьбы ($r=-0,519$, $p<0,001$). Исходя из этого, можно сказать, что у лиц старческого возраста когнитивные и депрессивные расстройства повышают вероятность риска падения, синдрома саркопении и в целом снижают функциональные возможности.

Полученные нами данные согласуются с мнением других авторов [2], которые говорят о том, что когнитивные нарушения и депрессия могут усугублять ограничение физической активности и нарушение питания, а также увеличивают риск падений у лиц пожилого возраста. Недостаточность питания в позднем возрасте усугубляется наличием заболеваний нервной системы, что служит причиной снижения мышечной и костной массы, нарастания ограничений двигательной активности.

Выявленные особенности взаимосвязи психических и физических нарушений в пожилом и старческом возрасте свидетельствуют о необходимости мер, направленных на их раннюю диагностику и профилактику.

Заключение

Более $1/3$ лиц пожилого и старческого возраста имеют признаки депрессии, а $2/3$ — когнитивных нарушений. Ограничения активности в повседневной жизни и умеренная зависимость от посторонних отмечены у $1/10$ пациентов, у $1/5$ — затруднения в выполнении сложных действий. Риск развития белково-энергетической недостаточности выявлен у 12,86 % обследуемых; у $2/3$ пациентов наблюдали снижение мышечной силы; каждого второго можно отнести к группе риска по синдрому падений. У 18,57 % больных отмечали показате-

ли, соответствующие III ФК ХСН. Очень сильную и нестерпимую боль имел каждый десятый из обследуемых пациентов. Больные старческого возраста достоверно чаще в сравнении с лицами пожилого возраста имеют признаки когнитивных расстройств и депрессии, риск развития белково-энергетической недостаточности, снижение мышечной силы, скорости ходьбы и нарушения равновесия, более выраженный ФК сердечной недостаточности и проявления болевого синдрома. У лиц пожилого и старческого возраста когнитивные и депрессивные расстройства повышают риск синдрома падения и снижают функциональные возможности, а в старческом возрасте — увеличивают риск синдрома саркопении.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Клинические тесты в гериатрии: Методические рекомендации / Под ред. О.Н. Ткачевой. М.: Прометей, 2019.
2. Колоколов О.В., Салина Е.А., Колоколова А.М. Боль, падения, ограничение двигательной активности и недостаточность питания как взаимосвязанные факторы риска инвалидизации лиц пожилого возраста: возможности коррекции // Рус. мед. журн. 2020. Т. 28. № 8. С. 30–36.
3. Корниенко А.М., Корниенко Р.А. Профилактика развития возрастных нарушений сенсорных систем и голоса у пациентов пожилого и старческого возраста с использованием витаминно-минеральных комплексов // Леч. врач. 2012. № 4. С. 72–75.
4. Новикова И.А., Соловьев А.Г., Попов В.В. Алгоритм диагностики когнитивных и эмоциональных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 3. С. 442–449.
5. Пайкова А.С., Александров М.В., Ушакова С.Е. Возможности фармакотерапии лиц пожилого и старческого возраста с синдромом риска падений // Нервные болезни. 2019. № 2 С. 32–39. <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2019-12102>
6. Распоряжение Правительства РФ от 05.02.2016 № 164-р «Об утверждении Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года».
7. Сафронова Ю.А. Методы оценки риска падений у людей старше 65 лет // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 517–522.
8. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения» // Рос. журн. гериатр. мед. 2020. № 1. С. 11–46. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>
9. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Воробьева Н.М. и др. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2017. Т. 16. № 3. С. 4–33. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-4-33>
10. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. и др. Лечение артериальной гипертонии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2017. Т. 16. № 1. С. 8–21. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-8-21>
11. Труд и занятость в России. 2019: Стат. сб. М.: Росстат, 2019.
12. Шлепцова М.В., Фролова Е.В. Распространенность основных гериатрических синдромов в практике врача-гериатра амбулаторного этапа и возможности их коррекции //

Рос. семейный врач. 2018. Т. 22. № 2. С. 30–36. <https://doi.org/10.17816/RFD2018230-36>

13. Anisimov V.N., Serpov V.Yu., Finagentov A.V., Khavinson V.Kh. A New Stage of development of gerontology and geriatrics in Russia: problems in creation of a geriatric care system. Part 2. Structure of the system and a scientific approach // Adv. Geront. 2018. Vol. 8. № 1. P. 1–11. <https://doi.org/10.1134/s2079057018010022>

14. ATS Statement. Guidelines for the Six-Minute Walk Test // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. 2002. Vol. 166. P. 111–117. <https://doi.org/10.1164/rccm.166/1/111>

15. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // Age Ageing. 2019. Vol. 48. № 1. P. 16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>

16. De Craen A.J., Heeren T.J., Gussekloo J. Accuracy of the 15item geriatric depression scale (GDS15) in a community sample of the oldest old // Int. J. Geriatr. Psychiat. 2003. Vol. 18. P. 63–66. <https://doi.org/10.1002/gps.773>

17. Donald I.P., Foy C. A longitudinal study of joint pain in older people // Rheumatology. 2004. Vol. 43. P. 1256–1260. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh298>

18. Guigoz Y., Vellas B. The Mini Nutritional Assessment (MNA) for grading the nutritional state of elderly patients: presentation of the MNA, history and validation // Nestle Nutr. Workshop Series Clin. Perform. Progr. 1999. Vol. 1. P. 3–11. <https://doi.org/10.1159/000062967>

19. Huskisson E.C. Measurement of pain // Lancet. 1974. Vol. 304. № 7889. P. 1127–1131. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)90884-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)90884-8)

20. Ibrahim A., Singh D.K.A., Shahar S. Timed Up and Go» test: Age, gender and cognitive impairment stratified normative values of older adults // PLoS. One. 2017. Vol. 12. № 10. e0185641. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185641>

21. Mahoney F.I., Barthel D.W. Functional evaluation: the Barthel index // Md State Med. J. 1965. Vol. 14. P. 61–65. <https://doi.org/10.2490/jjrmc.55.783>

22. Miro J., Paredes S., Rull M. et al. Pain in older adults: a prevalence study in the Mediterranean region of Catalonia // Europ. J. Pain. 2007. Vol. 11. № 1. P. 83–92. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2006.01.001>

23. Rodriguez-Sanchez E., Mora-Simón S., Patino-Alonso M.C. et al. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study // BMC Neurol. 2011. Vol. 11. P. 147. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-147>

24. Smol'kin A.A., Zhigareva P.A., Makarova E.A. et al. Attitudes towards Aging Prevention: Results of a Focus-Group Study // Adv. Geront. 2018. Vol. 8. № 1. P. 71–78. <https://doi.org/10.1134/s2079057018010125>

25. Soloviev A.G., Novikova I.A., Mestechko V.V. Diagnosis of cognitive sphere in elderly individuals // Adv. Geront. 2016. Vol. 5. № 4. P. 290–297. <https://doi.org/10.1134/s2079057015040207>

26. Tombaugh J.A., McIntyre N.J. The minimal state examination: a comprehensive review // Amer. Geriatr. Soc. 1992. Vol. 40. P. 922–935. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb01992.x>

Поступила в редакцию 19.09.2020

После доработки 01.11.2020

Принята к публикации 09.11.2020

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 1. P. 144–151

V.V. Popov, I.A. Novikova, A.G. Soloviev, M.V. Trokhova

RELATIONSHIP BETWEEN MENTAL AND PHYSICAL DISORDERS IN OLD AGE AND SENILITY

Northern State Medical University, 51 Troitsky pr., Arkhangelsk 163000, e-mail: ianovikova@mail.ru

In order to identify the relationship between mental and physical disorders in the elderly and senile age, 70 patients were examined in one of the clinics in Arkhangelsk, including 56 (80%) persons aged 60–74 years and 14 (20%) people aged 75 years and older. A questionnaire was conducted, data from outpatient records were studied, and the clinical status assessment was used, as well as methods for determining mental and physical condition. The most frequent mental and physical disorders were the cognitive and depressive disorders presence, a high risk of malnutrition syndrome, sarcopenia and falls syndrome, reduced functional capabilities, while senile patients had significantly more pronounced disorders. It has been shown that the cognitive and depressive disorders presence in the elderly and senile increases the falling syndrome risk and reduced functional capabilities, and in old age — sarcopenia syndrome.

Key words: elderly and senile persons, mental status, physical condition, functional capabilities

Н.Н. Петрова, Д.А. Хвостикова

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, СТРУКТУРА И ФАКТОРЫ РИСКА ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЛИЦ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

Санкт-Петербургский государственный университет, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В. О., 8А, e-mail: petrova_nn@mail.ru

Обзор посвящен оценке распространенности и факторов риска психических расстройств у людей старшего возраста на современном этапе, включая пандемию *COVID-19*. Проведен систематический обзор литературы за последние 10 лет в PubMed, Elsevier, Google с использованием ключевых слов. Показано, что данные о распространенности психических расстройств у пожилых лиц существенно расходятся. Подчеркивается значительная встречаемость психических расстройств у жителей домов престарелых. Продемонстрирована актуальность непсихотических расстройств депрессивного и тревожного круга у лиц старшего возраста, трудность диагностики психических расстройств, ассоциированных с соматической патологией, а также с когнитивными нарушениями. Факторами риска психических расстройств старшего возраста являются как социально-демографические, так и экономические, психологические и соматические факторы. Дана характеристика проблемы психического здоровья пожилых людей в условиях пандемии *COVID-19*, ассоциированной со специфическими факторами риска психических расстройств. Отмечен дефицит доказательных исследований лечения психических расстройств в старшем возрасте и актуальность совершенствования организации психиатрической помощи таким пациентам. Понимание структуры и распространенности психических расстройств у пожилых людей позволит оптимизировать работу системы здравоохранения.

Ключевые слова: психические расстройства, распространенность, структура, факторы риска, старший возраст, *COVID-19*, лечение

В настоящее время отмечается увеличение относительного и абсолютного числа пожилых людей в мире. В период 2015–2050 гг. доля пожилого населения в мире увеличится с 12 % до 22 %, достигнув 2 млрд человек. Благодаря снижению смертности в молодом возрасте, большинство людей из стран с низким и средним доходом могут дожить до 60 лет, а в странах с высоким уровнем дохода наблюдается постоянное повышение ожидаемой продолжительности жизни за счёт снижения смертности лиц пожилого возраста. К проблемам, которые мешают активной старости, относятся психические и когнитивные нарушения. Более 20 % взрослых 60 лет и старше страдают психическими или невро-

логическими расстройствами (за исключением расстройств, связанных с головной болью), при этом эти расстройства служат причиной 6,6 % случаев всей инвалидности у людей старше 60 лет [65]. «Размах» характера психических расстройств чрезвычайно широк — от легких изменений личности до глубокого распада психической деятельности, причем для пациентов пожилого и старческого возраста характерна атипичность клинической картины психических расстройств со стёртостью и неспецифичностью проявлений, подверженности ятрогенным влияниям [4]. Понимание структуры и распространённости психических заболеваний позволит оптимизировать работу системы здравоохранения в оказании помощи старшему населению [8].

Цель научного обзора — анализ исследований, посвященных оценке распространенности и факторов риска психических расстройств у людей старшего возраста на современном этапе, включая пандемию *COVID-19*.

Проведен систематический обзор литературы за последние 10 лет в PubMed, Elsevier, Google с использованием ключевых слов.

Психические расстройства у лиц старшего возраста и их распространенность

Данные о распространённости и структуре психических расстройств у пожилых значительно варьируют. Существует точка зрения, что депрессия доминирует в структуре психической патологии пожилого возраста, и её доля в некоторых странах может достигать 28,3 % [23]. В Китае встречаемость большого депрессивного расстройства у пожилых в течение жизни достигает 2,8 % [62]. По другим данным, депрессивные симптомы различной степени выраженности наблюдаются у 10–25 % лиц старше 65 лет [29], и их частота увеличивается в возрасте старше 81 года [22]. В 5,6 % случаев депрессия представлена депрессивным эпизодом тяжёлой степени [52]. Недавнее популяционное исследование в Корее показало, что

наиболее распространёнными психическими заболеваниями у пожилых людей являются депрессия (до 17,8 %) и тревожные расстройства (до 15 %) [36]. По данным других авторов, тревожные расстройства преобладают над депрессией: 11,4–12,3 %, в том числе фобии — 5,8 %, в то время как аффективные расстройства составляют 6,8–9,1 % [34]. Тревожные расстройства и депрессия нередко коморбидны, что затрудняет диагностику. 13 % пожилых пациентов с тревожными расстройствами страдают от депрессии, а 36 % пациентов с депрессией имеют тревожное расстройство [65]. У 14,5 % людей старшего возраста встречается хотя бы один из критериев расстройства личности, из них наиболее распространённое (6,5 %) — обсессивно-компульсивное расстройство.

Принято считать, что у пожилых людей психические заболевания встречаются значительно чаще, чем у лиц молодого и среднего возраста. Так, по данным ВОЗ, 236 пожилых людей из 100 тыс. населения имеют психические заболевания, в то время как в возрастной группе 45–64 года — только 93. По данным В. Ausín и соавт., каждый второй человек старше 65 лет страдает каким-либо психическим заболеванием на протяжении жизни, каждый третий — в течение последнего года, каждый пятый — на момент обследования [12]. Вместе с тем, имеются и противоположные данные. В исследовании А. Gum и соавт. выявлено, что 8,5 % людей старше 65 лет страдают психическими расстройствами на протяжении жизни, в возрасте 45–64 лет — 22,4 % и 18–44 лет — 27,6 % [27]. Расхождение может быть связано с ухудшением памяти на прошлые эпизоды с возрастом, различием методов диагностики, преждевременной смертью пациентов с психическими заболеваниями.

В связи с повышенным риском неблагоприятных жизненных событий в пожилом возрасте, можно ожидать большую встречаемость депрессии. Однако в конце XX в. в ряде исследований было показано увлечение доли аффективных расстройств у пожилых людей на протяжении жизни, в других — U-образное изменение доли, с максимальными значениями у молодого и пожилого населения, и даже, напротив, снижение доли аффективных расстройств [41]. Стоит отметить, что, по сравнению с совершеннолетними молодыми людьми, пожилые чаще страдают от симптомов депрессии, не соответствуя при этом критериям диагностики депрессивного расстройства. При этом подпороговая депрессия является фактором риска

развития клинически очерченного депрессивного расстройства и выявляется у каждого десятого пожилого человека [1].

Считается, что распространённость тревожных расстройств у пожилого населения несколько ниже, чем у совершеннолетних молодых людей [53]: их частота снижается с увеличением возраста с 20–30 % у лиц 20–40 лет до 3–5 % у лиц старше 65 лет. Эти изменения распространённости тревожных расстройств с возрастом можно объяснить тем, что они с возрастом трансформируются в другие расстройства (депрессия, деменция, зависимость от психоактивных веществ, соматические болезни). Кроме того, для больных с тревожными расстройствами типична ранняя смертность, а новые случаи заболеваний тревожными расстройствами не характерны для пожилых людей. Определённую роль играет несовершенство классификационной системы, способствующее гиподиагностике тревожных расстройств в пожилом возрасте.

Распространённость такого расстройства тревожного круга, как посттравматическое стрессовое расстройство, у пожилых в течение жизни может достигать 5,5 %. Типичные для старения факторы (изменение социальных ролей, выход на пенсию, тяжёлая утрата, проблемы с физическим здоровьем, снижающие автономию, отсутствие социальной поддержки) могут быть связаны с усилением симптомов посттравматического стресса [33].

Один из наиболее частых вариантов коморбидной психической патологии у пожилых — сочетание психических и когнитивных нарушений в рамках нейродегенеративных заболеваний [28]. Встречаемость когнитивных нарушений широко варьирует — от 7,6 % в Индии [59] до 20 % в КНР [19]. Показано, что наличие депрессии ассоциировано с более высоким риском когнитивных нарушений. По данным метаанализа, у 15,9 % пациентов с деменцией встречается большое депрессивное расстройство, которое ухудшает прогноз и увеличивает потребность в долгосрочном постоянном уходе, а также повышает смертность больных деменцией [11].

S. Ducharme и соавт. представили обзор подходов к дифференциальной диагностике поведенческого варианта лобно-височной деменции (ЛВД — болезнь Пика) и психических (первичных, не связанных с деменцией) расстройств [21]. Коллектив авторов включал ведущих специалистов разных стран (США, Канада, Австралия, Нидерланды, Германия, Бельгия, Франция, Ита-

лия и другие), что позволило аккумулировать международный опыт по данному вопросу. Психопатологическая картина поведенческой формы ЛВД может имитировать психические заболевания. Нонкогнитивные психические расстройства встречаются у 73 % пациентов в дебюте поведенческой формы ЛВД, нарастают по мере прогрессирования заболевания и наблюдаются у всех пациентов на стадии умеренной деменции. Нарушения пищевого поведения выявляют у 60 % пациентов в дебюте и более чем у 80 % больных на развернутых стадиях заболевания, а аффективные нарушения — у 35–25 % пациентов с поведенческой формой ЛВД, причем они могут развиваться задолго до постановки диагноза. Клинический перекрест симптоматики ЛВД на ранних этапах развития и аффективных расстройств, обсессивно-компульсивного расстройства, расстройств шизофренического спектра, расстройств личности обуславливает частые диагностические ошибки, когда первым диагнозом у таких пациентов становится диагноз психического расстройства, не связанного с нейродегенеративной деменцией, что может отсрочить начало патогенетической терапии на несколько лет. Авторами подчеркивается значение для диагностики объективного анамнеза и оценки течения расстройства в динамике (наличие флуктуации симптомов), целесообразность междисциплинарного подхода к этим больным с обязательными консультациями и невролога, и психиатра.

Отдельную проблему представляют собой психические расстройства, коморбидные соматическим заболеваниям, у пациентов старшего возраста. В многопрофильной больнице встречается большое число лиц пожилого возраста с депрессивными и когнитивными нарушениями, причем сочетанные депрессивные, тревожные, ипохондрические расстройства у пациентов с множественной соматической патологией трудны для диагностики [5]. Депрессия у пациентов пожилого и старческого возраста плохо распознается в общей медицинской практике. Ретроспективное исследование структуры психических расстройств у пациентов семейной поликлиники № 9 города Ташкента старше 55 лет показало, что преобладают расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга органической природы (44,4 %), реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации (29,5 %), расстройства личности и поведения, обусловленные болезнью, повреждением или дисфункцией головного мозга (16,7 %), депрессивные эпизоды (5,6 %). Больных часто беспокоит нару-

шение сна (85,2 % больных), стойкое снижение настроения (81,5 %), тревога (61 %). У 27,8 % больных отмечены бредовые идеи воздействия или материального ущерба (по 33,3 % случаев) [6].

Значительна частота психических расстройств у лиц старшего возраста, проживающих в интернатах. Например, в США свыше 4,7 млн человек находятся в домах-интернатах, из них около 80 % — лица старше 65 лет, 40 % которых имеют психическое расстройство. Депрессия и тревожные расстройства достигают 28 и 18,9 % соответственно [63]. По данным иракских учёных, доля пожилых лиц с психическими расстройствами, у которых преобладали депрессия, тревожные расстройства, деменция, в течение 12 мес составила 55,8 % для жителей домов-интернатов и 21,5 % для проживающих с семьёй [31]. Отмечено, что распространенность депрессии у людей старшего возраста, проживающих в учреждениях долгосрочного ухода, выше, чем в популяции, и составляет около 10 % [54]. Психические расстройства у жителей интернатов протекают тяжелее, чем в общей популяции, а депрессия чаще сопровождается суицидальными мыслями [63]. Это может быть связано с комплексом проблем со здоровьем, тяжёлыми функциональными нарушениями, лишившими человека возможности независимого проживания, наличием таких стрессорных факторов, как потеря (дома, супруга, социальных контактов) и одиночество [70].

Факторы риска психических расстройств у лиц старшего возраста

К факторам риска психических расстройств лиц старшего возраста относят женский пол, одиночество, наличие алкогольной зависимости, низкий уровень образования, низкий экономический статус, наличие психических расстройств у родственников и тяжёлой соматической патологии [2, 14, 57, 67, 69].

К. Reynolds и соавт. [52] проанализировали психическое состояние более 12 тыс. лиц старше 55 лет в США. Выявлены значительные различия в зависимости от пола, этнической принадлежности, семейного положения и материального статуса. У женщин выше доля аффективных и тревожных расстройств, а у мужчин доминируют зависимость от психоактивных веществ и расстройства личности [12]. Стоит отметить, что половые особенности психических расстройств различаются в зависимости от страны и других социальных контекстов. К факторам, которые могут объяснить эту разницу, относят культурные и социальные нормы,

различия в гендерных ролях и стратегиях совладания со стрессом между мужчинами и женщинами [35]. Бытовое насилие тесно связано с проблемами психического здоровья пожилых людей. Около 20–30 % женщин старше 65 лет в течение жизни подвергаются домашнему насилию, и если процент физического насилия уменьшается с возрастом, то доля эмоционального насилия остаётся одинаковой на протяжении жизни [37].

Результаты некоторых исследований подтверждают увеличение в пожилом и старческом возрасте показателей заболеваемости пограничными психическими расстройствами, в том числе психогенной депрессией, в возникновении которых значительную роль играют стрессовые события, связанные с переживаниями одиночества, ненужности и утраты смысла жизни. Установлено, что на удовлетворенность жизнью (уровень счастья) в старости влияют такие факторы, как семейное положение, семейный доход и социальная активность [46]. С этими результатами согласуются данные китайских ученых о том, что достаточная социальная поддержка способствует социальной активности и психическому здоровью пожилых [16]. Примером влияния социальных факторов может служить тот факт, что экономические и социальные кризисы оказывают негативное влияние на психическое состояние, обуславливая большую частоту психических заболеваний на протяжении жизни у пожилых в Ираке, например, по сравнению с Европой (38,7 % [31] против 23,3 % [8]).

На риск развития психических расстройств оказывает влияние регион проживания. Ряд исследований указывает на преобладание психических нарушений в городской популяции по сравнению с сельской [51, 55]. Возможно, это связано с ритмом жизни: показано, что в небольших городах с неспешным ритмом жизни риск развития психических нарушений меньше. Продолжающаяся урбанизация в сочетании со старением населения грозит увеличением психических расстройств у пожилых и возрастанием нагрузки на систему здравоохранения [23, 44]. Главными факторами риска возникновения психических расстройств для городских жителей считают доход и семейное положение [43, 64].

Однако на примере Китая было показано, что проблемы с психическим здоровьем в сельской местности у пожилых встречаются чаще [32]. У пожилого сельского населения доля психических расстройств может достигать 20,11 %, при этом распространённость тяжёлой депрессии составля-

ет 9,2 % [19]. Факторами риска развития психических нарушений для сельских жителей являются низкий уровень дохода, наличие хронических соматических заболеваний, а также миграция детей в крупные города, особенно если это единственный ребенок, что способствует развитию чувства одиночества, ограничению социальных контактов и отсутствию социальной поддержки. Совокупность данных факторов обуславливает более тяжелое течение психических нарушений в сельской местности [9, 17]. В сельской местности государственная социальная поддержка пожилых, как правило, хуже, чем в городе, и пожилые люди нередко экономически зависят от детей [30]. Предполагается, что семейное положение — основной предиктор депрессии в пожилом возрасте. Одинокие, разведённые, вдовствующие пожилые люди чаще испытывают чувство одиночества, дефицит социальной поддержки, неуверенность, что повышает риск развития депрессии. В развивающихся, бедных странах в поисках работы молодым людям нередко приходится покидать своих пожилых родителей. На примере Мексики показано, что отсутствие контакта с детьми ведёт к развитию чувства одиночества, негативно окрашенным эмоциональным переживаниям у пожилых, что, в свою очередь, способствует возникновению психических нарушений. Незаконное нахождение на территории другого государства (нелегальные мигранты и их семьи) приводит к трудностям контакта с пожилыми родителями и способствует развитию у них психологического дистресса [20]. Однако на молдавской популяции показано, что многие пожилые люди психологически хорошо справляются с миграцией своих детей, позитивно рассматривая их материальное благополучие и свою помощь детям и внукам [15].

Между психическим и физическим здоровьем есть сильная взаимосвязь, которая обусловлена не только прямым взаимовлиянием, но и косвенными эффектами. В 8 % случаев косвенные эффекты объясняют влияние физического здоровья на психическое, а в 10 % случаев психическое здоровье косвенно влияет на физическое. Психическое здоровье в прошлом оказывает более сильное влияние на актуальное физическое здоровье, чем физическая активность или образование. Состояние физического здоровья в прошлом, в свою очередь, оказывает более сильное влияние на актуальное психическое здоровье, чем инвестиции в здравоохранение, доходы или образование [47].

Развитие депрессии может быть обусловлено соматическими, в том числе эндокринными, заболеваниями, органическим поражением головного мозга в результате сосудистой патологии или специфических для этого возрастного периода заболеваний (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера), приемом некоторых медикаментов. Для пожилых людей характерно сочетание депрессии и ожирения, что, возможно, связано с нарушением физического функционирования. Снижение массы тела с помощью диеты или хирургическими методами приводит к уменьшению симптомов депрессии, снижает уровень стресса и улучшает качество жизни. При этом психические расстройства служат предикторами плохого ответа на меры, направленные на снижение массы тела [49]. Достаточная физическая активность и соблюдение сбалансированной диеты, богатой антиоксидантами, омега-3 жирными кислотами, витаминами группы B, оказывают благоприятное влияние на психическое здоровье [50, 60]. Прием препаратов кальция и витамина D снижает риск развития депрессивных симптомов у пожилых [66].

Психическое здоровье лиц старшего возраста и COVID-19

Нанесённый пандемией COVID-19 и мерами борьбы с ней прямой и косвенный экономический ущерб, социально-психологический дистресс в сочетании со значительным ограничением доступности медицинской помощи для лиц с проблемами физического здоровья, не связанными с COVID-19, оказали негативное влияние на психическое здоровье всего населения мира. Социальное дистанцирование и самоизоляция являются дополнительными стрессогенными факторами. Особенно ярко значение социального взаимодействия для психического здоровья людей старшего возраста проявилось во время пандемии COVID-19: социальная изоляция, в которой оказались пожилые люди, особенно одинокие, живущие без детей, способствовала увеличению встречаемости депрессии [40].

Социальная изоляция или самоизоляция и одиночество, а также ограничение передвижений и физической активности могут представлять особую опасность для психического здоровья и душевного комфорта подростков и пожилых людей по сравнению с молодыми взрослыми. Изоляция ведёт к сидячему образу жизни, что особенно негативно сказывается на пожилых. Недостаточная физическая активность приводит к функциональным ухудшениям, постоянной потребности в посторонней помощи, что неблагоприятно воздействует на эмо-

циональное и психическое состояние [24]. Кроме того, дополнительным источником стресса является экономический спад, ухудшение материального положения [7, 38, 61]. Новая неизвестная ситуация играет роль стрессора, усугубляя психическое состояние лиц старшего возраста. Так, в США у лиц 65 лет и старше доля тех, кто сообщил интервьюерам о негативных последствиях пандемии COVID-19 для их психического здоровья, увеличилась с марта по июль 2020 г. с 27 до 47% [48]. Карантин привёл к увеличению случаев посттравматического стрессового расстройства, уровня тревоги и раздражительности у лиц старшего возраста [18].

Социальная изоляция, тревожность, страх заражения, неопределённость, хронический стресс, экономические трудности могут привести к развитию или усугублению течения депрессии, тревожности, злоупотреблению психоактивными веществами, что, в свою очередь, повышает риск суицида. Социальная изоляция, чувство одиночества сами по себе ассоциированы с суицидальными мыслями и суицидальным поведением. Возможность связаться с друзьями и родственниками при помощи гаджетов, здоровый сон, здоровая еда, физические упражнения позволяют снизить риск суицида. Пожилые люди входят в группу повышенного риска суицида, особенно если уже имеет место психическое расстройство. Рекомендуется ограничить просмотр передач, которые могут использовать непроверенную информацию, тем самым увеличивая психоэмоциональное напряжение [56].

Для специалистов общественного здравоохранения становится все более важным оценивать тонкие изменения в психическом здоровье пожилых людей, поскольку продолжительность периода изоляции остается неясной [13]. В условиях пандемии развитие телемедицины, наличие телефона горячей линии позволит снизить психоэмоциональное напряжение пожилых людей [26]. Однако следует помнить, что для большей части пожилых использование интернет-ресурсов, смартфонов представляет определенные трудности [68].

Организация помощи

Выделяют ряд факторов, имеющих решающее значение для положительного эффекта медицинского вмешательства при психических расстройствах старшего возраста, среди которых главную роль отводят мотивации пожилого человека. Если пожилые люди не будут заинтересованы в результатах лечения, оно не даст желаемого эффекта. Это означает, что необходимо учитывать индивидуаль-

ные предпочтения и потребности пожилых людей. Важно проводить коррекцию вмешательств в зависимости от уровня физического, когнитивного, социального и психологического функционирования пожилых людей. Групповые вмешательства, вмешательства, включающие социальные элементы, оказывают сильное положительное влияние на психическое здоровье пожилых пациентов. Возможно, это объясняется тем, что многие пожилые люди сталкиваются с социальными проблемами, происходит ограничение социальных контактов, поскольку смерть близких родственников и друзей является неизбежной частью старения [45].

У пожилых людей чаще, чем в популяции, отмечаются состояния, требующие неотложной психиатрической помощи [10]. Психотерапия может быть полезна в лечении тревожных и депрессивных расстройств, посттравматического стрессового расстройства, однако остаётся невыясненным её эффективность при коморбидной патологии у пожилых лиц. Социальные воздействия благотворно влияют на когнитивные функции пациентов. В настоящее время рассматривается возможность привлечения волонтеров и оказания помощи пациентам старшего возраста по телефону, например проведение когнитивно-поведенческой психотерапии [42]. Есть указания на эффективность лечения аффективных расстройств с применением и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [58].

Лекарственная терапия пожилых пациентов требует особой осторожности в связи с повышенным риском лекарственных взаимодействий и побочных эффектов [39]. В связи с этим, соматически ослабленным пациентам старшего возраста нередко назначают низкие дозы лекарственных препаратов, стремясь избежать нежелательных явлений, что затрудняет оценку реальной эффективности и безопасности отдельных препаратов и их сочетаний в геронтопсихиатрической практике. В.Г. Ротштейн и соавт. выявили, что контингенты больных в разных типах психиатрических учреждений различаются по своим клиническим и социально-демографическим характеристикам, что обуславливает разные цели терапии — от полного восстановления социальных возможностей пациента до поддержания его состояния на уровне, позволяющем обойтись амбулаторным (без госпитализации) лечением [3]. В связи с этим, в каждом из изученных типов учреждений сложился собственный арсенал лекарственных препаратов, который в большей или меньшей мере обеспечивает достижение задач терапии, адекватной для каждо-

го из упомянутых контингентов больных инволюционного и пожилого возраста. Анализ безопасности психотропной терапии пациентов старшего возраста требует специального изучения.

Лишь около 20% лиц, имеющих психические расстройства, обращаются за профессиональной помощью [34]. Позднее выявление психических расстройств старшего возраста усугубляет бремя болезни для их микросоциального окружения, системы здравоохранения и общества в целом [25, 44].

Заключение

В связи с увеличением доли людей старшего возраста в популяции, международные эксперты ожидают повышение встречаемости пожилых лиц с психическими нарушениями, поэтому совершенствование диагностики психических расстройств и системы охраны психического здоровья представителей старшей возрастной группы с учетом национальных, исторических особенностей и социально-экономических условий проживания приобретает все большее значение. В современном обществе возрастает значение социально-экономических факторов в развитии психических расстройств старшего возраста. Все большую актуальность приобретают непсихотические психические расстройства аффективного и тревожного круга, коморбидные психические и соматические, а также когнитивные расстройства. Существуют значительные проблемы в стандартизации подходов к диагностике и терапии психических расстройств у пожилых лиц. Организация геронтопсихиатрической помощи становится одной из первостепенных задач современной психиатрии, что обусловлено масштабом распространения психических расстройств, значительной частотой коморбидной патологии и трудностью терапии старших возрастных групп населения.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Вишняков Ю.В., Десятниненко И.В. Лечение и реабилитация депрессивных расстройств у пациентов гериатрического интерната // Арх. внутр. мед. 2016. Т. 6. № S1. С. 86–87.
2. Гузова А.В., Голубева Е.Ю., Соловьев А.Г. Особенности качества жизни и биологического возраста пожилых лиц с алкогольной зависимостью в условиях Европейского Севера // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 1. С. 110–114.
3. Ротштейн В.Г., Сафарова Т.П., Шешенин В.С. и др. Оценка психофармакотерапии у больных пожилого возраста в психиатрических учреждениях разного типа // Журн. неврол. и психиатр. 2013. Т. 113. № 2. С. 59–65.
4. Соловьев А.Г., Голубева Е.Ю., Пезешкиан Х. Роль социального окружения в скрининге нарушений психического здоровья лиц пожилого возраста в условиях приарктической зоны России // Экол. человека. 2019. № 2. С. 60–64.

5. Федотов Д.Д., Шешенин В.С., Полищук Ю.И., Варенцова В.А. Психические расстройства у пациентов пожилого возраста, находящихся на лечении в многопрофильном стационаре // Мед. экстремальных ситуаций. 2016. Т. 2. № 56. С. 37–44.
6. Холтаева Ф.Ф., Алимова Г.У. Психические расстройства у лиц пожилого и старческого возраста // Арх. внутр. мед. 2016. Спец. выпуск. С. 85–86.
7. Ahorsu D.K., Lin C.Y., Pakpour A.H. The Association Between Health Status and Insomnia, Mental Health, and Preventive Behaviors: The Mediating Role of Fear of COVID-19 // *Geront. Geriat. Med.* 2020. Vol. 6. <https://doi.org/10.1177/2333721420966081>
8. Andreas S., Schulz H., Volkert J. et al. Prevalence of mental disorders in elderly people: the EuropeanMentDis_ICF65+ study // *Brit. J. Psychiat.* 2017. Vol. 210. № 2. P. 125–131.
9. Ao X., Jiang D., Zhao Z. The Impact of Rural-Urban Migration on the Health of the Left-Behind Parents // *China Economic. Rev.* 2016. Vol. 37. P. 126–139.
10. Arguvanli S., Akin S., Deniz Safak E. et al. Prevalence of cognitive impairment and related risk factors in community-dwelling elderly in Kayseri, Turkey // *Turk. J. Med. Sci.* 2015. Vol. 45. № 5. P. 1167–1172.
11. Asmer S., Kirkham J., Newton H. et al. Meta-Analysis of the Prevalence of Major Depressive Disorder Among Older Adults With Dementia // *J. clin. Psychiat.* 2018. Vol. 79. № 5. <https://doi.org/10.4088/JCP.17r11772>
12. Ausín B., Muñoz M., Santos-Olmo A. et al. Prevalence of Mental Disorders in the Elderly in the Community of Madrid: Results of the Mentdis_ICF65+ Study // *Spanish J. Psychol.* 2017. Vol. 20. P. 1–11.
13. Baker E., Clark L.L. Biopsychopharmacological approach to assess impact of social distancing and isolation on mental health in older adults // *Brit. J. Commun. Nurs.* 2020. Vol. 25. № 5. P. 231–238.
14. Baladón L., Fernández A., Rubio-Valera M. et al. Prevalence of mental disorders in non-demented elderly people in primary care // *Int. Psychogeriat.* 2015. Vol. 27. № 5. P. 757–768.
15. Böhme M.H., Persian R., Stöhr T. Alone but better off? Adult child migration and health of elderly parents in Moldova // *J. Hlth Economics.* 2015. Vol. 39. P. 211–227.
16. Chao S.-F., Chen Y.-C. Environment patterns and mental health of older adults in long-term care facilities: the role of activity profiles // *Aging Ment. Hlth.* 2019. Vol. 23. № 10. P. 1307–1316.
17. Chen C.-M., Lee I.-C., Su Y.-Y. et al. The longitudinal relationship between mental health disorders and chronic disease for older adults: a population-based study // *Int. J. Geriat. Psychiat.* 2017. Vol. 32. № 9. P. 1017–1026.
18. Chong T., Curran E., Ames D. et al. Mental health of older adults during the COVID-19 pandemic: lessons from history to guide our future // *Int. Psychogeriat.* 2020. <https://doi.org/10.1017/S1041610220001003>
19. Ding Z., Wang G., Zhang Y. et al. Epidemiological survey of mental disorders in the rural left behind elderly aged 60 years and older in Gansu // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2019. Vol. 99. № 31. P. 2429–2434.
20. Downer B., González-González C., Goldman N. et al. The effect of adult children living in the United States on the likelihood of cognitive impairment for older parents living in Mexico // *Ethnicity Hlth.* 2018. Vol. 23. № 1. P. 57–71.
21. Ducharme S., Dols A., Laforce R. et al. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders // *Brain.* 2020. Vol. 143. № 6. P. 1632–1650.
22. Forlani C., Morri M., Ferrari B. et al. Prevalence and gender differences in late-life depression: a population-based study // *Amer. J. Geriat. Psychiat.* 2014. Vol. 22. № 4. P. 370–380.
23. Giri M., Chen T., Yu W., Lü Y. Prevalence and correlates of cognitive impairment and depression among elderly people in the world's fastest growing city, Chongqing, People's Republic of China // *Clin. Intervent. Aging.* 2016. Vol. 11. P. 1091–1098.
24. Goethals L., Barth N., Guyot J. et al. Impact of home quarantine on physical activity among older adults living at home during the COVID-19 Pandemic: Qualitative Interview Study // *JMIR Aging.* 2020. Vol. 3. № 1. <https://doi.org/10.2196/19007>
25. Gontijo Guerra S., Berbiche D., Vasiliadis H.M. Changes in instrumental activities of daily living functioning associated with concurrent common mental disorders and physical multimorbidity in older adults // *Disab. Rehab.* 2020. <https://doi.org/10.1080/09638288.2020.1745303>
26. Goodman-Casanova J.M., Dura-Perez E., Guzman-Parra J. et al. Telehealth Home Support During COVID-19 Confinement for Community-Dwelling Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Mild Dementia: Survey Study // *J. Med. Internet. Res.* 2020. Vol. 22. № 5. <https://doi.org/10.2196/19434>
27. Gum A., King-Kallimanis B., Kohn R. Prevalence of mood, anxiety, and substance-abuse disorders for older Americans in the National Comorbidity Survey-replication // *Amer. J. Geriat. Psychiat.* 2009. Vol. 17. № 9. P. 769–781.
28. Guo Y.-Q., Zhang C.-C., Huang H. et al. Mental health and related influencing factors among the empty-nest elderly and the non-empty-nest elderly in Taiyuan, China: a cross-sectional study // *Publ. Hlth.* 2016. Vol. 141. P. 210–217.
29. Hesser K., Tebarth F., Wiese B. et al. Age of major depression onset, depressive symptoms, and risk for subsequent dementia: results of the German study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe) // *Psychol. Med.* 2013. Vol. 43. № 8. P. 1597–1610.
30. Hu H., Cao Q., Shi Z. et al. Social support and depressive symptom disparity between urban and rural older adults in China // *J. Affect Disord.* 2018. Vol. 237. P. 104–111.
31. Ibrahim A., Al-Lami F., Al-Rudainy R., Khader Y. Mental Disorders Among Elderly People in Baghdad, Iraq, 2017 // *J. Hlth Care Organiz. Provis. Financ.* 2019. Vol. 56. P. 1–8.
32. Jin Y., Zhang Y.-S., Zhang Q. et al. Prevalence and Socio-Demographic Correlates of Poor Mental Health Among Older Adults in Agricultural Areas of China // *Front. Psychiat.* 2020. Vol. 11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.549148>
33. Kaiser A., Cook J., Glick D. et al. Posttraumatic Stress Disorder in Older Adults: A Conceptual Review // *Clin. Geront.* 2019. Vol. 42. № 4. P. 359–376.
34. Karam G., Itani L., Fayyad J. et al. Prevalence, Correlates, and Treatment of Mental Disorders among Lebanese Older Adults: A National Study // *Amer. J. Geriat. Psychiat.* 2016. Vol. 24. № 4. P. 278–286.
35. Kiely K.M., Brady B., Byles J. Gender, mental health and ageing // *Maturitas.* 2019. Vol. 129. P. 76–84.
36. Kim C., Ko H. The impact of self-compassion on mental health, sleep, quality of life and life satisfaction among older adults // *Geriat. Nurs.* 2018. Vol. 39. P. 623–628.
37. Knight L., Hester M. Domestic violence and mental health in older adults // *Int. Rev. Psychiat.* 2016. Vol. 28. № 5. P. 464–474.
38. Le H.T., Lai A.X., Sun J. et al. Anxiety and Depression Among People Under the Nationwide Partial Lockdown in Vietnam // *Front. Publ. Hlth.* 2020. Vol. 8. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.589359>
39. Marin M., Maftum M., Lacerda M. Elderly people with mental disorders: experiencing the use of psychotropic medicines // *Rev. Bra. S. Enferm.* 2018. Vol. 71. № 2. P. 835–843.
40. Marroquín B., Vine V., Morgan R. Mental health during the COVID-19 pandemic: Effects of stay-at-home policies, social distancing behavior, and social resources // *Psychiat. Res.* 2020. Vol. 293. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113419>
41. Mirowsky J., Reynolds J. Age, depression, and attrition in the National Survey of Families and Households // *Sociol. Methods. Res.* 2000. Vol. 28. № 4. P. 476–504.
42. Moye J. Innovating Mental Health Treatment for Older Adults // *Clin. Gerontol.* 2019. Vol. 42. № 4. P. 345–346.
43. Nayak S., Mohapatra M.K., Panda B. Prevalence of and factors contributing to anxiety, depression and cognitive disorders among urban elderly in Odisha — A study through the health systems' Lens // *Arch. Geront. Geriat.* 2019. Vol. 80. P. 38–45.

44. Neumann L., Dapp U., Jacobsen W. et al. The MINDMAP project: mental well-being in urban environments // *Z. Geront. Geriat.* 2017. Vol. 50. № 7. P. 588–602.
45. Niclasen J., Lund L., Obel C. et al. Mental health interventions among older adults: A systematic review // *Scand. J. Publ. Hlth.* 2019. Vol. 47. № 2. P. 240–250.
46. Nikolakakis N., Dragioti E., Paritsis N. et al. Association between happiness and psychopathology in an elderly regional rural population in Crete // *Psychiatriki.* 2019. Vol. 30. P. 299–310.
47. Ohrnberger J., Fichera E., Sutton M. The dynamics of physical and mental health in the older population // *J. Econ. Ageing.* 2017. Vol. 9. P. 52–62.
48. Panchal N., Kamal R., Orgera K. et al. The Implications of COVID-19 for Mental Health and Substance Use. <https://www.kff.org/coronavirus-covid-19/issue-brief/the-implications-of-covid-19-for-mental-health-and-substance-use/view/footnotes/>; 18.11.2020
49. Payne M.E., Porter Starr K.N., Orenduff M. et al. Quality of Life and Mental Health in Older Adults with Obesity and Frailty: Associations with a Weight Loss Intervention // *J. Nutr. Hlth Aging.* 2018. Vol. 22. № 10. P. 1259–1265.
50. Pilania M., Bairwa M., Khurana H. et al. Prevalence and predictors of depression in community-dwelling elderly in rural Haryana, India // *Indian J. Commun. Med.* 2017. Vol. 42. № 1. P. 13
51. Ramaprasad D., Suryanarayana R.N., Kalyanasundaram S. Disability and quality of life among elderly persons with mental illness // *Asian J. Psychiat.* 2015. Vol. 18. P. 31–36.
52. Reynolds K., Pietrzak R., El-Gabalawy R. et al. Prevalence of psychiatric disorders in U.S. older adults: findings from a nationally representative survey // *Wld Psychiat.* 2015. Vol. 14. № 4. P. 74–81.
53. Schuurmans J., Van Balkom A. Late-life anxiety disorders: a review // *Curr. Psychiat. Rep.* 2011. Vol. 13. № 4. P. 267–273.
54. Seitz D., Purandare N., Conn D. Prevalence of psychiatric disorders among older adults in long-term care homes: a systematic review // *Int. Psychogeriatr.* 2010. Vol. 22. № 7. P. 1025–1039.
55. Sengupta P., Benjamin A. Prevalence of depression and associated risk factors among the elderly in urban and rural field practice areas of a tertiary care institution in Ludhiana // *Indian J. Publ. Hlth.* 2015. Vol. 59. № 1. P. 3.
56. Sher L. The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates // *QJM.* 2020. Vol. 113. № 10. P. 707–712.
57. Stahl S., Reynolds C., Whyte E., Albert S. Psychiatric Diagnoses among Older Recipients of Publicly Funded Mental Health Services // *J. Amer. Geriat. Soc.* 2017. Vol. 65. № 7. P. 1569–1572.
58. Tedeschi E., Levkovitz Y., Iovieno N. et al. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials // *J. clin. Psychiat.* 2011. Vol. 72. № 12. P. 1660–1668.
59. Tiwari S., Tripathi R., Kumar A. et al. Prevalence of psychiatric morbidity among urban elderlies: Lucknow elderly study // *Indian J. Psychiat.* 2014. Vol. 56. № 2. P. 154–160.
60. Vecchioli S.F., Sacchetti S., Robilant V.N. et al. The Role of Physical Exercise and Omega-3 Fatty Acids in Depressive Illness in the Elderly // *Curr. Neuropharmacol.* 2018. Vol. 16. № 3. P. 308–326.
61. Wadoo O., Latoo J., Reagu S.M. et al. Mental health during COVID-19 in Qatar // *Gen. Psychiat.* 2020. Vol. 33. № 6. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2020-100313>
62. Wang F., Zhang Q.-E., Zhang L. et al. Prevalence of major depressive disorder in older adults in China: A systematic review and meta-analysis // *J. Affect. Disord.* 2018. Vol. 241. P. 297–304.
63. Wang J., Shang J., Kearney J.A. Mental health disorders in home care elders: An integrative review // *Geriat. Nurs.* 2016. Vol. 37. № 1. P. 44–60.
64. Wang Z., Shu D., Dong B. et al. Anxiety disorders and its risk factors among the Sichuan empty-nest older adults: a cross-sectional study // *Arch. Geront. Geriat.* 2013. Vol. 56. № 2. P. 298–302.
65. *World report on ageing and health 2015.* <https://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/>; 17.12.2019
66. Wu M.N., He F., Tang Q.R., et al. Association between Depressive Symptoms and Supplemental intake of Calcium and Vitamin D in Older Adults // *J. Nutr. Hlth Aging.* 2020. Vol. 24. № 1. P. 107–112.
67. Xu G., Chen G., Zhou Q. et al. Prevalence of mental disorders among older chinese people in Tianjin City // *Canad. J. Psychiat.* 2017. Vol. 62. № 11. P. 778–786.
68. Yang Y., Li W., Zhang Q. et al. Mental health services for older adults in China during the COVID-19 outbreak // *Lancet Psychiat.* 2020. Vol. 7. № 4. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30079-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30079-1)
69. Zhai Y., Yi H., Shen W. et al. Association of empty nest with depressive symptom in a Chinese elderly population: a cross-sectional study // *J. Affect Disord.* 2015. Vol. 187. P. 218–223.
70. Zhang C., Hou L., Zheng X. et al. Risk factors of mental disorders among empty and non-empty nesters in Shanxi, China: a cross-sectional study // *Hlth Qual. Life Outcomes.* 2019. Vol. 17. <https://doi.org/10.1186/s12955-019-1088-y>

Поступила в редакцию 30.06.2020
После доработки 05.01.2021
Принята к публикации 11.01.2021

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 1. P. 152–159

N.N. Petrova, D.A. Khvostikova

PREVALENCE, STRUCTURE, AND RISK FACTORS FOR MENTAL DISORDERS IN OLDER ADULTS

Saint-Petersburg State University, 8A 21 line of V. O., St. Petersburg 199106, e-mail: petrova_nn@mail.ru

This review focuses on assessing the prevalence and risk factors of mental disorders in older adults in the current era, including the *COVID-19* pandemic. A systematic review of the literature in PubMed, Elsevier, Google, using keywords over the past 10 years was conducted. It is shown that data on the prevalence of psychiatric disorders in the elderly population, including in comparison with young adults, diverge significantly. The significant incidence of mental disorders among nursing home residents is highlighted. The relevance of non-psychotic disorders of the depressive and anxiety spectrum in older adults is demonstrated. The difficulty of diagnosing mental disorders associated with somatic pathology as well as cognitive disorders in elderly patients is demonstrated. Risk factors for mental disorders in older adults are socio-demographic as well as economic, psychological and somatic factors. The problem of mental health of the elderly under the *COVID-19* pandemic associated with specific risk factors for mental disorders is characterized. The shortage of evidence-based research in the treatment of mental disorders in old age and the urgency to improve the organization of psychiatric care for such patients are noted. Understanding the structure and prevalence of mental disorders among the elderly will allow to optimize the work of the healthcare system.

Key words: *mental disorders, prevalence, structure, risk factors, older age, COVID-19, treatment*

Т.М. Абдирова¹, А.К. Ешманова², С.А. Искакова², В.В. Чайковская³

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В г. АЛМАТЫ

¹ Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», 050060, Республика Казахстан, Алматы, ул. Утепова, 19а, e-mail: t.abdirova@mail.ru; ² Казахский национальный медицинский университет им. С. Асфендиярова, 050000, Республика Казахстан, Алматы, ул. Толе би 94; ³ Институт геронтологии им. Д. Чеботарева НАМН Украины, 041114, Украина, Киев, ул. Вышгородская, 67

Проведено поперечное одновыборочное кросс-секционное рандомизированное исследование, в котором были опрошены при помощи анкет 1 898 человек старше 60 лет, проживающих в Алматы, для исследования их потребностей в паллиативной и медико-социальной помощи. Изучение потребностей с определением функционального состояния старшего возраста (согласно ВОЗ) с помощью SPSS IBM Statistics version 23.0 и 27.0 выявило, что гериатрические пациенты с неонкологической патологией имеют разные медико-социальные потребности, которые требуют межведомственного взаимодействия. Решение проблемы может быть достигнуто путем создания регистра пожилых пациентов на уровне первичной медико-социальной помощи и оказания паллиативной помощи на дому с помощью мобильных бригад и мультидисциплинарных команд, которые включают медицинских работников, психологов, социальных работников.

Ключевые слова: гериатрия, паллиативная помощь, медико-социальные потребности

Согласно рекомендациям ВОЗ, 60–80% больных пожилого возраста, утративших способность к самообслуживанию, нуждаются в паллиативной помощи (ПП), а по данным Всемирного банка, в ближайшие 10–15 лет будет наблюдаться увеличение потребности в паллиативной помощи еще на 20%, потребность в стационарных койках достигнет 100 на 1 млн для паллиативных больных [6, 14].

По мнению украинских экспертов в области геронтологии [8], существует ряд проблем при предоставлении паллиативной и хосписной помощи пожилым, характерных для стран с постсоветской экономикой: недостаточное признание, оценка и поддержка развития системы ПП со стороны правительства, особенно региональных органов исполнительной власти; небольшая доступность опиоидных анальгетиков для паллиативных пациентов; нехватка специалистов и оборудования для паллиативного лечения и ухода; недостаточное

финансирование службы и научных исследований в сфере организации ПП; национальные традиции и культурные стереотипы, не воспринимающие принципы ПП; неинформированность населения; отсутствие интеграции и межведомственного сотрудничества по развитию сферы ПП [5].

В настоящее время в Казахстане численность людей 65 лет и старше составляет более 7% населения, в том числе в Алматы более 12% населения составляют люди пожилого возраста, где наиболее высокая ожидаемая продолжительность жизни по стране [12].

Для Казахстана характерна модель ПП, типичная для стран с ограниченными ресурсами: недостаточное внимание к проблемам боли, табу относительно тем, связанных со смертью (и, как следствие, слабая информированность пациента о диагнозе), и консервативная структура, где врач является главным действующим лицом, принимающим решение по вопросам организации ПП [1, 4].

Эксперты считают, что в Казахстане в условиях увеличения доли лиц пожилого возраста развитие сети учреждений ПП существенно отстает от нужд населения и их материально-техническая база не соответствует международным стандартам. Существует необходимость объединения усилий разных сторон — представителей власти, медиков, общественных организаций, духовенства, волонтеров [7], так как отсутствует надомная гериатрическая помощь [2, 3] и не хватает мобильных бригад ПП [7, 11].

Большинство жителей пожилого возраста в Казахстане, как и во всем мире, предпочитают получать ПП и долговременный уход дома [1, 9, 13]. Основной проблемой в предоставлении ПП на дому эксперты считают отсутствие успешной интеграции этой системы в медицинскую сферу и систему социального обеспечения населения.

Такая же проблема наблюдается и в других странах Центральной Азии [11].

По данным аналитических исследований Thomas James Lynch, проведенных при поддержке фонда Сорос-Казахстан, потребность в ПП в Республике Казахстан составляет 94 200–97 900 койко-мест каждый год. В связи с этим положением рекомендовано проводить расчет потребности паллиативных койко-мест с учетом низкой плотности населения в стране. По его мнению, решением этой проблемы может быть развитие таких форм ПП, как мобильные бригады и дистанционные консультации [9, 13]. Мобильные дисциплинарные команды в условиях Республики Казахстан ведут к значительной экономии финансовых средств; вместо строительства многочисленных учреждений для паллиативных больных, обеспечиваются только транспортные расходы и трудозатраты, а дистанционные консультации снижают риски заражения медицинских работников в условиях пандемии.

Цель исследования — определение основных потребностей в паллиативной, медико-социальной помощи лиц пожилого и старческого возраста — жителей Республики Казахстан, конкретно Алматы.

Материалы и методы

Было проведено поперечное одновыборочное кросс-секционное рандомизированное исследование, где участвовали 1 898 человек старше 60 лет обоего пола, проживающих в Алматы, для исследования их основных потребностей в паллиативной и медико-социальной помощи по специально разработанным анкетам. Исследование было слепым, поскольку ослепление вмешательства было невозможно, оно основано на социологическом опросе, который проводился без авторизации респондента с анонимным заполнением анкеты и добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Вопросы анкеты (70 вопросов, 67 из которых дихотомические) были разработаны в Институте геронтологии НАМН Украины профессором В.В. Чайковской [9] и адаптированы для применения в гериатрической практике на базе Инновационной научной школы геронтологии КазНМУ им. С. Асфендиярова. Вопросы анкеты позволяют количественно оценить индивидуальные потребности людей пожилого возраста в различных видах медицинской и социальной помощи на основании определения: состояния физических возможностей

и здоровья, социальной активности, психологического статуса и пользования различными службами, зависимости от посторонней помощи, необходимого набора медицинских и социальных услуг. Надежность опросника статистически обработана с использованием α -коэффициента Кронбаха, получен высокий уровень внутренней согласованности вопросов опросника (0,883), подтверждены дисперсионным анализом ANOVA и получены достоверные данные в оценке шкалы о потребностях лиц пожилого и старческого возраста города Алматы, F -критерий (8,539), $p < 0,0001$.

Среди участников исследования 1 038 (54,7 %) составляли женщины, 860 (45,3 %) — мужчины. Участники исследования были разделены на три группы по классификации Европейского регионального бюро ВОЗ (1963): 60–74 года — пожилые люди; 75–89 лет — люди старческого возраста; 90 лет и старше — долгожители (рис. 1).

Критерии включения: добровольное информированное согласие на участие в исследовании; жители пожилого возраста Алматы (оба пола старше 60 лет), обратившиеся за ПП и медико-социальной помощью. Критерии исключения: несогласие на участие в исследовании; люди пожилого возраста или их родственники, не понимающие цели исследования; больные с тяжелой онкологической патологией.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета анализа данных табличного процессора Excel 365 Microsoft® Office, SPSS IBM Statistics version 23.0 и 27.0 для Windows, использовали методы полиномиальной логистической регрессии, регрессии Кокса [10], дескриптивной статистики.

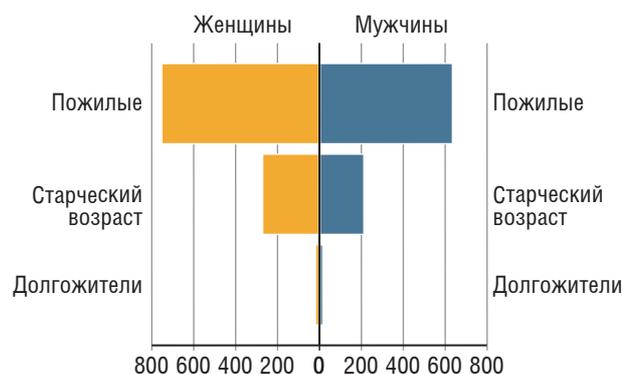


Рис. 1. Диаграмма Парето всех опрошенных респондентов по возрасту (ВОЗ) и полу

Результаты и обсуждение

Из всех респондентов одиноко проживают $13 \pm 0,008\%$ (214, ДИ 0,26–0,39), из них $14 \pm 0,008\%$ (215, ДИ 0,12–0,15) чувствуют себя «никому не нужными». Это пожилые люди, не имеющие родных либо имеющие детей, но не поддерживающие с ними отношения. В то же время, следует отметить, что пожилой человек, проживающий в семье или с родственниками, не всегда чувствует себя «психологически благополучным»: 14% пожилых людей «чувствуют себя одинокими», пункт «Вы проживаете один (одна)» по Ливиню имеет значение $F=7,447$ со значимостью 0,001.

Для одиноко проживающих пожилых людей важно и умение оказать самопомощь и взаимопомощь при необходимости. Из числа всех респондентов трех возрастных групп пожилых людей, $58,9 \pm 0,52\%$ (1 119) умеют оказать самопомощь и взаимопомощь при необходимости.

Оценку здоровья и потребностей в медицинской помощи и ПП проводили на основании построения регрессионных моделей функционального состояния по каждой возрастно-половой группе в зависимости от субъективных характеристик здоровья и зависимости от посторонней помощи. Основным оценочным критерием при определении объема и адекватности разных видов услуг является интегральный количественный показатель степени зависимости индивидуума от посторонней помощи.

42% людей пожилого возраста нуждаются в посторонней помощи, из них около $1/3$ не могут передвигаться самостоятельно. Данный факт выступает объектом дальнейших исследований для

выявления категорий лиц пожилого возраста, нуждающихся в долговременной ПП (табл. 1, рис. 2).

В результате применения вероятностной модели были выделены наиболее значимые состояния у гериатрических больных с хронической неонкологической патологией, которые объединены в три кластера потребностей — в медицинской, в психосоциальной помощи и в долговременном уходе (табл. 2).

Таким образом, проведенная полиномиальная логистическая регрессия выделила наиболее значимые состояния, требующие медицинской, психосоциальной помощи и долговременного ухода для всех возрастных групп, что, видимо, связано со схожими проблемами в функциональном состоянии респондентов.

Из числа нуждающихся в посторонней помощи людей пожилого возраста на вопрос «Какую форму медико-социальной помощи Вы считаете для себя наиболее желательной?», 86,3% (1 638 из 1 890) респондентов ответили «помощь на дому» (рис. 3), а 2,3% (42 из 1 890) опрошенных выбрали «помощь учреждений» (государственных медико-социальных учреждений для пожилых и инвалидов или частные дома для престарелых).

Услуги готовы оплачивать 22,4% (433 от 1 785) респондентов пожилого возраста. Наиболее востребованными услугами социально-бытового характера на дому с готовностью их оплачивать были следующие: помощь в приготовлении еды — 85,9% (1 631 из 1 867, из них 0,5% готовы платить), уборка помещения — 34,3% (652 из 1 839), совершение покупок — 39,9% (726 из 1 867), гигиена тела — 35,1% (634 из 1 867), услуги сиделки требуются 26,6% (474 из 1 867)

Таблица 1

Категории лиц старшего возраста, нуждающихся в долговременной паллиативной помощи

Категория	Возраст по ВОЗ			Итого
	пожилой	старческий	долгожители	
Инвалиды I–III группы с ограниченными возможностями, <i>n</i> (%)	477 (25)	200 (10,7)	5 (0,26)	682 (35,9)
Инвалиды, которые частично или полностью не могут заботиться о себе без посторонней помощи, <i>n</i> (%)	267 (14,3)	83 (4,4)	1 (0,05)	351 (18,5)
Требующие специального ухода/хосписные больные в терминальной стадии, <i>n</i> (%)	119 (6,3)	47 (2,5)	–	166 (8,7)
Перенесли тяжелую операцию и требуется специальный уход на период восстановительной терапии, <i>n</i> (%)	514 (27,5)	144 (7,7)	10 (0,52)	668 (35,2)
<i>Всего, n</i> (%)	1 377 (73,7)	474 (25,3)	16 (0,85)	1 867 (100)

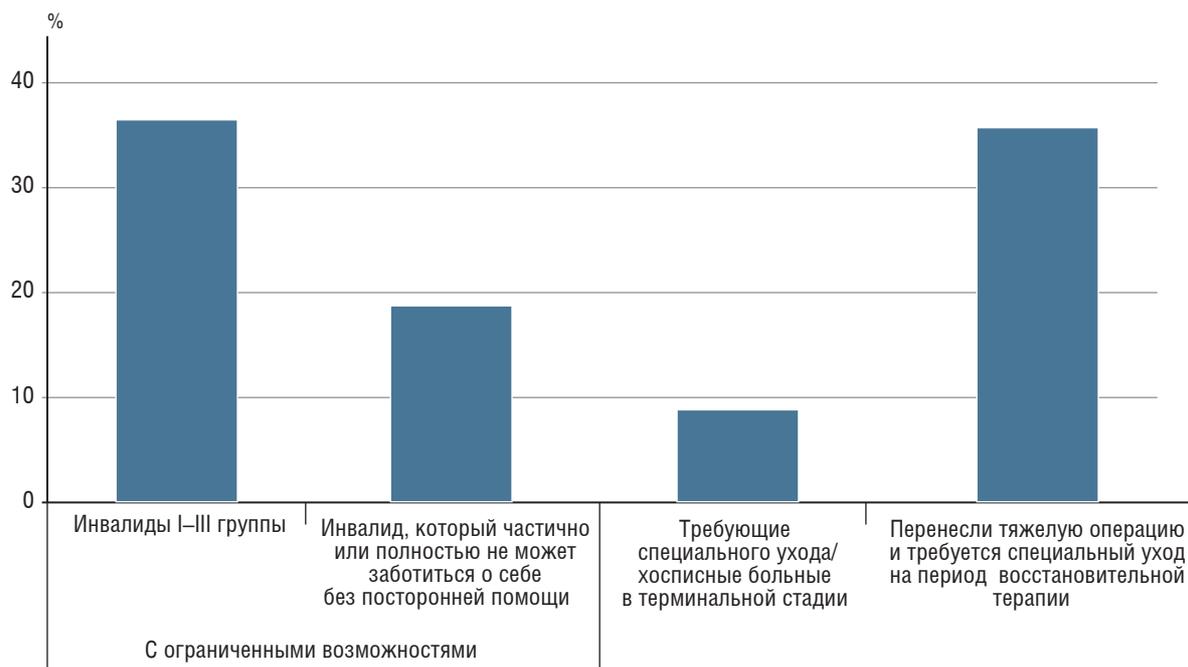


Рис. 2. Паллиативные пациенты по группам пребывания в сложных жизненных обстоятельствах

Таблица 2

Кластеры потребностей гериатрических пациентов в медицинской, психосоциальной помощи и долговременном уходе

№ вопроса	Наиболее значимые состояния, требующие паллиативной помощи	B	Значимость	Exp (B)	ДИ 95% для Exp (B)	
					нижняя	верхняя
<i>Кластер 1: наличие боли различной локализации и других симптомов, требующих медицинской помощи</i>						
51	Боли или неприятные ощущения при мочеиспускании	0,792	0,012	2,208	1,190-	4,097
41	Головные боли	0,507	0,026	1,660	1,064	2,592
53	Высокое артериальное давление	0,342	0,096	1,408	0,941	2,107
<i>Кластер 2: наличие психологических и социальных проблем, требующих психосоциальной помощи</i>						
15	Нет желания работать и принимать участие в общественных мероприятиях	0,503	0,025	1,653	1,065	2,567
27	Чувствует себя никому не нужным	0,621	0,059	0,537	1,190	4,097
18	Не посещает своих родных и знакомых по состоянию здоровья	0,531	0,060	1,701	0,978	2,958
<i>Кластер 3: зависимость от посторонней помощи, требуется долговременный уход</i>						
56	Потеря зрения	0,548	0,067	1,729	0,963	3,106

опрошенных, психологическая помощь требуется 28,1% (482 из 1 867) респондентов.

ПП пожилым людям в основном оказывают родственники — 58,3% (1 107 из 1 723) опрошенных, друзья — 5,8% (110 из 1 723), соседи — 2,4% (46 из 1 723), а медико-социальными службами охвачен всего 1% (19 из 1 723) респондентов.

Выводы

Гериатрические пациенты с неонкологической патологией имеют разную характеристику медико-социальных потребностей, требующих межведом-

ственного подхода: $\frac{3}{4}$ приходится на пожилую возраст, $\frac{1}{4}$ — на старческий возраст. Почти $\frac{1}{4}$ паллиативных пациентов согласны оплачивать те или иные медико-социальные услуги, однако при существующей высокой потребности в надомной помощи пациенты пожилого возраста Алматы не получают должного внимания к существующим проблемам.

Социализация оказывает существенное влияние на психическое состояние паллиативных пациентов, что подтверждается данными полиномиальной логистической регрессии: чувство ненужности,

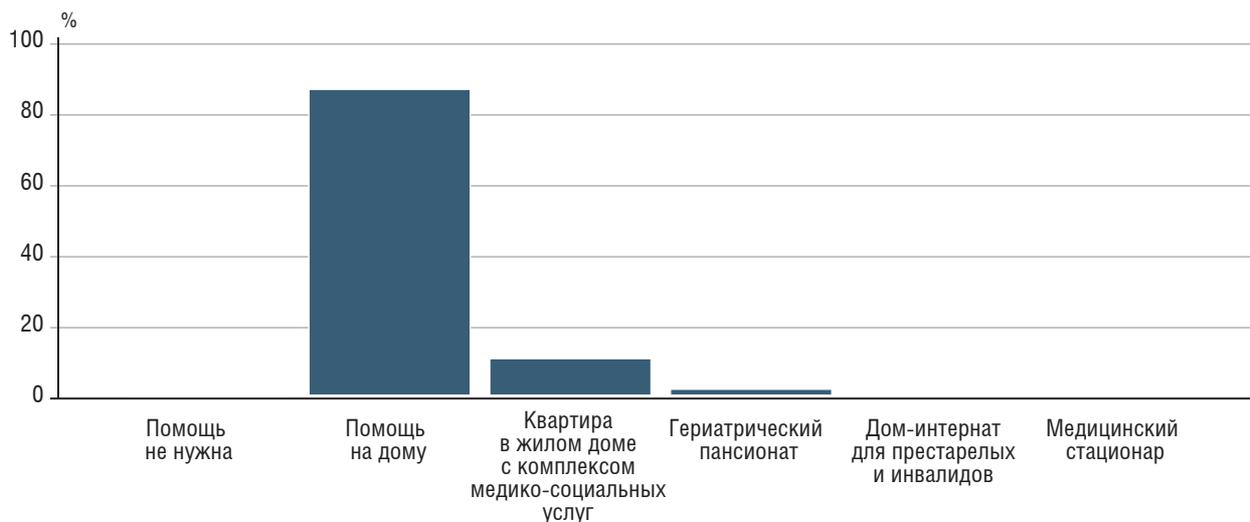


Рис. 3. Форма предпочтительной медицинской помощи для паллиативных пациентов

ограничение социальных связей с родственниками, друзьями, знакомыми и отсутствие общественных социально-значимых проектов по охвату этого возрастного сегмента населения (с высокой степенью значимости).

В современных условиях при оказании помощи на дому можно консультировать пациентов онлайн (особенно в условиях пандемии) или же обеспечить пациентов преклонного возраста паллиативной помощью через мобильные бригады с мультидисциплинарной командой.

Полученные данные могут быть использованы в первичной медико-социальной помощи и службе социальной помощи для оптимизации паллиативной помощи населению пожилого возраста, но из-за сложившихся условий межведомственной разобщенности медицинских и социальных служб доступ к ней гериатрическим больным весьма затруднен. Очевидно, что решение этих проблем может быть достигнуто путем создания регистра пожилых пациентов на уровне первичной медико-социальной помощи и оказания паллиативной помощи на дому с помощью мобильных бригад паллиативной помощи и мультидисциплинарной команды, включающей медицинских работников, психологов, социальных работников.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Абдирова Т.М. Организация паллиативной помощи в гериатрической практике Республики Казахстан (обзор) // Вестн. АГИУВ. 2018. № 1. С. 51–62.
2. Аканов А.А., Тулебаев К.А., Ешманова А.К. и др. Анализ состояния и перспективы развития гериатрической

помощи населению Казахстана // Успехи геронтолог. 2014. Т. 27. № 3. С. 589–595.

3. Ешманова А.К., Абдирова Т.М. Некоторые вопросы социальных проблем в гериатрии // Радиационная медицина, экология и реабилитация. 2017. № 4 (5). С. 52–57.

4. Козаченко Н.В., Кунирова Г.Ж. Оказание паллиативной помощи на дому // Паллиативная медицина и реабилитация. 2014. № 3. С. 9–11.

5. Мовчун Н.А., Чайковская В.В., Ешманова А. Помощь на дому людям пожилого возраста: формы и методы (аналитический обзор) // Актуальные проблемы теоретической и клинической геронтологии. 2015. № 1–2 (8–9). С. 35–41.

6. Третьякова С.Н., Капмаханов С.Б., Кошимбеков М.К. Перспективы роста населения в Республике Казахстан до 2021 года // Вестн. КазНМУ. 2015. № 1. С. 43–47.

7. Хакимжанова Г.Д. Состояние и перспективы развития паллиативной помощи в Республике Казахстан. Проект «Продвижение права населения Казахстана на паллиативную помощь в конце жизни», 2013.

8. Чайковська В.В., Вялих Т.І., Чайківська Д. Допомога вдома особам похилого віку: форми і методи (огляд літератури) // Пробл. старения и долголетия. 2017. № 1–1. Т. 26. С. 72–105.

9. Чайковская В.В. Исследование потребностей пожилых людей в медицинской, социально-бытовой и психологической помощи // Психология зрелости и старения. 2000. № 3 (11). С. 75–81.

10. Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А. и др. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS // Наука и здравоохранение. 2017. № 6. С. 5–27.

11. Loom D.E., Jimenez E., Rosenberg L. Social protection of older people. Harvard Program on the Global Demography of Aging // Working Paper. 2014. № 1. P. 83.

12. Sidorenko A.V., Eshmanova A.K., Abikulova A.K. Aging of the Population in Kazakhstan. 1. Problems and Opportunities // Adv. Geront. 2018. Vol. 8. № 1. P. 12–21.

13. Thomas James Lynch. Palliative Care Needs Assessment Republic of Kazakhstan // Сайт Казахстанской ассоциации паллиативной помощи. www.palliative.kz. 2012.

14. World Population Ageing 2015 // United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. New York, 2015. P. 164.

Поступила в редакцию 17.09.2020

После доработки 04.11.2020

Принята к публикации 09.11.2020

T.M. Abdirova¹, A.K. Yeshmanova², S.A. Iskakova², V.V. Tchaikovskaya³

ACTUAL PROBLEMS OF PALLIATIVE CARE IN GERIATRIC PRACTICE IN ALMATY

¹ Kazakhstan Medical University «Higher School of Public Health», 19a str. Utepova, Almaty, Republic of Kazakhstan 050060, e-mail: t.abdirova@mail.ru; ² S. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, 94 str. Tole bi, Almaty, Republic of Kazakhstan 050000; ³ D. Chebotarev Institute of Gerontology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 67 str. Vyshgorodskaya, Kiev, Ukraine 041114

The study design was a transversal single-sample cross-section randomized study. In total, 1 898 people over 60 years of age living in Almaty were interviewed on the questionnaire to study their needs for palliative and medical and social care. Study of the need with the definition of functional states of older age (according to WHO) in medical and social care and palliative care in Almaty using SPSS IBM Statistics version 23.0 found that geriatric patients with non-oncological pathology have different characteristics of medical and social needs, which require interagency cooperation. The solution of the problem can be achieved by creating a register of elderly patients at the level of primary care to provide palliative care at home with the help of mobile and multidisciplinary teams, which include health workers, psychologists, social workers.

Key words: *geriatrics, palliative care, medical and social needs*

Д.Н. Бобунов¹, Н.А. Карелин¹, О.В. Абрамова¹, А.К. Иорданишвили²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАБИЛИТАЦИИ ЛИЦ СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ПРИ ТРАВМАХ КОЛЕННОГО СУСТАВА

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: bobunovdn@gmail.com; ² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6

Травматические повреждения коленного сустава у лиц среднего и пожилого возраста статистически составляют большую часть травм нижней конечности. Существует большое количество разработок по восстановлению коленного сустава после травм, но единые подходы к алгоритму реабилитации не сформированы. Цель работы — оценка эффективности комплекса физических упражнений для лечения и профилактики травматических повреждений коленного сустава у пациентов среднего и пожилого возраста (МКБ-10: S80–S89). Заявляемый комплекс апробирован на 148 пациентах, у которых длительность ремиссии составила 12–36 мес. Раннее применение физических упражнений при травмах коленного сустава у людей среднего и пожилого возраста было связано в первую очередь с предупреждением вероятных осложнений, стимуляцией компенсаторно-приспособительных реакций деятельности органов и систем организма.

Ключевые слова: коленный сустав, реабилитация, травма, артроз, артрит, болевой синдром, лечебная физкультура, пожилой возраст

Среди внутренних травм колена преобладают разрывы менисков, при анализе литературы на их долю приходится 32–85%. При этом на долю медиального мениска приходится 45,5–87%, латерального — 2,7–15%, обоих менисков — 47,3%, сочетанные травмы менисков и связочного аппарата — 2–20%. В пожилом возрасте возможности активного восстановительного лечения пациентов с травматическими повреждениями коленного сустава ограничены их полиморбидностью, а также возрастающим операционным риском. Функционально-посттравматические изменения в коленных суставах — серьезная проблема для лечебной физкультуры, особенно у пожилых пациентов, при этом женщины наиболее предрасположены к развитию данных изменений [4, 6, 8, 11]. Следовательно, высока актуальность поиска методик лечения, способных хотя бы на время стать альтернативой эндопротезированию коленного сустава. Коррекция функциональных нарушений коленного сустава при помощи лечебной физкультуры

у лиц пожилого возраста — неотъемлемая часть стратегии сохранения здоровья и сбалансированного уровня функциональной и двигательной независимости. Однако возрастные изменения в структурах опорно-двигательного аппарата не дают возможности лицам старшего поколения выполнять большинство физических упражнений, так как они могут не только спровоцировать перенапряжение организма, но и стать причиной прогрессирования уже имеющихся дегенеративных изменений [3, 5, 7, 9, 10].

Комплекс физических упражнений, представленный в данной статье, является основой лечебно-реабилитационной программы, которая в индивидуальном порядке составляется и применяется врачами и инструкторами по лечебной физкультуре для пациентов среднего и пожилого возраста с травматическими повреждениями коленного сустава на 2-м этапе реабилитации [2].

Цели 2-го этапа реабилитации: улучшение функционального состояния организма; адаптация организма к плавному повышению физической нагрузки; восстановление специальных двигательных навыков; восстановление уровня общей физической подготовленности.

Целью данной работы является оценка эффективности комплекса физических упражнений для лечения и профилактики травматических повреждений коленного сустава у пациентов среднего и пожилого возраста (МКБ-10: S80–S89).

Материалы и методы

В исследовании, которое проводилось в 2017–2020 гг., приняли участие 305 пациентов — 200 (65,57%) женщин и 105 (34,42%) мужчин с травматическими повреждениями коленного сустава (МКБ-10: S80–S89). Пациенты были рандомизировано разделены на две группы: в группе А (n=148) применяли предложенную нами методику лечебной физкультуры; в контроль-

ной группе В ($n=157$) — стандартный комплекс лечебной физкультуры для лечения артроза коленного сустава в поликлинике. Исследование проводили в центрах реабилитации и коррекции массы тела медицинского холдинга «Медика» и клиники «Энергия здоровья» (база кафедры лечебной физкультуры и спортивной медицины СЗГМУ им. И.И. Мечникова). Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в *таблице*.

Эффективность комплекса лечебной физкультуры оценивали по шкале измерения физической функции WOMAC. С ее помощью производили оценку тяжести боли в коленном суставе во время выполнения трех видов деятельности — при ходьбе, при подъеме по лестнице и в покое. Также для оценки интенсивности боли использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ). В начале и в конце исследования выполняли рентгенографию и МРТ коленных суставов. Статистический анализ проведен с использованием пакета данных Statistica 12.0.

Для выполнения комплекса упражнений использовали гимнастический мяч, гимнастическую полусферу, эластичную ленту, шведскую стенку. Эластичную ленту для выполнения упражнений подбирали совместно с врачом по лечебной физкультуре в зависимости от функционального состояния пациента, а также от степени сопротивления ленты [1].

При травме коленного сустава 2-й этап реабилитации подразумевает лечебную физкультуру, которая включает строго регламентированные движения.

Методика выполнения упражнений (авторский комплекс)

Комплекс лечебной физкультуры заключается в выполнении девяти активных свободных физических упражнений курсом 10 занятий, причем упражнения выполняют с применением спортивного инвентаря — гимнастической эластичной ленты, гимнастического мяча и гимнастической полусферы. При выполнении каждого упражнения выполняют пять подходов с интервалом между ними 45 с, в каждом из подходов по семь повторений, каждый элемент упражнения выполняют 5 с. Выполнение комплекса занимает 30–45 мин через день.

Упражнение 1. Терминальная экстензия коленного сустава в закрытой кинематической цепи с эластичной лентой. Исходное положение — стоя. Правая нога пациента располагается спереди от другой на 10 см. Эластичная лента

Распределение пациентов по полу и возрасту, n

Группа	Средний возраст, 40–59 лет		Пожилой возраст, 60 лет и старше		Итого
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
А	22	37	26	63	148
<i>Всего</i>	59		89		
В	19	39	38	64	157
<i>Всего</i>	58		102		

крепится к шведской стенке и обхватывает проксимальный отдел левой голени пациента с дорсальной стороны. Пациент разгибает коленный сустав, сопротивляясь эластической ленте, фиксируя данное положение на 2 с, а затем медленно сгибает колено, чтобы снова выполнить терминальную экстензию.

Упражнение 2. Мини-приседания с гимнастическим мячом. Исходное положение — стоя. Гимнастический мяч расположен в области передней поверхности голени пациента и прижат к шведской стенке. Пациент держится руками за шведскую стенку, стопы расположены под гимнастическим мячом, далее выполняет приседания максимальной амплитуды (до 90 %). Следует сделать акцент на перпендикулярном положении голени относительно пола.

Упражнение 3. Разгибание коленного сустава с эластическим сопротивлением. Исходное положение — сидя. Один конец эластичной ленты фиксируют на каком-либо стационарном объекте, а другой конец — на дистальном отделе голени. Пациент выполняет разгибание в коленном суставе, сопротивляясь эластичной ленте, фиксируя максимальное разгибание на 2 с, а затем медленно возвращает ногу в исходное положение флексии.

Упражнение 4. Разгибание коленного сустава с мануальным сопротивлением. Исходное положение пациента — сидя. Бедрa пациента полностью расположены на сиденье для максимально изолированного движения именно в коленном суставе. Рука инструктора расположена в дистальной части голени спереди. Пациент выполняет разгибание коленного сустава, преодолевая мануальное сопротивление со стороны инструктора. Затем пациент медленно сгибает коленный сустав, возвращая конечность в исходное положение. Можно позволить пациенту свободно согнуть коленный сустав или же продолжить оказывать мануальное сопротивление. В данном упражнении необходимо, чтобы пациент «поддавался» сопротивлению для тренировки эксцентрической фазы движения.

Упражнение 5. Сгибание коленного сустава с мануальным сопротивлением. Исходное поло-

жение — лежа на животе. Рука инструктора расположена в дистальной части голени сзади. В указанном положении пациент выполняет сгибание коленного сустава, преодолевая мануальное сопротивление со стороны инструктора. Затем пациент медленно разгибает коленный сустав, возвращая конечность в исходное положение.

Упражнение 6. Отведение бедра с эластическим сопротивлением в положении стоя. Исходное положение — стоя (на одной ноге). Эластичная лента расположена вокруг бедер пациента выше уровня коленных суставов на 2–3 см. Пациент поднимает одну ногу от пола, сгибая ее в коленном суставе. Далее пациент осуществляет абдукцию в тазобедренном суставе, сопротивляясь эластичной ленте. Если пациенту трудно удерживать равновесие во время выполнения упражнения, то возможно придерживаться за шведскую стенку или другой доступный стационарный объект.

Упражнение 7. Боковые шаги с эластичной лентой. Исходное положение пациента — стоя. Эластичная лента расположена вокруг бедер пациента выше уровня коленных суставов на 2–3 см. Пациент сгибает ноги в коленных и тазобедренных суставах на (10–20°). Далее выполняет боковые шаги, сопротивляясь эластичной ленте. Необходимо удерживать положение флексии коленного и тазобедренного суставов во время выполнения шагов, максимально изолируя движение тазобедренного сустава.

Упражнение 8. Шаги на нестабильной платформе (гимнастической полусфере). Исходное положение пациента — стоя. Пациент делает шаг на гимнастической полусфере, а затем выполняет шаги на месте в течение 3 мин.

Упражнение 9. Наклоны вперед с использованием гимнастического мяча в положении на одной ноге. Исходное положение пациента — стоя (на одной ноге). Пациент выполняет наклоны туловищем вперед за счет флексии в тазобедренном суставе, одновременно скользя рукой с контралатеральной стороны по мячу. В коленном суставе осуществляется минимальная флексия.

Следует убедиться в толерантности пациента, в особенности пожилого возраста, к стойке на одной ноге при выполнении динамического упражнения. Первые пять повторений наклонов следует осуществлять, придерживаясь за шведскую стенку или иной неподвижный объект. Когда пациент освоит технику выполнения данного упражнения, следует усложнить его добавлением нестабильной

опоры для верхней конечности — гимнастического мяча.

Результаты и обсуждение

На сегодняшний день не существует единой регламентированной программы ведения пациентов среднего и пожилого возраста на амбулаторном этапе. Комплекс лечения зависит от назначений амбулаторного врача-реабилитолога и оснащения поликлиники. Специальные физические упражнения, направленные на восстановление работоспособности, занимают значимое место в комплектовании средств реабилитации, они организованы с определенной целью, имеют строгую дозировку и нацелены на предупреждение и устранение травмы в будущем.

По окончании программы восстановительного лечения на фоне выполняемого комплекса лечебной физкультуры у пациентов среднего и пожилого возраста группы А было получено достоверное снижение боли и увеличение амплитуды движения по сравнению с пациентами группы сравнения (В) по популяции ИТТ (Intend to Treat). При анализе по популяции РР (Per Protocol) снижение боли оказалось более выраженным в группе А. Различия в абсолютной величине снижения интенсивности боли по WOMAC и ВАШ между группами А и В оказались достоверными ($p \leq 0,05$).

Клинические примеры

I. Пациентка М., 62 года. Жалобы: боли в области коленного сустава при ходьбе. Консультация травматолога, НПВС, периф. миорелаксанты, физиотерапия-УВЧ. Сохраняется болевой синдром. Заключение МРТ: структурные изменения заднего рога медиального мениска Stoller II, синовит, инфрапателлярный бурсит, признаки артроза коленного сустава. Назначение: ЛФК, индивидуальные занятия № 20.

После курса лечения боли прошли, увеличилась амплитуда движений в суставе, увеличилась физическая активность. Болевой синдром снизился по шкале ВАШ с 5 до 1 балла. Срок лечения составил 25 сут. После курса лечения пациентка продолжала выполнять упражнения самостоятельно 3–4 раза в нед 6 мес. На занятиях ЛФК упражнения выполняли с применением спортивного инвентаря — гимнастического мяча, гимнастической полусферы. Длительность ремиссии составила 24 мес.

II. Пациент И., 66 лет. Жалобы: отек, боли в коленном суставе в покое и при движении и огра-

ничение амплитуды движения в плечевом суставе. Анамнез: травма, упал с велосипеда. К врачу обратился спустя 2 мес после травмы. Заключение МРТ: картина левого коленного сустава с повреждением заднего рога медиального мениска с контузионным трабекулярным отеком мышечков бедренной и большеберцовой костей, лигаментит передней крестообразной связки, признаки артроза коленного сустава. Назначения: ЛФК в группе № 20 по заявляемому способу.

Эффективность лечебной физкультуры пациент ощутил с 6-го дня лечения. Болевой синдром снизился по шкале ВАШ с 7 до 1 балла спустя 14 занятий. После курса лечения пациент продолжал выполнять упражнения самостоятельно 3–4 раза в неделю 6 мес. На занятиях ЛФК упражнения выполняли с применением спортивного инвентаря — гимнастического мяча, гимнастической полусферы. Длительность ремиссии составила 16 мес.

III. Пациент М., 54 года. Состояние после тотального эндопротезирования правого коленного сустава. Жалобы: отек, боли в коленном суставе в покое и при движении, резкое ограничение амплитуды движения. Анамнез: МРТ правого коленного сустава до операции — признаки деформирующего артроза правого коленного сустава III степени, косогоризонтального разрыва тела и заднего рога латерального мениска IIIa стадии по Stoller, вертикального разрыва переднего рога медиального мениска IIIa стадии по Stoller, разрыва передней крестообразной связки, дегенеративных изменений медиальной коллатеральной, задней крестообразной связок и собственной связки надколенника, признаки артроза коленного сустава. Проведено эндопротезирование. Назначения: ЛФК, индивидуальные занятия № 30 по заявляемому способу после эндопротезирования.

Болевой синдром снизился по шкале ВАШ с 8 до 1 балла. Срок лечения составил 75 сут. На занятиях ЛФК упражнения выполняли с применением спортивного инвентаря — гимнастического мяча, гимнастической полусферы. После курса лечения пациент продолжал выполнять упражнения самостоятельно 2 раза в нед (всего 40 занятий). Длительность ремиссии составила 36 мес.

Заключение

Каждое упражнение, представленное в данном комплексе, может иметь несколько вариантов выполнения: различные положения тела, тренажеры, рабочие блоки, приспособления, углы, постановка конечностей и т. д. Основным фактором выбора

упражнения является понимание целей и задач назначаемых лечебных комплексов, грамотный расчет лечебного эффекта и влияние на состояние пациента. Заявляемый комплекс апробирован у 148 пациентов, у которых длительность ремиссии составила 12–36 мес.

Таким образом, авторский комплекс ЛФК:

- позволяет исключить из способа резкие по отношению к коленному суставу силовые удары, получающиеся в основном за счет инерционной энергии двигающейся голени, что снижает риск таких осложнений, как разбалтывание суставов и травмирование хрящей и менисков;
- возможно использовать для лечения артроза коленного сустава, а также при лечении и профилактике переломов бедренной кости и после операций по установке металлоконструкций и эндопротезов.

В некоторых клинических случаях подбор вариантов упражнений, особенно для лиц пожилого возраста, значительно усложняется, и упражнений из данного перечня недостаточно. Данный комплекс упражнений является индивидуальной основной лечебно-восстановительной программой для пациентов среднего и пожилого возраста.

Комплектование средств реабилитации индивидуально для каждого пациента среднего и пожилого возраста должно проводиться с учетом характера повреждения и времени, прошедшего с момента его возникновения, возраста, специальных навыков и особенностей личности, степени выраженности местной и общей реакции организма на повреждение и восстановительные меры.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бобунов Д. Н., Комиссаров Д. А., Куприянова Д. Ю. и др. Биорегуляционные препараты в комплексной реабилитации после спортивной травмы, обострения хронических заболеваний позвоночника и крупных суставов нижних конечностей // Рус. мед. журн. Мед. обозрение. 2018. Т. 2. № 12. С. 24–29.
2. Бобунов Д. Н. Дорсопатии. Диагностика и лечение. Комплексы лечебной физкультуры. СПб.: Нордмедиздат, 2018.
3. Бойченко А. М., Корогодин И. Е. Гидрокинезотерапия как форма реабилитации спортивных травм колена // Культура физ. и здоровье. 2020. № 1. С. 141–143.
4. Воронин Д. М., Воронина Е. Г. Физическая реабилитация при травмах коленного сустава // Современные здоровьесберегающие технол. 2018. № 3. С. 15–32.
5. Лернер В. Л., Дерябина Г. И., Калмыков С. А. Структура и содержание физической реабилитации танцоров при повреждении мениска // Физ. культура. Спорт. Туризм. Двигательная рекреация. 2019. Т. 4. № 2. С. 114.

6. Першакова М.С. Влияние физических нагрузок на реабилитацию поврежденных связок коленного сустава у спортсменов // Инновационные технол. соврем. науч. деятельности. 2019. № 1. С. 180.

7. Толстых Р.А., Косс В.В., Леонов Д.Ю. Механизм повреждения и этапность физической реабилитации после травм крестообразной связки коленного сустава у спортсменов // Хир. практика. 2018. № 3. С. 42–45.

8. Evans I.K. ACL Reconstruction Rehabilitation Protocol // Sport Med. North. Orthopedic. Spec. Cent. 2017. № 1. P. 17.

9. Risberg M.A., Grindem H., Øiestad B.E. We need to implement current evidence in early rehabilitation programs to im-

prove long-term outcome after anterior cruciate ligament injury // J. Orthopaedic Sports Phys. Ther. 2016. Vol. 46. № 9. P. 710–713.

10. Shah S., Toreyin H., Inan O.T. et al. Reconfigurable analog classifier for knee-joint rehabilitation / 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE, 2016. P. 4784–4787.

11. Weber-Spickschen T.S., Hanke A.A., Clausen J. et al. Fun during knee rehabilitation: feasibility and acceptability testing of a new android-based training device // Open Med. Informatics J. 2017. Vol. 11. P. 29.

Поступила в редакцию 14.10.2020

После доработки 04.12.2020

Принята к публикации 10.12.2020

Adv. geront. 2021. Vol. 34. № 1. P. 166–170

D.N. Bobunov¹, N.A. Karelin¹, O.V. Abramova¹, A.K. Iordanishvili²

EFFICIENCY OF REHABILITATION IN PERSONS OF MIDDLE AND ELDERLY AGE WITH KNEE JOINT INJURIES

¹ I.I. Mechnikov North-West State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015, e-mail: bobunovdn@gmail.com; ² S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Acad. Lebedev str., St. Petersburg 194044

Traumatic injuries of the knee joint of middle and elderly age account for the majority of injuries of the lower limb. There is a large number of developments in the rehabilitation of the knee joint after injuries, but unified approaches to the rehabilitation algorithm have not been formed. The purpose of this work was to evaluate the effectiveness of a set of physical exercises for the treatment and prevention of traumatic injuries of the knee joint in middle-aged and elderly patients (ICD-10: S80–S89). The claimed complex has been tested in 148 patients in whom the duration of remission was 12–36 months. The early use of physical exercises for injuries of the knee joint in middle-aged and elderly people is associated, first of all, with the anticipation of probable complications, stimulation of compensatory-adaptive reactions of the activity of organs and systems of the body.

Key words: knee joint, rehabilitation, injury, arthrosis, arthritis, pain syndrome, physiotherapy exercises, old age



revilab anti-A.G.E. —
НОВОЕ СЛОВО
В СОВРЕМЕННОЙ
anti-age медицине

revilab anti-A.G.E — антивозрастной комплекс с дегликирующим и антиоксидантным эффектом, обеспечивает защиту организма от конечных продуктов гликации (A.G.E.).



Компания Peptides — флагман в области антивозрастных технологий, пептидной и непептидной биорегуляции.

В ее арсенале более 300 препаратов, не имеющих аналогов в России и за ее пределами. Это уникальные средства для профилактики старения и биоревитализации.



www.peptidesco.com

