

**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



Russian Academy of Sciences
Division for Physiology and Fundamental Medicine
Scientific Council on Physiological Sciences
Gerontological Society
North-Western Branch of RAMS

ADVANCES in GERONTOLOGY

V o l u m e 2 5, № 2

Editorial Board:

V.N. Anisimov (St. Petersburg) — Editor-in-Chief
V.Kh. Khavinson (St. Petersburg) — Vice-Editor-in-Chief
V.S. Baranov (St. Petersburg)
A.I. Gaziev (Pushchino)
A.D. Nozdrachev (St. Petersburg)
A.M. Olovnikov (Moscow)
P.A. Vorobiev (Moscow)
Yu.P. Nikitin (Novosibirsk)

International Advisory Board:

A.L. Azin (Yoshkar-Ola)	L.B. Lazebnik (Moscow)
A.V. Arutjunyan (St. Petersburg)	A.I. Martynov (Moscow)
A.L. Ariev (St. Petersburg)	V.S. Myakotnykh (Ekaterinburgh)
V.V. Bezrukov (Kiev)	M.A. Paltsev (Moscow)
M. Davidovich (Beograd)	M. Passeri (Parma)
M.I. Davydov (Moscow)	R.J. Reiter (San Antonio)
C. Francheschi (Bologna)	G.S. Roth (Baltimore)
N.K. Gorshunova (Kursk)	V.N. Shablin (Moscow)
V.T. Ivanov (Moscow)	V.P. Skulachev (Moscow)
N.N. Kipshidze (Tbilisi)	G.A. Sofronov (St. Petersburg)
T.B.L. Kirkwood (Newcastle)	J. Troisi (Malta)
V.K. Koltover (Chernogolovka)	J. Vijg (San Antonio)
F.I. Komarov (Moscow)	R. Weindruch (Madison)
O.V. Korkushko (Kiev)	T. von Zglinicki (Newcastle)
E.A. Korneva (St. Petersburg)	O.G. Yakovlev (Samara)
G.P. Kotelnikov (Samara)	A.I. Yashin (Durham)
I.M. Kvetnoy (St. Petersburg)	

Published since 1997

Indexed in Index Medicus / MEDLINE & Index Copernicus

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 2 5, № 2

Редакционная коллегия:

В.Н. Анисимов	(Санкт-Петербург)	— главный редактор
В.Х. Хавинсон	(Санкт-Петербург)	— заместитель главного редактора
В.С. Баранов	(Санкт-Петербург)	
П.А. Воробьев	(Москва)	
А.И. Газиев	(Пушино)	
Ю.П. Никитин	(Новосибирск)	
А.Д. Ноздрачев	(Санкт-Петербург)	
А.М. Оловников	(Москва)	

Редакционный совет:

А.Л. Азин	(Йошкар-Ола)	Е.А. Корнева	(Санкт-Петербург)
А.В. Арутюнян	(Санкт-Петербург)	Г.П. Котельников	(Самара)
А.Л. Арьев	(Санкт-Петербург)	Л.Б. Лазебник	(Москва)
В.В. Безруков	(Киев)	А.И. Мартынов	(Москва)
Р. Вейндрук	(Мэдисон)	В.С. Мякотных	(Екатеринбург)
Я. Вийг	(Сан-Антонио)	М.А. Пальцев	(Москва)
Н.К. Горшунова	(Курск)	М. Пассери	(Парма)
М. Давидович	(Белград)	Р.Дж. Рейтер	(Сан-Антонио)
М.И. Давыдов	(Москва)	Дж. С. Рот	(Балтимор)
Т. фон Зглиницки	(Ньюкасл)	В.П. Скулачѳв	(Москва)
В.Т. Иванов	(Москва)	Г.А. Софронов	(Санкт-Петербург)
И.М. Кветной	(Санкт-Петербург)	Дж. Троици	(Мальта)
Н.Н. Кипшидзе	(Тбилиси)	К. Франчески	(Болонья)
Т.Б.Л. Кирквуд	(Ньюкасл)	В.Н. Шабалин	(Москва)
В.К. Кольтовер	(Черноголовка)	О.Г. Яковлев	(Самара)
Ф.И. Комаров	(Москва)	А.И. Яшин	(Дурэм)
О.В. Коркушко	(Киев)		

Выходит с 1997 г.
Индексируется Index Medicus / MEDLINE и Index Copernicus

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2012. Т. 25. № 2. 176 с., ил.

Издается при поддержке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН и Благотворительного фонда поддержки научных исследований «Наука за продление жизни»

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

Редакционная обработка Т.К. Кудрявцева, Н.Ю. Крамер

Адрес редакции: 197758 Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, 68,
НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, проф. В.Н. Анисимову.
Тел. (812) 596-8607. Факс (812) 596-8947
e-mail: aging@mail.ru, anisimov2000@mail.ru

197110 Санкт-Петербург, Левашовский пр., 12, издательство «Эскулап»
Лицензия ИД № 04402 от 29.03.2001 г.

Подписано в печать 30.03.2012 г. Формат бумаги 60×90¹/₈. Печать офсетная. Печ. л. 22.

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

© Успехи геронтологии, 2012
© Геронтологическое общество, 2012

<p><i>Мякотных В. С.</i> Некоторые проблемы современной геронтологии и гериатрии в Российской Федерации: взгляд врача-клинициста</p>	197	<p><i>Mjakotnykh V. S.</i> Some problems of modern gerontology and geriatrics in the Russian Federation: the sight of the clinical physician</p>
<p><i>Барановский А. Ю., Протопопова О. Б., Хурцилава О. Г.</i> Геронтодиетология</p>	205	<p><i>Baranovsky A. Yu., Protopopova O. B., Khurcilava O. G.</i> Gerontodietology</p>
<p><i>Козина Л. С., Борзова И. В., Арутюнов В. А., Рыжак Г. А.</i> Роль окислительного стресса в старении кожи</p>	217	<p><i>Kozina L. S., Borzova I. V., Arutiunov V. A., Ryzhak G. A.</i> The role of oxidative stress in skin aging</p>
<p><i>Федорец В. Н., Дульский В. А., Мозерова Е. М., Козлов К. Л., Титков Ю. С.</i> Общая смертность мужчин пожилого и старческого возраста в зависимости от дня недели, времени года и перевода стрелок часов за 13 лет наблюдения</p>	223	<p><i>Fedorets V. N., Dulsky V. A., Mozerova E. M., Kozlov K. L., Titkov Yu. S.</i> All-cause mortality among men of elderly and senile age depending on day of week, a season and changing to daylight saving time for a 13-year period</p>
<p><i>Гаврилов И. В., Мещанинов В. Н.</i> Влияние полиорганной патологии на биологический возраст пациентов мужского и женского пола разного календарного возраста</p>	228	<p><i>Gavrilov I. V., Meshchaninov V. N.</i> Influence of polyorgan pathology on the biological age of male and female patients of different calendar age</p>
<p><i>Проняева В. Е., Линькова Н. С., Трофимова С. В., Дьяконов М. М.</i> Молекулярно-клеточные механизмы патологии сетчатки у людей различного возраста</p>	232	<p><i>Pronyaeva V. E., Linkova N. S., Trofimova S. V., Diakonov M. M.</i> Molecular-cellular mechanisms of retina pathology development in people of various age</p>
<p><i>Трофимова С. В., Горбунов А. В., Проняева В. Е., Дьяконов М. М.</i> Роль мелатонина в развитии патологии сетчатки у пациентов старшей возрастной группы</p>	239	<p><i>Trofimova S. V., Gorbunov A. V., Pronyaeva V. E., Diakonov M. M.</i> The role of melatonin in progress of pathology of a retina in patients of senior age group</p>
<p><i>Ермаченков М. Н., Гуляев А. В., Арутюнян А. В., Милютин Ю. П., Анисимов В. Н.</i> Возрастные изменения экскреции 6-сульфатоксимелатонина у больных раком желудка и у больных раком толстой кишки</p>	244	<p><i>Ermachenkov M. N., Guliaev A. V., Arutjunyan A. V., Milyutina Ju. P., Anisimov V. N.</i> Age-related changes of 6-sulphatoxymelatonin excretion in stomach and colorectal cancer patients</p>
<p><i>Овсепян Л. М., Казарян Г. С., Акопджанян А. А., Львов М. В.</i> Возрастзависимые изменения содержания фосфолипидов и нейтральных липидов при старении</p>	250	<p><i>Hovsepyan L. M., Kazaryan G. S., Hakopjanyan A. A., Lvov M. W.</i> Age-dependent changes in phospholipid content and neutral lipid contents in aging</p>
<p><i>Коркушко О. В., Иванов Л. А., Шатило В. Б.</i> Особенности тканевого кислородного обмена и окислительных процессов у долгожителей</p>	255	<p><i>Korkushko O. V., Ivanov L. A., Shatilo V. B.</i> Tissue oxygen exchange and oxidative processes in long-livers: age peculiarities</p>

- | | | |
|---|-----|--|
| <p><i>Литвиненко И. В., Халимов Р. Р., Труфанов А. Г., Красаков И. В., Хаймов Д. А.</i>
 Новые возможности коррекции нарушений ходьбы на поздних стадиях болезни Паркинсона</p> | 267 | <p><i>Litvinenko I. V., Khalimov R. R., Trufanov A. G., Krasakov I. V., Haimov D. A.</i>
 New approach to gait disorders therapy in late stages of Parkinson's disease</p> |
| <p><i>Кудрина П. И., Арьев А. Л., Овсянникова Н. А.</i>
 Дисциркуляторная энцефалопатия у пожилых Республики Саха (Якутия)</p> | 275 | <p><i>Kudrina P. I., Ariev A. L., Ovsyannikova N. A.</i>
 Discirculatory encephalopathy at the elderly Republics Sakhas (Yakutia)</p> |
| <p><i>Ботерашвили Д. И., Есаян А. М., Румянцев А. Ш., Советкина Н. В.</i>
 Комбинированная терапия мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита у лиц старших возрастных групп</p> | 280 | <p><i>Boterashvili D. I., Esayan A. M., Rummyantsev A. Sh., Sovetkina N. V.</i>
 Combined therapy of membranoproliferative glomerulonephritis in older patients</p> |
| <p><i>Куницкая Н. А., Андрианова М. А.</i>
 Возможности фармакологической коррекции артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста с подагрой</p> | 285 | <p><i>Kunitskaya N. A., Andrianova M. A.</i>
 Possibilities of pharmacological correction of the arterial hypertension in elderly patients with gout</p> |
| <p><i>Кудрина П. И., Арьев А. Л., Титков Ю. С.</i>
 Депрессивные расстройства при сосудистых заболеваниях головного мозга у пациентов пожилого и старческого возраста</p> | 290 | <p><i>Kudrina P. I., Ariev A. L., Titkov Yu. S.</i>
 Depressive frustration at vascular diseases of a brain in patients of elderly and senile age</p> |
| <p><i>Беспалов В. Г., Александров В. А., Семёнов А. Л., Кованько Е. Г., Иванов С. Д.</i>
 Сравнительные эффекты дифторметилорнитина и настойки корня элеутерококка на радиационный канцерогенез и продолжительность жизни у крыс</p> | 293 | <p><i>Bespalov V. G., Alexandrov V. A., Semenov A. L., Kovanko E. G., Ivanov S. D.</i>
 Comparative effects of difluoromethylornithine and tincture of Siberian ginseng root on radiation carcinogenesis and life span in rats</p> |
| <p><i>Каледин А. Л., Кочанов И. Н., Архаров И. В., Имран С. М., Костина И. С., Козлов К. Л.</i>
 Влияние реканализации хронической окклюзии передней межжелудочковой артерии на явления сердечной недостаточности у больных пожилого возраста</p> | 301 | <p><i>Kaledin A. L., Kochanov I. N., Arharov I. V., Imran S. M., Kostina I. S., Kozlov K. L.</i>
 Influence of recanalization of chronic total occlusion of the left anterior descending artery on heart failure in elderly patients</p> |
| <p><i>Введенская Е. С., Кобзева Л. Ф., Введенская И. И.</i>
 К вопросу о необходимости совершенствования организации медицинской помощи населению старше трудоспособного возраста (на примере Нижегородской области)</p> | 305 | <p><i>Vvedenskaya E. S., Kobzeva L. F., Vvedenskaya I. I.</i>
 On the issue of improving health care organisation for retirement age population (the Nizhny Novgorod experience)</p> |
| <p><i>Баллюзек М. Ф., Александрова Л. Н., Семёнова И. Г.</i>
 Возрастные особенности течения фибрилляции предсердий и определяющие их факторы</p> | 311 | <p><i>Ballyuzek M. F., Alexandrova L. N., Semenova I. G.</i>
 Age-related peculiarities and determinating factors of atrial fibrillation</p> |
| <p><i>Белов В. Г., Куштан Т. Ю., Яковлева Н. В., Силина В. И., Телепнёв Н. А., Парфёнов Ю. А., Яковлев Г. М.</i>
 Психофизиологические особенности врачей-стоматологов 50–65 лет с гипертонической болезнью</p> | 317 | <p><i>Belov V. G., Kushtan T. Yu., Yakovleva N. V., Silina V. I., Telepnev N. A., Parfyonov Yu. A., Yakovlev G. M.</i>
 Psycho-physiological peculiarities of stomatologists aged 50–65 with essential hypertension</p> |

- | | | |
|---|-----|--|
| <i>Белов В. Г., Куштан Т. Ю., Яковлева Н. В., Силина В. И., Телепнёв Н. А., Парфёнов Ю. А., Яковлев Г. М.</i> | 323 | <i>Belov V. G., Kushtan T. Yu., Yakovleva N. V., Silina V. I., Telepnev N. A., Parfyonov Yu. A., Yakovlev G. M.</i> |
| Особенности профессионального выгорания врачей анестезиологов-реаниматологов в разных возрастных периодах | | Peculiarities of professional burnout of anaesthetists-experts in resuscitation in various age periods |
| <i>Баев В. М., Козлов Д. Б.</i> | 329 | <i>Baev V. M., Kozlov D. B.</i> |
| Когнитивные нарушения у пожилых пациентов с острой гипертензионной энцефалопатией | | Cognitive impairment in elderly patients with acute hypertensive encephalopathy |
| <i>Зырина Г. В.</i> | 334 | <i>Zyrina G. V.</i> |
| Сравнительная характеристика психических нарушений при хроническом лейкозе и дисциркуляторной энцефалопатии у больных пожилого и старческого возраста | | Comparative analysis of mood disturbances among elderly with chronic leukemia and dyscirculatory encephalopathy |
| <i>Кательницкий И. И.</i> | 338 | <i>Katelnitskiy I. I.</i> |
| Возможности оперативного лечения гериатрических больных при критической ишемии нижних конечностей | | Possibility of operative treatment of geriatric patients with critical lower limb ischemia |
| <i>Прокопенко Н. А.</i> | 343 | <i>Prokopenko N. A.</i> |
| Пенсионная реформа и потенциальная возможность занятости пожилого населения на Украине | | Pension reform and potential occupation of elderly population at Ukraine |
| <i>Шмелёва О. О., Арьев А. Л., Шарипова М. М.</i> | 351 | <i>Shmeleva O. O., Ariev A. L., Sharipova M. M.</i> |
| Взаимосвязь внутренней картины болезни и ценностных ориентаций у пожилых больных сахарным диабетом 2-го типа | | Interrelation of the internal picture of illness and valuable orientations in elderly patients with the type II diabetes |
| <i>Рыжак А. П., Кузник Б. И., Рутковская В. Н., Рыжак Г. А., Титков Ю. С.</i> | 356 | <i>Ryzhak A. P., Kuznik B. I., Rutkovskaya V. N., Ryzhak G. A., Titkov Yu. S.</i> |
| Антиаритмическое действие природного пептидного геропротектора | | The natural peptide geroprotector antiarrhythmic action |
| <i>Чалисова Н. И., Концевая Е. А., Жекалов А. Н., Синячкин Д. А.</i> | 360 | <i>Chalisova N. I., Kontsevaya E. A., Zhekalov A. N., Sinyachkin D. A.</i> |
| Влияние сочетаний аминокислот на клеточную пролиферацию в культуре тканей старых крыс | | The effect of the amino acid combinations on cell proliferation in tissue cultures in old rats |

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В данном журнале публикуются обзоры и оригинальные статьи по основным разделам современной геронтологии: биологии старения, клинической геронтологии, социальным и психологическим аспектам, а также истории геронтологии.

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с двойным интервалом между строками с обычными полями. Одновременно необходимо представлять статью на диске CD-R/CD-RW, набранную в любом текстовом редакторе.
2. Размер статьи не должен превышать 12 страниц, включая список литературы и резюме, обзоров — 20 страниц. Объем обзорных и общетеоретических статей согласовывается с редакцией журнала. Формат текста: шрифт Times New Roman, кегль 12, интервал 1,5. Указатель литературы к статьям не должен превышать $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{8}$ объема статьи. В передовых статьях и обзорах цитируется не более 70 источников.
3. В тексте статьи 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 7 лет.
4. На первой странице должны быть: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи; 3) название учреждения, которое представляет автор(ы); 4) город, где находится учреждение. В конце статьи — обязательно собственноручная подпись каждого автора и полностью имя, отчество, точный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты.
5. 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, количество использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления животных. Работы, в которых вышеупомянутые данные не приводятся, а также работы, при выполнении которых болезненные процедуры проводились без анестезии, к публикации не принимаются.
6. Статья должна быть тщательным образом проверена автором: химические формулы, таблицы, дозировки, цитаты визируются автором на полях. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректуре авторам не высылаются, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
7. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным. **Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими; диаграммы, выполненные в Excel и внедренные в Word, — позволять дальнейшее редактирование.** 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. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок, следует отметить квадратом в левом поле; в квадрате ставится номер рисунка.
8. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.

9. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.
10. Фамилии отечественных авторов в тексте пишутся обязательно с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, в квадратных скобках пишутся не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.
11. В соответствии с ГОСТом 7.1-84, список литературы должен быть оформлен следующим образом:
 - а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (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) в 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 знак «:» (двоеточие) указывают, с какого языка сделан перевод;
 - ж) если заглавие источника состоит из нескольких предложений, все они разделяются знаком «:» (двоеточие);
 - з) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют их друг от друга точкой с запятой (М.; Л.);
 - и) общее количество страниц не указывают.
12. 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 даются также на двух языках. Резюме статьи с выносом ключевых слов должно быть помещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы.
13. 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**.
14. Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны или посланы для напечатания в других изданиях, не допускается.
15. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.

Статьи направлять главному редактору по адресу: 197758 Санкт-Петербург, Песочный-2, НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, проф. В.Н. Анисимову

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

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

АД	—	артериальное давление	ОРВИ	—	острая респираторно-вирусная инфекция
АДФ	—	аденозиндифосфорная кислота (аденозиндифосфат)	ОЦК	—	объём циркулирующей крови
АКТГ	—	адренокортикотропный гормон	ПОЛ	—	перекисное окисление липидов
АЛТ	—	аланинаминотрансфераза	ПТГ	—	паратиреоидный гормон (паратгормон)
АМФ	—	аденозинмонофосфорная кислота (аденозинмонофосфат)	ПТИ	—	протромбиновый индекс
АПФ	—	ангиотензинпревращающий фермент	ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза	РНК	—	рибонуклеиновая кислота
АТФ	—	аденозинтрифосфорная кислота (аденозинтрифосфат)	РФА	—	рентгенофлюоресцентный анализ
АФК	—	активные формы кислорода	САД	—	систолическое артериальное давление
БАД	—	биологически активная добавка	СОД	—	супероксиддисмутаза
ГАМК	—	гамма-аминомасляная кислота	СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
ДАД	—	диастолическое артериальное давление	ССВГ	—	синдром системной воспалительной реакции
ДВС	—	диссеминированное внутрисосудистое свертывание	СТГ	—	соматотропный гормон
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота	ТСХ	—	тонкослойная хроматография
ДОФА	—	диоксифенилаланин	ТТГ	—	тиреотропный гормон
ЕД	—	единица действия антибиотиков, гормонов, ферментов, витаминов	ТЭЛА	—	тромбоэмболия лёгочной артерии
ЖЁЛ	—	жизненная ёмкость лёгких	УЗДГ	—	ультразвуковое доплеросонографическое исследование сосудов головного мозга
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт	УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца	ФК	—	функциональный класс (по классификации NYHA)
ИВЛ	—	искусственная вентиляция лёгких	ФСГ	—	фолликулостимулирующий гормон
КТ	—	компьютерная томография	цАМФ	—	циклический аденозинмонофосфат
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа	ЦИК	—	циркулирующие иммунные комплексы
ЛПВП	—	липопротеиды высокой плотности	ЦНС	—	центральная нервная система
ЛПНП	—	липопротеиды низкой плотности	ЧСС	—	частота сердечных сокращений
ЛПОНП	—	липопротеиды очень низкой плотности	ЭДТА	—	этилендиаминтетраацетат
ЛТГ	—	лютеотропный гормон	ЭКГ	—	электрокардиограмма
МДА	—	малоновый диальдегид	ЭРГ	—	электроретинограмма
МЕ	—	международная единица (вакцины, сыворотки)	эхо-КГ	—	эхокардиографическое исследование
МНО	—	международное нормализованное отношение	ЭЭГ	—	электроэнцефалография
МРТ	—	магнитно-резонансная томография	мес	—	месяц
			мин	—	минута

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

млн	—	миллион
млрд	—	миллиард
мм рт. ст.	—	миллиметр ртутного столба
нед	—	неделя
с	—	секунда
с.	—	страница
сут	—	сутки
тыс.	—	тысяча
уд/мин	—	ударов в минуту
ч	—	час
<hr/>		
<i>Ig</i>	—	иммуноглобулины [5 классов: <i>IgA</i> , <i>IgD</i> , <i>IgE</i> , <i>IgG</i> , <i>IgM</i>]
<i>IL</i>	—	интерлейкин
<i>M±m</i>	—	доверительный интервал
NYHA	—	Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
<i>pH</i>	—	водородный показатель
<i>PCNA</i>	—	ядерный антиген пролиферирующих клеток
<i>TNF-α</i>	—	фактор некроза опухоли α
<i>TNM</i>	—	Международная онкологическая классификация (при обозначении стадий цифры пишутся на уровне строки: <i>T3N1M0</i>)

**Обычные аминокислоты,
входящие в состав белков:**

аланин	—	<i>Ala</i>
аргинин	—	<i>Arg</i>
аспаргин	—	<i>Asn</i>
аспарагиновая кислота	—	<i>Asp</i>
валин	—	<i>Val</i>
гистидин	—	<i>His</i>
глицин	—	<i>Gly</i>
глутамин	—	<i>Gln</i>
глутаминовая кислота	—	<i>Glu</i>
изолейцин	—	<i>Ile</i>
лейцин	—	<i>Leu</i>
лизин	—	<i>Lys</i>
метионин	—	<i>Met</i>
пролин	—	<i>Pro</i>
серин	—	<i>Ser</i>
тирозин	—	<i>Tyr</i>
треонин	—	<i>Thr</i>
триптофан	—	<i>Trp</i>
фенилаланин	—	<i>Phe</i>
цистеин	—	<i>Cys</i>

В. С. Мякотных

НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ВЗГЛЯД ВРАЧА-КЛИНИЦИСТА

Уральская государственная медицинская академия, 620219 Екатеринбург, ул. Репина, 3;
Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн,
620905 Екатеринбург, ул. Соболева, 25; e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru

В предлагаемой статье освещены некоторые проблемы современной российской геронтологии и гериатрии глазами ученого-клинициста, имеющего многолетний опыт работы в данной области. Определенной критике подвергнуты образовательные, научные, практические аспекты геронтологии и те стереотипы понимания проблем пожилых, которые складывались годами, десятилетиями, но в современном мире уже не совсем соответствуют сегодняшней реальности. Предлагается преобразовать саму идеологию важнейших направлений геронтологии, поставив во главу угла идеи не продления жизни как таковой и проведения, в основном, мер по уходу за тяжело больными, а улучшения качества жизни, профилактики и лечения множества заболеваний, ассоциированных с возрастом, преодоления сложившейся практики отношения к представителям пожилого и старческого возраста как к лицам зависимым и требующим постоянной помощи. Автор призывает органы управления здравоохранением пересмотреть существующие уже много лет и не отвечающие современным требованиям нормы гериатрической помощи в условиях поликлиники и стационара и сделать более понятными и востребованными обществом возможности и достижения геронтологической науки.

Ключевые слова: геронтология, гериатрия, проблемы, современность, преобразования

К написанию данной статьи автора побудило отсутствие единых воззрений на значение и место геронтологии — как самостоятельной научной дисциплины и гериатрии — как самостоятельного раздела практической медицины. Действительно, как в обществе, так и в медицине (как части общества) существуют полярно противоположные мнения о геронтологических, гериатрических проблемах. И эти мнения во многом зависят не только от научно-практических разработок, вовлеченности ведущих специалистов-геронтологов, гериатров в проблему, но и, в первую очередь, от исторических аспектов и принятых норм морали.

Действительно, в современном обществе, имеющем, в первую очередь, лозунг «Дорогу — молодым!», преобладает крайний негативизм в отношении пожилых и стареющих людей. И данный негативизм во многом усиливается средствами массовой информации. Конечно, не прямо, а подспудно (в сериалах, фильмах и др.) вливается в подсознание молодежи мнение о пожилых как о косной, консервативной, простите, «твердолобой» части общества, закрытой для преобразований, отвергающей инновации. Подавляющая часть молодых людей воспринимает пожилых и стариков как «отработанный материал», создающий, зачастую, им, молодым, препятствия для продвижения по карьерной лестнице, к более значимым материальным благам.

Проведенные нами опросы среди студентов медицинского вуза свидетельствуют о том, что 93,4 % опрошенных воспринимают пожилую возраст как период резкого падения физических, интеллектуальных и, что греха таить, сексуальных возможностей. При этом даже факты присуждения Нобелевских премий представителям пожилого и старческого возраста воспринимаются значительной частью молодежи в качестве некоего анахронизма; звучат вызывающие смех аудитории фразы типа: «Собрались старички на совет пенсионеров похвалить и поддержать друг друга». Но когда приводятся примеры успешных людей старшего возраста, любимых и уважаемых профессоров, на лицах обучаемых внезапно появляется мысль, граничащая с сомнением... Интересно, что среди врачей-курсантов факультета повышения квалификации, стажированных врачей, иногда не более молодых, чем их пациенты, бытует то же негативное мнение о представителях пожилого и старческого возраста. Да, в определенной степени — это медицинская деформация личности, когда мы ви-

дим только больных, только страдающих, часто не вполне полноценных психически лиц, а остальные, нередко практически здоровые, попросту выпадают из нашего поля зрения. Но виновато в данной ситуации во многом именно общество, определившее пожилой возраст как возраст «плохой адаптации» и стереотипы восприятия пожилых и стариков в современном социуме, культуре следующим образом: все одинаковы, бедны, нездоровы, подвержены депрессии, одиноки, слабоумны. Исходя из этого, люди старшего поколения нередко воспринимаются как обуза для окружающих, которые не могут функционировать в обществе и даже иногда нуждаются в изоляции. И при этом мало кто из ныне молодых задумывается над тем, что ... когда-то то же самое могут сказать и о нем, и именно он или она станут предметом неуважения и даже насмешек, — это нормально для юношеского максимализма, но ненормально для врача любого возраста.

Тем не менее, продолжают действовать пресловутые приказы и статистические отчеты, принятые в Российской Федерации и еще более подчеркивающие неравенство по возрастному признаку. Показатели летальности, например, продолжают представлять отдельно в отношении лиц «работоспособного» и «неработоспособного» возраста, хотя представители последнего очень часто продолжают трудиться в полную силу. Смешиваются, таким образом, понятия медицинского, врачебного, социального и бытового уровней. А подобного быть не должно, нельзя при лечении больных любого возраста опускаться до уровня чисто бытовых понятий этого вопроса.

И здесь во многом повинна не система образования как таковая, а система общественных ценностей данного образования, в том числе медицинского, с ее устоявшимися взглядами на пожилых как на контингент постоянно болеющий и требующий повышенного внимания, благодарности и помощи родственников и общества в целом. Но современный ритм жизни зачастую просто не оставляет времени на осуществление этих функций, рождается некое раздражение по отношению к тем представителям пожилого и старческого возраста, которые требуют постоянной помощи и внимания, и постепенно это раздражение экстраполируется на всех пожилых, которые воспринимаются как «помеха» свободной и успешной жизни. И, на мой взгляд, в этом в значительной степени повинна не только наша система образования, но и воспитания, которая чуть ли не с пеленок внедряет в со-

знание растущего человека мысль о том, что пожилой человек — обязательно слабый и нуждается в помощи. Вспомним образ знаменитого тимуровца, с «легкой руки» А. Гайдара ставшего советским образцом отношения к «немоощным» пожилым. И все это несмотря на то, что уже и в космос летают люди далеко не молодого возраста, и на сцене, киноэкране мы видим прекрасно двигающихся актеров, которым уже за 80 и даже за 90 лет, и в социальных сетях Интернета чаще и чаще появляются люди преклонного возраста, а за рубежом влюбленные парочки в возрасте далеко за... — не редкость. Мы прекрасно знаем, что подавляющее большинство лиц пенсионного возраста продолжают работать в полную силу и приносить неоценимую пользу обществу. Бич стариков — деменция — лишь к 85 годам серьезно поражает их, и только 25 %, не более [9], тогда как у 75 % населения того же возраста этой проблемы не возникает, но они могут годами страдать мягко протекающей дисциркуляторной энцефалопатией, прекрасно поддающейся современным методам лечения [2, 9].

Нужно незамедлительно подумать о том, чтобы «развернуть» идеологию нашего воспитания и образования на 180 градусов буквально с самого раннего детского возраста и перестать воспитывать в людях отношение к пожилым как к зависимым, даже убогим, постоянно требующим помощи. К уважаемым — да! Но не к зависимым и убогим. Действительно, обучение хотя бы основам геронтологии, гериатрии представляется очень важным, и не только для медицинских, социальных работников, психологов, но и для других специалистов, так или иначе сталкивающихся с проблемами пожилых или ускоренно стареющих лиц. И очень важно в данной системе обучения разделить бытовую и профессиональную составляющие.

Теперь о геронтологии как о науке. Создается впечатление, что данная область отнюдь не является самостоятельной, как, например, химия, физика, филология, психология, медицина или их отдельные направления. Речь идет, скорее, о совершенно неадекватном для современных научно-практических технологий «смешении» гигантского числа множества наук и научных направлений, которые, зачастую, не воспринимаются представителем того или иного более или менее «узкого» научного направления в качестве интегрированного симбиоза, называемого геронтологией, то есть наукой о старении в ее изначальном понимании. И в значительной степени в этом повинны средства массовой информации, которые позиционируют

те или иные достижения современной геронтологии, чаще всего, лишь с двух точек зрения — жить как можно дольше и выглядеть как можно лучше и моложе. Но при этом забываются две вещи: косметология — это, отнюдь, не омоложение организма, а продолжительность жизни — не синоним ее активности и качества. И подобное положение дел очень часто вызывает снисходительную улыбку представителей более конкретных и понятных, в том числе обывателю, направлений современной науки. Вероятно, это связано также и с тем, что, несмотря на развитие геронтологии, продолжительность активной человеческой жизни «застыла» на известном всем пределе и средних показателях, а легенды о гигантской длительности земного существования библейских персонажей остаются легендами, в правдивость которых хочется верить, но прямых доказательств таковой, к сожалению, нет. С другой стороны, все прекрасно понимают, что процессы старения и болезни, ассоциированные с ним, неразрывны, по крайней мере в человеческой популяции, а именно она, в конечном счете, является «точкой приложения» геронтологии как науки.

И вот именно эта связь — старения и заболеваемости — является точкой отсчета, наиболее понятной как медику, так и любому более или менее образованному человеку, части геронтологии как науки. Отсюда — огромный блок медицинских научных дисциплин, как клинического, так и теоретического направлений, тесно связанных и взаимодействующих с геронтологией, а по существу, являющихся ее составной частью. Именно здесь, пожалуй, заложено то рациональное и всем понятное «зерно» геронтологической науки, которое требует пристального внимания и развития — попытка разрыва или хотя бы ослабления губительных для человеческой жизни и прямо коррелирующих между собой двух процессов — старения и накопления патологических процессов. Нужно наконец-то отчетливо понять, что не только старение приводит к развитию множества заболеваний, с которыми трудно бороться, но и любое заболевание так или иначе способствует ускорению процесса старения [5, 6].

И если мы, как геронтологи, хотим заявить о себе как о представителях самостоятельной отрасли науки, то именно названный аспект должен оставаться приоритетным. Именно геронтолог должен являться тем интегративным, широко образованным, эрудированным во многих отраслях медицины (и не только медицины) специалистом, который, в отличие от «узких» профессионалов,

может представить единую концепцию развития полипатологии у того или иного пациента, выстроить модель прогноза и помочь в решении не тактических, а стратегических вопросов лечения и профилактики.

Сегодня данная концепция сплошь и рядом подменяется описанием особенностей развития того или иного заболевания у представителей пожилого и старческого возраста, но данное заболевание все равно при этом остается в сфере компетенции «узкого» специалиста — кардиолога, невролога, хирурга и т. д. Отсюда — частое отношение к геронтологу, гериатру как к «лишнему звену», а к науке геронтологии — как к чему-то неконкретному и даже бесполезному.

Думается, что будущее геронтологии — действительно в интеграции многих медицинских и немедицинских направлений. При этом должна быть изменена сама основополагающая, концептуальная цель геронтологической науки — не просто борьба со старением (причем, непонятно в каких, постоянно меняющихся, формах), а профилактика и лечение множественной патологии, которая приводит к процессу патологического, ускоренного старения, свойственному именно человеческой популяции. Для медицинской общественности, да и для каждого отдельного человека, такая постановка вопроса окажется более понятной и будет уже восприниматься без иронии, недоверия и даже насмешек, что нередко имеет место сейчас.

Можно, конечно, возразить по многим пунктам. Например, в плане экспериментов на животных, на клеточном материале, в плане химико-биологических, физико-биологических, математических, наконец, концепций и моделей старения. Но кто сказал, что от этих составляющих «большой» геронтологии нужно отказываться? Так или иначе, все результаты подобного рода исследований имеют одну цель — продление человеческой жизни при повышении ее активности и качества в любом возрасте. А это, в свою очередь, неразрывно связано с профилактикой и лечением накапливающихся с течением времени заболеваний.

Другое возражение может касаться психологических и социальных аспектов геронтологии как науки. Да, эти аспекты, на первый взгляд, не укладываются в преимущественно медицинскую, клиническую модель. Но ведь давно известно, что такие социальные и психологические потрясения, как боевые действия, террористические акты, техногенные и природные катастрофы через известные механизмы стресса, в конечном счете, приводят

как к ускоренному старению, так и к связанному с последним накоплению заболеваний, но уже не в пожилом, старческом, а в более молодом календарном возрасте пострадавших [4, 7]. То же самое можно сказать о бедности, об экономических кризисах и других негативных для большинства населения ситуациях. Другими словами, от проблем — к болезням, от болезней — к старости. Хотя две последние составляющие представленной формулы периодически можно менять местами. Но, так или иначе, мы приходим к медицине, к проблемам диагностики, лечения, профилактики, прогноза.

Отдельно хотелось бы поговорить о практической стороне гериатрии как одной из медицинских специальностей, в том числе и о практическом применении, использовании тех знаний, которые представляет нам современная геронтология. Именно этот аспект, скорее всего, наиболее полно должен быть представлен как в практическом здравоохранении, так и в социальных институтах власти и общества. Но на самом деле все обстоит не так радужно, как хотелось бы, и даже как было бы необходимо, наверное.

До сих пор сохранено пресловутое положение о том, что в системе амбулаторно-поликлинической помощи один гериатрический кабинет поликлиники выделяется на район обслуживания с численностью взрослого населения не менее 100 тыс. человек [1]. На практике это означает одно — такой специалист не нужен, и их в обычных районных поликлиниках просто нет.

В значительной степени проблема может быть решена на основе внедрения в практику известных методических рекомендаций по организации гериатрической службы в Санкт-Петербурге [1]. Здесь мы уже видим иные нормативы, предусматривающие развертывание гериатрических медико-социальных отделений поликлиник при численности населения старшего возраста свыше 10 тыс. человек. Несколько ставок врачей-гериатров выделяется в системе госпиталей для ветеранов войн, в редких гериатрических отделениях стационаров, в частности психиатрических больниц, иногда в хосписах. И это при том условии, что численность населения пожилого и старческого возраста в Российской Федерации составляет на сегодня около 20 %, а свыше половины постоянных пациентов районных поликлиник — именно эти люди.

Закономерно возникает вопрос об усилении гериатрической службы именно на уровне амбулаторно-поликлинического звена медицинской помощи. Но на деле попытки каких-либо

существенных преобразований в этой области вызывают, скорее, не возражения, а непонимание. Подавляющее большинство участковых врачей считают, что введение в штатное расписание поликлиник специалистов-гериатров автоматически избавит их от необходимости сложной и, часто, неблагодарной работы с пациентами пожилого и старческого возраста, «наконец-то будет, куда их направить». И это при том, что предлагаемые нормы амбулаторного приема гериатром первичного больного — 40 мин, повторного — 30 мин [1].

Более того, при попытках введения должности внештатного главного гериатра Свердловской области когда-то прозвучала фраза примерно такого содержания: «В обязанности главного гериатра, в основном, будет входить разбор жалоб, поступающих от населения преклонного возраста». Вполне понятно, что как позиция представителей участковой службы, так и чиновничества от здравоохранения не вызывает восторга у специалистов, хорошо разбирающихся в вопросах гериатрии и подготовленных по данной специальности. Дело заканчивается отказом работать по специальности гериатра большинства врачей и отказом же получать эту врачебную специальность в качестве основной. И это понятно, так как при выделении ставки гериатра в любой районной поликлинике минимум половина потока больных амбулаторно-поликлинического звена хлынет именно в кабинет этого специалиста, а половину просьб и жалоб, поступающих в органы управления здравоохранения, будет разбирать главный специалист-гериатр, и, что очень важно, — внештатный, а это означает, что у него нет аппарата, материальных ресурсов, нет возможности «продать» социальную помощь, госпитализировать, определить в дом инвалидов и др. И все это — за одну зарплату. Абсурд ситуации налицо.

Конечно, можно резонно возразить: гериатр должен интегрировать и координировать усилия врачей разных специальностей по оказанию помощи представителям пожилого и старческого возраста, а не оказывать эту помощь во всех случаях. Да, это так. Существует даже предложение, что на прием к гериатру должны направляться лица пожилого и старческого возраста, имеющие одновременно два заболевания и более в стадии обострения [1]. Но знают об этом только гериатры и только на уровне специалистов высокого ранга, в основном работников соответствующих кафедр медицинских вузов, гериатрических центров и НИИ. Никаких регламентирующих указов, положений, единых для

всей страны, на этот счет не существует, в отличие, например, от педиатрической службы, которая так же, как и гериатрическая, выделена по принципу возраста, а не нозологии. Поэтому, по нашему мнению, при отсутствии прописанных приказов, четко регламентирующих деятельность гериатра и разграничивающих полномочия, выделение сегодня должностей гериатров в большинстве поликлиник вызовет только неразбериху и конфликтные ситуации, в которые окажутся втянутыми как врачи, так и пациенты.

Где же выход? Выход есть, и он лежит на поверхности. Необходима подготовка по вопросам гериатрии всех без исключения врачей-специалистов первичного звена, в основном участковых врачей и врачей общей практики. И такой опыт уже есть. Только в Свердловской области за 16 лет существования сначала курса, а затем кафедры гериатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Уральской государственной медицинской академии по вопросам гериатрии подготовлено свыше 3 тыс. врачей, за последние 5 лет — 1 139 врачей, подавляющее число которых — именно специалисты первичного звена оказания поликлинической медицинской помощи.

Нам пришлось внести определенные изменения в целый ряд образовательных программ последипломной подготовки, усилив психоневрологическую, урологическую, реабилитационную и некоторые иные составляющие. При этом мы исходили из реальной ситуации, сложившейся в Свердловской области в плане оказания медицинской помощи лицам пожилого и старческого возраста. Именно для этой категории лиц оказывается очень трудным по целому ряду причин — кадровым, техническим, этическим, психологическим и так далее — оказание консультативной помощи психиатрами, неврологами, урологами и иными «узкими» специалистами в условиях поликлиники, в особенности на дому.

Знания, полученные участковыми терапевтами в «пограничных» областях, в значительной степени улучшили ситуацию, и теперь в необходимых случаях еще до консультации соответствующего специалиста пожилой больной может уже проходить необходимый комплекс обследований и начинать некоторые виды лечения. В принципе, данная схема несколько напоминает подготовку и деятельность врача общей практики, но в условиях традиционно сложившейся в нашей стране системы участковой

службы мы пока не видим альтернативы нашей системе подготовки по вопросам гериатрии.

Но ведь пациентами пожилого и старческого возраста занимаются отнюдь не только участковые терапевты и врачи общей практики. Поэтому хотелось бы дополнительно поставить вопрос о специальном образовании по вопросам гериатрии врачей других специальностей — неврологов, хирургов, урологов, гинекологов и др. Для этого в рамках циклов усовершенствования таких «узких» специалистов целесообразно проводить небольшие образовательные программы, например продолжительностью 36 ч, касающиеся общегеронтологических, социальных, психологических, общегериатрических моментов.

Совершенно отдельно стоит вопрос о стационарных гериатрических медицинских или медико-социальных центрах. На сегодня такого рода центры и сама идея их создания и функционирования воспринимается, чаще всего, как попытка нового решения вопроса о мерах по уходу и хосписах. По существу, речь идет об открытии новых домов для престарелых и инвалидов, но с определенного рода «медицинским уклоном». Понятие лечения зачастую заменяется усиленным уходом. При этом упускается из виду самое главное в подобного рода идее — необходимость оказания самой современной, высокотехнологичной, квалифицированной, специализированной медицинской помощи представителям пожилого и старческого возраста и лицам с признаками ускоренного, патологического старения. Именно здесь видится та «ниша» практической, клинической геронтологии, гериатрии, которая должна развиваться наиболее активно.

Невозможно идти к активному долголетию, к геропротекции, опираясь исключительно на уход (преимущественно социальный) за больными, каким бы «продвинутым» он ни был. Да, действительно существует категория лиц, нуждающихся преимущественно в уходе, облегчении страданий их последних дней, недель, месяцев жизни. Но основная масса пожилых и престарелых, так же как и лиц, относящихся к категории ускоренно стареющих, нуждается, в первую очередь, в лечении. Опыт подобного подхода в нашей стране существует, и существует уже много лет. Речь идет о десятках госпиталей для ветеранов войн, в которых как раз и сосредоточены силы, необходимые для дальнейшего развития клинической геронтологии стационарного типа. Именно эти медицинские учреждения и должны стать теми гериатрическими медико-социальными центрами, на базе кото-

рых в дальнейшем можно будет продолжить самые смелые научные исследования в области фундаментальной и клинической геронтологии. Именно они должны уже сейчас рассматриваться в качестве научно-практических центров послевоенной, постстрессовой медицины, в том числе геронтологической направленности, о чем уже нами было заявлено недавно и вызвало интерес медицинской общественности [3].

Действительно, те данные, которые были представлены на научно-практической конференции, проходившей в Екатеринбурге и посвященной 70-летию Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн, буквально поразили многих [8]. Средний возраст лиц, прооперированных в госпитале за последние 3–5 лет по поводу заболеваний глаз и опорно-двигательного аппарата, — 82,5 года. И это при условии, что свыше 90 % операций — органозамещающие, эндопротезирующие. Летальность и число послеоперационных осложнений при этом практически сведены к нулю. Ни в одном лечебном учреждении страны подобного опыта просто не существует. В госпитале создан научный центр современных клеточных технологий, который успешно работает в тесном сотрудничестве с Уральским отделением Академии медицинских наук и Уральской государственной медицинской академией. Именно подобного рода учреждения и должны стать моделью нового, современного отношения к гериатрии и гериатрическим центрам областного и федерального уровней. Именно здесь видится слияние научных и практических разработок и полигон для проведения клинического этапа фундаментальных исследований в геронтологии, а без такого этапа любые исследования, даже самые передовые, обречены на забвение.

Хотелось бы сказать несколько слов о так называемых геропротекторных технологиях. Дело в том, что сам термин «геропротекция» понимается подавляющим большинством населения, в том числе и медицинскими работниками, как продление жизни, увеличение ее продолжительности. Это, не без помощи рекламы, средств массовой информации, создает определенного рода ажиотаж вокруг множества вышедших на рынок технологий, в том числе фармацевтических препаратов, биологически активных добавок и т. п.

Конечно же, большинство людей не доверяет слепо активной рекламе о возможности продления жизни с помощью какого-либо в той или иной степени активного в биологическом отношении сред-

ства. Но надежда на такое продление присутствует, так как сама человеческая природа стремится к продлению жизни, и с этим мы ничего не можем поделать. Это — уже психологический аспект проблемы. Плохо одно — непонимание и незнание фактов того, что все предлагаемые технологии продления жизни человека никогда не испытывались на самом человеке, что все геропротекторы — это, в конечном счете, средства продления жизни короткоживущих лабораторных животных, не более.

Таким образом, активная пропаганда геропротекции в ее современном варианте является, по существу, ничем иным, как несанкционированным, а значит — незаконным клиническим экспериментом на людях, которые, не понимая создавшейся ситуации в целом, слепо доверяются как разработчику якобы геропротекторных технологий, так и их активной рекламе. А это — уже на грани юридического, правового казуса. Необходима большая разъяснительная работа в этом направлении, причем с участием самих участников рынка — производителей геропротекторных технологий и рекламодателей.

Нужно отчетливо представить данные технологии в качестве улучшающих некоторые составляющие качества жизни — физическую, интеллектуальную, сексуальную активность, адаптацию к постоянно меняющимся условиям внешней и внутренней среды, наконец, внешние данные. Но ведь тот же общий оздоровительный эффект могут создать и регулярные занятия физкультурой, и сбалансированная система труда и отдыха, и диета, богатая необходимыми витаминами и микроэлементами, например. Может ли все это, в конечном счете, привести к увеличению продолжительности жизни? Конечно, может. Но уже через активацию защитных сил организма, иммунитета, тренированность, устойчивость к неблагоприятным воздействиям, снижение риска хронических заболеваний.

И вот как раз это никак не оговаривается в рекламе так называемых геропротекторных средств, которые сплошь и рядом позиционируются просто как средства от старения, и только. Человек действительно хочет жить долго, но... жить, а не просто существовать. В этом-то вся разница. И если понимание геропротекторов изменится в сторону улучшения показателей активности, качества жизни с их помощью и возможности продления не только самой жизни, но активной жизни, это будет в значительной степени лучше как для населения, так и для медицинской общественности и для производителей самих геропротекторов.

В предлагаемой статье освещены, конечно, не все проблемы современной геронтологии, их очень много. Но хотя бы подняты те вопросы, которые часто вызывают непонимание и даже сомнения. Разумеется, геронтология — не исключительно медицинская специальность. Но медицинские ее аспекты занимают, пожалуй, ведущее место, и именно представители медицинской науки наиболее активно занимаются этими проблемами. Образовавшийся сегодня определенный разрыв между геронтологией как наукой и общественным пониманием ее значения, целей, задач, достижений, наконец, необходимо ликвидировать как можно скорее. Геронтология не должна оставаться непонятой, востребованной только в единичных НИИ, научных центрах, в работе конгрессов, съездов, конференций и т. д. Геронтология должна «работать» как медицинская специальность — востребованная обществом и не оторванная от реальности. Пока в нашей стране этого, к сожалению, в полной мере не достигнуто.

Вероятно, назрела необходимость решения многих вопросов геронтологии уже не только на уровне конференций, симпозиумов, а на уровне разработки и внедрения в повседневную практику здравоохранения соответствующих приказов и положений Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. В нашей стране, как и во всем цивилизованном мире, давно существует система оказания медицинской помощи детям, но практически полностью отсутствует таковая в отношении лиц пожилого и старческого возраста. А ведь пожилых в стране не меньше, чем детей...

Итак, подведем некоторые итоги. Настало время менять представления о пожилом и старческом возрасте как периоде слабости, ущербности, зависимости, обязательной нуждаемости в постороннем уходе и т. д. В современном мире пожилой возраст должен рассматриваться с позиций определенного этапа всего жизненного цикла человека, но не самого худшего, слабого и завершающего.

Основной идеей современной геронтологии должна стать не просто цель увеличения продолжительности человеческой жизни, а сохранения длительной активной жизни при ее высоком уровне качества в пожилом и старческом возрасте при условии разрыва пресловутого порочного круга «болезни — старение — болезни».

Ведущей точкой приложения клинической геронтологии, гериатрии как научного направления необходимо считать изучение заболеваний, пато-

логических процессов, ассоциированных со старением, а не просто особенностей протекания той или иной нозологической формы, синдрома, симптомокомплекса у представителей пожилого и старческого возраста или же сосредоточением сил и средств преимущественно на внешних, косметических проблемах, присущих указанному возрасту.

На основе разработки единых, отвечающих современным реалиям положений о деятельности врача-гериатра необходимо создание принципиально новой модели медицинской гериатрической службы в системе здравоохранения Российской Федерации.

Совершенно обязательной в системе последипломного образования должна стать подготовка по вопросам геронтологии и гериатрии врачей всех специальностей с акцентом на специалистов первичного звена — участковых терапевтов, врачей общей практики. При этом необходимо в значительной степени усилить психоневрологическую составляющую образовательных программ.

В качестве базовой модели федеральных и региональных клинических, научно-практических геронтологических центров должны рассматриваться и развиваться госпитали для ветеранов войн с их высокотехнологичным оснащением, многолетним опытом работы, подготовкой персонала.

Разрабатываемые и внедряемые геропротекторные технологии должны позиционироваться не просто как средства увеличения продолжительности жизни, а средства повышения ее качества, укрепления и сохранения здоровья на долгие годы и в любой период жизни.

Литература

1. Арьев А. Л., Серпов В. Ю., Советкина Н. В., Бондаренко Т. В. Сборник нормативно-правовых документов и методических материалов по организации гериатрической службы. СПб., 2010.
2. Боровкова Т. А., Мякотных В. С. Современное состояние проблемы взаимоотношений цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний в пожилом и старческом возрасте // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. №3. С. 409–420.
3. Мякотных В. С. Геронтологические аспекты послевоенной медицины (о настоящем и будущем госпиталей для ветеранов войн) // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 599–605.
4. Мякотных В. С. Патология нервной системы у ветеранов современных военных конфликтов. Екатеринбург: Изд. Урал. гос. мед. акад., 2009.
5. Мякотных В. С., Стариков А. С., Хлызов В. И. Нейросудистая гериатрия. Екатеринбург: УИФ «Наука», 1996.
6. Мякотных В. С., Бальберт А. А., Самойлова В. Н., Мещанинов В. Н. Состояние перекисного окисления липидов и биологический возраст участников современных вооруженных конфликтов, перенесших боевые черепно-мозговые травмы // Вестн. урал. акад. мед. науки. 2010. № 2 (30). С. 62–65.

7. Мякотных В. С., Ямпольская В. В., Самойлова В. Н. и др. Проблемы укоренного старения участников современных вооруженных конфликтов // Госпитальная мед. 2007. № 2. С. 30–34.

8. Посттравматические и постстрессовые состояния в медицине: возможности реабилитации // В сб.: Матер.

науч.-практич. конф., посвященной 70-летию юбилею Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн / Под ред. В. С. Мякотных. Екатеринбург: СВ-96, 2011.

9. Agronin M. E. Alzheimer disease and other dementias. Lippincott: Williams & Wilkins, 2007.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 197–204

V. S. Mjakotnykh

**SOME PROBLEMS OF MODERN GERONTOLOGY AND GERIATRICS IN THE RUSSIAN FEDERATION:
THE SIGHT OF THE CLINICAL PHYSICIAN**

The Ural State Medical Academy, 3 ul. Repina, Ekaterinburg 620219; Sverdlovsk regional clinical psychoneurological hospital for veterans of wars, 25 ul. Soboleva, Ekaterinburg 620905; e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru

This article presents some problems of modern Russian gerontology and geriatrics by eyes of the scientist — the clinical physician having long-term experience in the field. Educational, scientific, practical aspects of gerontology and those stereotypes of understanding of problems of elderly which developed for years are subjected the certain criticism, decades, but in the modern world any more absolutely correspond to a today's reality. It is offered to transform the ideology of the major directions of gerontology, having put at the head of a corner not ideas of prolongation of life as that and carrying out basically actions in relation to seriously ill, but improvements of quality of life, preventive maintenance and treatment of set of the age-related diseases, overcoming of the developed practice of the relation to elderly and senile patients as to persons dependent and demanding the constant help. The author urges the public health governing bodies to reconsider the norms of the geriatric help existing for many years but not meeting modern requirements in the conditions of polyclinic and a hospital and to make more clear and claimed by a society the possibilities and achievements of gerontology.

Key words: *gerontology, geriatrics, problems, the present, transformations*

А. Ю. Барановский, О. Б. Протопопова, О. Г. Хурцилава

ГЕРОНТОДИЕТОЛОГИЯ

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: baranovsky46@mail.ru

Геронтодиетология — один из важнейших разделов диетологии, изучающий проблемы питания пожилого и старого человека, а также лиц с высоким риском раннего и патологического старения, разрабатывающий основы рационального, профилактического и лечебного питания и методы его организации. Представлена функциональная структура современной геронтодиетологии, ее научно-методологические основы, терминологические особенности. Подробно изложено содержание и особенности здорового питания людей старшего возраста, представлены материалы его оптимизации и индивидуализации. Дано представление о гериатрической диетотерапии, ее принципиальное отличие от лечебного питания больных другого возраста. В большом разделе рассматриваются современные проблемы профилактической геронтодиетологии, рассчитанной не столько на пожилых лиц, сколько на людей, имеющих высокий риск преждевременного старения. Представлены теоретический базис и методическое содержание профилактической геронтодиетологии, даны практические рекомендации по использованию диетических средств для предотвращения интенсивного развития в организме инволюционных процессов и возникновения органной патологии.

Ключевые слова: геронтодиетология, здоровое питание пожилого человека, геронтодиететика, профилактическая геронтодиетология

За большой исторический период своего существования диетология превратилась из «заштатной» второстепенной прикладной лечебной специальности в современную динамично и мощно развивающуюся фундаментальную клиническую науку. Диетология — это раздел медицины, изучающий питание здорового и больного человека, разрабатывающий основы рационального, профилактического и лечебного питания и методы его организации. Диетология, благодаря своим большим универсальным лечебным и оздоравливающим возможностям, обоснованно завоевала не только равноправие в ряду других основных и важнейших терапевтических специальностей, но и стала востребованной практически всеми клиническими

и профилактическими дисциплинами. Не явились исключением геронтология и гериатрия.

Так, в эволюции обозначенного процесса в последние годы сформировался новый раздел диетологии — геронтодиетология, обеспеченная в своем научном обосновании достижениями в области экспериментальной и клинической геронтологии, биохимии, патофизиологии старения, гериатрической гастроэнтерологии, физиологии и гигиены питания пожилого человека, ряда других фундаментальных и клинических дисциплин. Ее возникновение и развитие определялись необходимостью разработки новой системы питания, которая учитывала бы не только возрастные изменения организма и различные виды старческой патологии, но и возможные индивидуальные неблагоприятные инволюционные тенденции в развитии конкретного организма, формирующие возникновение преждевременного (раннего) старения. Геронтодиетология — это раздел диетологии, изучающий проблемы питания пожилого и старого человека, а также лиц с высоким риском раннего и патологического старения, разрабатывающий основы рационального, профилактического и лечебного питания и методы его организации.

До настоящего времени акцент в научных исследованиях геронтодиетологов был направлен на поиск оптимальных пищевых геронтопротективных средств без учета индивидуальных патофизиологических механизмов неблагоприятных инволюционных процессов каждого отдельно взятого человека. Но и сегодня, к сожалению, все выводы научных исследований в области геронтодиетологии, к сожалению, носят общий характер, не учитывающий тенденции и особенности старения конкретного индивидуума. Поэтому в настоящей статье авторы представят собственное видение развития современной геронтодиетологии, ознакомят читателей с собственным опытом индивидуализации геронтодиетотерапии и геронтодиетопрофилактики.

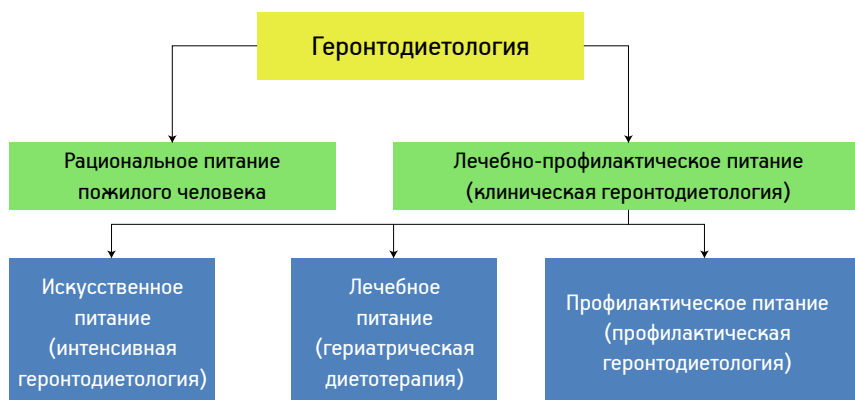


Рис. 1. Функциональная структура геронтодиетологии

Функциональная структура современной геронтологии достаточно проста (рис. 1) и представлена двумя важнейшими разделами: 1 — рациональным питанием (питание практически здорового пожилого человека); 2 — лечебно-профилактическим питанием (клинической геронтодиетологией), подробное рассмотрение которых представлено ниже.

Научно-методической базой современной диетологии, а соответственно, и ее важного раздела — геронтодиетологии — является теория (учение) адекватного питания, в 1984 г. разработанная академиком А. М. Уголевым, обобщившим и развившим все предыдущие достижения в области физиологии и патологии питания, использовавшим для научного обоснования теоретических постулатов и практических выводов диетологии нового времени его собственное открытие мембранного пищеварения, теории функциональных блоков, роли кишечной эндоэкологии и пищевой клетчатки в физиологии пищеварения [26]. Важнейшим

высокой физической и умственной работоспособности человека, устойчивости к возникновению болезней, продлению жизни. Научное обоснование и практическое подтверждение жизненной важности применения принципов рационального питания позволили в США предложить национальную нутриционную «стратегию», иллюстративно сконцентрированную в так называемой гарвардской пирамиде (рис. 2), получившей дальнейшее научное и прикладное развитие и более широкий оздоровляющий (профилактический) смысл (рис. 3).

Требования к рациональному питанию складываются из требований к режиму питания, пищевому рациону и условиям приема пищи [18]. Применительно к людям пожилого и старческого возраста, а также к лицам с высоким риском преждевременного старения, эти требования составили практическую основу питания лиц старшего возраста, утвержденную ВОЗ в 1988 г. [13]. Вот эти принципы:

- 1) соответствие энергоценности рациона фактическим энергозатратам организма;
- 2) профилактическая направленность питания;
- 3) соответствие химического состава рациона возрастным изменениям обмена веществ и функций органов и систем;
- 4) разнообразие продуктового набора для обеспечения сбалансированного содержания в рационе всех незаменимых пищевых веществ;
- 5) использование продуктов и блюд, обладающих достаточно легкой перевариваемостью в сочетании с продуктами, умерен-



Рис. 2. Пирамида рационального питания (гарвардская пирамида, 1992)

но стимулирующими секреторную и двигательную функцию органов пищеварения, нормализующих состав кишечной микрофлоры;

6) правильный режим питания с более равномерным по сравнению с молодым возрастом распределением пищи по отдельным приемам;

7) индивидуализация питания с учетом особенностей обмена веществ и состояния отдельных органов и систем у конкретных пожилых и старых людей и долголетних привычек в питании.

В качестве комментария к некоторым из представленных принципов здорового питания пожилых людей следует отметить, что лица пожилого, особенно старческого возраста тяжело переносят избыточное калорийное (энергетически ценное) питание и вполне удовлетворительно — энергетически дефицитные пищевые рационы.

В наших исследованиях установлено, что нарушения физиологических требований адекватного питания, индивидуальный количественный состав которого должен быть строго адаптирован к конкретному лицу, особенно неблагоприятно влияют на процессы старения человека. Так, известно, что избыточно калорийное питание, преимущественно за счет углеводистой компоненты, способствует активизации инволюционных процессов в организме даже практически здоровых людей [14, 20]. Нами показано (рис. 4), что это в максимальной степени касается лиц старшего возраста, биологический возраст которых на 30 % и более может превышать их календарный (паспортный). А вот при изучении значения белковых дефицитов в питании пожилых людей нами отмечена обратная зависимость (рис. 5): недостаточная квота пищевого белка усиливает скорость течения процессов старения, ярко количественно проявляясь в показателе биологического возраста. Действительно, дефицитность белкового обеспечения, как многими было давно замечено [10], самым неблагоприятным образом влияет на процессы метаболического обеспечения тканевой регенерации организма человека пожилого и старческого возраста [23, 34], на все без исключения регуляторные и адаптационно-компенсаторные механизмы [37].

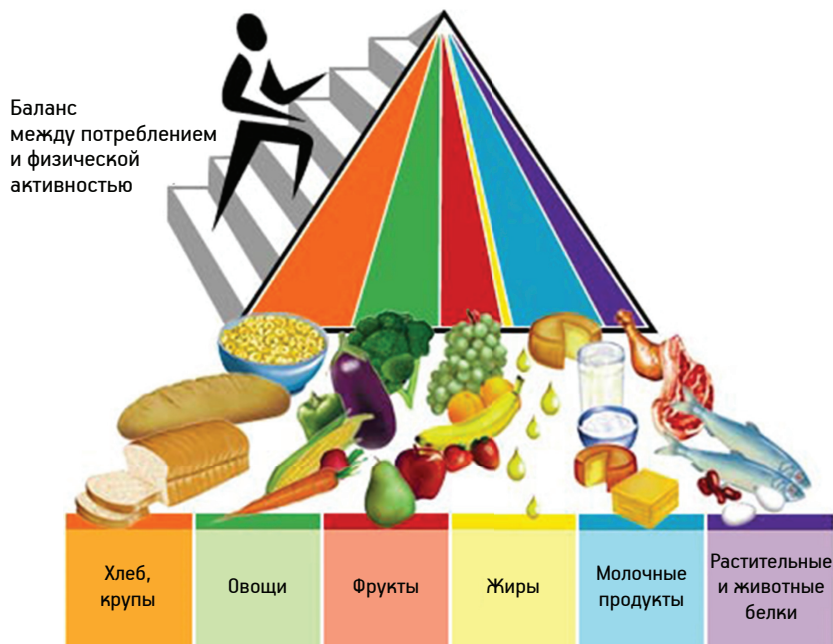


Рис. 3. Пищевая пирамида 2007 г.: статус государственной программы в США; основные принципы: физическая активность, умеренность, разнообразие, пропорциональность и индивидуальность

В нашей работе выявлена зависимость качества жизни пожилых людей в Санкт-Петербурге от особенностей их питания (рис. 6). Для выполнения данного раздела работы использован опросник SF-36, адаптированный для российского населения [22]. Проведено сравнение полученных нами результатов с материалами популяционного социально-психологического обследования жителей Санкт-Петербурга [21]. Установлено, что качество жизни пожилых людей в Санкт-Петербурге

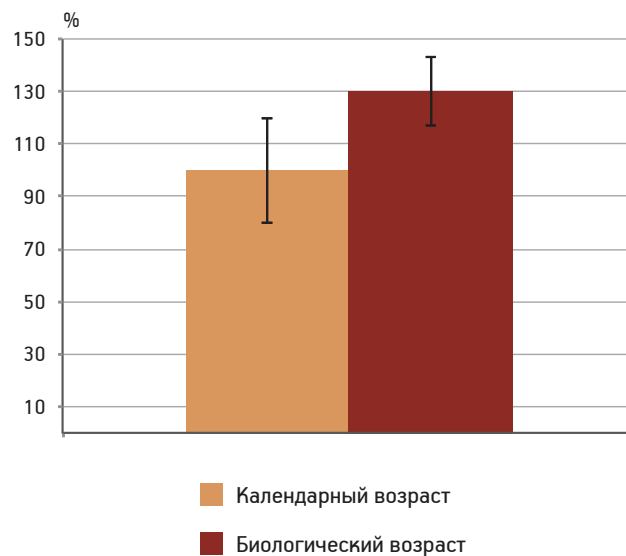


Рис. 4. Биологический возраст пожилых лиц при избыточно калорийном питании (n=186)

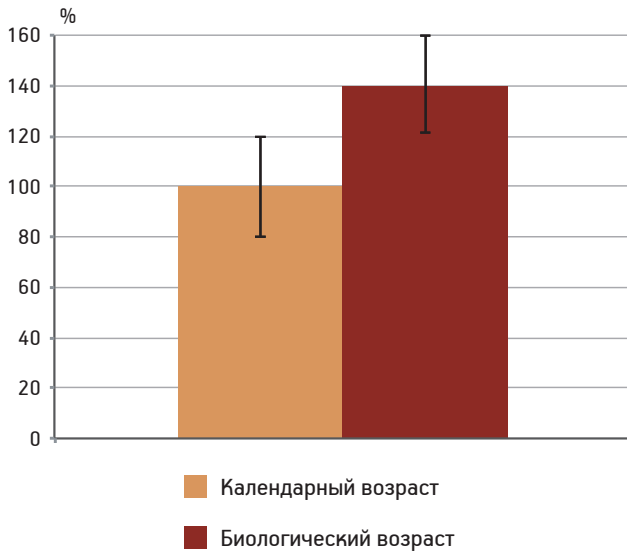


Рис. 5. Биологический возраст пожилых лиц при белковом дефиците питания (n=224)

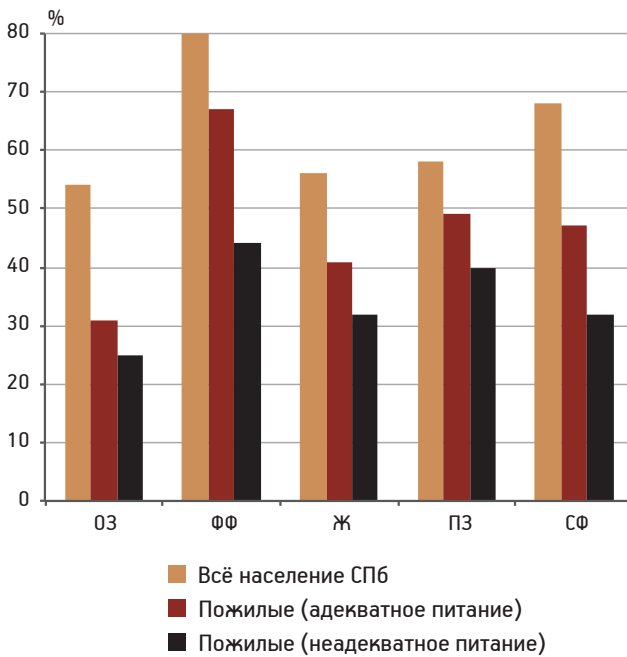


Рис. 6. Некоторые показатели качества жизни пожилых людей в Санкт-Петербурге

существенно ниже по всем его показателям по сравнению с качеством жизни населения в целом, но особенно неблагоприятные количественные характеристики социально-психологического состояния людей старшего возраста отмечены у лиц, пренебрегающих в питании принципами рациональной геронтодиетологии. Важно отметить, что у всех категорий пожилых людей в Санкт-Петербурге обнаружен предельно низкий уровень качества

жизни по показателям общего здоровья (ОЗ) и жизнеспособности (Ж), на 45–50 и 32–38 %, соответственно, отличающимся от аналогичных показателей населения Санкт-Петербурга. Наиболее низкие характеристики качества жизни, на которые, как видно (см. рис. 6), влияют особенности питания людей старшего возраста, отмечены по шкалам физического функционирования (ФФ), психического здоровья (ПЗ) и социального функционирования (СФ).

Теория адекватного питания, как научный фундамент перспективного развития современной диетологии, большое значение придает физиологической роли облигатной микрофлоры кишечника [25, 26]. Многочисленными исследованиями доказана незаменимая роль нормального кишечного микробиоценоза в функционировании многих систем жизнеобеспечения организма, в том числе состоятельности адаптационно-компенсаторных механизмов и активности физиологических процессов противодействия преждевременному старению [29, 36]. Именно поэтому неперенным условием для поддержания в физиологическом равновесии кишечной микрофлоры современная геронтодиетология видит необходимость обеспечения организма пожилого человека достаточным количеством пищевой клетчатки (целлюлоза, гемицеллюлоза, пектин, лигнин и др.). Пищевая клетчатка относится к неотъемлемым компонентам рациона здорового питания пожилого человека, выполняя широкий круг задач функциональной направленности, важнейшие из которых:

- создание оптимальных условий для кишечной эндоэкологии;
- нормализация деятельности желудочно-кишечного тракта;
- увеличение массы мышечного слоя желудочно-кишечного тракта;
- активизация моторики желудочно-кишечного тракта;
- активизация пищеварения и всасывания в кишечнике;
- увеличение давления в полостях желудочно-кишечного тракта;
- участие в водно-электролитном обмене;
- энтеросорбция.

Комплексный подход к качественному составу пищевых рационов с позиции теории адекватного питания можно проследить на примере возникновения нарушений эндоэкологии кишечника у лиц разного возраста (таблица). Как видно из приведенных данных, полученных на кафедре гастроэн-

геронтологии и диетологии СПб МАПО, нарушения физиологически обоснованных взаимоотношений пищевых веществ в рационе питания людей разного возраста существенно влияют на нормальный микробиоценоз кишечника с развитием синдрома дисбактериоза. Наиболее чувствительны к обозначенным процессам оказались лица старшего возраста, особенно при наличии инволюционных и других нарушений органов пищеварения.

Лечебно-профилактическое питание, или клиническая диетология, является вторым важнейшим компонентом геронтодиетологии (см. рис. 1), логично представленным тремя клиническими блоками: интенсивной геронтодиетологией (искусственное питание), гериатрической диетотерапией (лечебное питание) и профилактической геронтодиетологией (профилактическое питание). Обозначенные три составных части и три взаимосвязанных этапа единого клинического процесса нутриционного обеспечения больного человека старшего возраста представляют собой функциональный базис современной геронтодиетологии. Наиболее высокие темпы своего развития в последние годы, особенно в нашей стране, демонстрирует раздел интенсивной диетологии [30 и др.]. Создание новых методологий, средств и технического обеспечения искусственного питания в виде парентерального и зондового (энтерального) питания впервые открыли большие возможности в кардинальной лечебной помощи наиболее тяжелым категориям больных [9, 32].

Диетотерапия (лечебное питание) в традиционном смысле за многие и многие годы своего существования мало изменилась в постановочной части — это применение с лечебной целью специально подобранного пищевого рациона (диеты) в сочетании с соответствующим режимом питания. Однако что касается геронтодиетологии, то закономерными особенностями эволюционного развития науки о лечебном питании пожилого и старого человека следует отметить следующее.

- Поиск и практическое использование пищевых рационов, продуктов и блюд, направленных на купирование основных проявлений заболеваний, но обладающих свойствами максимальной удобоваримости для организма пожилого и старого человека (достаточно легкая перевариваемость, умеренная стимуляция секреторной и двигательной функции органов пищеварения, нормализация состава кишечной микрофлоры).

Частота дисбактериоза кишечника у людей разного возраста (%)

Характер питания	Лица пожилого и старческого возраста		Лица до 60 лет
	без заболеваний ЖКТ	с заболеваниями ЖКТ	
Избыточно калорийное	33,0	54,5	28,3
Дефицит пищевой клетчатки	53,6	100	34,8
Дефицит белка	21,4	36,6	18,8
«Условно» адекватное	20,7	35,8	14,1

- Разработка и применение на практике принципов синдромного подхода к проблеме диетотерапии больных гериатрического контингента.

- Поиски оптимальных патогенетических путей и методических алгоритмов индивидуализации лечебного питания больных пожилого и старческого возрастов при условиях полиморбидности развития у них патологии.

- Использование диетических механизмов усиления лечебных возможностей традиционных диет лечебного питания (энтеросорбенты, биологически активные добавки к пище, специальные лечебные пищевые продукты, витаминно-минеральные и другие комплексы и т. д.) и др.

В современной системе лечения условно можно выделить пять основных направлений:

- 1) адаптотерапия (диетотерапия, физиотерапия, рефлексотерапия, психотерапия, санаторно-курортное лечение);

- 2) метаболическая терапия (диетотерапия, редукционная терапия, аддитивная терапия, дезинтоксикационная терапия);

- 3) этиотропная терапия (корректирующая терапия, превентивная терапия, диетотерапия);

- 4) патогенетическая терапия (диетотерапия, фармакотерапия, физиотерапия);

- 5) заместительная терапия (трансплантация органов, тканей и клеток; протезирование).

Как нетрудно убедиться, диетотерапия органично составляет важный компонент почти всех направлений лечения больных. Комплексное решение лечебных задач без грамотно организованной диетотерапии практически невозможно, однако терапевтический потенциал лечебного питания существенно отстает от многих других направлений консервативного лечения. Поэтому рассматриваемый метод лечения в практическом здравоохранении во многих клинических случаях не рассматривается как равноправный по отношению к другим

методам. Клиническая диетология к сегодняшнему дню накопила большой объем знаний о лечебных возможностях разнообразных пищевых продуктов и их компонентов, создала огромное количество специализированных биологически активных пищевых продуктов и других диетических средств лечебно-профилактического применения. Вместе с тем, далеко не решена проблема индивидуализации возможностей геронтодиетотерапии применительно к конкретным больным, собственное видение которой авторы представят ниже.

Имеется достаточно убедительных данных о широком спектре лечебных воздействий средствами диетотерапии на важнейшие системы регуляции, адаптации и компенсации организма больного человека [10, 18].

В резюмированном виде можно говорить, что адекватно подобранное лечебное питание обеспечивает:

- улучшение компенсаторно-приспособительных механизмов;
- коррекцию метаболизма;
- улучшение саногенеза;
- нормализацию систем жизнеобеспечения;
- повышение защитных способностей организма;
- блокирование механизмов патогенеза заболевания.

Разумеется, главной задачей и реальной возможностью диетотерапии является блокирование механизмов патогенеза заболевания на основе верификации диагноза. Многочисленные собствен-

ные научные исследования, глубокий анализ современной литературы и использование большого клинического опыта авторов настоящей публикации и сотрудников кафедры гастроэнтерологии и диетологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова позволили сформулировать вполне конкретные требования и обозначить объем необходимой клинической информации для выбора диетических тактических решений и индивидуализации диетотерапии у конкретного гериатрического больного, независимо от нозологического профиля патологии (рис. 7). В основании «информационной диетологической пирамиды» расположены отправные сведения о клинических и патогенетических особенностях течения заболевания, составляющие важнейший для диетолога (терапевта, гастроэнтеролога, гериатра, других специалистов) базис принятия лечебных решений. Именно приведенные позиции позволяют клиницисту обеспечить нозологический и патогенетический принципы диетотерапии. Однако для индивидуализации лечебного питания важными оказываются многие другие сведения, расположенные на схеме горизонтальными блоками, убывающими в направлении к вершине пирамиды по мере снижения своей клинической ценности. Так, например, без исчерпывающей количественной оценки нутриционного статуса больного и пищевого анамнеза [12, 19], равно как и без характеристики состояния видов обмена веществ [30], врачу практически невозможно сформулировать количественные параметры индивидуальной диеты любому больному.



Рис. 7. Объем необходимой информации для индивидуализации лечебного питания в геронтодиетологии

Этиопатогенетическая роль нарушений эндоэкологии кишечника убедительно доказана при самых разных заболеваниях и патологических состояниях и, основываясь на постулатах теории адекватного питания [26], диагностическая информация о составе и состоянии микрофлоры кишечника конкретного больного крайне важна для формулирования диетических рекомендаций. Нами доказан тот факт, что нарушение эндоэкологии кишечника с развитием симптомокомплекса кишечного дисбактериоза является важным дестабилизирующим фактором течения адаптационно-компенсаторных процессов не только у больного, но и у здорового человека любого возраста, что существенно стимулирует возникновение и прогрессирование преждевременного старения [5]. Нарушения кишечного микробиоценоза способствуют раннему формированию и галопирующему прогрессированию механизмов старения, устойчивому течению болезней, формированию резистентности к лечению. Именно поэтому важный раздел в объеме необходимой диагностической информации для индивидуализации не только лечебного питания, но и диетопрофилактики должен быть представлен качественным и количественным осмыслением состояния микрофлоры кишечника.

Диагностике пищевой непереносимости, как клиническому проявлению процессов аллергических, псевдоаллергических, иммунных, дигестивных, психогенных и других нарушений в генезе возникновения и хронизации заболеваний, последние годы уделяется особо важное внимание [7]. Появление в клинической практике высокоинформативных методов диагностики иммунозависимых (IgE , IgG_4 -опосредованных и др.) вариантов пищевой непереносимости, различных форм ферментопатий, тестов количественной оценки психосоматического статуса пациента и другого расширили клинические возможности уточнения патофизиологических основ заболеваний, в том числе у пациентов старшего возраста, и позволили рационально использовать полученную информация для включения соответствующих корректив в программу гериатрической диетотерапии больных [7].

Профилактическая геронтодиетология — важнейший раздел клинической диетологии, занимающийся изучением и обоснованием методов и средств питания здоровых людей с высоким риском развития раннего (преждевременного) старения (см. рис. 1). До недавнего времени понятие «профилактическая геронтодиетология» практически не существовало. Вернее, оно было

подменено понятием «профилактическое питание в комплексе средств вторичной профилактики» [9 и др.]. Профилактическое питание в комплексе средств вторичной профилактики рассматривалось как раздел клинической геронтодиетологии, занимающийся созданием систем питания больных пожилого и старческого возраста в период ремиссии заболеваний. Единственной целью профилактического питания рассматривалось предупреждение рецидива болезней средствами геронтодиететики. Вместе с тем, профилактическая медицина предполагает использование всех доступных мер и средств, включая питание, для устранения причин и условий возникновения и развития заболеваний, а также повышение устойчивости организма к факторам окружающей природной, производственной и бытовой среды, внутренним патологическим факторам. Важнейшую направленность в приведенном положении должна иметь профилактика старения. Разумеется, поставленную, в частности перед питанием, профилактической медициной задачу в общем и целом способно решить адекватное питание, рассчитанное на сохранение здоровья человека. Но это лишь в том случае, когда идет речь не о конкретном человеке с его индивидуальной генетической детерминированностью к развитию определенной патологии, формирующейся в определенных условиях экзо- и эндоэкологии, а, в общем, о здоровых людях. То есть, адекватное питание следует рассматривать как базовое условие здорового питания, не адаптированного к конкретному человеку.

В таком случае, как же адекватное питание индивидуализировать для противодействия преждевременному старению?

Работы последних лет [6, 11] доказали, что прогностически обоснованный подход не только при решении проблем вторичной, но и первичной профилактики болезней является приоритетным и наиболее действенным. Отмеченное в полной мере относится к проблеме старения человека. При этом без знаний о генетически наследуемой природе происходящих в организме человека процессов, а также без учета вне- и внутриорганизменных условий реализации этих генетических детерминаций прогноз возникновения болезней и патологических процессов невозможен.

На сегодня достижения в области изучения мультифакториальных заболеваний свидетельствуют о наличии и возможности выявления в организме любого человека генетических маркеров предстоящих в обозримом будущем хронических,

в первую очередь, наиболее широко распространенных заболеваний и патологических процессов, возникновение и развитие которых происходит в условиях определенных неблагоприятных воздействий окружающей среды, включая неадекватное питание [16, 17, 35].

Список болезней и патологических процессов с наследственной предрасположенностью и соответствующими им генными сетями и аллельными вариантами отдельных генов, для которых генетическое тестирование уже разработано, насчитывает более 25 нозологических форм. На примере лиц с высоким риском преждевременного (раннего) и патологического старения можно проследить суть и возможности профилактической диетологии.

На сегодня известны и доступны для выявления в клинических целях генетические полиморфизмы преждевременного старения [4, 31]:

- аполипопротеина E (Cys112Arg, Arg158Cys);
- параоксоназы (Gln192Arg);
- аполипопротеина С III (С/С позиция 5163);
- аполипопротеина (а) (С/Т позиция +93);
- ингибитора активатора плазминогена 1 (4G/5G промотор позиция -675);
- ангиотензинконвертирующего фермента (I/D интрон 16);
- V фактора системы свертывания крови (Arg506Gln);
- VII фактора системы свертывания крови (Arg353Glu);
- VII фактора системы свертывания крови (I/D промотор позиция -323);
- метилентетрагидрофолатредуктазы (С/Т позиция 677).

Этап генетического тестирования является одним из ранних и важнейшим разделом системы прогнозирования, сутью которого является получение объективной информации о предрасположенности к различным мультифакториальным заболеваниям, включая преждевременное старение. Для этого производится поиск возможных отклонений в нормальной генетической системе и выявление неблагоприятного сочетания генов и их вариантов как свидетельство полигенной основы преждевременного старения.

Доказательство высокой степени генетического риска преждевременного старения дает основание клиницисту для изучения степени выраженности внутренних и внешних факторов, реализующих генетическую детерминацию преждевременного старения.

При каждом типе нефизиологического, то есть преждевременного (раннего) и патологического, старения влияние как внутренних, так и внешних факторов различно. Механизмы и последовательность событий, развивающихся при нефизиологическом старении, окончательно не установлены. Предполагают, что факторы, ведущие к преждевременному старению, могут включаться на различных этапах развития физиологического старения, видоизменяя его механизмы и проявления, сказываясь на темпе и характере развития старческих изменений [3, 33]. Известно, что к факторам риска, предрасполагающим к преждевременному старению человека, относятся:

- гиподинамия;
- длительные и часто повторяющиеся нервно-эмоциональные перенапряжения;
- неадекватное питание;
- хронические заболевания;
- вредные привычки.

С учетом этих факторов риска для обследуемого лица могут быть сформулированы прогностически обоснованные рекомендации по первичной профилактике преждевременного старения, включая общие принципы питания.

Индивидуализация общих принципов питания здоровых лиц с высоким риском развития раннего старения зависит от интенсивности развития ведущих механизмов старения, знание которых клиницистом может обеспечить реальную профилактическую направленность питания человека. Генорегуляторная теория старения, разработанная и обоснованная российскими и украинскими учеными [1, 27, 28] на основе доказательств о процессах молекулярного, клеточного и физиологического старения, позволяет выделить [1] четыре наиболее значимых для клинической и профилактической медицины механизма старения (ведущие из них выделены курсивом):

- *«загрязнение» внутренних систем организма со временем (интоксикационный генез);*
- недостаточность сил отбора для сохранения «нужных» структур в пределах данной системы;
- *снижение количества любых необновляющихся структур в системе;*
- ухудшение регуляции в сложных системах, вызванное самыми разными причинами общего и частного характера.

Нами сформулированы диетические возможности предупреждения интоксикационных меха-

низмов развития преждевременного и патологического старения [5]:

- использование экологически благополучных продуктов питания;
- нутриционное обеспечение нормального течения метаболических процессов (принцип рационального, сбалансированного питания);
- использование достаточного количества продуктов, обладающих свойствами энтеросорбентов, регуляторов диуреза, антисептиков, пробиотиков и эубиотиков;
- диетическая активация билиарной динамики, синтетической и дезинтоксикационной функции печени;
- достаточное обеспечение организма жидкостью;
- применение пищевых продуктов, обладающих антиоксидантными свойствами;
- исключение продуктов, индивидуально плохо переносимых (пищевая аллергия, ферментопатия, кишечная диспепсия и другие причины).

Достаточно велики возможности диетологии в предупреждении механизмов потери необновляющихся структур при развитии преждевременного и патологического старения [5]:

- диетическая стимуляция секреторной и моторно-эвакуаторной деятельности органов пищеварения;
- диетическое обеспечение нормального течения анаболических процессов для полноценного течения регенерации, деятельности иммунной системы;
- достаточная обеспеченность витаминно-минеральными комплексами;
- адекватное использование продуктов, нормализующих проницаемость клеточных мембран, в первую очередь богатых эссенциальными фосфолипидами;
- исключение из питания продуктов, индивидуально плохо переносимых пожилым человеком;
- строгое выполнение принципов лечебного питания (при развитии болезней у пожилого человека).

Убедительной иллюстрацией положительно-го влияния достижений фундаментальных наук, в частности генетики, на возможности профилактической геронтодиетологии может служить прогнозирование высокой степени риска развития онкологической патологии в разные периоды жизни человека, в том числе и особенно в пожилом и

старческом возрасте. Доказано [2, 24], что риск развития онкологических заболеваний увеличивается с возрастом, и рак как причина смерти у лиц пожилого и старческого возраста стоит на втором месте после сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время имеются прогностические возможности исследования генома человека в отношении рака толстой кишки [8], для которого характерно наличие следующих генов и полиморфизмов: 1) *GSTM 1* (0/0); 2) *GSTT* (0/0); 3) *NAT-2* (S/S, медленная форма).

Рак предстательной железы чаще возникает при наличии следующих сочетаний: 1) андрогенного рецептора (*AR*); 2) *p53-6* (*Msp 1+* / *Msp 1-*, интрон 6); 3) *p53-16* (119/135, интрон 3); 4) *p53-72* (*Bst U1+* / *Bst U1-*, экзон 4).

Могут быть приведены генетические онкодоминанты, прогностически значимые для формирования злокачественных опухолей других локализаций. Задачей клинициста, вооруженного информацией о наличии генетических предпосылок к формированию раковых опухолей у обследуемого лица, следующим шагом может быть изучение состояния внутренних факторов (регуляторных процессов, адаптационно-компенсаторных механизмов и метаболических особенностей) и внешних воздействий, способствующих реализации генетического неблагополучия. Только после этого могут быть разработаны индивидуальные диетические программы профилактики раковой болезни. Современная диетология имеет немалый опыт и конкретные превентивные возможности в области онкологической диетологии [15]. Вот только некоторые наиболее важные практические сведения.

Повышают риск развития злокачественных опухолей

- Возможно:
 - консервированное мясо — колбасы, сосиски, бекон, ветчина и другое (особенно для рака толстой кишки);
 - поваренная соль и консервированные соевые продукты (особенно для рака желудка);
 - очень горячая пища (особенно для рака ротовой полости, зева, пищевода);
 - животные жиры.

Уменьшают риск развития злокачественных опухолей

- Возможно:
 - фрукты и овощи (для рака ротовой полости, пищевода, желудка, толстой кишки).
- Предполагаемая связь:
 - пищевые волокна;

Овощи

- **крестоцветные:** белокачанная, цветная, брюссельская капуста, брокколи, кресс-салат, редька, репа, редис, хрен
- **зонтичные:** морковь, петрушка, сельдерей, укроп, кориандр, пастернак
- **маревые:** свёкла, шпинат
- **лилейные:** чеснок, лук
- **паслёновые:** помидор, красный перец, баклажаны, картофель
- **бобовые:** соя, горох, чечевица, зелёный горошек, красная фасоль, красный клевер
- **тыквенные:** тыква, дыня

Фрукты

- **цитрусовые:** апельсин, лимон, мандарин, грейпфрут, citron; абрикосы, персики, яблоки, вишня, темный виноград, слива (чернослив)

Ягоды

- черника, чёрная и красная смородина, шиповник, облепиха, черноплодная рябина, красная малина, ежевика, брусника, клюква, земляника (клубника), крыжовник

Орехи

- грецкие, фундук, кедровые, миндаль, фисташки

Злаки

- пшеница, гречиха, овёс, ячмень, рис, кукуруза

Рис. 8. Пищевые и лекарственные растения, обладающие антиканцерогенной и антимуtagenной активностью

- соя, рыба, жирные кислоты омега-3;
- витамины B_1 , B_6 , B_{12} , C , D , E , фолат, каротиноиды;
- кальций, цинк, селен;
- флавоноиды, изофлавоны, лигнаны.

Перечень пищевых и лекарственных растений, обладающих антиканцерогенной и антимуtagenной активностью, приведен на рис. 8. Индивидуально подобранная диета, по данным Всемирного фонда борьбы с раком (1999), способна существенно снизить онкологическую заболеваемость по наиболее распространенным опухолям (рис. 9). Это с особой яркостью подчеркивает большие возможности современной профилактической диетологии при условии ее вооружения глубокими знаниями

как о причинной обусловленности и механизмах возникновения заболеваний, так и о превентивных особенностях используемых пищевых продуктов и пищевых веществ.

Динамичное развитие современной диетологии и одного из важнейших ее разделов — геронтодиетологии, эволюция методов и средств диетического лечения пожилых больных и диетической профилактики старения и болезней в соответствии с достижениями современной медицины предъявляют иные, более высокие требования к профессиональной подготовке врачей-диетологов. Опыт кафедры гастроэнтерологии и диетологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова свидетельствует о достаточно низком уровне знаний и навыков практикующих






Всего в мире случаев	Предполагаемая доля уменьшения заболеваемости при соблюдении диеты	Увеличивают риск	Уменьшают риск
Рак лёгкого 1 320 000			Овощи и фрукты
Рак желудка 1 015 000		Соки Солёная пища	Овощи и фрукты Хранение в морозильных камерах
Рак груди 910 000		Ранний быстрый рост половозрелого созревания Тучность Алкоголь	Овощи
Рак толстой и тонкой кишки 875 000		Мясо Алкоголь	Овощи
Рак ротовой полости, носоглотки 575 000		Алкоголь Солёная рыба	Овощи и фрукты

Рис. 9. Риск заболевания раком и диета (по данным Всемирного фонда борьбы с раком, 1999)

врачей-диетологов как в вопросах фундаментальных медицинских дисциплин — нормальной и патологической физиологии, биохимии, иммунологии и других, так и, тем более, в вопросах гериатрии. Более того, тестовый контроль врачей-слушателей учебных циклов позволяет говорить и о неудовлетворительной ориентированности диетологов в многообразии необходимых им для практической деятельности проблем профилактической медицины, в том числе геронтологии. Отмеченное требует переосмысления и совершенствования всей системы последипломной профессиональной подготовки и переподготовки врачебных кадров по специальности «диетология». Более того, нет никакого сомнения в крайней необходимости введения хотя бы небольшими учебными блоками разделов геронтодиетологии в образовательные программы врачей большинства клинических дисциплин терапевтического профиля, в первую очередь «геронтологии и гериатрии». Повседневная практика кафедры гастроэнтерологии и диетологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова позволяет говорить о важности и перспективности комплексирования в учебной работе с кафедрами других клинических профилей.

В заключение следует отметить, что бурное развитие современной медицины, в частности эпохальные достижения фундаментальных наук и клинических дисциплин, открывает широкие возможности и большие перспективы перед диетологией как одной из основных лечебно-профилактических специальностей и ее важнейшего раздела — геронтодиетологии. Использование в последней новых апробированных методов и средств профилактики преждевременного старения и лечения болезней у пожилых людей и стариков на основе перспективных клинических методологий силами современных высокообразованных врачей способно вывести на новый, более совершенный уровень достижения геронтодиетологии.

Авторы надеются, что данная статья найдет отклик у читателей, а возможно, и у редакции журнала и инициирует дискуссию о состоянии дел в отечественной клинической и профилактической геронтодиетологии, о путях ее совершенствования.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
2. Анисимов В. Н. Горячие точки современной геронтологии // Природа. 2007. № 2. С. 38–44.
3. Анисимов В. Н., Соловьев М. В. Эволюция концепций в геронтологии. СПб.: Эскулап, 1999.
4. Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э., Асеев М. В. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика, 2000.
5. Барановский А. Ю. Болезни пожилых. М.: Центрполиграф, 2002.
6. Барановский А. Ю. Система прогноза для индивидуализации мероприятий первичной профилактики // В кн.: Проблемы диагностики донозологических состояний в профилактической медицине. М.: РАМН, 2003. С. 6–10.
7. Барановский А. Ю., Назаренко Л. И., Райхельсон К. Л. Пищевая непереносимость: Учеб.-метод. пособие. СПб.: Диалект, 2006.
8. Гарин А. М., Базин И. С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей // В кн.: Рак желудка, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, первичный рак печени. М.: КМК, 2006.
9. Горшунова Н. К. Комплексная реабилитация в геронтологии и гериатрии // Современ. наукоемкие технологии. 2004. № 3. С. 55–58.
10. Григоров Ю. Г., Семесько Т. М., Козловская С. Г. и др. Сравнительная оценка фактического питания и состояния здоровья людей старших возрастов // Пробл. старения и долголетия. 2002. Т. 11. № 1. С. 78–86.
11. Гриневиц В. Б. Методологические основы прогнозирования клинического течения заболеваний органов пищеварения в практике военного врача: Учеб. пособие. СПб.: ВМА, 1995.
12. Диетология: Рук. / Под ред. проф. А. Ю. Барановского. СПб.: Питер, 2008.
13. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 1998 г.: Жизнь в XXI столетии — что нас ожидает (Доклад генерального директора ВОЗ). Женева: ВОЗ, 1998.
14. Долгих В. Т. Патофизиология обмена веществ. Н/Новгород: НГМА, 2002.
15. Жвиташвили Ю. Б. Как победить рак — выбор диеты. СПб.: ИД «Нева»; М.: Олма-Пресс, 2002.
16. Иващенко Т. Э., Стрекалов Д. Л., Соловьева Д. В., Асеев М. В. Определение генетической предрасположенности к некоторым мультифакториальным заболеваниям. Генетический паспорт: Метод. рекомендации. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2001.
17. Лисовский В. А., Зандукели З. Я., Мухин И. М. и др. Экология и питание. СПб., 2002.
18. Лифляндский В. Г. Новейшая энциклопедия здорового питания. СПб.: Нева, 2004.
19. Маев И. В., Петухов А. Б., Мартинчик А. Н. и др. Методика оценки пищевого статуса больных с белково-энергетической недостаточностью: Учеб.-метод. пособие. М.: ВУНМЦ, 1999.
20. Мартинчик А. Н., Маев И. В., Янушевич О. О. Общая нутрициология: Учеб. пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2005.
21. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.—М.: Олма-Пресс, 2002.
22. Новик А. А., Ионова Т. И. Исследование качества жизни в медицине / Под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. М.: Гэотар-Мед, 2004.
23. Тодоров И. Н., Тодоров Г. И.
24. Рак у пожилых / Под ред. В. Н. Анисимова, В. М. Моисеенко, К. П. Хансона. СПб.: Н-Л, 2004.
25. Уголев А. М. Эволюция пищеварения и принципы эволюций функций: Элементы современного функционализма. Л.: Наука, 1985.
26. Уголев А. М. Теория адекватного питания и трофология. Л.: Наука, 1991.
27. Фролькис В. В. Системный подход, саморегуляция и старение // В кн.: Старение: механизмы, патология, продление жизни. Киев, 1985. С. 9–19.
28. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Пептидные биорегуляторы и старение. СПб.: Наука, 2003.

29. Хавинсон В. Х., Малинин В. В. Пептидная регуляция генетической стабильности при старении // Мед. акад. журн. 2006. Т. 6. № 1. С. 139–143.

30. Хорошилов И. Е., Панов П. Б. Клиническая нутрициология: Учеб. пособие / Под ред. А. В. Шаброва. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009.

31. Asok B. T., Ali R. The aging paradox: free radical theory of aging // Exp. Geront. 1999. Vol. 34. P. 293–303.

32. Barlow R. C. et al. A multicentred randomized controlled trial of early enteral nutrition versus conventional management in patients undergoing major upper gastrointestinal surgery for malignancy // Clin. Nutr. 2007. Vol. 2. № 2. P. 120.

33. Borek C. Antioxidant health effects of aged garlic extract // J. Nutr. 2001. Vol. 131. P. 1010–1015.

34. Fontana L., Weiss E. P., Villareal D. T. et al. Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans // Aging Cell. 2008. Vol. 7 (5). P. 681–687.

35. Han E. S., Evans T. R., Lee S., Nelson J. F. Food restriction differentially affects pituitary hormone mRNAs throughout the adult lifespan of male F344 rats // J. Nutr. 2001. Vol. 131. P. 1687–1693.

36. Kalache A., Gatti A. Active ageing: a policy framework // Успехи геронтол. 2003. № 11. С. 7–18.

37. Sohal R. S., Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging // Science. 1996. Vol. 273. P. 59–63.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 205–216

A. Yu. Baranovsky, O. B. Protopopova, O. G. Khurcilava

GERONTODIETOLOGY

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 ul. Kirochnaya, St.Petersburg 193015;

e-mail: baranovsky46@mail.ru

Gerontodietology is one of the most important parts of dietetics studying problems of nutrition of elderly and old persons and persons with high risk of early and pathological aging, developing principles of rational nutrition, prophylactic and curative nutrition and methods of its organization. Functional structure of modern gerontodietology, its scientific-methodical bases, terminological features are presented. Composition and features of healthy nutrition of elderly people is described in details, methods of its optimization and individualization are given. Notions of geriatric dietotherapy, its principal difference from curative nutrition of patients of other ages are described. Large section of the article is devoted to the modern problems of prophylactic gerontodietology, intended more for persons with high risk of early aging than for elderly persons. Theoretic basis and methodological contents of prophylactic gerontodietology are presented; practical recommendations on dietetic means to prevent intensive development of involution processes and organic pathology in the body are described.

Key words: *gerontodietology, healthy nutrition of an elderly man, prophylactic gerontodietology*

Л. С. Козина, И. В. Борзова, В. А. Арутюнов, Г. А. Рыжак

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В СТАРЕНИИ КОЖИ

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: milakozina@mail.ru

В обзоре приведены литературные данные о том, что при старении интенсивность процесса образования АФК превосходит потенциал системы антиоксидантной защиты структурных элементов кожи — рогового слоя, эпидермиса и дермы. Показано, что АФК принимают участие в патогенезе развития воспалительных процессов и аллергических реакций в коже. Обсуждается роль АФК и антиоксидантных систем в клеточных ответах, связанных с активностью МАР-киназ в коже. Особое внимание уделено воздействию УФ-облучения на кожу, обуславливающего его генотоксические, иммуносупрессорные и карциногенные эффекты.

Ключевые слова: окислительный стресс, АФК, МАР-киназы, антиоксидантная система кожи, фибробласты, кератиноциты, канцерогенез

Старение кожи обусловлено разными факторами, в том числе генетическими, влиянием окружающей среды, изменениями гормонального статуса и интенсивности метаболических процессов. С возрастом кожа истончается, становится дряблой, сухой, покрывается пятнами и теряет эластичность. Атрофия внеклеточного матрикса, сопровождающаяся повышенным распадом белков при старении кожи, находит отражение в снижении количества фибробластов, что связано с подавлением синтеза белков, включая коллаген 1-го и 3-го типа, а также эластина [12]. Коллаген 1-го типа содержится в большом количестве в соединительной ткани кожи. Помимо него, в этой ткани представлены другие типы коллагена (3-й, 5-й), эластин, фибронектин, протеогликаны и белки внеклеточного матрикса, структурные изменения которых с возрастом приводят к потере упругости и эластичности кожи.

Ведущая роль в этих проявлениях принадлежит окислительному стрессу. Несмотря на то, что кожа содержит эффективную систему антиоксидантной защиты, уровень образования АФК при старении кожи превосходит мощность антиоксидантного потенциала. Чрезмерная и неконтролируемая продукция АФК является важным патогенетическим фактором возникновения ряда заболеваний кожи, включая те, в основе которых лежат неопластич-

еские процессы [8, 11]. К причинам, вызывающим окислительный стресс в коже, относятся различные поллютанты окружающей среды, УФ-облучение, консерванты пищи, косметические продукты, лекарственные препараты и т. д. К АФК относятся супероксидный и гидроксильный радикалы, пероксид водорода и синглетный кислород. Супероксидный анион-радикал взаимодействует с оксидом азота, образуя высокотоксичный и реакционноспособный пероксинитрит ($ONOO\cdot$). Основными продуцентами АФК являются митохондрии, а также другие источники, включая ферментативные системы цитохрома P-450 и ксантиноксидазы, неферментативные процессы, инициируемые кислородом и ионизирующей радиацией, а также синтез простагландинов [43]. Прооксидантным эффектом обладают промежуточные продукты метаболизма гема [46]. Кроме того, известно, что дополнительным источником свободных радикалов кислорода являются активированные при воспалении и мигрирующие в кожу лейкоциты, обладающие высокой миелопероксидазной и NO-синтетазной активностями и продуцирующие, наряду с супероксидом, оксид азота и гипохлоритный анион, которые уничтожают патогенные микроорганизмы и способствуют распаду поврежденных клеточных структур [13, 14].

Антиоксидантную защиту в коже, как и в других тканях, осуществляет ферментативное звено, которое составляют СОД, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатион-S-трансфераза, пероксидазы и тиол-специфические антиоксидантные ферменты, а также ряд низкомолекулярных соединений. К ним, в первую очередь, относятся аскорбиновая кислота, глутатион, α -каротен, β -токоферол, мочевая кислота и билирубин [9, 43]. В коже содержатся оба типа СОД (Cu , Zn -SOD, Mn SOD) и каталаза, которые поддерживают окислительно-восстановительный баланс в норме и могут быть модулированы при фотостарении, инициируемом УФ-облучением [33, 44]. При этом происходит

значительное ослабление экспрессии антиоксидантных ферментов в роговом слое и эпидермисе [47, 48]. Фотостарение сопровождается накоплением продуктов гликирования и ПОЛ [24, 53, 61].

Старение кожи связано с изменением молекулярной структуры ДНК, белков, липидов и простагландинов, являющихся маркерами окислительного стресса во всех органах, однако это может быть обусловлено не только свободнорадикальным окислением, но быть следствием спонтанных ошибок, а также другой, помимо окислительной, модификации белков и т. д. [45, 51]. В последнее время свободнорадикальное окисление белков привлекает большое внимание исследователей в связи с тем, что, согласно современным представлениям, этот процесс в ряде случаев предшествует ПОЛ [1]. Субстратом окисления в белках могут быть остатки лизина, аргинина, пролина и треонина, в результате чего образуются карбонильные производные аминокислот [6, 34]. Установлено, что определение карбонильных групп белков в кератиноцитах и фибробластах может служить маркером свободнорадикального окисления в кожной ткани [20, 54, 55]. Получены убедительные данные о том, что в кератиноцитах и фибробластах кожи человека, подвергнутых действию УФ-облучения (УФ-А и УФ-В) или пероксида водорода, так же как и в биоптатах кожи при эластозах, вызванных хроническим воздействием солнечного света, наряду с резким подавлением активности каталазы, происходит заметное повышение степени окисления белков [48]. Это свидетельствует о том, что фотостарение кожи сопровождается интенсификацией окислительной модификации белков, обусловленной снижением активности системы антиоксидантной защиты.

Согласно современным представлениям, АФК принимают участие во многих физиологических процессах не только как фактор, вызывающий повреждение клеток, но и в качестве сигнальных молекул, обеспечивающих регуляцию их нормального функционирования [1, 10, 32]. АФК индуцируют ряд транскрипционных факторов, таких как активатор белка 1 (AP-1) и *NF- κ B* [18]. Важная роль в клеточных ответах, инициируемых АФК, включая пролиферацию, репарацию, резистентность к УФ-излучению, окислительному стрессу и так далее, принадлежит митоген-активированным белкам, или MAP-киназам [30]. MAP-киназы проникают в ядро, где фосфорилируют свои мишени — факторы транскрипции. Сигнальные пути при участии MAP-киназ играют важную роль в регуляции множества клеточных функций, включая

клеточный рост и дифференциацию [62], экспрессию металлопротеиназ [21] и синтез проколлагена 1-го типа [15].

Установлено, что в коже пожилых людей повышается содержание трех металлопротеиназ, деградирующих матрикс соединительной ткани: коллагеназы (ММР-1), 72-кДа желатиназы (ММР-2) и 92 кДа желатиназы (ММР-9). При этом значительно снижен синтез проколлагена 1-го типа, который составляет почти 90 % от всего белка соединительной ткани кожи [57]. В этой же работе показано, что витамин А (ретинол) способен существенным образом устранять этот дефицит путем инициирования синтеза проколлагена 1-го типа, стимулируя при этом клеточный рост и снижая уровень ММР-1 и ММР-9. Среди MAP-киназ выделяют три родственных семейства, выполняющих различные функции: внеклеточные сигналрегулируемые киназы (*ERK*), с-Jun аминоконцевые киназы (*JNK*) и ρ 38 MAP-киназу. Несмотря на то, что метаболические пути, в которых участвуют перечисленные киназы, перекрещиваются, *ERK* активируют преимущественно клеточные ответы на ростовые факторы [62], в то время как (*JNK*) и ρ 38 осуществляют, главным образом, клеточные ответы на цитокины и стресс, вызванный действием физических факторов [59, 62]. Динамическое равновесие между метаболическими путями, регулируемые *ERK*, с одной стороны, и *JNK*, ρ 38 — с другой, имеет большое значение для выживания клетки. При старении кожи функциональная значимость *ERK* пути ослабевает, а *JNK*, ρ 38, напротив, возрастает [16]. Наряду с этим, установлено, что индукция *ERK* и ρ 38, так же как активация *JNK*, ослабевает или блокируется в присутствии сквенджеров АФК и антиоксидантов, например восстановленного глутатиона [35]. Эти данные подтверждают концепцию, что изменениям в регуляции MAP-киназ, вызванным окислительным стрессом, принадлежит центральная роль в патофизиологии старения кожи человека.

АФК могут принимать участие в патогенезе развития воспалительных процессов и аллергических реакций в коже. Известно, что лимфоциты, относящиеся к *Th1* и *Th2* типу клеток, характеризуются разным профилем экспрессии цитокинов [7]. *Th1* лимфоциты, осуществляющие клеточный иммунитет, секретируют *IL-2* и γ -интерферон, а *Th2* лимфоциты, обеспечивающие гуморальный иммунитет, продуцируют *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-10* и *IL-13*. Недавно было показано, что *Th1*- и *Th2*-клеточные ответы могут быть модулированы вос-

становленным глутатионом [29]. Выявлено также, что при развитии аллергического дерматита, вызванного контактом с пара-дифениламином (продукт окисления которого известен в литературе как основание Бандровского), происходит активация системы цитохрома *P*-450 [28], одного из важнейших компонентов редокс-системы организма. Воздействие на кожу аллергенов и различных раздражителей, в том числе УФ-облучения и других провоспалительных стимулов, вызывает окислительный «взрыв» в лейкоцитах, мигрирующих в очаг воспаления [8], и приводит к повышенной продукции в нем цитокинов и мобилизации антиоксидантных ресурсов. Результаты эпидемиологических, клинических и биологических исследований наглядно убеждают в том, что солнечная УФ-радиация является основным этиологическим фактором, обуславливающим опухолевый рост в коже [39, 49]. Солнечный УФ-спектр может быть разделен на три диапазона: УФ-С спектр (200–280 нм), абсорбируемый в зоне атмосферного азота и в норме не достигающий поверхности земли, эти лучи обладают огромной энергией и оказывают сильное мутагенное действие; УФ-В спектр (280–320 нм), который составляет около 5 % всей солнечной радиации, его лучи проникают в кожу на глубину 160–180 мкм, пронизывают эпидермальный слой и доходят до дермы, играют важную роль в развитии неопластических процессов, выступая в качестве инициатора и промотора опухоли [22, 25–39]; УФ-А спектр (280–320 нм), на долю которого приходится 90–95 % солнечной радиации, лучи проникают сквозь эпидермальный и дермальный слои кожи на глубину 1000 мкм и при длительном и интенсивном воздействии способствуют злокачественному опухолевому росту [5, 60]. Таким образом, действие УФ-облучения на кожу связано с индукцией окислительного стресса, связанного с чрезмерно повышенной генерацией АФК и окислительным повреждением белков, липидов и ДНК, что обуславливает его карциногенные, генотоксические и иммуносупрессорные эффекты [19, 39].

Глубокие нарушения в окислительно-восстановительном статусе могут играть существенную роль в развитии канцерогенеза в коже. Канцерогенез в ткани кожи, как и любого другого органа, развивается в несколько стадий, сопровождающихся различными биохимическими и молекулярными изменениями в клетке. АФК выступают в качестве активных участников процесса канцерогенеза. На стадии инициации, когда индуцируются мутаген-

ные хромосомные aberrации, АФК могут вызывать нарушения в последовательности оснований нуклеотидов в ДНК, поломку в ее однонитевой и двухнитевой структуре, перекрестных связей между ДНК и белками [2]. Химические соединения канцерогенной природы, являющиеся источником генерации АФК, индуцируют образование тимин гликоля, который является основным продуктом повреждения азотистого основания тимина в ДНК [40]. Повышенное содержание 8-гидроксигуанозина в крови и моче экспериментальных животных, индуцируемое окислительным стрессом в ядерной и митохондриальной фракциях, также является надежным показателем окислительного повреждения при канцерогенезе [2]. Показано, что свободные радикалы кислорода в конденсате сигаретного дыма являются канцерогенами для кожи мышей [17]. Установлено также, что лекарственные препараты, вызывающие хронический окислительный стресс, могут вносить вклад в распространение опухоли в коже пациентов, принимавших азотиопрен [41]. Результаты 20-летнего проспективного исследования выявили развитие плоскоклеточного рака при псориазе у лиц, подвергнутых УФ-А облучению и принимавших 8-метоксипсорален (PUVA) [42].

На следующей стадии канцерогенеза, связанной с активацией и распространением опухолевых клеток (promotion), многие «участники» этого процесса в коже, как и в других тканях, являются индукторами АФК. Так называемые промоторы опухолевого роста оказывают влияние на уровень сквенджеров АФК и антиоксидантов, препятствующих распространению опухоли [7, 38]. С АФК также связана трансформация доброкачественной опухоли в злокачественную на последней стадии канцерогенеза (progression). Установлено, что соединения, генерирующие свободные радикалы, способны ускорить спонтанное превращение папилломы в саркому у мышей [2, 3]. Показано также, что диэтилмалеат, способствуя разрушению восстановленного глутатиона, усугубляет течение онкогенеза, тогда как SH-глутатион или дисульфидрам, повышающий его содержание в тканях, снижает интенсивность малигнизации опухоли в коже [47]. Некоторые исследователи отмечают, что развитие окислительного стресса сопровождается индукцией орнитин декарбоксилазы и вследствие этого повышенным содержанием полиаминов, стимулирующих процессы клеточной пролиферации и малигнизации [2, 47]. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что прооксидантные воздействия,

способствующие метаболическим превращениям, которые приводят к генерации свободных радикалов в коже, увеличивают риск возникновения злокачественного развития опухолевого процесса, в то время как использование антиоксидантов препятствует этому.

В коже содержатся необходимые компоненты антиоксидантной системы, способной противостоять окислительному стрессу при УФ-облучении, вызванном действием солнечных лучей. Тем не менее, избыточное и хроническое УФ-облучение, особенно в пожилом возрасте, может приводить к окислительным повреждающим эффектам, обусловленным тем, что прооксидантные механизмы начинают преобладать над потенциальными возможностями эндогенной антиоксидантной защиты. Имеется множество клинических и экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что важнейшим патогенетическим фактором канцерогенеза в коже при фотооблучении является иммуносупрессия [39, 56]. Известно, что люди с иммунодефицитом, проживающие в странах с жарким климатом и большим количеством солнечных дней, отличаются небывало высокой степенью риска развития раковых заболеваний кожи [31]. Результаты многочисленных исследований, проведенных к настоящему времени, указывают на эффективность использования природных антиоксидантов в качестве соединений, обладающих иммуностимулирующим и противовоспалительным свойствами, что играет важную роль в профилактике фотостарения и развития онкологических и других заболеваний кожи. К числу этих соединений, в первую очередь, относятся полифенолы, содержащиеся в зеленом чае (GTPs, или катехины), кожуре и косточках винограда (проантоцианиды и ресвератол), а также соке некоторых растений (силитарин), противоопухолевое действие которых является предметом многочисленных исследований, проводимых в настоящее время [39]. Установлено, что катехины, содержащиеся в зеленом чае, подавляют фотостимулируемую продукцию H_2O_2 и оксида азота [25], липидную перекисидацию в коже [26] и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления и образование ими АФК [27]. Наряду с этим, показано, что эти антиоксиданты, относящиеся к группе полифенолов зеленого чая, могут выступать в качестве сквенджеров свободных радикалов при повреждении кератиноцитов вследствие фотооблучения [23]. Кроме того, было обнаружено, что эти соединения препятствуют индуцируемому УФ-облучением подавлению активности антиоксидант-

ных ферментов (глутатионпероксидазы, СОД и каталазы) и снижению уровня восстановленного глутатиона в коже мышей [50, 58]. Вызванное УФ-облучением повреждение структуры ДНК влечет за собой нарушение ряда клеточных ответов, включая состояние клеточного цикла и механизмы репарации ДНК. Использование антиоксиданта зеленого чая эпигаллокатехин-3-галлата (GTPs) в значительной степени предотвращает повреждение ДНК при УФ-облучении кератиноцитов и фибробластов кожи [37].

Аналогичные данные, свидетельствующие о защитном эффекте антиоксидантов при повреждающем действии УФ-облучения на кожу человека и животных, были получены при исследовании противоканцерогенного действия ресвератола, проантоцианидов и силитарина [4, 36, 52].

Придавая свободнорадикальным процессам важную роль в молекулярных механизмах старения кожи, необходимо подчеркнуть, что основу протекторного действия антиоксидантов составляют их противовоспалительные свойства и способность противостоять повреждению структуры ДНК. Весьма перспективным подходом предупреждения или замедления старения кожи является сочетание применения антиоксидантов ввиду наличия синергизма их действия, что положено в настоящее время в основу создания разнообразных косметических средств, предназначенных для ухода за кожей и профилактики различных кожных заболеваний.

Литература

1. Дубинина Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток. СПб.: Мед. пресса, 2006.
2. Athar M. Oxidative stress and experimental carcinogenesis // Indian. J. exp. Biol. 2002. Vol. 40. P. 656–667.
3. Athar M., Lloyd J. R., Bickers D. R., Mukhtar H. Malignant conversion of UV radiation and chemically induced mouse skin benign tumors by free-radical generating compounds // Carcinogenesis. 1989. Vol. 10. P. 1841–1845.
4. Aziz M. H., Afaq F., Ahmad N. Prevention of ultraviolet-B radiation damage by resveratrol in mouse skin is mediated via modulation in surviving // Photochem. Photobiol. 2005. Vol. 81. P. 25–31.
5. Bachelor M. A., Bowden G. T. UVA-mediated activation of signaling pathways involved in skin tumor promotion and progression // Semin. Cancer Biol. 2004. Vol. 14. P.131–138.
6. Berlett B. S., Stadtman E. R. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress // J. biol. Chem. 1997. Vol. 272. P. 20313–20316.
7. Bickers D. R., Athar M. Oxidative stress in pathogenesis of skin disease // J. Invest. Dermatol. 2006. Vol. 126. P.2565–2575.
8. Black H. S. ROS: a step closer to elucidating their role in the etiology of light-induced skin disorders // J. invest. Derm. 2004. Vol. 122. № 6. P. 1463–1470.
9. Black H. S. Prooxidant and antioxidant mechanisms of BHT and beta-carotene in photocarcinogenesis // Front. Biosci. 2002. Vol. 7. P. 1044–1052.

10. Boldyrev A. A. Significance of reactive oxygen species for neuronal function // In: Free radicals, NO, and inflammation, molecular, biochemical and and clinical aspects (Tomasi A. et al., eds.). IOS Press, 2003. P. 1153–169.
11. Briganti S., Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin disease. What's new // J. Europ. Dermatol. Venerol. 2003. Vol. 17. P. 663–669.
12. Callaghan T. M., Wilhelm K. P. A review of ageing and an examination of clinical methods in the assessment of aging skin. Part I: Cellular and molecular perspectives of skin ageing // Int. J. Cosmetic Sci. 2008. Vol. 30. P. 313–322.
13. Cals-Grierson M. M., Ormerod A. D. Nitric oxide function in the skin // Nitric oxide. 2004. Vol. 10. P. 179–193.
14. Cerutti P., Shah G., Peskin A., Amstad P. Oxidant carcinogenesis and antioxidant defence // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1992. Vol. 663. P. 158–166.
15. Chen A., Davis B. H. UV irradiation activates JNK and increases alpha(I) collagen expression in rat hepatic stellate cells // J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274. P. 158–164.
16. Chung J. H., Kang S., Varani J. et al. Decreased extracellular-signal-regulated kinase and decreased stress-activated MAP Kinase Activities in aged human skin in vivo // J. invest. Derm. Vol. 115. № 2. P. 177–182.
17. Curtin G. M., Hanausek M., Walaszek Z. et al. Short term in vitro and in vivo analyses for assessing the tumor-promoting potentials of cigarette smoke condensates // Toxicol. Sci. 2004. Vol. 81. P. 14–25.
18. Dhar A., Young M. R., Colburn N. H. The role of AP-1, NF-kappaB and ROS/NOS in skin carcinogenesis: the jB6 model is predictive // Molec. cell. Biochem. 2002. Vol. 234–235. P. 185–193.
19. De Grujij F. R. Photocarcinogenesis: UVA vs UVB. Singlet oxygen, UVA, and ozone // Methods Enzymol. 2000. Vol. 319. P. 359–366.
20. Dimon-Gadal S., Gerbaud P., Therond P. et al. Increased oxidative damage to fibroblasts in skin with and without lesions in psoriasis // J. invest. Derm. 2000. Vol. 114. P. 984–989.
21. Gum R., Wang H., Lengyel E. et al. Regulation of 92 kDa type IV expression of the jun amino terminal kinase and the extracellular signal-regulated kinase-dependent signaling cascades // Oncogene. 1997. Vol. 14. P. 1481–1493.
22. Hruza L. I., Pentland A. P. Mechanisms of UV-induced inflammation // J. invest. Derm. 1993. Vol. 100. P. 35S–41S.
23. Huang C. C., Wu W. B., Fang J. Y. et al. (-)-Epigallocatechin-3-gallate, a green tea polyphenol is a potent agent against UVB-induced damage in HaCaT keratinocytes // Molecules. 2007. Vol. 12. P. 1845–1858.
24. Jeanmaire C., Danoux L., Pauly G. Glycation during human dermal intrinsic and actinic ageing: an in vivo and in vitro model study // Brit. J. Derm. 2001. Vol. 45. P. 10–18.
25. Katijar S. K., Afaq F., Azizuddin K. Inhibition of UFB-induced oxidative stress-mediated phosphorylation of mitogen-activated protein kinase signaling pathways in cultured human epidermal keratinocytes by green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2001. Vol. 176. P. 101–107.
26. Katiyar S. K., Agarwal R., Mukhtar H. Inhibition of spontaneous and photoenhanced lipid peroxidation in mouse epidermal microsomes by epicatechin derivatives from green // Cancer Lett. 1994. Vol. 79. P. 61–66.
27. Katiyar S. K., Matsui M. S., Elmets C. A. et al. Polyphenolic antioxidant (-)-epigallocatechin-3-gallate from green tea reduces UVB-induced inflammatory responses and infiltration of leucocytes in human skin // Photochem. Photobiol. 1999. Vol. 69. P. 148–153.
28. Kawakubo Y., Nakamori M., Schopf E., Ohkido M. Acetylator phenotype in patients with p-phenylendiamine allergy // Dermatology. 1997. Vol. 195. P. 43–45.
29. Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease // Altern. Med. Rev. 2003. Vol. 8. P. 223–246.
30. Kim A. L., Labasi J. M., Zhu Y. et al. Role of MAPK in UVB-induced inflammatory responses in the skin of SKH-1 hairless mice // J. invest. Derm. 2005. Vol. 124. P. 318–325.
31. Kinlen L., Sheil A., Peta J. Collaborative United Kingdom-Australia study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs // Brit. J. Med. 1979. P. 1461–1466.
32. Kishida K., Klann E. Sources and targets of reactive oxygen species in synaptic plasticity and memory // Antiox. Redox Sign. 2007. Vol. 9. P. 233–244.
33. Leccia M. T., Yaar M., Allen N. et al. Solar simulated irradiation modulates gene expression and activity of antioxidant enzymes in cultured dermal fibroblasts // Exp. Derm. 2001. Vol. 10. P. 272–279.
34. Levine R. L., Williams J. A., Stadtman E. A., Shaster E. Carbonil assays for determination of oxidatively modified proteins // Meth. Enzymol. 1994. Vol. 233. P. 346–357.
35. Matos T. J., Duarte C. B., Goncalo M., Lopes M. C. Role of oxidative stress in ERK and P38 MAPK activation induced by the chemical sensitizer DNFB in a fetal skin dendrite cell line // J. Immunol. Cell. Biol. 2005. Vol. 83. P. 607–614.
36. Mittal A., Elmets C. A., Katijar S. K. Dietary feeding of proanthocyanidins from grape seeds prevents photocarcinogenesis in SKH-hairless mice: relationship to decreased fat and lipid peroxidation // Carcinogenesis. 2003. Vol. 24. № 8. P. 1379–1388.
37. Morley N., Clifford T., Salter L. et al. The green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate and green tea can protect human cellular DNA from ultraviolet and visible radiation-induced damage // Photoderm. Photoimmunol. Photomed. 2005. Vol. 21. P. 15–22.
38. Nakamura Y., Golburn N. H., Ginhardt T. D. Role of reactive oxygen in tumor promotion: implication of superoxide anion in promotion of neoplastic transformation in jB-6 cells by TPA // Carcinogenesis. 1985. Vol. 6. P. 229–235.
39. Nichols J. A., Katiyar S. K. Skin photoprotection by natural polyphenols: Anti-inflammation, antioxidant and DNA repair mechanisms // Arch. Derm. Res. 2010. Vol. 302. № 2. P. 71–83.
40. Nishigori C., Hattori Y., Toyokuni S. Role of reactive oxygen species in skin carcinogenesis // Antioxid. Redox. Signal. 2004. Vol. 6. P. 561–570.
41. O'Donovan P., Perrett C. M., Zhang X. et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative damage // Science. 2005. Vol. 309. P. 1871–1874.
42. Parrish J. A. Immunosuppression, skin cancer, and ultraviolet A radiation // New Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. P. 2712–2713.
43. Podhasky H. P., Riemschneider S., Wohrlab W. UV light and oxidative damage in the skin // Pharmazie. 2002. Vol. 57. P. 30–33.
44. Poswig A., Wenk J., Brenneisen P. et al. Adaptive antioxidant response of manganese-superoxide dismutase following repetitive UVA irradiation // J. invest. Derm. 1999. Vol. 112. P. 13–18.
45. Rattan S. I. Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals // Free Radic. Res. 2006. Vol. 40. № 12. P. 1230–1238.
46. Rytter S. W., Tyrell R. M. The heme synthesis and degradation pathways: role in oxidant sensitivity. Heme oxygenase has both pro- and antioxidant properties // Free Radic. Biol. Med. Vol. 28. P. 289–309.
47. Sander C. S., Chang H., Hamm F. et al. Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis // Int. J. Derm. 2004. Vol. 43. P. 326–335.
48. Sander C. S., Chang H., Salzmann S. et al. Photoaging is associated with protein oxidation in human skin in vivo // J. invest. Derm. 2002. Vol. 118. P. 619–625.
49. Scotto J., Fears T. R. Skin cancer epidemiology: research needs // Natl. Cancer. Inst. Monogr. 1978. Vol. 50. P. 169–177.
50. Sharma S. D., Meeran S. M., Katiyar S. K. Dietary grape seed proanthocyanidins inhibit UVB-induced oxidative stress and activation of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor-kB signaling in vivo SKH hairless mice // Molec. Cancer. Ther. 2007. Vol. 6. P. 995–1005.

51. *Squer T. C.* Oxidative stress and protein degradation during biological aging // *Exp. Geront.* 2001. Vol. 36. № 9. P. 1539–1550.
52. *Svobodova A., Psotova J., Walterova D.* Natural phenolics in the prevention of UV-induced skin damage. A review // *Biomed. Pap. Med. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2004. Vol. 147. № 2. P. 137–145.
53. *Tanaka N., Tajima S., Ishibashi A. et al.* Immunohistochemical detection of lipid peroxidation products, protein bound acrolein and 4-hydroxynonenal protein adducts, in actinic elastosis of photo-damaged skin // *Arch. Derm. Res.* 2001. Vol. 293. P. 565–367.
54. *Thiele J. J., Traber M. G., Re R. et al.* Macromolecular carbonyls in human stratum corneum: a biomarker for environmental oxidant exposure? // *FEBS Lett.* 1998. Vol. 422. P. 403–406.
55. *Thiele J. J., Hsieh S. N., Briviba K., Sies H.* Protein oxidation in human stratum corneum; susceptibility of ceratins to oxidation in vitro and presence of ceratine oxidation gradient in vivo // *J. invest. Derm.* 1999. Vol. 113. P. 335–339.
56. *Urbach F.* Incidences of nonmelanoma skin cancer // *Derm. Clin.* 1991. Vol. 9. P. 751–755.
57. *Varani J., Warner R. L., Chung J. H. et al.* Retinol (vitamin A) stimulates collagen accumulation in chronologically-aged human skin in vivo // *J. invest. Derm.* 2000. Vol. 114. № 3. P. 480–486.
58. *Vayalil P. K., Elmets C. A., Katiyar S. K.* Treatment of green tea polyphenols in hydrophilic cream prevents UVB-induced oxidation of lipids and proteins, depletion of antioxidant enzymes and phosphorylation of MAPK proteins in SKH-1 hairless mouse skin // *Carcinogenesis.* 2003. Vol. 24. P. 927–936.
59. *Verheji M., Bose R., Lin X. H. et al.* Requirement for ceramide-initiated SAPK/JNK signalling in stress-induced apoptosis // *Nature.* 1996. Vol. 380. P. 75–79.
60. *Wang S. Q., Setlow R., Berwick M.* Ultraviolet A and melanoma: a review // *J. Amer. Acad. Derm.* 2001. Vol. 44. P. 837–846.
61. *Wenk J., Brennissen P., Meewes C. et al.* UV-induced oxidative stress and photoaging // In: Thiele J., Elsner P. (eds.) *Oxidants and antioxidants in cutaneous biology, current problems in dermatology.* Basel: Karger, 2001. Vol. 29. P. 83–94.
62. *Xia Z., Dickens M., Raingeaud J. et al.* Opposing effects of ERK and JNK-p38 MAP-kinases on apoptosis // *Science.* 1995. Vol. 270. P. 1326–1331.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 217–222

L. S. Kozina, I. V. Borzova, V. A. Arutiunov, G. A. Ryzhak

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN SKIN AGING

Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110;
e-mail: milakozina@mail.ru

The review covers the literature proving that ROS formation in aging overbalances the antioxidant defense system potential of the skin structure (horny layer, epidermis and dermis). It has been shown that ROS are involved in the pathogenesis of inflammatory processes and allergic responses in the skin. The role of ROS and antioxidant systems in the cell-mediated responses associated with the MAP kinase activity in the skin is discussed. Special attention is paid to the ultraviolet irradiation exposure, which accounts for its genotoxic, immunosuppressive and carcinogenic effects on the skin.

Key words: oxidative stress, ROS, MAP kinases, skin antioxidant system, fibroblasts, keratinocytes, cancerogenesis

В. Н. Федоренко^{1,2}, В. А. Дульский³, Е. М. Мозерова⁴, К. Л. Козлов¹, Ю. С. Титков¹

ОБЩАЯ СМЕРТНОСТЬ МУЖЧИН ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДНЯ НЕДЕЛИ, ВРЕМЕНИ ГОДА И ПЕРЕВОДА СРЕЛОК ЧАСОВ ЗА 13 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru; ² Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова, 194291 Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4;

³ Иркутский государственный медицинский университет, 664003 Иркутск, ул. Красного Восстания, 1;

⁴ Городская поликлиника № 6, 664049 Иркутск, м-н Юбилейный, 35

Изучены показатели общей смертности среди мужчин пожилого и старческого возраста в зависимости от дня недели, месяца и времени года, от перевода стрелок часов на летнее и зимнее время за 13 лет. Общую смертность в зависимости от перехода на летнее или зимнее время рассчитывали для марта и октября и сравнивали с показателями апреля и ноября, соответственно. Показатель общей смертности составил 1668,5 на 1000. Этот показатель в январе (177,9 на 1000) и августе (175,2 на 1000) выше, чем в ноябре (102,4 на 1000; $p < 0,05$). Зависимости показателей общей смертности от дня недели, времени года, а также от перевода стрелок часов как на летнее, так и на зимнее время не обнаружено. При анализе показателей общей смертности по дням недели в разные времена года обнаружено, что осенью наибольшая смертность наблюдалась в воскресенье (83,6 на 1000), наименьшая — в понедельник (35,0 на 1000). Кроме того, в понедельник наибольшая доля умерших от всех причин мужчин наблюдается зимой (35,5%, или 72,8 на 1000), а наименьшая — осенью (17,1%, или 35,0 на 1000). В остальные моменты наблюдения статистически значимых различий не выявлено.

Ключевые слова: *общая смертность, мужчины пожилого и старческого возраста, день недели, время года, месяц года, летнее и зимнее время*

Среди причин общей смертности в РФ лидируют сердечно-сосудистые заболевания. Данные литературы относительно зависимости смертности, как общей, так и сердечно-сосудистой, от дня недели, месяца, времени года, а также от перевода стрелок часов на летнее и зимнее время весьма противоречивы. В Восточной Сибири общая смертность у лиц пожилого и старческого возраста в зависимости от указанных показателей не исследовалась, что и предопределило наш интерес к данной проблеме.

Материалы и методы

Материалом работы послужило наблюдение за 1 067 мужчинами 60 лет и старше в муниципальной городской поликлинике. Мониторинг фатальных событий осуществляли на протяжении 13 лет. Случаи смерти регистрировали на основании выкопировки данных из «Врачебного свидетельства о смерти» (ф. 106/у) и акта о смерти из книги «Записей актов гражданского состояния» населения, прописанного на территории района. Общий показатель смертности рассчитывали отдельно для каждого дня недели, для каждого месяца, а также для каждого времени года.

Общий показатель смертности в зависимости от перехода на летнее или зимнее время рассчитывали с 1997 г. (за 11 лет), когда перевод стрелок часов на летнее время стал осуществляться в последнее воскресенье марта в 2⁰⁰; на зимнее время — в последнее воскресенье октября в 2⁰⁰. Таким образом, сравнивали смертность с первого числа месяца, предшествующего переводу стрелок часов, со смертностью за такое же количество дней после перевода стрелок часов вперед или назад. Соответственно, в одном случае сравнивали смертность мужчин, наступившую в марте и апреле, а в другом случае — в октябре и ноябре.

Статистическая обработка проведена с использованием ППП Statistica (StatSoft, USA) с оценкой нормальности распределения показателей по критерию Шапиро–Уилка, методами описательной статистики и таблицы частот. Сравнение долей умерших проводили с использованием точного критерия Фишера (ф). В процессе статистической обработки проводили множественные сравнения, в связи с чем применяли поправку Бонферрони. Данные представлены в виде средней и среднеква-

дратичного отклонения, а также в виде медианы и интерквартильного размаха (Me ; $Q_{25}-Q_{75}$).

Результаты и обсуждение

Возраст всех мужчин, включённых в исследование, составил $69,2 \pm 6,1$ года (Me 69 лет; $Q_{25}-Q_{75}$: 64–73 года). За период наблюдения умерли 619 мужчин (возраст $75,7 \pm 7,1$ года [Me 75,3 года; $Q_{25}-Q_{75}$: 70,8–80,2 года]). Выбыли из исследования 77 человек (возраст $75,3 \pm 7,4$ года [Me 74,7 года; $Q_{25}-Q_{75}$: 70,0–80,6 года]). На момент окончания исследования под наблюдением находился 371 мужчина (возраст $78,9 \pm 5,2$ года [Me 78,4 года; $Q_{25}-Q_{75}$: 74,8–82,4 года]).

Распределение мужчин по возрастным группам в разные моменты наблюдения (начало исследования, момент выбытия, момент смерти, выжившие на момент окончания исследования) представлено в табл. 1.

Показатель общей смертности среди мужчин 60 лет и старше составил 1668,5 на 1 000 (табл. 2). Максимальные показатели смертности от всех причин наблюдали в возрастных группах 70–74 и 85–89 лет.

При изучении динамики общей смертности по дням недели в течение всего периода наблюдения было выявлено, что наибольшая общая смертность у мужчин пожилого и старческого возраста наблюдалась в четверг (277,6 на 1000), наименьшая — в понедельник (204,9 на 1000), однако статистической значимости различия этих показателей, так же как и показателей по другим дням недели, не достигли (табл. 3).

При анализе общей смертности среди мужчин пожилого и старческого возраста по месяцам года выявлено, что наибольшие показатели наблюда-

лись в январе (177,9 на 1000) и августе (175,2 на 1000), наименьшие — в ноябре (102,4 на 1000; $\rho < 0,001$).

Оценка показателей общей смертности по временам года свидетельствовала, что наибольшая общая смертность у мужчин пожилого и старческого возраста наблюдалась зимой (434,0 на 1000); наименьшая — весной (407,0 на 1000; табл. 4), однако статистической значимости эти различия также не достигли ($\rho > 0,1$).

На наш взгляд, представляло интерес сравнение показателей общей смертности среди мужчин пожилого и старческого возраста не только по дням недели за весь период наблюдения, но и в зависимости от времени года. Результаты этого сравнения представлены в табл. 5.

Обнаружено, что зимой наибольшая смертность наблюдалась в субботу (75,5 на 1000), наименьшая — во вторник (43,1 на 1000), $\rho > 0,1$. Весной наибольшую смертность регистрировали в четверг (80,9 на 1000), наименьшую — в понедельник (48,5 на 1000, $\rho > 0,1$). Летом наибольшая смертность была отмечена в субботу (80,9 на 1000), наименьшая — в понедельник, среду и воскресенье (по 48,5 на 1000, $\rho > 0,05$). Осенью наибольшая смертность была в воскресенье (83,6 на 1000), наименьшая — в понедельник (35,0 на 1000), различия достигли статистической значимости ($\rho < 0,001$).

Кроме того, показатели общей смертности среди мужчин пожилого и старческого возраста были проанализированы в каждый день недели в разные времена года (табл. 6). Статистическая значимость была обнаружена только для одного дня недели: в понедельник наибольшая доля умерших от всех причин наблюдалась зимой (35,5 %, или 72,8

Таблица 1

Распределение мужчин по возрастным группам в разные моменты наблюдения

Момент наблюдения		Возрастные группы, лет							Всего
		60–64	65–69	70–74	75–79	80–84	85–89	≥90	
Начало	абс. число	268	332	266	123	62	16	–	1067
	%	25,1	31,1	24,9	11,5	5,8	1,5	–	100
Выбытие	абс. число	6	13	21	15	16	4	2	77
	%	7,8	16,9	27,3	19,5	20,8	5,2	2,6	100
Смерть	абс. число	40	96	163	162	94	49	15	619
	%	6,5	15,5	26,3	26,2	15,2	7,9	2,4	100
Выжившие к концу исследования	абс. число	–	–	101	124	101	35	10	371
	%	–	–	27,2	33,4	27,2	9,4	2,8	100

Таблица 2

Показатели общей смертности среди мужчин разных возрастных групп

Показатель	Возрастные группы, лет							Всего
	60–64	65–69	70–74	75–79	80–84	85–89	≥90	
Доля умерших	6,5	15,5	26,3	26,2	15,2	7,9	2,4	100
На 1000 мужчин каждого возраста	–	–	1613,9	1306,5	930,7	1400	–	1668,5

Таблица 3

Показатели общей смертности среди мужчин пожилого и старческого возраста по дням недели

Показатель	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
Число умерших	76	85	82	103	85	95	93
Доля умерших	12,3	13,7	13,2	16,6	13,7	15,3	15,0
На 1000 мужчин каждого дня недели	204,9	229,1	221,0	277,6	229,1	256,1	250,7

Таблица 4

Показатели общей смертности среди мужчин пожилого и старческого возраста по временам года

Показатель	Зима	Весна	Лето	Осень
Число умерших	161	151	154	153
Доля умерших	26,0	24,4	24,9	24,7
На 1000 мужчин каждого дня недели	434,0	407,0	415,1	412,4

на 1000), а наименьшая — осенью (17,1%, или 35,0 на 1000, $p < 0,05$).

Для выявления возможной связи между смертностью от всех причин и переходом на «летнее» или «зимнее» время, показатели смертности срав-

нивали за определенный промежуток времени, предшествовавший переводу стрелок часов (март и октябрь), и такой же период, следующий за переводом стрелок часов (апрель и ноябрь).

Таблица 5

Показатели общей смертности среди мужчин пожилого и старческого возраста по дням недели в зависимости от времени года

Время года	Показатель	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Всего
Зима	Число умерших	27	16	22	23	21	28	24	161
	Доля умерших	16,8	9,9	13,7	14,3	13,0	17,4	14,9	100
	На 1000 мужчин	72,8	43,1	59,3	62,0	56,6	75,5	64,7	434,0
Весна	Число умерших	18	20	25	30	19	19	20	151
	Доля умерших	11,9	13,2	16,6	19,9	12,6	12,6	13,2	100
	На 1000 мужчин	48,5	53,9	67,4	80,9	51,2	51,2	53,9	407,0
Лето	Число умерших	18	22	18	26	22	30	18	154
	Доля умерших	11,7	14,3	11,7	16,9	14,3	19,5	11,7	100
	На 1000 мужчин	48,5	59,3	48,5	70,1	59,3	80,9	48,5	415,1
Осень	Число умерших	13	27	17	24	23	18	31	153
	Доля умерших	8,5	17,6	11,1	15,7	15,0	11,8	20,3	100
	На 1000 мужчин	35,0*	72,8	45,8	64,7	62,0	48,5	83,6*	412,4
Итого	Число умерших	76	85	82	103	85	95	93	616
	Доля умерших	12,3	13,7	13,2	16,6	13,7	15,3	15,0	100
	На 1000 мужчин	204,9	229,1	221,0	277,6	229,1	256,1	250,7	1668,5

Примечание. Здесь и в табл. 6: * статистическая значимость различий между минимальным и максимальным показателями ($p < 0,001$ с учётом поправки Бонферрони)

Показатели общей смертности среди мужчин пожилого и старческого возраста по дням недели в разное время года

Время года	Показатель	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
Зима	Число умерших	27	16	22	23	21	28	24
	Доля умерших	35,5*	18,8	26,8	22,3	24,7	29,5	25,8
Весна	Число умерших	18	20	25	30	19	19	20
	Доля умерших	23,7	23,5	30,5	29,1	22,4	20,0	21,5
Лето	Число умерших	18	22	18	26	22	30	18
	Доля умерших	23,7	25,9	22,0	25,2	25,9	31,6	19,4
Осень	Число умерших	13	27	17	24	23	18	31
	Доля умерших	17,1*	31,8	20,7	23,3	27,1	18,9	33,3
Итого	Число умерших	76	85	82	103	85	95	93
	Доля умерших	100	100	100	100	100	100	100

Проведенный статистический анализ не выявил зависимости показателей общей смертности среди мужчин пожилого и старческого возраста от перевода стрелок часов как на летнее, так и на зимнее время ($\rho > 0,1$).

Возрастной статус, безусловно, сказывается на показателях смертности. Так, в литературе имеются сведения, что среди лиц старше 65 лет пик внезапной сердечной смерти и инфаркта миокарда в понедельник, описанный рядом исследователей, был значительно менее выражен, чем у лиц моложе 65 лет [9, 10].

В нашей работе четкой зависимости показателей общей смертности у мужчин пожилого и старческого возраста от дня недели не было выявлено. В то же время, общеизвестно, что Восточная Сибирь характеризуется резко континентальным климатом, в связи с чем мы рассмотрели показатели общей смертности в зависимости от дня недели не только за год в целом, но и в разные времена года (сезоны). Было выявлено, что общая смертность мужчин пожилого и старческого возраста в понедельник осенью минимальна, а в понедельник зимой — максимальна по сравнению с другими сезонами ($\rho < 0,05$).

Сезонные модели смертности у лиц пожилого возраста имеют некоторые особенности. У пожилых людей, по сравнению с молодыми, отмечена более частая госпитализация по поводу сердечной недостаточности в зимне-весенний период [4].

У молодых мужчин (до 45 лет) госпитализация по поводу ИБС имела доминирующий весенний пик и осеннее падение, в то время как в группе пожилых мужчин имела место двухвершинная модель госпитализаций с весенним и зимним пиками, причем с увеличением возраста весенний пик умень-

шался, а зимний возрастал. Кроме того, имелись возрастные различия и в моделях смертности от сердечно-сосудистых заболеваний: у мужчин до 55 лет её пик наблюдали весной, старше 55 лет — зимой [5].

Сезонность и связь погодных факторов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы была изучена В. И. Хаснулиным в районах Крайнего Севера. В частности, сезонные обострения ИБС были зафиксированы им в октябре—ноябре и марте—апреле [1].

В данном исследовании не было получено четкого преобладания показателей общей смертности у лиц пожилого и старческого возраста в зависимости от сезона (времени года). По нашему мнению, это связано с резко различающимися погодными условиями по месяцам внутри одного сезона.

Перевод стрелок часов на час вперед весной и на час назад осенью может нарушать хронобиологические ритмы и уменьшать длительность и качество сна, вследствие чего, в частности, увеличивается частота инфаркта миокарда [3, 6—8]. Наиболее уязвимой популяцией в этом отношении также являются люди пожилого возраста. В настоящее время данная проблема вновь приобрела актуальность в связи с продолжающейся в обществе дискуссией о необходимости так называемого «перевода стрелок» [2]. В данной работе, тем не менее, не было обнаружено отрицательного влияния сезонного перевода стрелок часов на показатели общей смертности у мужчин пожилого и старческого возраста.

Выводы

Показатель общей смертности среди мужчин 60 лет и старше составил 1668,5 на 1000.

Не выявлено статистически значимых различий в показателях общей смертности у мужчин пожилого и старческого возраста в зависимости от дня недели и времени года.

Показатели общей смертности среди мужчин пожилого и старческого возраста в январе (177,9 на 1000) и августе (175,2 на 1000) выше, чем в ноябре (102,4 на 1000). По остальным месяцам года статистически значимых различий не выявлено.

При анализе показателей общей смертности среди мужчин 60 лет и старше по дням недели в разные времена года обнаружено, что осенью наибольшая смертность приходится на воскресенье (83,6 на 1000), наименьшая — на понедельник (35,0 на 1000). Кроме того, в понедельник наибольшая доля умерших от всех причин мужчин наблюдается зимой (35,5 %, или 72,8 на 1000), а наименьшая — осенью (17,1 %, или 35,0 на 1000). В остальные моменты наблюдения статистически значимых различий не выявлено.

Зависимости показателей общей смертности среди мужчин пожилого и старческого возраста от перевода стрелок часов как на летнее, так и на зимнее время не обнаружено.

Литература

1. Хаснулин В. И., Шургая А. М., Хаснулина А. В., Севостьянова Е. В. Кардиометеопатии на Севере. Новосибирск: СО РАМН, 2000.
2. Шкель Т. Игра со стрелками // Рос. газета (федеральный выпуск). 2010. 12 марта. С. 3.
3. Barnes C. M., Wagner D. T. Changing to daylight saving time cuts into sleep and increases workplace injuries // J. Appl. Psychol. 2009. Vol. 94. № 5. P. 1305–1317.
4. Díaz A., Ferrante D., Badra R. Seasonal variation and trends in heart failure morbidity and mortality in a South American community hospital // Congest. Heart Fail. 2007. Vol. 13. № 5. P. 263–266.
5. Douglas A. S., Dunnigan M. G., Allan T. M. Seasonal variation in coronary heart disease in Scotland // J. Epidem. Community Hlth. 1995. Vol. 49. № 6. P. 575–582.
6. Janszky I., Ljung R. Shifts to and from daylight saving time and incidence of myocardial infarction // New Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 18. P. 1966–1968.
7. Kantermann T., Juda M., Merrow M. The human circadian clock's seasonal adjustment is disrupted by daylight saving time // Curr. Biol. 2007. Vol. 17. № 22. P. 1996–2000.
8. Lahti T. A., Leppämäki S., Ojanen S. M. Transition into daylight saving time influences the fragmentation of the rest-activity cycle // J. Circadian. Rhythms. 2006. Vol. 19. № 4. P. 1.
9. Willich S. N., Löwel H., Lewis M. Weekly variation of acute myocardial infarction. Increased Monday risk in the working population // Circulation. 1994. Vol. 90. № 1. P. 87–93.
10. Witte D. R., Grobbee D. E., Bots M. L. A meta-analysis of excess cardiac mortality on Monday // Europ. J. Epidem. 2005. Vol. 20. № 5. P. 401–406.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 223–227

V. N. Fedorets^{1,2}, V. A. Dulsky³, E. M. Mozerova⁴, K. L. Kozlov¹, Yu. S. Titkov¹

ALL-CAUSE MORTALITY AMONG MEN OF ELDERLY AND SENILE AGE DEPENDING ON DAY OF WEEK, A SEASON AND CHANGING TO DAYLIGHT SAVING TIME FOR A 13-YEAR PERIOD

¹ St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NMB of RAMS, 3 pr. Dynamo, St. Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru; ² L. G. Sokolov Clinical Hospital 122, 4 pr. Kultury, St. Petersburg 194291;

³ Irkutsk State Medical University, 1 ul. Krasnogo Vosstaniya, Irkutsk 664003;

⁴ Adult Outpatient Department № 6, 35 m-n Yubileinyi, Irkutsk 664049

To study the all-cause mortality among men of elderly and senile age depending on day of week, month of year, a season, changing to daylight saving time, prospective supervision over 1067 men of 60 years and upward for a 13-year period was conducted. The all-cause mortality depending on transition into daylight saving time was counted for March and October and compared to indicators of April and November accordingly. The all-cause mortality rate had made 1668,5 on 1000. This indicator in January (177,9 per 1000) and August (175,2 per 1000) was higher, than in November (102,4 per 1000; $p < 0,05$). Dependence of all-cause mortality rate on day of week, a season, changing to daylight saving time was not revealed. The analysis of all-cause mortality rate on days of week in various seasons has revealed that in autumn the greatest all-cause mortality rate was observed on Sunday (83,6 per 1000), the least — on Monday (35,0 per 1000). Besides, on Monday the greatest all-cause mortality rate was observed in winter (35,5 %, or 72,8 per 1000), and the least one — in autumn (17,1 %, or 35,0 per 1000). During other moments of supervision statically significant distinctions were not revealed.

Key words: all-cause mortality rate, men of elderly and senile age, day of week, a season, month of year, daylight saving time

И. В. Гаврилов, В. Н. Мещанинов

ВЛИЯНИЕ ПОЛИОРГАННОЙ ПАТОЛОГИИ НА БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ ПАЦИЕНТОВ МУЖСКОГО И ЖЕНСКОГО ПОЛА РАЗНОГО КАЛЕНДАРНОГО ВОЗРАСТА

Уральская государственная медицинская академия, 620219 Екатеринбург, ул. Репина, 3; e-mail: mv-02@yandex.ru;
Институт медицинских клеточных технологий, 620075 Екатеринбург, ул. Карла Либкнехта, 3; Свердловский областной
клинический психоневрологический госпиталь ветеранов войн, 620905 Екатеринбург, ул. Соболева, 25

Исследование выполнено на 1 433 пациентах мужского (1 055) и женского (378) пола с календарным возрастом от 17 до 93 лет с разнообразной полиорганной соматической и психоневрологической патологией в стадии стойкой ремиссии. Полиорганная патология ухудшает возрастзависимые показатели и увеличивает биологический возраст пациентов мужского и женского пола. При этом половые отличия существуют, но практически исчезают параллельно с увеличением возраста. У мужчин полиорганная патология в большей степени оказывает негативное влияние на возрастзависимые показатели и увеличивает биологический возраст. Это может быть причиной более низкой продолжительности жизни мужчин.

Ключевые слова: полиорганная патология, возраст календарный и биологический, пол мужской и женский

Вопрос о различии причин и механизмов физиологического и патологического (ускоренного) старения у человека нуждается в дальнейшей разработке [1, 8, 12, 13]. Он приобретает большую значимость и характеризуется еще меньшей однозначностью трактовки в литературе, если рассматривается в связи с проблемой половых различий старения физиологического и ускоренного [7, 12, 14, 15].

Современная ситуация в демографии и здравоохранении многих экономически развитых регионов России характеризуется в целом сочетанием неблагоприятных экологических, природных, социально-психологических воздействий и внедрения в практику здравоохранения высокотехнологических методов диагностики и терапии. Медико-демографическая ситуация приобретает при этом черты полиморбидности при относительно низкой средней продолжительности жизни, особенно у мужчин [2, 6, 13]. Так, в Свердловской области, по данным Федеральной службы государственной статистики, в 2007–2009 гг. ожидаемая средняя продолжительность жизни равнялась для всего на-

селения 68,4 года, при этом для городских мужчин равнялась 62,8 года, сельских мужчин — 59,7 года, городских женщин — 75,0 лет, сельских женщин — 72,6 года. При этом в структуре причин смертности среди всего населения преобладали (1-е место) причины со стороны сердечно-сосудистой системы (45–55 %), а для мужского населения 1-е место заняли причины, напрямую не связанные с процессом старения или возрастной патологией, — травмы, отравления, инфекции и интоксикации (40–43 %) [6]. Исследование таких показателей, как биологический возраст, определяемый на основе нескольких простых физиологических и психологических тестов, позволяет интегрально оценить состояние организма и ориентировочно прогнозировать состояние здоровья [4, 6, 9, 10, 11, 12].

Цель — изучение возрастных и половых особенностей влияния полиорганной патологии на процессы старения по интегральному показателю биологического возраста.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 1 433 пациентах мужского (1 055) и женского пола (378) с календарным возрастом 17–93 года. Основные (две) группы — пациенты с полиорганной патологией мужского (исследуемая мужчины) и женского пола (исследуемая женщины); контрольные (две) группы — практически здоровые пациенты мужского (контрольная мужчины) и женского пола (контрольная женщины). Исследуемые группы были составлены из пациентов, находившихся на стационарном лечении в госпитале в фазе стойкой ремиссии, у которых преобладали, в основном, легкие эмоционально-лабильные (астенические) расстройства в связи с сосудистыми заболеваниями головного мозга, начальные стадии церебрального атеросклероза, нечетко выраженные отдаленные

последствия черепно-мозговой травмы, старческие и осложненные катаракты, гипертензивная энцефалопатия, легкие когнитивные расстройства в связи с сосудистым заболеванием головного мозга. Контрольные группы состояли из сотрудников, студентов и амбулаторных пациентов с отсутствием жалоб на последней плановой ежегодной диспансеризации и существенных отклонений в общем анализе крови, мочи, ЭКГ и др. Критерии исключения из исследуемых и контрольных групп: наличие во время обследования и/или в анамнезе за менее чем за последние 12 мес острых, подострых состояний по любым нозологическим формам, травм, массивных оперативных вмешательств, тяжелых стадий хронической патологии, установленных форм опухолевого роста, явлений недостаточности соматических органов или систем, использование наркоза.

Для адекватности сравнений пациенты в группы набирались так, чтобы средний возраст групп в выбранном возрастном диапазоне существенно не отличался (табл. 1).

Для изучения темпа старения у пациентов определяли возрастзависимые показатели, рекомендованные для определения биологического возраста (БВ) [12, 13]. Данные показатели отражают состояние, в основном, сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной (включая органы чувств) систем. Для определения темпа старения пациентов использовали разработанный нами метод определения БВ, который в части математической обработки цифровых значений показателей был основан на полиномиальном уравнении [3].

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента для связанных и несвязанных совокупностей [5].

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что полиорганная патология увеличивает БВ пациентов (табл. 2).

Повышение БВ, очевидно, связано с достоверным ухудшением состояния большинства возрастзависимых показателей, на основании которых БВ рассчитывали. Наблюдаемые изменения возрастзависимых показателей под действием полиорганной патологии в целом согласуются с данными литературы [2–4, 7, 13].

Во влиянии полиорганной патологии на БВ пациентов были обнаружены явные половые отличия. Полиорганная патология увеличивала БВ существенно у пациентов мужского пола (на 21,2 %, $p < 0,001$), чем женского (на 15,5 %; $p < 0,001$), см. табл. 2. Причин у наблюдаемого явления может быть несколько. Во-первых, половые отличия в динамике самих возрастзависимых показателей. За исключением задержки дыхания на выдохе и аккомодации глаза, возрастная динамика всех остальных показателей в контрольных группах пациентов мужского и женского пола достоверно отличалась. Во-вторых, половые отличия в структуре полиорганной патологии. Максимальные отличия наблюдали в возрасте 20–39 лет, они достигали 33 %. Затем отличия исчезали, в возрасте 40–59 лет составляли 17 %, 60–89 лет — 12,1 % и в возрасте от 80 до 100 лет — всего 7,5 %. В-третьих, полиорганная патология пациентов мужского пола, в отличие от женского, оказывала более сильное влияние на состояние возрастзависимых показателей. Под действием полиорганной патологии возрастзависимые показатели отклонялись от нормы у мужчин в среднем на 18 %, у женщин — на 14,7 %. Максимально отклонялись от нормы у мужчин субъективная оценка здоровья (55,5 %; $p < 0,001$), острота слуха (30,9 %; $p < 0,001$) и статическая балансировка (–28,2 %; $p < 0,01$), у женщин — статическая балансировка (–35,2 %; $p < 0,01$), субъективная оценка здоровья (33,3 %; $p < 0,001$) и задержка дыхания на вдохе (–19,3 %; $p < 0,001$). Минимальные отклонения наблюдали у мужчин среди показателей АД и массы тела, у женщин — среди показателей АД и ЖЁЛ. Минимальные

Таблица 1

Количественный и возрастной состав групп пациентов

Группа	Возрастные диапазоны, лет					
	20–39		40–59		60–93	
	абс. число	средний возраст	абс. число	средний возраст	абс. число	средний возраст
Контрольная — мужчины	39	31,4±1,0	47	49,7±0,8	16	69,9±1,8
Основная — мужчины	361	31,4±0,3	334	49,7±0,3	258	69,9±0,4
Контрольная — женщины	46	33,5±0,8	80	49,7±0,6	29	68,2±1,1
Основная — женщины	24	33,5±1,0	88	49,7±0,6	111	68,2±0,6

Влияние полиорганной патологии на биологический возраст пациентов мужского и женского пола разного календарного возраста

Группа	Возрастные диапазоны, лет			
	20–39	40–59	60–80	20–80
	1	2	3	4
А. Контрольная — мужчины	25,2±1,2	44±1,6 <i>A1 (74,8%)^{3)*}</i>	63,1±3,5 <i>A1 (151%)^{3)*}</i>	39,8±1,7
Б. Основная — мужчины	34,5±0,6 <i>A1 (37,3%)^{3)*}</i>	52,1±0,6 <i>B1 (51%)^{3)*}</i> <i>A2 (18,6%)^{3)*}</i>	69,7±0,9 <i>B1 (101,7%)^{3)*}</i> <i>A3 (10,4%)^{1)*}</i>	48,2±0,6 <i>A4 (21,2%)^{3)*}</i>
В. Контрольная — женщины	32,3±2,1 <i>A1 (28,5%)^{2)*}</i>	46,4±1 <i>B1 (43,5%)^{3)*}</i> <i>A2 (5,5%)</i>	58,7±2 <i>B1 (81,6%)^{3)*}</i> <i>A3 (-7%)</i>	44±1,1 <i>A4 (6%)^{1)*}</i>
Г. Основная — женщины	38±2,3 <i>B1 (17,5%)</i> <i>B1 (9,9%)</i>	52,9±1,2 <i>Г1 (39,3%)^{3)*}</i> <i>B2 (14%)^{3)*}</i> <i>B2 (1,4%)</i>	68,1±0,9 <i>Г1 (28,8%)^{3)*}</i> <i>B3 (16%)^{3)*}</i> <i>B3 (-2,2%)</i>	50,8±1,2 <i>B4 (15,5%)^{3)*}</i> <i>B4 (5,3%)</i>

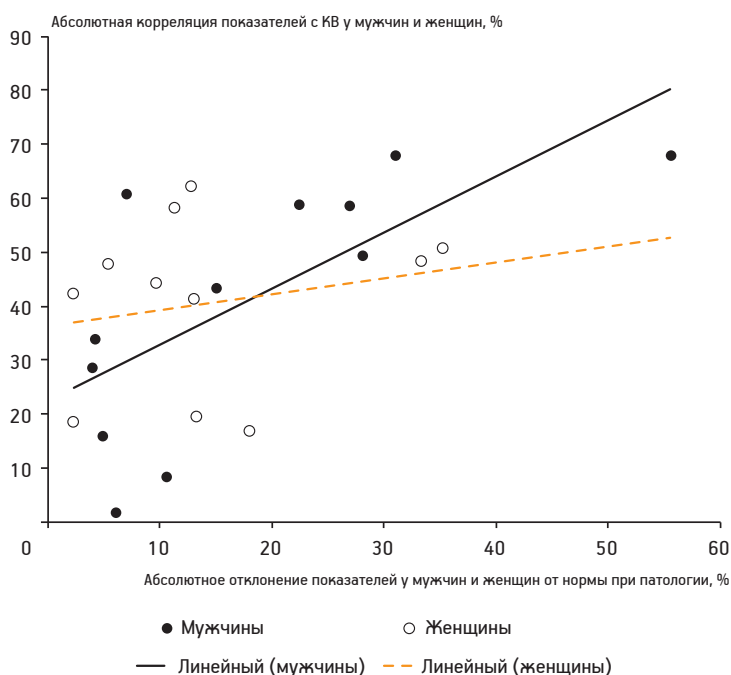
Примечание. Сравнимые группы обозначены буквами (А–Г) и цифрами (1–4): А1 и т. п. В скобках указан процент отличия от сравниваемой группы, звездочками отмечена величина достоверности различия показателей между сравниваемыми группами (^{1)*} $p < 0,05$; ^{2)*} $p < 0,01$; ^{3)*} $p < 0,001$)

отклонения от нормы АД в исследуемых группах связаны, вероятно, с эффективной терапевтической коррекцией данного показателя.

Для оценки половых особенностей влияния полиорганной патологии на возрастзависимые показатели мы провели корреляционный анализ

между абсолютными отклонениями от нормы возрастзависимых показателей под действием полиорганной патологии и величиной абсолютной корреляции данных показателей с календарным возрастом (рисунк). У мужчин эта корреляция составила $0,689 \pm 0,242$ ($p < 0,05$), у женщин — $0,206 \pm 0,309$ ($p > 0,05$). Следовательно, у мужчин полиорганная патология в большей степени влияла на показатели, которые имеют высокую корреляцию с календарным возрастом, а у женщин, наоборот, полиорганная патология в большей степени влияла на показатели, слабо коррелирующие с календарным возрастом.

При исследовании половых особенностей влияния полиорганной патологии на БВ пациентов было обнаружено, что у мужчин это влияние с возрастом заметно снижается (см. табл. 2). В возрасте 20–39 лет полиорганная патология увеличивает БВ мужчин на 37,3% ($p < 0,001$), в возрасте 40–59 лет — на 18,6% ($p < 0,001$), а в возрасте 60–90 лет — только на 10,4% ($p < 0,05$). Эти результаты подтверждаются исследованиями, в которых показано, что наибольшее влияние старения на БВ обнаружено среди здоровых пациентов [15]. То есть БВ у пациентов с полиорганной патологией из-



Взаимосвязь абсолютных отклонений показателей от нормы при полиорганной патологии и абсолютной корреляции этих показателей с календарным возрастом (КВ) у женщин и мужчин

начально выше и увеличивается с возрастом медленнее, чем у здоровых.

У женщин подобная тенденция отсутствует, у них отличия между БВ в контрольной и исследуемой группах сохраняются в диапазоне 14–17,5% ($p < 0,01–0,001$) в течение всего возрастного периода с 20 до 90 лет.

В результате, существующие половые различия в БВ здоровых пациентов и пациентов с полиорганной патологией с возрастом исчезают.

Полученный результат свидетельствует о том, что в молодом и зрелом возрасте у мужчин, в отличие от женщин, полиорганная патология в большей степени ускоряет процесс старения, и, следовательно, определяет риск смерти. Учитывая, что половые отличия, исчезающие с возрастом, в первую очередь, определяются гормональным фоном, мы предполагаем, что гормональный фон мужчин является определяющим фактором в развитии патологии, существенно ускоряющей процессы старения.

Обнаруженное явление может быть одной из причин более низкой ожидаемой продолжительности жизни мужчин по сравнению с женщинами в большинстве регионов России [6].

Выводы

Полиорганная патология ухудшает состояние возрастзависимых показателей и увеличивает биологический возраст пациентов мужского и женского пола.

Во влиянии полиорганной патологии на биологический возраст существуют половые отличия, которые практически исчезают с возрастом.

У мужчин полиорганная патология в большей степени оказывает негативное влияние на возрастзависимые показатели и увеличение биологического возраста, что может быть причиной более низкой продолжительности их жизни.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. Т. 2. СПб.: Наука, 2008.
2. Боровкова Т. А., Мякотных В. С. Современное состояние проблемы взаимоотношений цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний в пожилом и старческом возрасте // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 3. С. 409–420.
3. Гаврилов И. В., Мещанинов В. Н., Герасименко Е. Н. и др. Использование полиномиального уравнения для оценки биологического возраста пациента // Материалы междунар. конгр. по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. Дубай, ОАЭ, 6–9 февраля 2009. Аллергология и иммунология. М. 2009. Т. 10. № 1. С. 116.
4. Герасименко Е. Н., Катырева Ю. Е., Мещанинов В. Н., Гаврилов И. В. Оценка эффективности и безопасности озонотерапии в геропротекции у пациентов // Вестн. Урал. мед. акад. науки. 2011. № 4 (37). С. 38–41.
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика (пер. с англ.). М.: Практика, 1999.
6. Демографический ежегодник России. 2010: Стат. сб. Росстат. М., 2010.
7. Кишкун А. А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: Рук. для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
8. Коркушко О. В., Шатило В. Б. Факторы риска и подходы к профилактике ускоренного старения // Проблемы старения и долголетия. Киев. 2008. Т. 17. № 4. С. 378–398.
9. Медведев Н. В., Горшунова Н. К. Значение определения биологического возраста в оценке адаптационных резервов организма при старении // Успехи соврем. естествознания. 2007. № 12. С. 148–149.
10. Мещанинов В. Н. Патохимия старения клетки: Учеб. пособие. Екатеринбург, 2008.
11. Мещанинов В. Н., Гаврилов И. В., Балуева М. В. и др. Поиск специфических биохимических лабораторно-диагностических предикторов старения высокоспециализированных клеток органов пациентов с полиорганной патологией // Вестн. Урал. мед. акад. науки. 2011. № 4 (37). С. 38–41.
12. Токарь А. В., Войтенко В. П., Полухов А. М. и др. Использование методики определения биологического возраста человека в донозологической диагностике: Метод. рекомендации. Институт геронтологии АМН СССР. Киев, 1990.
13. Ястребов А. П., Мещанинов В. Н. Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст. Екатеринбург, 2005.
14. Anstey K. J., Smith G. A. Interrelationships among biological markers of aging, health, activity, acculturation, and cognitive performance in late adulthood // Psychol. Aging. 1999. Vol. 14. № 4. P. 605–618.
15. Wahlin A., MacDonald S. W., deFries C. M. et al. How do health and biological age influence chronological age and sex differences in cognitive aging: moderating, mediating, or both? // Psychol. Aging. 2006. Vol. 21. № 2. P. 318–332.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 228–231

I. V. Gavrilov, V. N. Meshchaninov

INFLUENCE OF POLYORGAN PATHOLOGY ON THE BIOLOGICAL AGE OF MALE AND FEMALE PATIENTS OF DIFFERENT CALENDAR AGE

The Ural State Medical Academy, 3 ul. Repina, Ekaterinburg 620219; e-mail: mv-02@yandex.ru;
Medical Cell Technologies Institute, 3 ul. K. Libknekhta, Ekaterinburg 620075; Sverdlovsk regional clinical
psychoneurological hospital for veterans of wars, 25 ul. Soboleva, Ekaterinburg 620905

The research was executed on 1433 patients, male (1055) and a female (378), of calendar age from 17 to 93 years with a various polyorgan somatic and psychoneurological pathology in remission. The polyorgan pathology worsens age-dependent indicators and increases the bioage of male and female patients. Thus sexual differences exist and practically disappear with the years. In men the polyorgan pathology makes negative influence on the age-dependent indicators in a greater degree and increases the bioage. This may be a cause of lower life expectancy for men compared with women.

Key words: polyorgan pathology, calendar and biological age, male and female sex

В. Е. Проняева, Н. С. Линькова, С. В. Трофимова, М. М. Дьяконов

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОЛОГИИ СЕТЧАТКИ У ЛЮДЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: ibg@gerontology.ru

В обзоре рассмотрены молекулярно-клеточные механизмы патологии сетчатки у людей разного возраста. Дисфункция клеток сетчатки (пигментного эпителия, фоторецепторов, нейронов) является одной из причин развития возрастной макулярной дистрофии, ретинальной ишемии и различных наследственных заболеваний сетчатки. Подробно описано участие генов и сигнальных молекул в дисфункции всех типов клеток сетчатки. Установлено, что нарушение экспрессии гена *RPE65* приводит к развитию возрастной макулярной дегенерации, пигментного ретинита и врожденного амавроза Лебера. Мутации в гене *CRX* являются причиной развития таких прогрессирующих состояний, как колбочково-палочковая дистрофия. Кроме этого, выявлено более 100 мутаций в гене *RHO*, приводящих к возникновению разных вариантов пигментного ретинита. Описано участие *TGF-β2* в формировании клеток сетчатки и регуляции секреции фактора роста эндотелия сосудов *VEGF*, синтез которого увеличивается при ишемических поражениях сетчатки.

Ключевые слова: патология сетчатки, молекулярные механизмы, старение

Утрата зрительных функций приводит к инвалидности вне зависимости от возраста и физического состояния и резко снижает качество жизни [8]. Исследования показывают, что зрительные расстройства более значимо влияют на качество жизни, чем проявления сердечно-сосудистых заболеваний [10]. В пожилом и старческом возрасте снижение зрения переносится более болезненно, так как старость вносит значительные ограничения в привычный образ жизни.

Причины возникновения слабости зрения и слепоты разнообразны, но одно из первых мест занимает поражение сетчатой оболочки глаза [29]. По данным ВОЗ за 1999 г., в наступающем столетии дистрофические поражения сетчатки, наряду с онкологическими заболеваниями, окажутся ведущей причиной, приводящей к инвалидности [11]. Инволюционная центральная хориоретиналь-

ная дегенерация составляет от 40 до 76,5 % среди патологии сетчатки и диагностируется у 25 % населения старше 75 лет [36]. В последние годы заболевание значительно «помолодело» и нередко диагностируется у людей среднего возраста, что приводит к инвалидизации трудоспособного населения [9]. Проблема усугубляется центральной локализацией процесса и двусторонним характером поражения сетчатки [15].

Патология зрения существенно затрудняет социальное взаимодействие вследствие снижения визуального восприятия, а также ограничений в пространственной ориентировке [39]. В пожилом и старческом возрасте часто встречается сочетанная патология — поражение органа зрения и различные соматические заболевания (артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет и др.). В связи с этим, с возрастом течение основного ретинального заболевания усугубляется. На фоне соматических возрастных заболеваний низкие зрительные функции отрицательно сказываются на качестве жизни пожилого пациента [30].

Возрастная патология сетчатки во многом определяется особенностями её гистологического строения. К настоящему времени были уточнены физиологические и биохимические механизмы фотоактивации, обеспечивающие восприятие и усиление первичного светового сигнала, а также морфологические особенности строения её слоев [3]. Сетчатка представляет собой тонкий слой нервной ткани, расположенный с внутренней стороны задней части глазного яблока. Гистологически сетчатка включает 10 слоев нервных клеток, связанных между собой морфологически и функционально. Сетчатку составляют шесть типов нейронов и один тип глиальных клеток, которые формируют высокоорганизованную слоистую структуру. Главным слоем сетчатки является тонкий слой светочувствительных клеток — фоторецепторов (палочек

и колбочек). Основная функция сетчатки состоит в превращении светового сигнала, детектируемого фоторецепторами, в электрический импульс, передающийся в головной мозг. Возрастная дисфункция клеток сетчатки приводит к нарушению нормального формирования нервного сигнала и, как следствие, к ухудшению зрения [3].

У пожилых людей наблюдается снижение остроты зрения и цветовосприятия, связанные, в большинстве случаев, с гибелью нейронов сетчатки. Из всех клеток сетчатки фоторецепторы наиболее подвержены старению в связи с окислительным стрессом и постоянным воздействием света. У лиц старше 60 лет число палочек и колбочек сокращается более чем в два раза по сравнению с 20-летними людьми. Уменьшение численности биполярных и ганглиозных клеток происходит в период от 35 до 60 лет. При старении волокна зрительного нерва замещаются соединительной тканью, а внутренняя пограничная мембрана утолщается. Ганглиозные и биполярные клетки аккумулируют липиды, при этом астроциты усиленно экспрессируют глиальный фибриллярный кислый белок [7].

Таким образом, в основе дистрофических процессов сетчатки лежат нарушения метаболизма белков фоторецепторов, пигментного эпителия и нейронов сетчатки. При дегенерации фоторецепторов наблюдаются изменения в нервных слоях сетчатки [13, 31]. Перестройка нервных слоев сетчатки включает четыре этапа. На первой стадии происходит утрата наружных сегментов палочек и колбочек. На втором этапе выявляется апоптоз палочек и колбочек, что приводит к нарушению их взаимодействия с сетью амакриновых и биполярных клеток. Затем происходит индукция апоптоза большинства нейронов. Оставшиеся ретинальные клетки ищут источники возбуждающих сигналов, что приводит к миграции биполярных и амакриновых клеток к наружной и внутренней пограничным мембранам. Сетчатка, теряя послойное строение, утрачивает способность к фототрансдукции. На последней стадии заболевания нарушаются обменные процессы, и лишенные кислорода и питательных веществ нейроны некротизируются, замещаясь глиальными клетками [12]. Кроме того, возрастные дегенеративные изменения в сетчатке связаны, в том числе, с уменьшением количества ганглиозных клеток.

Инволютивные изменения пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) характеризуются уплотнением и укорочением пигментных клеток, а также

значительным уменьшением числа ядер и разряженностью ядерных пространств. Деструктивные изменения сосудистой стенки лежат в основе формирования аневризм, тромбов и кровоизлияний. Возникновение спазма сосудов и эмболии может привести к острому нарушению кровообращения в сетчатой оболочке глаза. Снижение интенсивности транскапиллярного обмена в сосудах сетчатки приводит к развитию старческой гипоксии ретины со снижением обменных процессов и зрительных функций. При отслойке сетчатки клетки ПЭС, теряя эпителиальные, приобретают макрофагальные маркеры и отходят от мембраны Бруха в результате действия протеолитических ферментов и изменения их адгезивных свойств [2].

Изучение молекулярных аспектов регенерации сетчатки является важным для понимания патогенеза различных заболеваний. В настоящее время разработка лекарственных препаратов для восстановления сетчатки затруднена недостаточным знанием молекулярных мишеней для биологически активных веществ. Существует каскад регуляторных генов, которые являются ядерными транскрипционными факторами и контролируют экспрессию генов, участвующих в формировании и поддержании фоторецепции в сетчатке. Известно, что продукты экспрессии данных генов локализованы в различных слоях сетчатки и обеспечивают функциональную активность фоторецепторов и клеток ПЭС, процессы фототрансдукции и межклеточные взаимодействия. При патологии сетчатки экспрессия указанных генов нарушается.

Дисфункция пигментного эпителия сетчатки и возрастная макулярная дегенерация

Основной причиной потери центрального зрения у людей пожилого возраста является возрастная макулярная дегенерация (ВМД), представляющая собой хронический дистрофический процесс, поражающий, преимущественно, пигментный эпителий сетчатки. В патологический процесс также включаются фоторецепторы ввиду их тесного взаимодействия с ПЭС, что приводит к снижению остроты центрального зрения. В основе патогенеза ВМД лежат такие процессы, как старение клеток сетчатки, дистрофические изменения в межклеточном матриксе, нарушение ангиогенеза и липидного обмена [6, 37].

Сухая форма ВМД характеризуется образованием друз, локализующихся между пигмент-

ным эпителием и мембраной Бруха и внутри неё. Существует две теории формирования друз. Согласно первой, это происходит в связи с неполным разрушением конечных продуктов метаболизма эпителиальных клеток и фоторецепторов. По второй теории, образование друз индуцируется гибелью клеток пигментного эпителия вследствие воспалительного процесса, в результате чего просвет, возникший в эпителиальном барьере, постепенно заполняется соседними клетками, секретируемыми внеклеточный матрикс.

В формировании экссудативной формы ВМД важную роль играет фактор роста эндотелия сосудов (*vascular endothelial growth factor, VEGF*), секретирующийся клетками ПЭС. При развитии ВМД, VEGF связывается с клетками эндотелия хориокапилляров и индуцирует синтез белков, контролирующих пролиферацию эндотелиоцитов, вследствие чего сосуды прорастают в глубь сетчатки. Это приводит к развитию отека, кровоизлиянию в сетчатку и её отслойке [1].

На уровне генов одной из причин развития ВМД предположительно являются мутации антагонистов белка *RPE65*, локализованного в клетках ПЭС и участвующего в реакции образования 11-цис-ретинола. В патогенезе ВМД важную роль играет мутация генов, кодирующих фибулины, модулирующие функции мембраны Бруха. Установлено, что мутации фибулина 5 приводят к изменению фагоцитарной и лизисной способности ПЭС, что способствует накоплению липофусцина, индуцирующего образование друз. Впоследствии это приводит к деструкции мембраны Бруха и атрофии ПЭС.

Молекулярные механизмы ишемии сетчатки

Одним из важнейших молекулярных механизмов, лежащих в основе ретинальной дегенерации, является ишемия, способствующая гибели нейронов и неоваскуляризации. Нейроны обладают различной чувствительностью к ишемии ввиду разной системы кровоснабжения наружных и внутренних клеточных слоев сетчатки. Наибольшей восприимчивостью обладают ганглиозные клетки [18], вследствие чего характерными признаками поражения сетчатки является их гибель и истончение нервных волокон. Амакриновые клетки также чувствительны к ишемии, которая повышает в них экспрессию провоспалительных медиаторов *COX-2* и *NO* [28], вовлеченных в повреждение ганглиозных

клеток. Этот факт предполагает существование общих механизмов ишемического повреждения в различных классах нейронов. Одним из основных патологических проявлений ишемии является избыток глутамата — главного возбуждающего нейротрансмиттера в сетчатке. Он высвобождается фоторецепторами, биполярными и ганглиозными клетками [35]. В норме концентрация глутамата в сетчатке невелика. Повышение уровня глутамата в течение длительного времени приводит к гибели нейронов.

На молекулярном уровне ретинальная ишемия индуцирует неоваскуляризацию через VEGF. Экспрессия VEGF регулируется гипоксией [33], и при ишемических поражениях сетчатки синтез VEGF возрастает. В стимуляции ангиогенеза также участвуют другие сигнальные молекулы: семейство факторов роста фибробластов *FGF*, *TNF-α*, а также инсулиноподобный фактор роста гепатоцитов *HGF*. Антиангиогенным свойством обладают члены семейства трансформирующего фактора роста *TGF-β*. Важнейшую роль в формировании клеток сетчатки играет белок *TGF-β2*. Было установлено, что *TGF-β2* регулирует экспрессию транскрипционных факторов *Pitx2* и *Foxc1*, контролирующих синтез коллагена в строме. *TGF-β2* также регулирует секрецию VEGF в ПЭС и ингибирует рост меланоцитов сосудистой оболочки глаза [17].

Ангиогенез включает вазодилатацию и увеличение проницаемости сосудов, а также разрушение окружающего матрикса, что способствует пролиферации эндотелиоцитов, их миграции и неоваскулогенезу [41]. Гипоксия является основной причиной ишемии и индуцирует экспрессию *HIF-1*, стимулирующего образование VEGF, *bFGF* и других факторов неоваскуляризации [40].

В основе развития ишемического тромбоза вен сетчатки лежит нарушение кровообращения в артериолах и капиллярах сетчатки. В качестве основного звена патогенеза при этом выделяют атеросклеротическое поражение артериального русла.

При изучении причин возникновения ишемического тромбоза вен сетчатки важным фактором является уровень гомоцистеина в плазме крови и наличие полиморфизма *C677T* в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, являющейся основным ферментом, обеспечивающим превращение фолиевой кислоты в ее активную форму.

Гипергомоцистеинемия является фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза,

ишемии и инфаркта органов, тромбоза вен и артерий. На данный момент гипергомоцистеинемию считают основной причиной развития ишемического тромбоза вен сетчатки в молодом и среднем возрасте [24]. Повышению уровня гомоцистеина способствуют витаминдефицитные состояния, вызванные заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Механизмы протромбогенного действия гомоцистеина включают повреждение эндотелиальных клеток с последующей активацией тромбоцитов и индукцией ПОЛ, повреждающих сосудистую стенку.

Нарушение кровообращения в венах сетчатки часто сопровождается функциональными расстройствами тромбоцитарного звена гемостаза. В патогенезе тромбоза вен сетчатки важную роль играет величина циркулирующих тромбоцитарных агрегатов [42].

В формировании тромбоза ретинальных вен участвуют различные патогенетические факторы, в том числе генетическая предрасположенность. Установлена корреляция между развитием тромбоза вен сетчатки и наличием мутации в генах фактора свертываемости крови V, протромбина и метилентетрагидрофолатредуктазы. Полиморфизм генов фактора I (фибриногена) и ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа, а также полиморфизмы генов тромбоцитарных рецепторов участвуют в патогенезе сосудистых заболеваний глаза [16].

Молекулярные механизмы наследственной патологии

Колбочко-палочковая дистрофия развивается у людей старше 60 лет. В 20 % случаев данное заболевание вызвано мутацией гена *ABCR*, отвечающего за синтез ретиноспецифического АТФ-связывающего белка-транспортера, участвующего в процессе ресинтеза родопсина [25].

Пигментные ретиниты обусловлены мутацией генов, регулирующих функцию палочек, что приводит к их апоптозу. Программированная гибель палочек влечет за собой нарушение межклеточных взаимодействий, вследствие чего колбочки, не затронутые мутациями, также вступают в апоптоз [20].

Врожденный амавроз Лебера представляет собой тяжелую форму пигментного ретинита. Его основными симптомами являются отсутствие центрального зрения и изменения в электрорети-

нограмме. Диагностика заболевания осложняется тем, что выявляемые у больных симптомы (косоглазие, кератоконус, неврологические нарушения) являются неспецифическими. Развитие амавроза Лебера обусловлено мутацией трех генов: *RetGC1*, вовлеченного в каскад фототрансдукции, *CRX* и *AIP1*, участвующих в развитии фоторецепторов, и *RPE65*, ответственного за регенерацию родопсина [34].

Нарушение экспрессии гена *RPE65* является причиной развития тяжелых ранних дегенераций сетчатки. Многочисленными исследованиями установлено, что полипептид *RPE65* экспрессируется исключительно в клетках ПЭС, являясь незаменимым для обеспечения их метаболизма. Кроме того, полипептид *RPE65* является косвенным участником зрительного каскада, поэтому мутации в соответствующем гене могут являться причиной развития широкого спектра дегенераций сетчатки. По данным некоторых исследований, мутации в гене *RPE65* являются причиной 2 % случаев аутосомно-рецессивного пигментного ретинита и от 7 до 16 % случаев аутосомно-рецессивного врожденного амавроза Лебера [23].

Белок *CRX* участвует в координации и регуляции многих генов, обеспечивающих развитие фоторецепторов, то есть является фактором транскрипции и взаимодействует с генами *NRL* и *bZIP*. Проведенные на мышах исследования позволили установить, что 10 из 17 генов, чью функцию контролирует ген *CRX*, являются фоторецептор-специфическими. Мутации в гене приводят к синтезу *CRX*-протеина со сниженной способностью связывания с нуклеиновой кислотой. Изменение конформации белка *CRX* влияет на его транскрипционную активность и способность к взаимодействию с *NRL*, что вызывает нарушение ядерного транспорта последнего. Описанные мутации в дальнейшем могут явиться причиной врожденного амавроза Лебера, а также прогрессирующих состояний с различными сроками манифестации (такие, как пигментный ретинит и колбочково-палочковая дистрофия).

Тапеторетинальная абиотрофия сетчатки является наследственным заболеванием, сопровождающимся поражением фоторецепторов и клеток ПЭС [26]. На клеточном уровне тапеторетинальная абиотрофия сетчатки выражается в дегенерации палочек и колбочек, приводящей к нарушению световой чувствительности [4]. Установлено, что разнообразие форм ТАС обусловлено мутациями в

ряде генов, кодирующих белки мембраны и цитоскелета фоторецепторов. Наиболее распространены являются мутации в генах периферина *RDS*, ацетилтрансферазы ретинола *RPE65* и родопсина *RHO* [32].

Мутациями в гене *RHO* обусловлено от 25 до 40 % случаев заболеваний, характеризующихся периферической дегенерацией фоторецепторов [27]. Кроме этого, обнаружено более 100 мутаций в гене *RHO*, приводящих к возникновению различных вариантов пигментного ретинита. В зависимости от нарушения функции родопсина и характера его аккумуляции в культуре клеток, выделяют три класса мутаций в гене родопсина, приводящих к развитию аутосомно-доминантных форм пигментного ретинита. При мутациях 1-го класса фотопигмент остается активен, а связь с 11-цис-ретином не нарушена, при этом аккумуляция белка в культуре эмбриональных клеток при культивировании осуществляется на цитоплазматической мембране. Мутации 2-го класса приводят к нарушению структуры фотопигмента и накоплению дефектного белка в эндоплазматическом ретикулуме. К 3-му классу относятся мутации, приводящие к образованию гиперфосфорилированного родопсина, который обладает значительным родством с белком аррестина. Образующийся комплекс родопсин-аррестин нарушает морфологию эндосомального компартмента и функции эндоцитов [22]. Было установлено, что в большинстве случаев аутосомно-доминантный пигментный ретинит обусловлен мутациями 2-го класса.

Можно выделить три патогенетических механизма дегенерации сетчатки: мутации генов, участвующих в образовании белков наружных сегментов фоторецепторов, мутации генов *NRL*, *RDS* и *CRX*, участвующих в дифференциации фоторецепторов, нарушение синтеза и утилизации эфира транс-ретинола и цис-ретинола.

К заболеваниям ПЭС и фоторецепторов относится дистрофия Штаргардта [5, 21]. Идентифицирован ген *ABCA4* (*STRG 1*, *ABCR*), мутации в котором приводят к возникновению аутосомно-рецессивной формы дистрофии Штаргардта [19]. Известно более 400 мутаций гена *ABCA4*, большая часть из которых — миссенс-мутации в высококонсервативных последовательностях аминокислот. Редкая форма дистрофии с аутосомно-доминантным типом наследования обусловлена мутациями в гене *ELOVA* [38].

Белок *ABCA4* представляет собой ретиноспецифический мембранный протеин, который экспрессируется в дисках наружных сегментов палочек и колбочек [14]. При наличии дефектов в белке *ABCA4* фототоксичные метаболиты ретинола *N-ret-PE* и его производного *A2E* накапливаются во внутридисковом пространстве. Белок *ABCA4* обнаружен в обоих типах фоторецепторов, но наибольшие функциональные проявления заболевания характерны для центральной зоны сетчатки, где расположены колбочки.

Анализ данных литературы позволяет сделать вывод, что в основе развития поражения сетчатки у людей различного возраста лежат молекулярно-клеточные механизмы.

Так, поражение центральной части сетчатки приводит к макулярной дегенерации у лиц пожилого возраста. Ишемия способствует нарушению передачи нервного импульса между различными типами нейронов сетчатки. При этом основополагающим фактором в развитии патологии сетчатки на клеточном уровне является нарушение экспрессии генов, кодирующих сигнальные молекулы, определяющие внутриклеточный и межклеточный гомеостаз.

Например, мутации в генах *ABCA4*, *CRX*, *AIP1*, *NRL*, *RPS* приводят к дисфункции и апоптозу пигментного эпителия сетчатки и фоторецепторов. В нейронах сетчатки под действием других патогенетических факторов (ишемия) наблюдается изменение экспрессии медиаторов, факторов роста и ангиогенеза.

Таким образом, в настоящее время ключевым звеном заболеваний сетчатки и возможной мишенью для действия ретинопротекторов являются гены, кодирующие сигнальные молекулы, синтезируемые в клетках сетчатки.

В связи с этим, исследование молекулярно-генетических механизмов и разработка биологически активных веществ, комплементарных молекулярным мишеням, является перспективным направлением в офтальмологии и геронтологии.

Литература

1. Болбас З. В., Василевская Н. А., Чикун Е. А. Возрастная макулярная дегенерация: фактор роста эндотелия сосудов VEGF, шаперон *RPE65* и рецепторы семейства PPAR как перспективные мишени лекарственной терапии // Рос. мед. вестн. 2010. Т. XV. № 3. С. 37–45.
2. Вердиев Б. И., Полтавцева Р. А., Подгорный О. В. и др. Молекулярно-генетический и иммунофенотипический анализ транскрипционного фактора Рахб и маркеров нейральной дифференцировки в неокортексе и сетчатке плодов челове-

- ka in vivo и in vitro // Клеточные технологии в биол. и мед. 2009. № 4. С. 206–213.
3. Гинтер Е. К. Медицинская генетика. М.: Медицина, 2003.
 4. Джемилева Л. У., Гринберг Э. Р., Тазетдинов А. М. и др. Молекулярные основы дегенеративных процессов в сетчатке при тапеторетинальной абитрофии // Молекулярная биол. 2008. Т. 42. № 1. С. 3–11.
 5. Зольникова И. В., Рогатина Е. В. Дистрофия Штаргардта: клиника, диагностика, лечение // Клинист. 2010. № 1. С. 33–37.
 6. Зольникова И. В., Карлова И. З., Пономарева Е. Н. и др. Макулярная и мультифокальная электроретинография в оценке функционального состояния макулярной области сетчатки при возрастной макулярной дегенерации // Вестн. офтальмол. 2009. № 1. С. 27–31.
 7. Зуева М. В. Старение сетчатки // Рос. офтальмол. журн. 2010. № 2. С. 53–61.
 8. Игнатъев А. Н. Заболевания глаз в пожилом возрасте. СПб.: Диля, 2002.
 9. Кацнельсон Л. Ф. Сосудистые заболевания глаза. М.: Медицина, 1990.
 10. Либман Е. С. Подходы к оценке качества жизни офтальмологических больных // Клини. офтальмол. 2002. Т. 3. № 3. С. 119–122.
 11. Максимов И. Б. Инволюционные центральные хориоретинальные дистрофии: применение пептидных биорегуляторов в комплексном лечении. СПб.: Фолиант, 2001.
 12. Максимова Е. М. Нейромедиаторы сетчатки и перестройки в нервных слоях сетчатки при дегенерации фоторецепторов // Сенсорные системы. 2008. Т. 22. № 1. С. 36–51.
 13. Нероев В. В. Новые аспекты проблемы патологии сетчатки и зрительного нерва // Вест. офтальмол. 2000. № 6. С. 14–16.
 14. Островский М. А. Молекулярные механизмы повреждающего действия света на структуры глаза // В кн.: Клиническая физиология зрения. М.: MBN, 2006. С. 109–121.
 15. Трофимова С. В., Максимов И. Б., Нероев В. В. Регуляторное действие пептидов сетчатки. СПб.: Фолиант, 2004.
 16. Тульцева С. Н. Значимость полиморфизмов генов тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов в патогенезе тромбоза вен сетчатки // Офтальмол. ведомости. 2008. Т. 1. № 4. С. 5–12.
 17. Фирсова Н. В., Маркитантова Ю. В., Смирнова Ю. А. и др. Анализ экспрессии TGFbeta2 в тканях глаза человека в пренатальном развитии // Изв. РАН (Серия биол.). 2011. № 1. С. 16–23.
 18. Akiyama H., Nakazawa T., Shimura M. et al. Presence of mitogen-activated protein kinase in retinal Muller cells and its neuroprotective effect ischemia reperfusion injury // Neuroreport. 2002. Vol. 13. P. 2103–2107.
 19. Allikmets R., Shroyer N., Singh N. et al. Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration // Science. 1997. Vol. 277. P. 1805–1807.
 20. Banin E., Cideciyan A. V., Aleman T. S. et al. Retinal rod photoreceptor-specific gene mutation perturbs cone pathway development // Neuron. 1999. Vol. 23. P. 549–557.
 21. Birch D. G. Stargardt disease // In: Principles and practice of clinical electrophysiology of vision / Heckenlively J., Arden G. (eds.). London: The MIT Press, 2006. P.727–734.
 22. Chuang J.-Z., Vega C., Jun W. Structural and functional impairment of endocytic pathways by retinitis pigmentosa mutant rhodopsin-arrestin complexes // J. clin. Invest. 2004. Vol. 114. P. 131–140.
 23. Cremers F., Jose A. Molecular genetics of Leber congenital amaurosis // Hum. Molec. Genet. 2002. Vol. 11. № 10. P. 1169–1176.
 24. Di Crecchio L., Parodi M. B., Sanguinetti G. et al. Hyperhomocysteinemia and the methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T mutation in patients under 50 years of age affected by central retinal vein occlusion // Ophthalmology. 2004. Vol. 111. № 5. P. 940–945.
 25. Framme C., Roeder J., Sachs H. G. et al. Noninvasive imaging and monitoring of retinal pigment epithelium patterns using fundus autofluorescence — review // Curr. Med. Imag. Rev. 2005. Vol. 1. P. 89–103.
 26. Hamel C. Retinitis pigmentosa // Orphanet J. Rare Dis. 2006. Vol. 1. P. 40–45.
 27. Illing M., Rajan R., Bence N. A rhodopsin mutant linked to autosomal dominant retinitis pigmentosa is prone to aggregate and interacts with the ubiquitin proteasome system // J. biol. Chem. 2002. Vol. 277. P. 34150–34160.
 28. Ju W. K., Kim K. Y., Neufeld A. H. Increased activity of cyclooxygenase-2 signals early neurodegenerative events in the rat retina following transient ischemia // Exp. Eye Res. 2003. Vol. 77. № 2. P. 137–145.
 29. Khavinson V. Kh., Neroev V. V., Trofimova S. V., Osokina Yu. Yu. Unique method for restoration of retinal functions in case of different diseases. St.-P., 2011.
 30. Maksimov I. B., Moshetova L. K., Neroev V. V. et al. Bio-regulating therapy — a novel approach of the modern clinical ophthalmology // Ros. med. vesti. 2003. Vol. 8. № 2. P. 17–21.
 31. Marc R. E., Jones B. W., Watt C. B., Strettoi E. Neural remodeling in retinal degeneration // Prog. Retin. Eye Res. 2003. Vol. 22. P. 607–655.
 32. Michaelides M., Hardcastle A. J., Hunt D. M. et al. Progressive cone and cone-rod dystrophies: phenotypes and underlying molecular genetic basis // Surv. Ophthalmol. 2006. Vol. 51. P. 232–258.
 33. Plate K. H., Breier G., Weich H. A., Risau W. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo // Nature. 1992. Vol. 359. P. 845–848.
 34. Ramamurthy V., Niemi G. A., Reh T. A., Hurley J. B. Leber congenital amaurosis linked to AIPL1: A mouse model reveals destabilization of cGMP phosphodiesterase // PNAS. 2004. Vol. 101. P. 13901.
 35. Sharma R. K. Molecular neurobiology of retinal degeneration // In: Lajtha A., Johnson D. A., eds. Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology / Sensory neurochemistry. 2007. P. 47–92.
 36. Soubrane G. Age-related macular degeneration // Presse méd. 2002. Vol. 31. № 27. P. 1282–1287.
 37. Stone E. M. Macular Degeneration // Ann. Rev. Med. 2007. Vol. 58. P. 477–490.
 38. Stone E. M., Nichols B. E., Kimura A. E. et al. Clinical features of a Stargardt-like dominant progressive macular dystrophy with genetic linkage to chromosome 6q // Arch. Ophthalmol. 1994. Vol. 112. P. 765–772.
 39. Trofimova S. V., Khavinson V. Kh. Retina and aging // Adv. Geront. 2002. № 9. P. 79–82.
 40. Vincent K. A., Feron O., Kelly R. A. Harnessing the response to tissue hypoxia: HIF-1 alpha and therapeutic angiogenesis // Trends Cardiovasc. Med. 2002. Vol. 12. P. 362–367.
 41. Witmer A. N., Vrensen G. F., Van Noorden C. J., Schlingemann R. O. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease // Prog. Retin. Eye Res. 2003. Vol. 22. P. 1–29.
 42. Yamamoto T., Motohiro K., Yokoi N. et al. Comparative effect of antiplatelet therapy in retinal vein occlusion evaluated by the particle-counting method using light scattering // Amer. J. Ophthalmol. 2004. Vol. 138. № 5. P. 809–817.

V. E. Pronyayeva, N. S. Linkova, S. V. Trofimova, M. M. Diakonov

**MOLECULAR-CELLULAR MECHANISMS OF RETINA PATHOLOGY DEVELOPMENT
IN PEOPLE OF VARIOUS AGE**

Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110;
e-mail: ibg@gerontology.ru

The review considers the molecular-cellular mechanisms of retina pathology in people of various age. Dysfunction of retinal cells (retinal pigment epithelium, photoreceptors, neurons) causes the development of age-related macular degeneration, retinal ischemia and a variety of hereditary diseases. This is the description of involvement of genes and signaling molecules in the dysfunction of retinal cell types. It is established that a breach of *RPE65* gene expression leads to age-related macular degeneration, retinitis pigmentosa and Leber's congenital amaurosis. Mutations in the *CRX* gene are the cause of progressive states such as cone-rod dystrophy. In addition, more than 100 mutations in *RHO* have been identified, leading to different variants of retinitis pigmentosa. The involvement of *TGF-β2* in the formation of retinal cells and the regulation of secretion of vascular endothelial growth factor VEGF, which synthesis is increased by ischemic lesions of the retina, is described.

Key words: *retina pathology, molecular mechanisms, aging*

С. В. Трофимова, А. В. Горбунов, В. Е. Проняева, М. М. Дьяконов

РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ СЕТЧАТКИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: av_gorbunov@bk.ru

Эпифиз и его гормон мелатонин играют ведущую роль в старении организма. Мелатонин влияет на многие биохимические процессы в организме человека. Не исключено, что существует взаимосвязь уровня мелатонина и развития возрастной макулярной дегенерации.

Ключевые слова: эпифиз, мелатонин, сетчатка, дистрофические заболевания глаз, возрастная макулярная дегенерация

В последние годы все большее внимание геронтологов привлекают сведения о важной регуляторной роли эпифиза и его основного гормона мелатонина (МТ) в старении организма. Широкий спектр биологической и фармакологической активности МТ свидетельствует о возможности его клинического применения [2, 3, 17, 29].

Выделяют два вида МТ: экстрапинеальный и синтезируемый в пинеальной железе (80 %) [3, 7, 16, 24]. Клетки, синтезирующие экстрапинеальный МТ, обнаружены в поджелудочной и щитовидной железах, тимусе, печени, почках и других органах. Благодаря широкому распространению, МТ выполняет роль межклеточного нейроэндокринного регулятора, а также координатора многоступенчатых и взаимосвязанных биологических процессов. Ввиду индольного происхождения и, как следствие, наличия амфифильных свойств, МТ легко преодолевает клеточную мембрану, воздействуя на внутриклеточные процессы [18]. Его синтез имеет циклический характер с максимумом в середине темной фазы суток и контролируется, в основном, центральным циркадианным осциллятором [25]. На образование МТ заметно оказывает влияние целый ряд экзогенных и эндогенных факторов. Экзогенные факторы включают длину, продолжительность светового периода суток, ночной свет, активность электромагнитных полей и температуру окружающей среды. К эндогенным факторам относятся характер гормональной актив-

ности (особенно состояние гонад) и возраст [3, 13, 17, 28, 42, 59].

Эффекты МТ реализуются через специализированные ядерные или мембранные рецепторы. Ядерные рецепторы к МТ выявлены в различных ядрах гипоталамуса, желудочно-кишечном тракте и сетчатке глаза. МТ — лиганд для ядерных рецепторов: ретиноидные Z-рецепторы (RZR) и ретиноидные орфановые рецепторы (ROR). ROR обнаружен в элементах фотопериодической системы — сетчатке глаза и эпифизе. Также МТ снижает экспрессию RZR/ROR гена, кодирующего 5-липоксигеназу — ключевой фермент воспалительных заболеваний [18].

Кроме этого, МТ индуцирует высвобождение опиоидных пептидов и обладает иммуномодулирующими [30, 37], репаративными [14] и мощными антиоксидантными свойствами [51, 53]. Механизм антиоксидантного действия заключается в том, что МТ, обладая выраженной способностью связывать свободные радикалы, активирует другой фактор защиты организма от свободнорадикального повреждения — глутатионпероксидазу. Основная цель такого антиоксидантного действия — защита ДНК, а также протеинов и липидов (в меньшей степени) [18]. Выраженное антиоксидантное действие МТ обусловлено его физико-химическими свойствами и свойствами его метаболитов. По своей активности они превосходят традиционные антиоксиданты (аскорбиновой кислоты, глутатиона, витаминов E, C, кардиопротекторов) [3, 13, 47].

За счет мощной антиоксидантной активности, МТ играет ведущую роль в нейропротекции головного мозга. Он обеспечивает мощный нейропротективный эффект и обладает способностью потенцировать действие многих нейротропных средств. Кроме того, МТ оказывает ингибирующее действие на апоптоз, предупреждая фрагментацию ДНК нейронов, а также приводит к снижению уровня нейротрофических факторов роста, ингиби-

рует активацию воспаления [3, 26, 32, 35, 38, 44, 45, 48, 56, 62].

Способность модулировать процессы в ЦНС — один из известных эффектов МТ [4]. Нейрофизиологические протекторные механизмы МТ заключаются в подавлении импульсной активности нейронов эмоциогенных структур мозга. Этот механизм предполагает вмешательство в работу структур с ГАМК-ергическими синапсами. Показано, что МТ повышает уровень тормозного нейромедиатора ГАМК в мозге [12, 27]. Нейромодуляторная активность МТ выражается также в его деятельности в качестве синхронизатора ритмов в организме, включая регуляцию ритмов рецепторов и секреции нейротрансмиттеров. Биологические часы размещены в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, где главным нейротрансмиттером является ГАМК. МТ в качестве ГАМК-ергического модулятора способен модифицировать фазы некоторых биологических ритмов [40]. МТ модулирует А-подтип рецептора ГАМК [60], кроме того, имеются сведения о том, что он может оказывать модулирующее действие и на глутаматергические структуры [31].

Связываясь с цитоплазматическими рецепторами, которые после этого поступают в ядро, МТ регулирует экспрессию генов. Исследования показали, что он влияет на экспрессию генов в пигментном эпителии и нейронах сетчатки, в основном стимулируя её. Было установлено, что МТ в нейронах сетчатки индуцирует экспрессию шести и подавляет экспрессию восьми генов из 8 000 изученных, в то время как в пигментном эпителии 15 генов стимулировались, а два — подавлялись [61].

Снижение пиков секреции МТ у человека можно выявить по мере старения [1, 9], что влечет многочисленные последствия для нейроэндокринной системы, главным образом в связи с репродуктивными функциями и реакциями на стресс, а также для иммунной системы, канцерогенеза и регуляции циркадианных ритмов [18].

Установлено, что с возрастом эпифиз подвергается инволюции — уменьшается число пинеалоцитов, синтезирующих МТ. При этом у пожилых людей меняются динамика и амплитуда суточной секреции МТ [11, 54]. Изменения функциональной активности эпифиза являются как результатом прогрессирования комплексных системных нарушений в организме, так и вероятным источником возникновения ряда характерных возрастных расстройств с поражением мозга, внутренних органов и иммунной системы [2, 5, 7, 50, 55]. Повреждение

любого звена регуляции синтеза МТ, начиная с сетчатки, приводит к снижению ночной секреции гормона. Таким образом, сам факт нарушения продукции МТ может стать причиной развития различных заболеваний [3, 10, 13, 15, 16, 52, 57]. Кроме того, в многочисленных исследованиях была показана способность МТ замедлять процессы старения и увеличивать продолжительность жизни лабораторных животных [10, 15, 21, 22, 23].

Инволютивно-возрастные изменения органа зрения более всего выражены в сетчатой оболочке глаза в виде развития разного рода дегенеративных заболеваний глаза. Лидером данной группы патологий сетчатки является возрастная макулярная дистрофия (ВМД) — хроническое прогрессирующее дегенеративное поражение центральной области сетчатки. Данное заболевание имеет множественную этиологию [6, 33].

ВМД является ведущей причиной слепоты у пожилых людей во многих странах мира. Окислительный стресс и последующая клеточная гибель, индуцированные активными формами кислорода (АФК), являются одними из причин развития ВМД [6, 33]. МТ является сильным антиоксидантом и способен индуцировать экспрессию различных антиоксидантных ферментов путем активации рецепторов МТ. Снижение его синтеза у лиц пожилого возраста может привести к снижению антиоксидантной активности [1, 3]. Однако механизм снижения уровня МТ при ВМД до сих пор не изучен.

На возможную патогенетическую зависимость ВМД от дефицита МТ указывают отдельные клинические и экспериментальные наблюдения.

Известно, что между эпифизом и сетчаткой глаза существует связь, обусловленная сходством по составу и содержанию соединений — от опиоидных пептидов до *substance P* [8]. Исследование структуры пинеалоцитов и фоторецепторных клеток сетчатки также доказало их гомологичность. Можно утверждать, что наличие общих механизмов регуляции метаболизма в клетках эпифиза и сетчатки обусловлено их единым развитием из нейроэктодермы. Реакция клеток эпифиза выражается в секреции двух гуморальных регуляторов — МТ и серотонина — в зависимости от времени суток. Суточный ритм обновления наружных сегментов фоторецепторов — палочек и колбочек (палочки — на восходе, колбочки — на закате) — также свидетельствует об общности этих клеток [20, 58].

Установлено, что фоторецепторы, дофаминергические амакринные нейроны и горизонтальные

клетки имеют рецепторы МТ, что указывает на важную роль гормона в поддержании функциональной активности сетчатки [36]. МТ обладает цитопротекторными свойствами, что может иметь практическое значение в лечении таких глазных заболеваний, как глаукома и ВМД.

МТ оказывает нейропротекторное действие, повышая уровень ГАМК. Однако его нейропротекторное действие уменьшалось в присутствии пикротоксина — антагониста ГАМК-А-рецептора [35]. По результатам экспериментальных исследований, в культуре нейрональных клеток сетчатки кур МТ снижал нейротоксичность, связанную с повышенным уровнем глутамата. В сетчатке глаза золотистого хомяка МТ существенно усиливал глутаминсинтазную активность, превращая глутамат в нетоксичный для нейронов амид глутамата — глутамин. Таким образом, путем стимулирования клиренса медиатора ГАМК данный гормон уменьшает глутаматвызванную эксайтотоксичность нейрональных клеток [49].

Известно, что МТ имеет короткий период полураспада (около 30 мин) и быстро выводится из кровотока. Затем он поступает в печень, где происходит его гидроксигирование с образованием 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМ), главного метаболита, который выводится с мочой. Определение уровня МТ в плазме крови требует получения образцов крови через короткие промежутки времени. Этого можно избежать, определяя уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче. Около 90 % МТ секретируется с мочой в форме 6-СОМ, и уровень 6-СОМ хорошо коррелирует с уровнем МТ крови в период сбора проб мочи.

Исследования, проведенные в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии, позволили установить, что введенные в культуру клеток сетчатки цыплят короткие пептиды индуцируют экспрессию маркеров МТ и серотонина, а также стимулируют увеличение оптической плотности экспрессии указанных маркеров.

Роль рецепторов к МТ в ткани сетчатки еще до конца не изучена, хотя известно, что, помимо регуляции суточного ритма обновления наружных сегментов фоторецепторов, данный гормон участвует в процессе фагоцитоза, обладает нейропротекторным эффектом и является мощным антиоксидантом [39, 41, 43, 46]. Это послужило основанием для применения МТ при лечении пигментного ретинита в эксперименте на гомозиготных мышах линии *rds/rds*, страдающих врожденной пигментной дегенерацией сетчатки. F. Liang и

соавт. (2001) вводили мышам *rds/rds* МТ в дозе 10 мг/кг на животное в течение 11 нед. По окончании срока введения препарата были выполнены электрофизиологическое, гистологическое исследование сетчатки, а также изучено влияние МТ на апоптоз фоторецепторов. По данным авторов, МТ обладал выраженным протекторным свойством в отношении сетчатки глаз мышей *rds/rds* [19, 34].

Поскольку МТ оказывает оптимизирующее влияние на когнитивную сферу, стимулируя не только память, но и процессы восприятия, можно предположить, что он также влияет и на сетчатку.

Таким образом, на основании всех вышеизложенных фактов можно предположить, что изучение взаимосвязи изменения уровня мелатонина и процесса развития возрастной макулярной дистрофии является актуальным и перспективным направлением.

Литература

1. Анисимов В. Н. Мелатонин. Роль в организме, применение в клинике. СПб.: Система, 2007.
2. Анисимов В. Н., Рейтер Р. Д. Функция эпифиза при раке и старении // Вопр. онкол. 1990. Т. 36. № 3. С. 259–267.
3. Арушанян Э. Б. Эпифизарный гормон мелатонин и неврологическая патология // Рус. мед. журн. 2006. Т. 14. № 23. С. 1657–1663.
4. Арушанян Э. Б., Арушанян Л. Г. Модуляторные свойства эпифизарного мелатонина // Пробл. эндокринологии. 1991. Т. 37. № 3. С. 65–68.
5. Арушанян Э. Б., Мастягина О. А. Значение мелатонина для деятельности сердечно-сосудистой системы и её фармакологическая регуляция // Экспер. и клин. фармакол. 2008. Т. 71. С. 65–71.
6. Возрастная макулярная дегенерация (Прилож. к журн. «Офтальмологические ведомости»). Американская академия офтальмологии, экспертн. совет по возрастной макулярной дегенерации, межрегион. ассоц. врачей-офтальмологов. СПб.: Н-Л, 2010.
7. Кветная Т. В., Князькин И. В., Кветной И. М. Мелатонин — нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии. СПб.: ДЕАН, 2005.
8. Ковальзон В. М., Вейн А. М. Мелатонин и сон // В кн.: Мелатонин в норме и патологии. М., 2004. С. 182–197.
9. Комаров Ф. И., Малиновская Н. К., Рапопорт С. И. Мелатонин и биоритмы организма // В кн.: Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х, 2000. С. 82–90.
10. Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., Малиновская Н. К., Анисимов В. Н. Мелатонин в норме и патологии. М.: ИД Мед-практика-М, 2004.
11. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б. Пинеальная железа: пути коррекции при старении. СПб.: Наука, 2006.
12. Левин Я. И. Мелатонин и неврология // Рус. мед. журн. 2007. Т. 15. № 24. С. 1851–1855.
13. Левин Я. И. Мелатонин и сосудистые заболевания головного мозга // Рус. мед. журн. 2008. Т. 16. № 26. С. 1732–1734.
14. Лысенко А. С., Редькин Ю. В. Роль эпифиза в защите организма от повреждений // Успехи физиол. наук. 2003. Т. 34. № 4. С. 26–36.

15. Мальцева Л. И., Гафарова Е. А. Роль мелатонина в развитии климактерического синдрома у женщин и возможности применения мелатонина в лечении симптомов патологического климакса // Рус. мед. журн. 2007. Т. 15. № 4. С. 266–269.
16. Мендель В. Э., Мендель О. И. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике // Рус. мед. журн. 2010. Т. 18. № 6. С. 336–341.
17. Рапопорт С. И., Малиновская Н. К. Мелатонин и сердечно-сосудистая система. Терапевтические возможности мелатонина у больных артериальной гипертензией // Рус. мед. журн. 2010. Т. 18. № 3. С. 140–144.
18. Семак И. В., Кульчицкий В. А. Физиологические и биохимические механизмы регуляции циркадных ритмов // В сб.: Труды Белорус. гос. ун-та. Физиологические, биохимические и молекулярные основы функционирования биосистем, 2007. Т. 2. Ч. 1. С. 17–37.
19. Трофимова С. В., Максимов И. Б., Героев В. В. Регуляторное действие пептидов сетчатки. СПб.: КОСТА, 2004.
20. Хэм А., Кормак Д. Гистология. М.: Мир, 1983. Т. 5. С. 223–256.
21. Anisimov V. N. Effects of exogenous melatonin — a review // *Toxicol. Pathol.* 2003. Vol. 31. P. 589–603.
22. Anisimov V. N. Effect of melatonin on life span and longevity // In: Melatonin: biological basis of its function in health and disease / S. R. Pandi-Perumal, D. P. Cardinali, eds. Georgetown, TX: Landes Bioscience, 2006. P. 45–59.
23. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh. Pineal peptides as modulators of aging // In: Aging interventions and therapies. Suresh I. S. Rattan (ed.). World Scientific Publishing Company, Incorporated, 2005. P. 127–146.
24. Bubenik G. A. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance // *Dig. Dis. Sci.* 2002. Vol. 47. № 10. P. 2336–2348.
25. Cassone V. M., Warren W. S., Brooks D. S., Lu J. Melatonin, the pineal gland, and circadian rhythms // *J. Biol. Rhythms.* 1993. Vol. 8, Suppl. P. S73–S81.
26. Chen L. J., Gao Y. Q., Li X. Y. et al. Melatonin protects against MPTP/MPP-induced mitochondrial DNA oxidative damage in vivo and in vitro // *J. Pineal Res.* 2005. Vol. 39. P. 34–42.
27. Datta P. C., King M. G. Melatonin: effects on brain and behavior // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1980. № 4. P. 451–458.
28. Fu L., Pelicano H., Liu J. et al. The circadian gene *Period2* plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo // *Cell.* 2002. Vol. 111. P. 41–50.
29. Grad B. R., Rozencwaig R. The role of melatonin and serotonin in aging: update // *Psychoneuroendocrinology.* 1993. Vol. 18. № 4. P. 283–295.
30. Guerrero J. M., Reiter R. J. Melatonin-immune system relationships // *Curr. Top. Med. Chem.* 2002. Vol. 2. № 2. P. 167–179.
31. Huang H., Lee S.-C., Yang X.-L. Modulation by melatonin of glutamatergic synaptic transmission in the carp retina // *J. Physiol.* 2005. Vol. 569. № 3. P. 857–871.
32. Kilic E., Kilic V., Yulug B. et al. Melatonin reduced disseminate neuronal death after mild focal ischemia in mice via inhibition of caspase-3 in suitable as an add-on treatment to tissue-plasminogen activator // *J. Pineal Res.* 2004. Vol. 36. P. 171–176.
33. Klein R., Klein B. E. K., Lee K. E. et al. Changes in visual acuity in a population over a 10-year period. The Beaver Dam Eye Study // *Ophthalmology.* 2001. Vol. 108. P. 1757–1766.
34. Liang F., Aleman T. S., Yang Z. et al. Melatonin delays photoreceptor degeneration in the rds/rds mouse // *Neuroreport.* 2001. Vol. 12. № 5. P. 1011–1014.
35. Lima A. C., Louzada P. R., DeMello F. G. et al. Neuroprotection against Abeta and glutamate toxicity by melatonin: are GABA-receptor involved? // *Neurotox. Res.* 2003. Vol. 5. P. 323–327.
36. Lundmark P. O., Pandi-Perumal S. R., Srinivasan V., et al. Role of melatonin in the eye and ocular dysfunctions // *Visual Neurosci.* 2006. Vol. 23. P. 853–862.
37. Macchi M. M., Bruce J. N. Human pineal physiology and functional significance of melatonin // *Front Neuroendocr.* 2004. Vol. 25. № 3–4. P. 177–195.
38. Manev H., Uz T., Kharlamov A. et al. Melatonin reduced the expression of excitotoxicity-triggered markers of apoptosis // In: Therapeutic Potential of Melatonin. Basel: Karger, 1997. P. 89–98.
39. Marchiafava P. L., Longoni B. Melatonin as antioxidant in retinal photoreceptors // *J. Pineal Res.* 1999. Vol. 26. P. 184–189.
40. Marquez de Prado B., Kastaneda T. R., Galindo A. et al. Melatonin disrupts circadian rhythms of glutamate and GABA in the neostriatum of the aware rat: a microdialysis study // *J. Pineal Res.* 2000. Vol. 29. P. 209–216.
41. Mayo J. C., Sainz R. M., Uria H. et al. Melatonin prevents apoptosis induced by 6-hydroxydopamine in neuronal cells: implications for Parkinson's disease // *Pineal Res.* 1998. Vol. 24. P. 179–192.
42. Miller B. H., Olson S. L., Turek F. W. et al. Circadian Clock mutation disrupt estrous cyclicity and maintenance of pregnancy // *Curr. Biol.* 2004. Vol. 14. P. 1367–1373.
43. Pappolla M. A., Sos M., Omar R. A. Melatonin prevents death of neuroblastoma cells exposed to the Alzheimer's amyloid peptide // *J. Neurosci.* 1997. Vol. 17. P. 1683–1690.
44. Pappolla M. A., Simovich M. J., Bryant-Thomas T. et al. The neuroprotective activities of melatonin against the Alzheimer beta-protein are not mediated by melatonin membrane receptors // *J. Pineal Res.* 2002. Vol. 32. P. 135–142.
45. Pei Z., Pang S. F., Cheung T. F. Administration of melatonin after onset of ischemia reduces the volume of cerebral infarction in a rat middle cerebral artery occlusion stroke model // *Stroke.* 2003. Vol. 34. P. 770–775.
46. Reiter R. J. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin // *Prog. Neurobiol.* 1998. Vol. 56. № 3. P. 359–384.
47. Reiter R. J., Melchiorri D., Sewerinek E., Poeggler B. Review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant // *J. Pineal Res.* 1995. № 68. P. 1–11.
48. Reiter R. J., Tan D.-X., Leon J. et al. When melatonin gets of your nerves: its beneficial actions in experimental models of stroke // *Exp. Biol. Med.* 2005. Vol. 230. P. 104–117.
49. Saenz D. A., Goldin A. P., Minces L. et al. Effect of melatonin on the retinal glutamate/glutamine cycle in the golden hamster retina // *FASEB J.* 2004. Vol. 18. № 15. P. 1912–1913.
50. Savasakan E. Melatonin in aging and neurodegeneration // *Drug Develop. Res.* 2002. Vol. 56. P. 482–490.
51. Semak I., Naumova M., Korik E. et al. A novel metabolic pathway of melatonin: oxidation by cytochrome C // *Biochemistry.* 2005. Vol. 44. № 26. P. 9300–9307.
52. Sewerinek E. Melatonin and the cardiovascular system // *Neuroendocr. Lett.* 2002. Vol. 23 (Suppl. 1). P. 79–83.
53. Siu A. W., Maldonado M., Sanchez-Hidalgo M. et al. Protective effects of melatonin in experimental free radical-related ocular diseases // *J. Pineal Res.* 2006. Vol. 40. № 2. P. 101–109.
54. Skene D. J., Swaab D. F. Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer disease // *Exp. Gerontol.* 2003. Vol. 38. P. 199–206.
55. Srinivasan V., Maestroni G. J., Cardinali D. F. et al. Melatonin, immune function and aging // *Immun. Aging.* 2005. Vol. 2. P. 17–27.
56. Srinivasan V., Pandi-Perumal S., Maestroni G. J. M. et al. Role of melatonin in neurodegenerative diseases // *Neurotox. Res.* 2005. Vol. 7. P. 293–318.
57. Stevens R. G., Rea M. S. Light in the built environment: potential role of circadian disruption in endocrine disruption and breast cancer // *Cancer Causes Control.* 2001. Vol. 12. P. 279–287.
58. *The retinal pigment epithelium: function and disease* / M. F. Marmor, T. J. Wolfensberger, eds. New York: Oxford University Press, 1998.

59. Turek F. W., Joshu C., Kohsaka A. *et al.* Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice // *Science*. 2005. Vol. 308. P. 1043–1045.

60. Wan Q., Man H. Y., Liu F. *et al.* Differential modulation of GABA-A receptor function by Mel 1a and Mel 1b receptor // *Nat. Neurosci.* 1999. Vol. 2. № 5. P. 401–404.

61. Wiechmann A. F. Regulation of gene expression by melatonin: a microarray survey of the rat retina // *J. Pineal Res.* 2002. Vol. 33. P. 178–185.

62. Zhang J., Guo Y. D., Xing S. H. *et al.* The protective effects of melatonin on global cerebral ischemia-reperfusion injury gerbils // *Yao Xue. Xue. Bao.* 2002. Vol. 37. P. 329–333.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 239–243

S. V. Trofimova, A. V. Gorbunov, V. E. Pronyayeva, M. M. Diakonov

**THE ROLE OF MELATONIN IN PROGRESS OF PATHOLOGY OF A RETINA
IN PATIENTS OF SENIOR AGE GROUP**

Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110;
e-mail: av_gorbunov@bk.ru

Epiphysis cerebri and its hormone melatonin play a leading role in aging. Melatonin affects many biochemical processes in a human body. The authors assume that there is a correlation between the level of melatonin and development of macular degeneration by age.

Key words: *epiphysis cerebri, melatonin, retina, dystrophic diseases of eyes, age-related macular degeneration*

М. Н. Ермаченков¹, А. В. Гуляев¹, А. В. Арутюнян², Ю. П. Милютина², В. Н. Анисимов¹

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСКРЕЦИИ 6-СУЛЬФАТОКСИ-МЕЛАТОНИНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА И У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

¹ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, 197758 Санкт-Петербург, Песочный-2; e-mail: aging@mail.ru;

² НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3

Изучена возрастная динамика экскреции 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМТ) у 175 пациентов, страдающих раком желудка (89 пациентов) и раком толстой кишки (86 пациентов). Выявлено возрастное снижение уровня и нарушение суточного ритма экскреции 6-СОМТ, прямо пропорциональное степени распространенности опухолевого процесса, а при раке толстой кишки — ещё и степени лимфогенного метастазирования.

Ключевые слова: 6-сульфатоксимелатонин, рак желудка, рак толстой кишки

Мелатонин является основным мессенджером сезонных и циркадианных ритмов живых организмов, в том числе человека [2]. Этот индольный гормон, вырабатываемый эпифизом и ЕС-клетками слизистой оболочки и подслизистым слоем органов ЖКТ [1, 10], обладает антиоксидантным, иммуностимулирующим, антимуtagenным эффектами [3, 4, 6, 9]. Происходящие с возрастом инволютивные изменения в эпифизе сопровождаются закономерным снижением выработки и экскреции мелатонина [8]. Однако вопрос о возрастной динамике этого процесса у пациентов, страдающих раком органов ЖКТ, остается неисследованным.

Целью нашего исследования явилось изучение уровня экскреции 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМТ) — конечного метаболита мелатонина, его суточного ритма у пациентов, страдающих раком органов ЖКТ.

Материалы и методы

Уровень экскреции 6-СОМТ с мочой был изучен у 175 пациентов (80 мужчин и 95 женщин). 1-ю группу составили 89 пациентов, страдающих раком желудка (РЖ), 2-ю — 86 пациентов, страдающих раком толстой кишки (РТК). Возраст заболевших составлял от 24 до 89 лет, средний возраст $62 \pm 11,2$ года. Все пациенты предъявляли жалобы на различные нарушения сна.

Морфологически опухоли были представлены аденокарциномами различной степени дифференциации.

Определение уровня 6-СОМТ проводили конкурентным иммуноферментным методом Buhlmann 6-SMT Elisa (Buhlmann Laboratories AG, Швейцария) в лаборатории перинатальной биохимии клинико-диагностической лаборатории НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта. Для определения стадии заболевания использовали данные интраоперационной ревизии и удаленного операционного материала. Данные по возрастному составу пациентов представлены на *рис. 1*.

Результаты исследований обрабатывали статистически с помощью *t*-критерия Стьюдента, выживаемость оценивали при помощи *log*-рангового критерия.

Результаты и обсуждение

Данные об экскреции 6-СОМТ (нг/мл) в зависимости от пола, возраста, наличия отдаленных метастазов при РЖ представлены в *табл. 1*, при РТК — в *табл. 2*.

В 1-й группе (РЖ) дневная экскреция 6-СОМТ была выше у пациентов без отдаленных метастазов — 422 ± 36 по сравнению с 231 ± 27 нг/ч у пациентов с отдаленными метастазами ($p < 0,001$). При отсутствии отдаленных метастазов у мужчин дневная экскреция 6-СОМТ также была выше — 486 ± 53 против 266 ± 33 нг/ч ($p < 0,001$); такие же данные получены у женщин — 338 ± 43 против 209 ± 37 нг/ч ($p < 0,05$). У мужчин при отсутствии отдаленных метастазов уровень дневной экскреции 6-СОМТ был выше, чем у женщин, — 486 ± 53 против 338 ± 37 нг/ч ($p < 0,05$).

Во 2-й группе (РТК) дневная экскреция 6-СОМТ была существенно выше у пациентов без

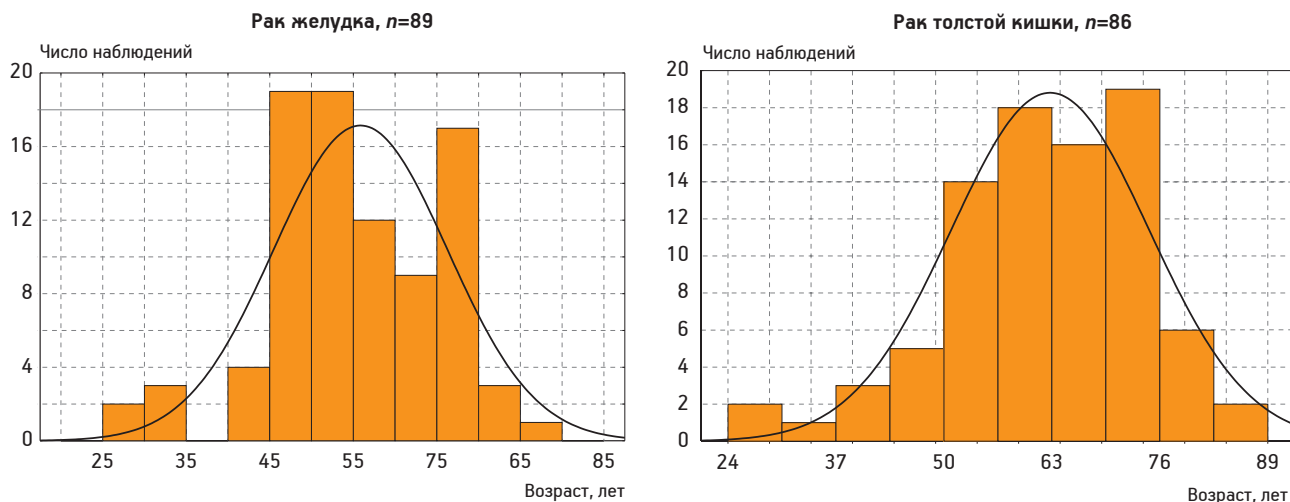


Рис. 1. Общая характеристика пациентов в зависимости от возраста

Таблица 1

Ночная и дневная экскреция 6-SOMT (нг/ч) у больных раком желудка

Группа, возраст (годы)	Число больных	Рак желудка, n=89					
		M ₀ (n=81; м=46, ж=35)			M ₁ (n=8; м=3, ж=5)		
		ночь	день	н/д	ночь	день	н/д
Мужчины	49	853±81 ^{3)*}	486±53 ^{1)*, 3)*}	2,2±0,2	679±147 ^{5)*}	266±33 ^{1)*, 5)*}	2,5±0,3
Женщины	40	703±73 ^{3)*}	338±43 ^{2)*, 3)*}	2,6±0,3	603±125 ^{4)*}	209±37 ^{2)*, 4)*}	2,9±0,3
Всего	89	788±56 ^{3)*}	422±36 ^{1)*, 3)*}	2,3±0,2	631±90 ^{3)*}	231±27 ^{1)*, 3)*}	2,7±0,2
31–41	5	808±374	397±257	3,0±0,7	–	–	–
42–51	7	794±213 ^{6)*}	258±97 ^{6)*}	3,6±1,0	897±18 ^{3)*}	273±28 ^{3)*}	3,3±0,3
52–61	38	844±88 ^{3)*}	419±45 ^{3)*}	2,2±0,2	–	–	–
62–71	25	773±75 ^{5)*}	467±70 ^{5)*}	2,1±0,2	418±107 ^{6)*}	160±38 ^{6)*}	2,7±0,3
72–81	14	614±137	427±120	2,5±0,6	667±129 ^{5)*}	273±31 ^{5)*}	2,4±0,2

^{1)*} p<0,001; ^{2)*} p<0,05; ^{3)*} p<0,001; ^{4)*} p<0,003; ^{5)*} p<0,01; ^{6)*} p<0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2: M₀ — отдаленные метастазы отсутствуют; M₁ — наличие отдаленных метастазов; м — мужчины, ж — женщины; н/д — ночь/день

Таблица 2

Ночная и дневная экскреция 6-SOMT (нг/ч) у больных раком толстой кишки

Группа, возраст (годы)	Число больных	Рак толстой кишки, n=86					
		M ₀ (n=81; м=29, ж=52)			M ₁ (n=5; м=2, ж=3)		
		ночь	день	н/д	ночь	день	н/д
Мужчины	31	656±81 ^{3)*}	230±26 ^{3)*}	2,9±0,2 ^{2)*}	590±395	126±83	4,6±0,1 ^{2)*}
Женщины	55	668±71 ^{3)*}	280±30 ^{3)*}	2,8±0,2	463±166	209±54	2,2±0,4
Всего	86	664±54 ^{3)*}	234±22 ^{3)*}	2,8±0,2	514±157 ^{5)*}	176±44 ^{5)*}	3,2±0,6
24–49	8	497±120 ^{5)*}	186±45 ^{5)*}	2,8±0,5	–	–	–
50–59	26	579±70 ^{1)*, 3)*}	207±24 ^{3)*}	3,0±0,3	879±106 ^{1)*, 3)*}	237±26 ^{3)*}	3,8±0,8
60–69	25	660±85 ^{1)*, 3)*}	281±49 ^{3)*}	2,7±0,3	303±108 ^{1)*}	152±109	3,1±1,5
70–79	24	756±136 ^{4)*}	330±47 ^{4)*}	2,7±0,3	203	100	2,0
80–89	3	1109±510	241±59	4,2±0,8	–	–	–

^{1)*} p<0,05; ^{2)*} p<0,001; ^{3)*} p<0,001; ^{4)*} p<0,01; ^{5)*} p<0,05

отдаленных метастазов — 422 ± 36 по сравнению с таковой у больных с метастазами — 176 ± 44 нг/ч; $p < 0,001$. При анализе экскреции 6-СОМТ в зависимости от половой принадлежности статистически значимых различий не выявлено. Однако установлено, что коэффициент экскреции ночь/день был выше у мужчин при наличии отдаленных метастазов — $2,9 \pm 0,2$ по сравнению с $4,6 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). В возрасте 50–59 лет при отсутствии отдаленных метастазов ночная экскреция 6-СОМТ оказалась ниже — 579 ± 70 в сравнении с 879 ± 106 нг/ч ($p < 0,05$) у пациентов с отдаленными метастазами, а в возрастной группе 60–69 лет выше — 660 ± 86 в сравнении с 303 ± 108 нг/ч ($p < 0,05$).

Таким образом, циркадианный ритм экскреции 6-СОМТ был нарушен у пациентов, страдающих раком органов ЖКТ. Кроме того, «мелатониновый» статус оказывал модулирующее влияние на опухолевый процесс: при более агрессивном течении заболевания экскреция мелатонина была снижена, в ряде случаев извращена.

По данным многолетних наблюдений в лаборатории биохимии с клинико-диагностическим отделением НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отга, уровень дневной экскреции 6-СОМТ у практически здоровых женщин не превышает 400 нг/ч, тогда как в ночные часы составляет 1020–2300 нг/ч в возрасте 20–39 лет, 550–1550 нг/ч в возрасте 40–59 лет и 380–800 нг/ч у лиц в возрасте 60–89 лет.

Данные об экскреции 6-СОМТ по отношению к норме представлены в табл. 3.

Как можно судить по представленным данным, ночная экскреция 6-СОМТ была существенно (более чем в 2 раза по сравнению с нижней границей нормы) сниженной при опухолях ЖКТ в «молодой» для ракового процесса группе пациентов (24–39 лет). В возрастной группе 40–59 лет экскреция 6-СОМТ в ночные часы при РЖ выше, чем при РТК — 922 ± 88 по сравнению с

264 ± 46 нг/ч ($p < 0,001$). Уровень дневной экскреции 6-СОМТ при РТК хотя и находился в пределах нормы, но всё же был ниже, чем при РЖ, — 405 ± 33 по сравнению с 257 ± 20 нг/ч ($p < 0,001$). Таким образом, более агрессивный раковый процесс и ранний возраст данной нозологической формы сопровождаются существенным снижением выработки 6-СОМТ в ночные часы.

Суммарные данные по экскреции 6-СОМТ в зависимости от возраста представлены на рис. 2. По литературным данным, у здоровых людей с возрастом снижается выработка эпифизарного мелатонина и экскреция 6-СОМТ как в ночные, так и в дневные часы суток [7, 8].

Как видно на графиках, с возрастом происходит повышение экскреции 6-СОМТ, причем в ночные и дневные часы суток. При РЖ возрастная динамика экскреции 6-СОМТ нестабильна: в возрасте 41–50 лет наблюдается общее снижение экскреции 6-СОМТ, с компенсаторным повышением в возрасте 51–60 лет, с последующим очередным спадом экскреции в возрастной группе старше 61 года. Ритм экскреции 6-СОМТ с возрастом нарушается при РЖ в сторону снижения светозависимости выделительной функции эпифиза. Напротив, при РТК наблюдается повышение коэффициента ночь/день в более старших возрастных группах.

Таким образом, у пациентов, страдающих раком органов ЖКТ, происходит извращение экскреции 6-СОМТ, нарушение суточной ритмики данного процесса.

На рис. 3 показана зависимость экскреции от степени распространения опухоли на стенку органа. Дневная экскреция 6-СОМТ была выше у пациентов, страдающих РЖ, при более запущенных стадиях (Т3–Т4) по сравнению с показателями при РТК: при Т3 уровень экскреции был 395 ± 51 против 271 ± 35 нг/ч ($p < 0,05$); при Т4 — 544 ± 93 против 242 ± 35 нг/ч ($p < 0,003$).

Таблица 3

Показатели генеральной экскреции 6-СОМТ в зависимости от возраста и локализации опухолевого процесса

Показатель	Возрастные группы, лет			
	ночная экскреция 6-СОМТ, нг/ч			дневная, нг/ч
	20–39	40–59	60–89	
Рак желудка	448 ± 128	$922 \pm 88^*$	672 ± 57	$405 \pm 33^*$
Рак толстой кишки	487 ± 251	$264 \pm 46^*$	706 ± 76	$257 \pm 20^*$
Всего	467 ± 130	779 ± 59	690 ± 49	332 ± 20
Норма	1020–2300	550–1550	380–800	Менее 400

* $p < 0,001$

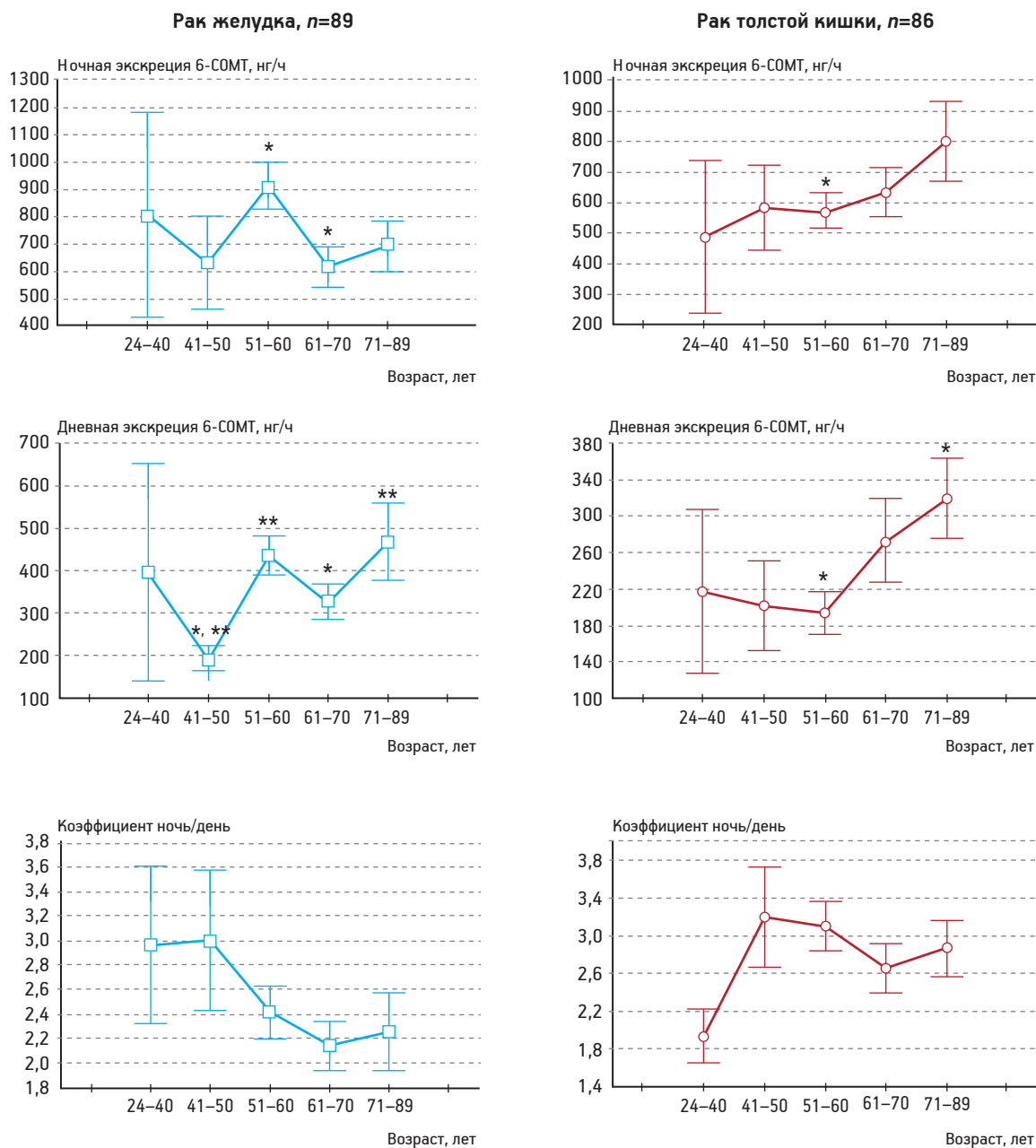


Рис. 2. Показатели экскреции 6-COMT в зависимости от локализации ракового процесса и возраста (* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$)

Показатели экскреции 6-COMT в зависимости от степени поражения регионарных лимфоузлов представлены в табл. 4. При сопоставлении показателей экскреции 6-COMT в пределах одной локализации опухолевого процесса выявлено, что достоверна разница лишь при РТК в ночной экскреции между N0 и N1: 727 ± 75 по сравнению с 508 ± 73 нг/ч ($p < 0,05$). При сравнении соответствующих показателей в разных локализациях достоверной разницы в экскреции 6-COMT в ночные часы не наблюдали, однако в дневные часы показатели разнятся достоверно: при РЖ дневная

экскреция 6-COMT достоверно выше при N0, N1 и N2 ($p < 0,05$).

Данные об экскреции 6-COMT в зависимости от степени дифференциации раковой опухоли при РЖ представлены в табл. 5. Показана существенная разница в уровне экскреции 6-COMT в дневные часы между G₁ и G₃ ($p < 0,05$) — 294 ± 72 против 479 ± 58 нг/ч. В нашем исследовании показана компенсаторная реакция организма на более низкую степень дифференциации раковой опухоли.

При РТК достоверных различий в показателях экскреции 6-COMT в зависимости от возраста не

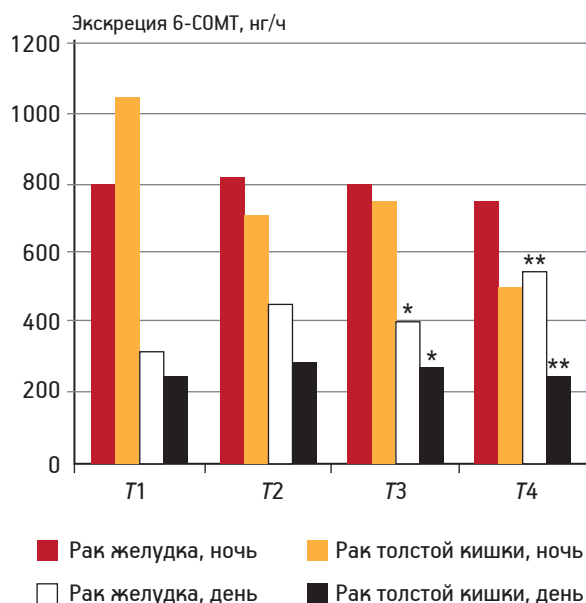


Рис. 3. Показатели экскреции 6-COMT в зависимости от степени распространения опухоли на стенку органа. T1–T4 – степень распространения на стенку полого органа (TNM-классификация); * $p < 0,05$; ** $p < 0,003$

получено (табл. 6). При этом при G3 экскреция 6-COMT была выше у пациентов, страдающих РЖ, чем при РТК — 479 ± 58 по сравнению с 241 ± 38 нг/ч ($p < 0,001$), при G4 — 395 ± 76 по сравнению с 200 ± 49 нг/ч ($p < 0,05$).

Таким образом, наши наблюдения свидетельствуют о более низкой экскреции 6-COMT у больных РТК при его большей распространенности, более низкой дифференциации и большем метастазировании, что соответствует наблюдениям других авторов [5].

Выводы

У больных раком толстой кишки наблюдается снижение с возрастом уровня экскреции с мочой 6-COMT, прямо пропорциональное степени распространенности опухолевого процесса на стенку кишечника и лимфогенному метастазированию.

У больных раком желудка наблюдается снижение уровня и нарушение суточного ритма экскре-

Таблица 4

Экскреция 6-COMT у пациентов при раке толстой кишки без отдаленных метастазов в зависимости от степени поражения регионарных лимфоузлов

Показатель	Рак желудка, n=81			Рак толстой кишки, n=81		
	N0, n=31	N1, n=35	N2, n=15	N0, n=51	N1, n=25	N2, n=5
Экскреция 6-COMT, нг/ч						
ночная	843±85	785±82	682±151	727±75*	508±73*	793±198
дневная	434±59*	384±49*	484±101*	269±29*	251±39*	247±41*
Коэффициент ночь/день	2,3±0,2	2,5±0,2	2,1±0,5	2,9±0,2	2,6±0,3	3,2±0,4

* $p < 0,05$

Примечание. N0–2 — степень лимфогенного метастазирования (TNM-классификация)

Таблица 5

Экскреция 6-COMT у пациентов при раке желудка в зависимости от степени дифференциации раковой опухоли

Показатель	G1, n=7	G2, n=21	G3, n=32	G4, n=21
Экскреция 6-COMT, нг/ч				
ночная	708±147	750±114	852±82	757±127
дневная	294±72*	404±68	479±58*	395±76
Коэффициент ночь/день	2,9±0,4	2,0±0,2	2,4±0,3	2,4±0,3

Примечание. Здесь и в табл. 6: * $p < 0,01$; G1–4 — степень дифференциации раковой опухоли (TNM-классификация)

Таблица 6

Экскреция 6-COMT у пациентов при раке толстой кишки в зависимости от степени дифференциации раковой опухоли

Показатель	G1, n=13	G2, n=50	G3, n=14	G4, n=4
Экскреция 6-COMT, нг/ч				
ночная	574±70	680±75	720±151	559±157
дневная	252±75	275±28	241±38	200±49
Коэффициент ночь/день	3,2±0,4	2,7±0,2	2,9±0,8	2,7±0,5

ции с мочой 6-СОМТ, пропорциональное степени распространенности опухолевого процесса.

При раке желудка при генерализации опухолевого процесса наблюдается снижение уровня экскреции 6-СОМТ.

При раке толстой кишки показатели ночной и дневной экскреции 6-СОМТ значительно ниже, чем при раке желудка.

Отмечена тенденция к повышению с возрастом экскреции 6-СОМТ при раке толстой кишки.

Ночная экскреция 6-СОМТ снижена у молодых пациентов (24–40 лет) при раке органов ЖКТ.

Литература

1. Анисимов В. Н., Кветной И. М., Комаров Ф. И. и др. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта. М.: Сов. спорт, 2000.
2. Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., Малиновская Н. К., Анисимов В. Н. Мелатонин в норме и патологии. М.: Мед-практика-М, 2004.
3. Anisimov V. N. Effects of exogenous melatonin — a review // *Toxicol. Pathol.* 2003. Vol. 31. P. 589–603.
4. Anisimov V. N., Popovich I. G., Zabezhinski M. A. et al. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen // *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. Vol. 1757. P. 573–589.
5. Bartsch C., Bartsch H. Pineal gland and cancer — An epigenetic approach to the control of malignancy: evaluation of the role of melatonin // In: *Melatonin: Biological basis of its function in health and disease* / Pandi-Perumal S. R., Cardinali D. P., Eds. Georgetown, TX: Eurekah.com/ Landes Bioscience, 2006. P. 71–87.
6. Garcia-Mauriño S., Gonzalez-Haba M. G., Calvo J. R. et al. Melatonin enhances IL-2, IL-6, and IFN-gamma production by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes // *J. Immunol.* 1997. Vol. 159. P. 574–581.
7. Iguchi H., Kato K.-I., Ibayashi H. Age-dependent reduction in serum melatonin concentration in healthy human subjects // *J. clin. Endocr. Metab.* 1982. Vol. 55. P. 27–29.
8. Sack R. L., Lewy A. J., Erb D. L. et al. Human melatonin production decreases with age // *J. Pineal. Res.* 1986. Vol. 3. P. 379–388.
9. Tan D., Reiter R. J., Chen L. D. et al. Both physiological and pharmacological levels of melatonin reduce DNA adduct formation induced by the carcinogen safrole // *Carcinogenesis.* 1994. Vol. 15. P. 215–218.
10. Thor P. J., Krolczyk G., Gil K. et al. Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility // *J. Physiol. Pharmacol.* 2007. Vol. 58. P. 97–103.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 244–249

M. N. Ermachenkov¹, A. V. Guliaev¹, A. V. Arutjunyan², Ju. P. Milyutina², V. N. Anisimov¹

AGE-RELATED CHANGES OF 6-SULPHATOXYMELATONIN EXCRETION IN STOMACH AND COLORECTAL CANCER PATIENTS

¹ N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Pesochny-2, St. Petersburg 197758; e-mail: aging@mail.ru;

² D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 3 Mendeleevskaya Liniya, St. Petersburg 199034

Circadian rhythm of 6-sulphatoxymelatonin (aMT6s) excretion has been studied in stomach cancer ($n=89$) and colorectal cancer ($n=86$) patients. The excretion of aMT6s was decreased in cancer patients. The disturbances of the circadian rhythm of aMT6s excretion have been observed in the cancer patients as well. These changes were directly proportional to the extent of cancer process and to the extent of lymphogenic metastasis.

Key words: 6-sulphatoxymelatonin, stomach cancer, colorectal cancer patients

Л. М. Овсепян, Г. С. Казарян, А. А. Акопджанян, М. В. Львов

ВОЗРАСТЗАВИСИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ФОСФОЛИПИДОВ И НЕЙТРАЛЬНЫХ ЛИПИДОВ ПРИ СТАРЕНИИ

Институт молекулярной биологии Национальной академии наук Армении, 0014 Ереван, ул. Хасратяна, 7;
e-mail: lhovsep@mail.ru

Исследовали окислительные процессы и обмен липидов у молодых (4–5 мес) и старых (25–28 мес) крыс. Отмечено увеличение реакций свободнорадикального окисления липидов (гидропероксида, МДА, оксида азота), а также накопление продуктов окислительной модификации белков в митохондриальной фракции головного мозга крыс. Исследование липидного спектра головного мозга старых крыс показало, что старение сопровождается изменением качественного и количественного содержания фосфолипидов. Обнаружено изменение метаболизма нейтральных гликолипидов, приводящее к уменьшению содержания цереброзидов и сульфocereброзидов. При этом наблюдается увеличение продукта гидролитического распада нейтральных гликолипидов — сфингозина. Отмечена ключевая роль нарушений липидного метаболизма в возрастной патологии.

Ключевые слова: старение, пероксиды, митохондрии, фосфолипиды, цереброзиды

Многочисленные исследования показывают, что процессы старения организма обусловлены ростом молекулярных повреждений в мембранах клетки [2, 9].

Липиды являются не только структурными компонентами мембран клеток, но и важнейшими участниками функциональной активности. От свойств липидной фазы мембран, таких как вязкость, поверхностный заряд, полярность, зависит работа мембранных ферментов и рецепторов, а также способность клеток к фагоцитозу и адгезии.

Нарушение метаболизма липидов с возрастом может приводить к развитию целого ряда патологических процессов у человека и животных.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось исследование свободнорадикального окисления липидов, окислительной деструкции белков, содержания оксида азота в митохондриальной фракции, а также количественные изменения фосфолипидов и нейтральных липидов (цереброзидов и сульфocereброзидов) в мозговой ткани при старении.

Материалы и методы

Исследование проводили на 50 беспородных белых крысах массой 150–230 г. В опыт брали молодых (4–5 мес) и старых (25–28 мес) крыс. При проведении эксперимента руководствовались правилами проведения работ согласно Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей.

Митохондрии головного мозга выделяли в среде, содержащей 0,25 М сахарозы и 0,01 М трис-НС1 буфера, рН 7,4, методом дифференциального центрифугирования при 13 000 г, после осаждения ядер при 600 г.

Об активности ПОЛ судили по количеству образования гидропероксида (ГП) и МДА. ГП определяли по цветной реакции с тиоцианатом аммония при максимуме поглощения 480 нм [10]. МДА определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой [10]. Количество белка определяли по Лоури [17].

Окислительную модификацию белков определяли по реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ) с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов [16].

Содержание оксида азота определяли с помощью реактива Грисса (1% сульфаниламида, 0,1% нафтилендиамина, 2,5% фосфорной кислоты), а абсорбцию раствора измеряли при длине волны 546 нм [4].

Экстракцию липидов проводили по методу Фолча. Фракционирование индивидуальных фосфолипидов проводили методом одномерной хроматографии в тонком слое силикагеля (фирмы «Мерк», Германия) в системе растворителей хлороформ : метанол : аммиак в соотношении (65:35:5). Минерализацию липидного фосфора осуществляли в среде серной и азотной кислот с

последующим расчетом количества неорганического фосфора в мкг сухой ткани [6].

Выделение осадка цереброзидов и сульфатидов основано на их способности образовывать плотный белый слой на границе хлороформенного и водного слоев при обработке хлороформно-метанолового экстракта липидов трихлоруксусной кислотой и водой. Фракционирование суммарных цереброзидов и сульфocereброзидов проводили методом ТСХ (пластины «Мерк», Германия) в системе растворителей хлороформ:метанол:концентрированный аммиак (80:20:0,4). Количество цереброзидов определяли по углеводному компоненту с резорцином, а сульфатидов — по сульфатной группе в реакции с азуром [8]. Для выделения сфингозиновых оснований смесь цереброзидов и сульфатидов подвергали кислотному метанолизу смесью H_2SO_4 -метанол (1:20) при температуре 78–80 °С в течение 6 ч с последующей экстракцией сфингозиновых оснований диэтиловым эфиром. Количество сфингозина определяли цветной реакцией с метилоранжем при длине волны 415 нм [8].

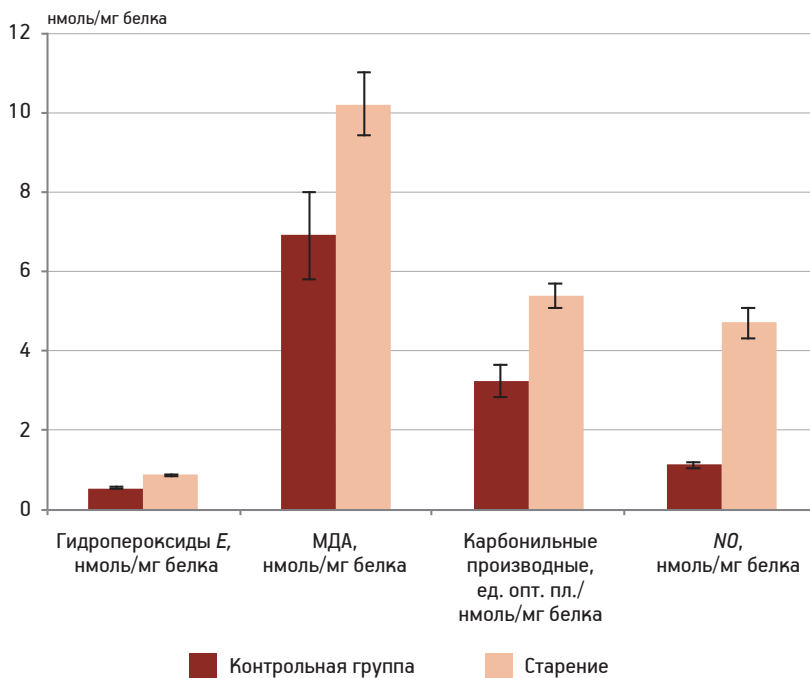
Полученные данные обрабатывали статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В головном мозгу молодых крыс обнаружен определенный стационарный уровень интенсивности свободнорадикальных реакций. Изучение окислительных процессов в митохондриальной фракции головного мозга старых крыс позволило обнаружить увеличение содержания ГП и МДА.

Увеличению содержания пероксидов липидов в митохондриальной фракции головного мозга способствует высокое содержание в нем легко окисляемых субстратов, таких как полиненасыщенные жирные кислоты, а также наличие негеминового железа, являющегося активатором ПОЛ. В этих условиях митохондриальная цепь переноса электронов становится мощным источником образования АФК — нестабильных и крайне реакционноспособных метаболитов.

АФК вызывают окислительную модификацию белков, в результате чего усугубляются мемб-



Исследование окислительных процессов в митохондриальной фракции головного мозга молодых (3–4 мес) и старых (25–28 мес) крыс, $n=7$

ранные повреждения. Считают, что в состоянии окислительного стресса атаке АФК подвергаются, в первую очередь, не липиды, а белки мембран [5].

Анализ полученных нами данных показал (*рисунки*), что у старых крыс уровень карбонильных групп в митохондриальной фракции головного мозга значительно выше, чем в группе молодых животных. Это свидетельствует о возрастании окислительного повреждения белков при старении.

Фактически, все аминокислотные остатки белков способны к окислению, что приводит к изменению их функций. Окислению подвергаются сульфо- и амингидроксильные группы аминокислот, что приводит к образованию поперечных сшивок между белками или между белком и другой молекулой, содержащей NH_2 -группу. Результатом окисления аминокислот может быть нарушение вторичной и третичной структуры белков, что может приводить к инактивации мембранозависимых ферментов [13].

Нарушению нормального функционирования митохондриальной цепи переноса электронов способствует также активирование образования оксида азота. Исследование обнаружило увеличение содержания последнего в митохондриальной фракции головного мозга старых крыс. При взаимодействии NO с супероксид анионом образуются активные соединения, такие как нитрозоний (NO^+), нитроксил (NO^-) и пероксинитрит ($ONOO^-$).

Таблица 1

**Количественное содержание фосфолипидов
в головном мозгу старых и молодых крыс,
мкг/мг сухой фракции (n=7)**

Показатель	Молодые	Старые
МФИФ	1,38±0,04	1,62±0,05**
ЛФХ	1,23±0,09	2,85± 0,07*
СФМ	2,43±0,1	1,65±0,09*
ФХ	3,95±0,15	2,24±0,12*
ФС	1,98±0,13	1,25±0,11**
ФЭ	2,22±0,1	3,12±0,12*
КЛ	1,73±0,13	1,07±0,09**

* $p < 0,001$; ** $p < 0,01$

Пероксинитрит обладает гораздо большей реакционной способностью, чем NO и супероксидный радикал, его токсический эффект проявляется в ингибировании митохондриальных ферментов, что приводит к снижению выработки АТФ. При повышенных концентрациях пероксинитрит взаимодействует с комплексами дыхательной цепи [цитохромоксидаза, убихинон], в результате чего происходит угнетение синтеза аденозинтрифосфата [11], что может привести к развитию окислительного стресса.

Изменение состава липидов в мембране клеток, наряду с метаболическими изменениями, чаще всего, бывает вызвано процессами свободнорадикального окисления. Исходя из этого, нами было проведено исследование по определению содержания фосфолипидов и нейтральных липидов в головном мозгу молодых и старых крыс.

Исследование фосфолипидного состава головного мозга старых крыс (табл. 1) позволило обнаружить уменьшение содержания фосфатидилхолинов (ФХ), фосфатидилэтаноламинов (ФЭ), фосфатидилсеринов (ФС), сфингомиелинов (СФМ) и кардиолипинов (КЛ) при повышении содержания лизофосфатидилхолинов (ЛФХ) и фосфоинозитидов (ФИ).

ФХ является основным фосфолипидом мембран клеток (содержание его в мембранах различных клеток составляет 30–40% от суммы фосфолипидов). Помимо основной структурообразующей функции, ФХ служит метаболическим предшественником для ФС, ФЭ и СФМ, а также источником целого ряда липидных мессенджеров и биоактивных соединений, таких как ЛФХ, дилицеридов, фактора активации тромбоцитов [14]. В клетках мозга ФХ служит источником холина,

необходимого для поддержания их нормального функционирования в клетках. Гиперактивация холинергических нейронов снижает концентрацию внеклеточного холина и уменьшает его поступление в соседние нейроны, нарушая, таким образом, синтез мембранного ФХ [15].

Согласно некоторым авторам, внесение в инкубационную среду нервной ткани предшественника ФХ — холина — не только восстанавливает синтез мембранного ФХ, но и нормализует содержание других основных мембранных фосфолипидов — ФЭ и ФС [7]. Перспективность клинического применения интермедиатора биосинтеза ФХ — цитидиндифосфатхолина — установлена у пожилых больных с когнитивными нарушениями, плохой памятью, а также при лечении цереброваскулярных заболеваний, травмы головного и спинного мозга, болезни Паркинсона и ранней стадии болезни Альцгеймера [18].

Особый интерес вызывает увеличение содержания ЛФХ в головном мозгу старых крыс. ЛФХ образуется при гидролизе ФХ фосфолипазой A_2 . В условиях недостаточности АТФ нарушается активность Na , K -АТФаз, в результате чего в клетках накапливаются ионы Ca , которые являются активаторами фосфолипазы A_2 . Высокие концентрации ЛФХ нарушают целостность мембран, воздействуют на активность многих мембранных ферментов и могут даже привести к лизису клетки.

Заслуживает внимания увеличение содержания ФИ, которые являются предшественниками вторичных мессенджеров, таких как инозиттрифосфат 1, 4, 5 и дилицерид в процессах трансдукции сигнала. Присутствуя в мембране в мизерных количествах, они обладают активным метаболизмом, строго контролирующим и реагирующим на внеклеточные воздействия, поэтому дисфункции в контроле их уровня часто ведут к патологиям. Гиперактивация гидролиза ФИ инициирует усиление Ca^{2+} -зависимых процессов, приводящих, как известно, к повреждению нейронов [12].

Большую роль в индукции апоптоза играют КЛ, содержание которых заметно уменьшается в головном мозгу старых крыс, что связано с окислительной модификацией этих липидов. В норме КЛ удерживает цитохром C , при уменьшении содержания КЛ облегчается его выход в цитоплазму. После выхода в цитоплазму цитохром C образует комплекс с фактором активации апоптоза ($Apaf$), прокаспазой-9, активирующей нижестоящие каспазы, которые осуществляют апоптотическую гибель клетки [3].

Исследование СФМ позволило обнаружить уменьшение их содержания у старых крыс. Многочисленные литературные данные показывают, что СФМ могут быть вовлечены в процессы регуляции роста и пролиферации клеток в качестве ключевых сигнальных молекул, производные СФМ, такие как церамиды, сфингозин, сфингозин-1-фосфат, являются вторичными мессенджерами многих важнейших процессов.

Исследование нейтральных гликолипидов позволило обнаружить в головном мозгу контрольных животных две фракции цереброзидов и две фракции сульфатидов, различающиеся между собой содержанием жирных кислот (табл. 2). Результаты наших исследований показали, что при старении в головном мозгу наблюдается уменьшение содержания как суммарного, так и фракционного состава нейтральных гликолипидов. Если у молодых крыс суммарное содержание нейтральных гликолипидов составляет 18,03 мг/г, то у старых наблюдается понижение — 9,39.

Цереброзиды, преимущественно, локализованы в миелине, тогда как сульфатиды определяются в немиелиновой части белого вещества. Основной функцией миелина является быстрое проведение нервного импульса по аксонам, которые он окружает. Помимо передачи нервного импульса, миелин участвует в питании нервного волокна, а также выполняет структурную и защитную функции. Нам представляется, что уменьшение содержания изученных фракций у старых крыс может быть одной из причин нарушения функций головного мозга, наблюдающиеся при старении.

Особый интерес вызывает увеличение содержания сфингозина в головном мозгу старых крыс. Как показали результаты наших исследований, изучение продукта гидролитического распада нейтральных гликолипидов — сфингозина обнаружило увеличение его содержания в головном мозгу старых животных. Свободный сфингозин образуется из СФМ и цереброзидов результате ферментативного расщепления цераминидазой и сфингомиелиназой, в результате чего образуется сфингозин и жирная кислота. Сфингомиелиназа обнаружена практически во всех клетках, но наибольшее ее количество содержится в клетках мозга (миелине).

В настоящее время в литературе появились доказательства зависимости активации сфингомиелиназы от уровня окислительных процессов в клетке. При активировании свободнорадикальных процессов активность сфингомиелиназы увели-

Содержание нейтральных гликолипидов и сфингозина в головном мозгу в норме и при старении, мкг/г (n=7)

Показатель	Контрольная группа	Старение
Сульфатид-1	1,34±0,07	0,63±0,1*
Сульфатид-2	1,23±0,05	0,76±0,06*
Цереброзид-1	7,54±0,08	4,12±0,14*
Цереброзид-2	7,92±0,34	3,88±0,24*
Сумма	18,03	9,39
Содержание сфингозина, мг/г	3,94±0,3	6,88±0,27*

* $p < 0,001$

чивается, что приводит к накоплению церамида и сфингозина. Сфингозин участвует в регуляции пролиферации и гибели клеток в связи со способностью ингибировать активность протеинкиназы С [1]. Церамиды и сфингозин являются медиаторами апоптоза, накопление в клетках головного мозга приводит к активации апоптоза.

Заключение

Таким образом, полученные нами данные, касающиеся изменения окислительных процессов и метаболизма липидов, могут быть полезными для более полного понимания механизмов процессов старения.

Литература

1. Алесенко А. В., Пантаз Э. А., Пушкарева М. Ю. Изменение уровня эндогенного сфингозина в ядрах клеток регенерирующей печени // Биохимия. 1999. Т. 53. № 63. С. 461–470.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. М.: Наука, 2003.
3. Бра М., Квинан Б., Сузин С. А. Митохондрии в программированной гибели клетки // Биохимия. 2005. Т. 70. № 2. С. 284–293.
4. Голиков П. П., Николаева Н. Ю., Гавриленко И. А. и др. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях // Бюл. экспер. биол. 2000. № 7. С. 6–9.
5. Дубинина Е. Е., Морозова М. Г., Леонова Н. В. и др. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами // Вопр. мед. химии. 2000. № 4. С. 1–14.
6. Кейтс М. Техника липидологии (пер. с англ.). М., 1975.
7. Лескова Г. Ф., Крыжановский Г. Н. Дисрегуляция обмена фосфолипидов нейрональных мембран в патологии нервной системы // Журн. невропатол. и психиатр. 2010. № 6. С. 102–106.
8. Методы биохимических исследований / Под ред. М. И. Прохоровой. Л., 1982.
9. Синицкая Н. С., Хавинсон В. Х. Роль пептидов в свободнорадикальном окислении и старении организма // Успехи соврем. биол. 2002. № 6. С. 557–568.
10. Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. М., 1977.

11. Brown G. S. Borutatte Nitric oxide inhibition of mitochondrial respiration and its role in cell death // *Free Radic. Biol. Med.* 2002 . Vol. 33. № 11. P. 1440–1450.
12. Castillo M. R., Babson J. R. Ca(2+)-dependent mechanisms of cell injury in cultured cortical neurons // *Neurosci.* 1998. Vol. 86. P. 1133–1144.
13. Chakravarti B., Deb N. Oxidative Modification of Proteins: Age-Related Changes // *Gerontology.* 2007. № 53. P. 128–139.
14. Corazzi L., R. Lipids of Brain Mitochondria // *Handbook Neurochem. Molec. Neurobiol.* 2010. P. 199–222.
15. Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids // *J. Neural. Transm.* 2000. Vol. 107. P. 1027–1063.
16. Levine R. L., Garland D., Oliver C. N. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins // *Meth. Enzymol.* 1990. Vol. 186. P. 464–478.
17. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L. et al. Protein measurement with the folin phenol reagent // *J. biol. Chem.* 1951. Vol. 193. № 1. P. 265–275.
18. Secades J. J., Lorenzo J. L. Citicoline: pharmacological and clinical review // *Exp. Clin. Pharmacol.* 2006. Vol. 28. P. 1–56.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 250–254

L. M. Hovsepyan, G. S. Kazaryan, A. A. Hakopjanyan, M. W. Lvov

AGE-DEPENDENT CHANGES IN PHOSPHOLIPID CONTENT AND NEUTRAL LIPID CONTENTS IN AGING

Institute of Molecular Biology, Armeinan National Academy of Sciences, 7 ul. Hasratyana, Yerevan 0014, Armenia;
e-mail: lhovsep@mail.ru

Oxidative processes and lipid metabolism in young (3–4 months) and old (25–28 months) were studied. The increase of the rate of reactions of free radical oxidation of lipids (hydroperoxides, and malondialdehyde) and the accumulation of products of oxidative modification of proteins was recorded in mitochondrial fraction of rat brain. The accumulation of nitric oxide in the mitochondria and the oxidation products leads to the development of oxidative stress. Investigation of the lipid spectrum in old rat brains showed that aging was accompanied by a change in the qualitative and quantitative content of phospholipids. A change in the metabolism of neutral glycolipids leads to a decrease in the content of cerebroside and sulfocerebroside. At the same time an increase in sphingosine (a product of hydrolytic decomposition of neutral glycolipids) was observed. The key role of lipid metabolism in age pathologies was noticed.

Key words: aging, lipid peroxide, mitochondria, phospholipids, cerebroside

О. В. Коркушко, Л. А. Иванов, В. Б. Шатило

ОСОБЕННОСТИ ТКАНЕВОГО КИСЛОРОДНОГО ОБМЕНА И ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

Институт геронтологии им. акад. Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины, 04114 Киев, ул. Вышгородская, 67; e-mail: vshatilo@ukr.net

Особенности тканевого кислородного обмена и окислительных процессов изучены у долгожителей, которые были признаны как стареющие физиологически. В качестве показателя кислородного тканевого обмена исследовали напряжение кислорода в подкожной клетчатке предплечья полярографическим методом при пробах с десятиминутной ингаляцией кислорода (с синхронной регистрацией оксигеомграммы) и пережатием сосудов конечности в течение 10 мин. Такой подход дал возможность оценить доставку и потребление кислорода. Для изучения качественной характеристики окислительных процессов определяли вакат-кислорода крови, мочи, рассчитывали коэффициент недоокисления, предложенный Мюллером. Установлено, что с возрастом снижается интенсивность тканевого дыхания, нарастает количество недоокисленных продуктов в крови и моче, повышается коэффициент недоокисления. Снижение интенсивности тканевого дыхания в подкожной клетчатке отражает развитие тканевой гипоксии, которая связана со снижением активности ферментов, принимающих участие в кислородном обмене. Снижение с возрастом тканевой перфузии ведет к формированию циркуляторной гипоксии и вносит также значительный вклад в формирование тканевой гипоксии. Обнаруженные у долгожителей изменения со стороны тканевого кислородного обмена и окислительных процессов соответствуют, в основном, таковым у людей 80–89 лет. Это дает основание утверждать о физиологическом старении долголетних людей.

Ключевые слова: старение, долгожители, гипоксия, тканевый кислородный обмен, функционирующие капилляры

Вопрос о факторах долголетия, результаты изучения долголетия людей, выяснение медико-биологических, социальных и экономических параметров долголетия являются важнейшими в геронтологии. По мнению Д. Ф. Чеботарёва (1972), долголетие является результатом и проявлением физиологического старения, и долгожитель — своего рода естественная биологическая модель физиологической старости, изучение которой имеет большое теоретическое и практическое значение. Поэтому изучение функционального

состояния различных органов и систем, обменных процессов и нейрогуморальной регуляции у долгожителей, которые наиболее полно соответствуют представлениям о естественном физиологическом старении человека, позволит установить общие закономерности процесса старения, развитие ускоренного старения и определить его профилактику и лечение.

Это положение было достаточно четко обосновано данными обследования долгожителей Абхазии, организованного Институтом клинической физиологии АН УССР под руководством акад. А. А. Богомольца в 1936–1937 гг. и широко освещенного на конференции «Старость», состоявшейся в 1938 г. в Киеве при активном участии Н. Д. Стражеско. Вопрос о долголетии и значимости медико-биологических, социальных, экономических факторов, образа жизни в достижении долголетия успешно получил свое дальнейшее развитие в Институте геронтологии АМН СССР под руководством академика Д. Ф. Чеботарёва, о чем свидетельствуют многочисленные публикации и проведенные конференции. Более того, в 80-х гг. прошлого столетия Институтом геронтологии АМН СССР (ныне Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарёва Национальной АМН Украины) была проведена экспедиция в Абхазии с участием группы грузинских ученых, которую возглавлял С. М. Далакишвили. Полученные данные дают основание считать возможным достижение активного долголетия как результата физиологического старения. Более того, проведенные исследования позволяют отрицать все еще существующее положение о старости как болезни.

Нами было установлено, что для физиологической старости характерно отсутствие значительных нарушений со стороны органов и систем, обменных процессов, менее выражена гетерохронность этих изменений, на достаточном уровне сохраняются адаптационно-приспособительные механизмы [20]. При сравнительном изучении процесса ста-

рения у здоровых людей старше 50 лет и долгожителей можно отметить определенную закономерность изменения органов и систем организма, обменных процессов. Наиболее значимые изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и системы гемостаза отмечаются уже в шестом десятилетии. В этот период наиболее интенсивно также нарастают изменения обменных процессов, изменяется нейрогуморальная регуляция. В этой связи Д. Ф. Чеботарёв (1972) указывает на необходимость уделять большое внимание возрастному периоду 50–70 лет. По его мнению, именно этот возрастной период во многом определяет, по какому пути будет развиваться процесс старения — по физиологическому либо ускоренному (патологическому) типу. Этот взгляд нашел свое подтверждение и дальнейшее развитие в опубликованной книге «Герiatrics в клинической практике» [20].

Основной целью современной геронтологии и гериатрии является обеспечение активного, творческого, свободного от болезней и недугов долголетия человека. Эта цель может быть достигнута лишь на основе раскрытия механизмов старения углубленным изучением обменных процессов органов, систем и их нейрогуморальной регуляции на поздних этапах онтогенеза. В настоящее время общепризнано, что возрастные изменения не представляют собой однородный процесс, а развиваются неравномерно [43–45, 65, 66]. Старение — это не простая сумма превращений, наступающих на определенном уровне, а сложное взаимодействие, охватывающее различные структуры и функции организма. Указанный факт настоятельно выдвигает необходимость поиска тех звеньев в общей цепи физиологических процессов, от которых в решающей степени зависит развитие старческих нарушений. К таким факторам, играющим существенную роль в возрастных изменениях, особенно при преждевременном старении, относится кислородная недостаточность — гипоксия. Поэтому вопрос о генезе кислородного голодания в пожилом и старческом возрасте, о механизмах его развития представляет большой теоретический и практический интерес. Следует, однако, отметить, что у геронтологов нередко отсутствуют четкие представления о гипоксии, о значении кислородной недостаточности на фоне других изменений, характерных для старения, о методах борьбы с гипоксическими сдвигами у пожилых и старых людей. Вместе с тем, в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют работы, в которых на современном научном уровне излагались бы проблемы кислородной недостаточ-

ности при старении и, в частности, у долголетних людей (старше 90 лет).

Существеннейшим моментом непрерывно протекающих в живой клетке метаболических процессов является биологическое окисление. В ходе тканевых окислительных реакций освобождается энергия, используемая во всех важнейших актах жизнедеятельности — как для осуществления специфических функций клеток и тканей, так и в разнообразных процессах синтеза. Естественно, что самые различные физиологические и биологические процессы, их выраженность, темп развития, степень обратимости тесно связаны с энергетическим обменом.

Нарушение окислительного метаболизма, несомненно, играет существенную роль и в процессах старения [4, 5, 38, 43–47, 61–66, 68, 71, 77].

По данным К. Е. Conley (2000), с возрастом снижается уровень окислительной способности мышечных клеток [63]. В экспериментах на крысах было показано, что при постоянном и достаточном уровне доставки кислорода к работающей мышце уровень поглощения кислорода у старых животных снижен на 52% по сравнению с молодыми [67]. При этом возрастное снижение окислительной способности мышц сохраняется также при расчете на единицу массы мышечной ткани [63]. Снижение потребления кислорода мышечной тканью с возрастом связано с нарушением функций митохондрий в мышечных клетках. Отмечается снижение содержания митохондриального белка, общего объема митохондрий, что, в свою очередь, обусловлено потерей и повреждением митохондриальной ДНК в старости [63, 78].

По данным J. J. Kaszog и соавт. (2006), при обследовании людей среднего (29–54 лет) и пожилого (61–79 лет) возраста, не занимающихся физическими тренировками и имеющих одинаковый уровень двигательной активности, отмечено снижение с возрастом активности ферментов как аэробного, так и анаэробного путей получения энергии [68]. D. T. Kirkendall (1998) отмечает, что снижение активности ферментов гликолиза с возрастом незначительно, тогда как активность ферментов цикла Кребса снижается в большей степени [69].

Особого внимания заслуживают данные I. R. Lanza (2007). Методом магнитного резонанса по P31 изучали метаболизм высокоэнергетических фосфатов в скелетных мышцах у молодых (20–35 лет) и пожилых (65–80 лет) мужчин. Использовали пробу с изометрическим сокраще-

нием, с максимально возможным усилием, в течение 16 и 60 с. Количество АТФ, синтезированной с помощью креатинкиназного пути, было одинаково в обеих возрастных группах, хотя скорость креатинкиназной реакции за первые 6 с нагрузки была выше у молодых. Количество энергии, полученной путем гликолиза, у людей молодого возраста было выше на 40 % по сравнению с пожилыми, тогда как у пожилых большее количество энергии было получено за счет процессов окислительного фосфорилирования [70].

В этой связи особую важность приобретает изучение энергетики клетки на позднем этапе онтогенеза в условиях целостного организма. Такой подход позволяет уточнить представления о роли изменения клеточных окислительных реакций в генезе возрастных изменений органов и систем человеческого организма, о тканевом дыхании при патологических состояниях. Кроме того, исследование окислительного метаболизма клеток в условиях клиники чрезвычайно полезно для изучения механизма действия различных гериатрических средств, что имеет большое значение для практической деятельности врача-гериатра. Широкие перспективы в этой связи открывает определение напряжения кислорода (ρO_2) в тканях полярографическим методом. Преимуществами метода являются малая травматичность, высокая чувствительность, возможность регистрации быстрых изменений уровня ρO_2 , что позволяет изучать напряжение кислорода в тканях в динамике. Следует, вместе с тем, отметить, что сама по себе величина напряжения кислорода в ткани еще недостаточна для суждения о тканевом кислородном обмене, так как она обусловлена балансом различных, нередко противоположно влияющих на уровень ρO_2 факторов — доставки кислорода и его потребления. Отсюда дифференцировать эти факторы, определить их выраженность и соотношение имеет большое значение для понимания кислородного обмена в тканях.

Учитывая важную роль, которую играет гипоксия при старении и в формировании ускоренного старения, особый интерес представляет изучение кислородного обеспечения тканей и интенсивности его тканевого потребления у долгожителей.

Целью настоящей работы было изучение тканевого кислородного обмена у долгожителей. Обследованы 39 человек (11 мужчин и 28 женщин) старше 90 лет, которых по состоянию здоровья можно было отнести к физиологически стареющим. Полученные данные о состоянии кис-

лородного обмена в тканях сопоставляли с результатами обследованных ранее практически здоровых людей 20—29 лет и 60—89 лет [15].

В качестве показателя тканевого кислородного обмена исследовали напряжение кислорода (ρO_2) в тканях, которое позволяет охарактеризовать факторы, определяющие тканевый кислородный обмен — доставку и потребление кислорода. ρO_2 определяли в подкожной клетчатке предплечья полярографическим методом при пробах с десятиминутной ингаляцией кислорода (с синхронной регистрацией оксигеомограммы) и пережатием сосудов конечности в течение 10 мин. Методика исследования была разработана нами [Коркушко О. В., Иванов Л. А., 1969] и опубликована под названием «К методике изучения тканевого кислородного обмена» в журнале «Клиническая медицина» [14]. Следует отметить, что эта методика изучения тканевого кислородного обмена в тканях с успехом применяется и в настоящее время [2, 3, 9, 19, 59].

Анализ динамики ρO_2 в подкожной клетчатке при пробе с пережатием сосудов показал, что у долгожителей по сравнению с людьми молодого возраста удлиняется латентный период снижения ρO_2 , уменьшается угол снижения, уровень снижения ρO_2 за время пережатия, а также за 1-ю и первые 2 мин ишемии (табл. 1). Эти показатели отражают снижение ρO_2 в подкожной клетчатке в условиях, когда нарушена доставка кислорода, и характеризуют интенсивность тканевого дыхания [9, 13—15, 18, 19, 32, 40, 59].

После окончания ингаляции кислорода у долгожителей увеличен латентный период и длительность снижения ρO_2 в подкожной клетчатке по сравнению с молодым возрастом (табл. 2). Все это указывает на уменьшение интенсивности тканевого дыхания в организме исследуемого человека (его потребления), в частности в подкожной клетчатке у долгожителей по сравнению с людьми 20—29 лет. Практически такая же закономерность изменений интенсивности тканевого дыхания отмечена у людей 60—89 лет.

При сопоставлении с людьми молодого возраста, у долгожителей удлиняются стабилизация кислородного насыщения артериальной крови после ингаляции кислорода и латентный период снижения кислородного насыщения артериальной крови при пробе с задержкой дыхания (фаза АБ оксигеомограммы). Фаза АБ у лиц 20—29 лет составила $17,7 \pm 1,28$ с; 60—89 лет — $20,8 \pm 0,55$ с; старше 90 лет — $20,6 \pm 0,55$ с. Поскольку указанные параметры отражают интенсивность тканевого дыха-

Таблица 1

Показатели динамики pO_2 в подкожной клетчатке при пережатии сосудов конечности в разные возрастные периоды

Изучаемый показатель	Молодой возраст (20–29 лет), $M \pm m$	Пожилой и старческий возраст (60–89 лет), $M \pm m$	Старше 90 лет, $M \pm m$	Достоверность отличий от группы 20–29 лет, p
Латентный период снижения pO_2 , с	4,3±0,59	11,3±0,55	10,9±1,41	<0,001
Угол снижения pO_2 , градусы	25,7±1,98	17,5±0,48	17,9±2,35	<0,01
Уровень снижения pO_2 за 1-ю минуту, мм рт. ст.	10,6±0,78	7±0,30	7,5±1,22	<0,05
Уровень снижения pO_2 за первые 2 мин, мм рт. ст.	17,4±0,96	12,3±0,55	12,8±1,45	<0,01
Уровень снижения pO_2 за время пережатия, мм рт. ст.	40±1,85	32,9±0,89	31,2±3,16	<0,02
Латентный период повышения pO_2 после пережатия, с	3,9±0,58	5,9±0,54	6±1,44	<0,05
Время стабилизации уровня pO_2 после пережатия, с	259,4±25,75	259,4±9,85	218,2±11,85	<0,05

Таблица 2

Показатели динамики насыщения артериальной крови кислородом и pO_2 в подкожной клетчатке при пробе с ингаляцией кислорода в разные возрастные периоды

Изучаемый показатель	Молодой возраст (20–29 лет), $M \pm m$	Пожилой и старческий возраст (60–89 лет), $M \pm m$	Старше 90 лет, $M \pm m$	Достоверность отличий от группы 20–29 лет, p
<i>Ингаляция кислородом (O_2)</i>				
Латентный период повышения pO_2 , с	19,3±1,34	25,8±1,14	37,5±5,19	<0,001
Время достижения максимального уровня pO_2 , с	336±27,95	532,4±8,99	541,2±18,49	<0,01
Время достижения максимального насыщения артериальной крови кислородом, с	60,9±4,98	128,1±5,29	135,8±9,95	<0,001
Прирост pO_2 , мм рт. ст.	49,5±6,47	35,2±2,29	26,1±4,03	<0,003
Прирост насыщения артериальной крови кислородом, %	5±0,32	8,1±0,32	9,2±0,74	<0,001
Прирост pO_2 (мм рт. ст.), отнесенный к 1% роста насыщения артериальной крови кислородом	10,9±1,22	5,3±0,32	3±0,45	<0,001
<i>После ингаляции (дыхание воздухом)</i>				
Латентный период снижения насыщения артериальной крови кислородом после ингаляции O_2 , с	27,5±2,56	5,9±0,54	6±1,44	<0,1 >0,05
Длительность снижения насыщения артериальной крови кислородом после ингаляции O_2 , с	202,1±8,49	286,7±7,21	294,9±20,10	<0,001
Латентный период снижения pO_2 после ингаляции O_2 , с	25,8±0,17	40,7±2,09	38,6±4,79	<0,05
Длительность снижения pO_2 после ингаляции O_2 , с	371,7±20,29	548,5±16,01	520,7±36,70	<0,001

ния и удлиняются при ее снижении, можно сделать вывод, что интенсивность потребления кислорода тканями у долгожителей по сравнению с молодыми снижена [6, 15, 29, 37]. При этом следует отметить, что полярографические и оксигемографические показатели, характеризующие интенсивность потребления кислорода у долгожителей, не отличаются существенно от аналогичных параметров в группе пожилых и стариков (см. табл. 1 и 2).

Таким же образом изменяется поглощение кислорода организмом. Этот показатель снижен у долгожителей по сравнению с молодым возрастом, составляя, соответственно, $161,5 \pm 7,98$ и $250,5 \pm 8,36$ мл, и степень его снижения примерно такая же, как в 60–89 лет (поглощение кислорода равняется $179,2 \pm 3,25$ мл).

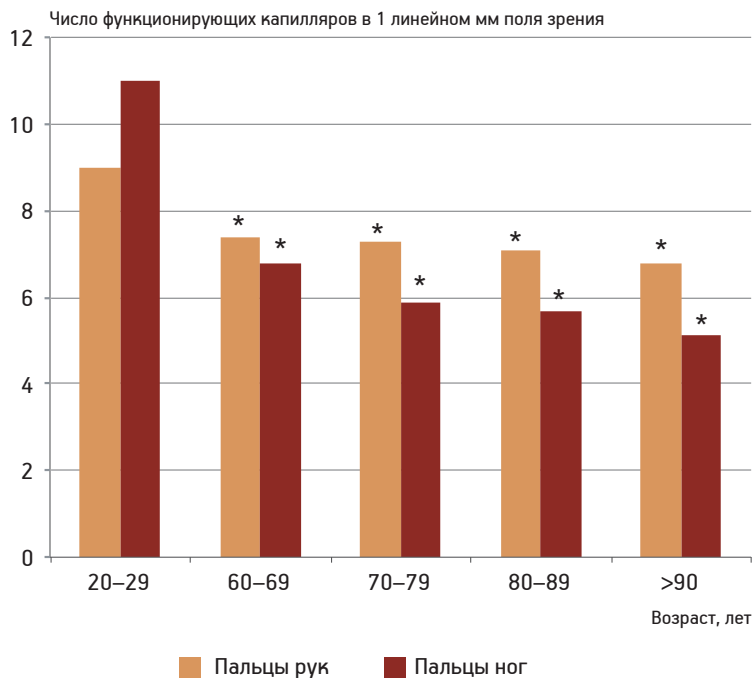
Половые различия потребления кислорода отмечаются у людей молодого возраста ($255,5 \pm 7,94$ мл у мужчин и $196,7 \pm 22,47$ мл у

женщин). Эти различия сохраняются в 60–89 лет ($172,6 \pm 8,13$ мл у мужчин и $146,9 \pm 6,78$ мл у женщин) и отсутствуют лишь у долгожителей (старше 90 лет поглощение кислорода $164,8 \pm 10,35$ мл у мужчин и $157,9 \pm 12,74$ мл у женщин).

При пробе с ингаляцией кислорода обнаружено, что у долгожителей прирост ρO_2 в подкожной клетчатке по сравнению с обеими контрольными группами (20–29 лет и 60–89 лет) уменьшается (см. табл. 2).

Как известно, кислородное снабжение тканей определяется деятельностью дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Такой интегральный показатель функционирования системы внешнего дыхания, как насыщение артериальной крови кислородом, хотя и снижен у долгожителей ($90,8 \pm 0,91\%$) по сравнению с людьми молодого возраста ($95,6 \pm 0,22\%$), но не отличается от уровня у пожилых и старых людей ($90,5 \pm 0,32\%$). То же относится и к показателям оксигенации крови в легких при кислородной пробе.

Поэтому, очевидно, причиной уменьшения прироста ρO_2 в подкожной клетчатке у долгожителей по сравнению с молодыми, пожилыми и стариками являются изменения системы кровообращения. Такое предположение подтверждается, во-первых, уменьшением у долгожителей прироста ρO_2 в подкожной клетчатке, отнесенного к 1% роста кислородного насыщения артериальной крови, то есть одному и тому же росту кислородного насыщения артериальной крови соответствует меньший прирост ρO_2 . Во-вторых, у долгожителей отчетливо удлиняется латентный период повышения ρO_2 при пробе с ингаляцией кислорода (см. табл. 2). Поскольку эти показатели отражают состояние капиллярно-тканевой диффузии кислорода, следует полагать, что у долгожителей в определенной степени ухудшается состояние капиллярной циркуляции [14, 15, 20, 75]. Сказанное подтверждается тем, как это было показано нами ранее, что с возрастом происходит снижение перфузии тканей, в частности кожи, за счет уменьшения количества функционирующих капилляров, при



Здесь и на рис. 2: * $p < 0,05$ по сравнению с группой 20–29 лет

Рис. 1. Число функционирующих капилляров в одном линейном мм поля зрения при биомикроскопии ногтевого ложа пальцев рук и ног у людей разного возраста

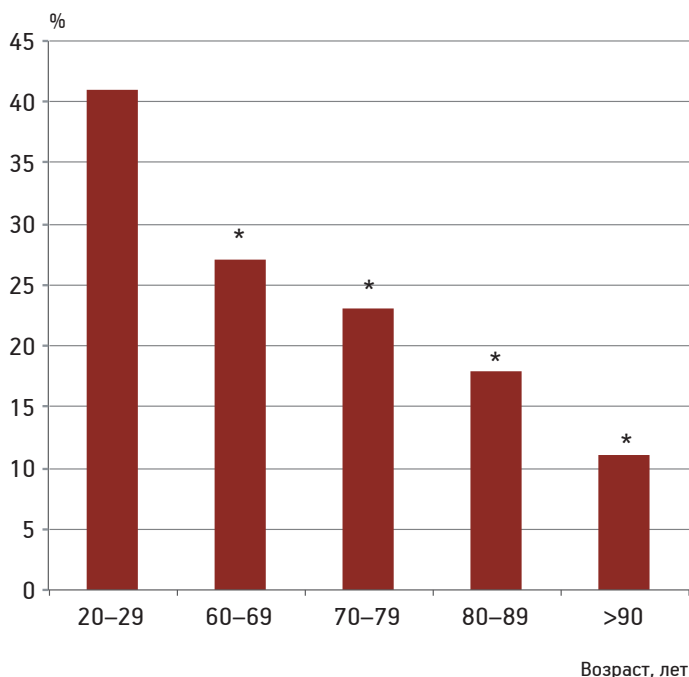


Рис. 2. Функциональный резерв капилляров в коже лимба ногтя (доля дополнительных капилляров, открывшихся при пробе с реактивно-застойной гиперемией в одном линейном мм поля зрения)

этом снижается также их функциональный резерв (рис. 1, 2) [7, 20, 30, 31, 40–42, 56, 59].

Вместе с тем, время достижения максимального уровня ρO_2 при ингаляции кислорода и латент-

ный период повышения ρO_2 при реактивной пост-окклюзионной гиперемии у людей старше 90 лет существенно не отличаются от аналогичных параметров у людей 60–89 лет.

Обращает на себя внимание отсутствие возрастных различий в стабилизации ρO_2 при постишемической реактивной гиперемии (см. табл. 1). Дело в том, что кислород при постишемической гиперемии поступает в ткань, в значительной мере исчерпывающую свои кислородные ресурсы, и потребляется клетками. Меньшая интенсивность потребления кислорода при старении способствует сглаживанию возрастных различий в восстановлении уровня ρO_2 .

У долгожителей при исследовании (проба Уленбрука) установлено снижение как абсолютного уровня недостатка кислорода в организме ($218 \pm 30,63$ мл), так и величины дефицита кислорода в процентах к его потреблению ($21,7 \pm 4,00$ %) по сравнению с лицами 60–89 лет (соответственно, $358,1 \pm 13,62$ мл и $30,4 \pm 1,97$ %). Исходя из этих данных, можно было бы сделать заключение, что кислородное снабжение тканей у долгожителей оказывается более адекватным тканевым окислительным процессам, чем у людей предшествующих десятилетий пожилого и старческого возраста. Однако, как об этом свидетельствуют выполненные нами совместно с П. А. Орловым исследования, коэффициент недоокисления, предложенный Мюллером, отражающий совершенство окислительных процессов в организме человека, с возрастом увеличивается и, в частности, у долгожителей имеет наибольшую выраженность (в возрасте 20–29 лет он составляет 0,92; в 50–59 лет — 1,09; в 60–69 лет — 1,16; в 70–79 лет — 1,20; в 80–89 лет — 1,21; в 90 лет и старше — 1,34) [16, 39].

Таблица 3

Вакат-кислорода крови и мочи у людей разного возраста

Возраст, лет	Вакат-кислорода суточной мочи, г	Вакат-кислорода крови, мг%	Коэффициент недоокисления
20–29	$9,82 \pm 0,52$	$197 \pm 6,8$	$0,92 \pm 0,02$
50–59	$12,82 \pm 0,70$	$264 \pm 9,9$	$1,09 \pm 0,11$
60–69	$13,14 \pm 0,20$	$250 \pm 15,1$	$1,16 \pm 0,01$
70–79	$9,64 \pm 0,46$	$272 \pm 22,7$	$1,20 \pm 0,04$
80–89	$9,87 \pm 0,40$	$270 \pm 7,7$	$1,21 \pm 0,04$
>90	$8,36 \pm 0,18$	$195 \pm 8,1$	$1,34 \pm 0,01$

Следует отметить, что, несмотря на отрицательную динамику некоторых показателей роста ρO_2 в подкожной клетчатке при пробе с ингаляцией кислорода, величина ρO_2 в этой ткани у долгожителей ($42 \pm 3,35$ мм рт. ст.) поддерживается на том же уровне, что и у людей 60–89 лет ($41 \pm 1,18$ мм рт. ст.). Вместе с тем, напряжение кислорода в подкожной клетчатке было значительно ниже, чем в группе здоровых людей 20–29 лет ($50 \pm 1,22$ мм рт. ст.).

Обобщение полученных данных позволяет отметить, что ряд показателей кислородного обмена у долгожителей поддерживается практически на том же уровне, что и в предшествующих десятилетиях — людей пожилого и старческого возраста. Это показатели оксигенации крови в легких, интенсивности тканевого дыхания. Несмотря на отрицательную динамику некоторых показателей кислородного снабжения подкожной клетчатки, напряжение кислорода в ней остается практически на том же уровне, что и в 60–89 лет.

Как уже указывалось выше, была изучена качественная характеристика окислительных процессов у здоровых людей в разные возрастные периоды. Одним из методов, дающим возможность получить общее представление о качественном суммарном итоге этих процессов в целостном организме, является метод определения вакат-кислорода крови, мочи. Полученные результаты представлены в табл. 3. Как видно из представленных данных, у долгожителей количество недоокисленных продуктов в суточной моче составило $8,36 \pm 0,18$ г, что было существенно ниже, чем у людей 60–89 лет. На основании оценки только этого показателя можно было бы допустить, что на определенном этапе старения происходит «нормализация» тканевого окисления, что и ведет к уменьшению недоокисленных продуктов в организме. Однако анализ коэффициента недоокисления отрицает такое предположение. Коэффициент недоокисления, предложенный Мюллером для клинической оценки степени совершенства окислительных процессов, представляет отношение общего количества недоокисленных продуктов в моче к безбелковому азоту мочи, то есть количество продуктов недоокисления, приходящееся на 1 г безбелкового азота мочи. Как видно из таблицы, коэффициент недоокисления увеличивается по мере старения, достигая наибольшего значения ($1,34 \pm 0,01$) у долгожителей. Таким образом, коэффициент недоокисления свидетельствует о том, что хотя образование недоокисленных продуктов у долгожителей

уменьшено, степень совершенства окислительных процессов у них снижена по сравнению не только с людьми молодого возраста, но и людьми 60–89 лет. Следовательно, за одной и той же величиной продуктов недоокисления в молодом возрасте, с одной стороны, в пожилом, старческом возрасте и у долгожителей — с другой, стоят процессы различной качественной характеристики. Низкие цифры ваят-кислорода мочи у долгожителей, как и у людей пожилого и старческого возраста, могут быть обусловлены более выраженным общим ослаблением интенсивности метаболизма. Анализ этих двух показателей подтверждает положение о том, что снижение интенсивности энергетического обмена при старении не есть простое уменьшение, а что оно сопровождается рядом существенных качественных изменений в тканевом окислении. Полученные данные свидетельствуют о том, что у долгожителей снижается не только интенсивность окислительных процессов, но и их совершенство, о чем свидетельствует повышение коэффициента недоокисления. Такие изменения отражают развитие тканевой гипоксии.

Обобщение полученных данных свидетельствует, что с возрастом снижается интенсивность тканевого дыхания, нарастает количество недоокисленных продуктов. При этом снижается не только интенсивность окислительных процессов, но и их совершенство, о чем свидетельствует повышение коэффициента недоокисления. Снижение интенсивности тканевого дыхания в подкожной клетчатке отражает развитие тканевой гипоксии, которая связана со снижением активности ферментов, принимающих участие в кислородном обмене. Снижение с возрастом тканевой перфузии ведет не только к формированию циркуляторной гипоксии, но и вносит также значительный вклад в формирование тканевой гипоксии. Такие изменения, в известной степени, можно интерполировать и на другие ткани. Обнаруженные у долгожителей изменения со стороны тканевого кислородного обмена и окислительных процессов соответствуют, в основном, таковым у людей 80–89 лет. Это дает основание говорить о физиологическом старении долголетних людей и открывает новые аспекты изучения процесса старения.

Более того, проведенные исследования дают основание рассматривать гипоксию не только как характерную особенность физиологического старения, но и как фактор ускоренного старения. Показано, что гипоксия при старении имеет сложный характер и обусловлена нарушением кислород-

ного снабжения тканей в связи с возрастными изменениями газообмена в легких, сердечно-сосудистой системы, а также с ухудшением использования поступающего к тканям кислорода. Иными словами, гипоксия при старении включает гипоксический, циркуляторный и тканевый факторы. В наших исследованиях было показано, что соотношение кислородного снабжения тканей и потребления кислорода клетками не остается стабильным на протяжении старения [15]. В пожилом возрасте преобладает нарушение кислородного снабжения тканей, в старости на первый план выступает снижение интенсивности тканевого дыхания.

Поэтому средства, направленные на устранение гипоксических сдвигов с учетом характера и преобладающих звеньев нарушения кислородного гомеостаза, должны являться составной частью подходов для достижения активного долголетия. Более того, такие препараты следует назначать как базисный фон при лечении заболеваний у людей старшего возраста. В этом аспекте особого внимания заслуживают витамины.

Как известно, витамины, являясь коферментами ряда ферментов биологического окисления, активно включаются в энергетические процессы, повышая их уровень в условиях гипоксии. Если учесть, что при старении, с одной стороны, отмечается дефицит ряда витаминов, а с другой — снижение клеточных окислительных процессов, то механизм влияния витаминотерапии на тканевое дыхание в пожилом возрасте становится очевидным [12, 17, 20, 21, 45, 58, 65–67, 72, 76].

Поэтому нами была проанализирована динамика ρO_2 в подкожной клетчатке предплечья при пробе с пережатием сосудов конечности у 24 человек пожилого возраста с ускоренным старением до и после 20-дневного курсового приема витаминного комплекса «Геротон». Было установлено, что под влиянием витаминотерапии уменьшается латентный период снижения ρO_2 , возрастает уровень снижения ρO_2 за 1-ю и первые 2 мин пережатия (табл. 4).

Витаминотерапия оказала влияние и на утилизацию избыточного количества кислорода, образовавшегося при его ингаляции. Потребление прироста тканевого кислорода начинается раньше и длится меньшее время (табл. 5). Отмечается также уменьшение разницы во времени стабилизации ρO_2 и кислородного насыщения артериальной крови. То есть более быстрая утилизация прироста ρO_2 в подкожной клетчатке, при дыхании кислородом, не является простым следствием ускорения

Напряжение кислорода (pO_2) в подкожной клетчатке внутренней поверхности средней трети предплечья у людей пожилого и старческого возраста при пробе с пережатием после курсового приема витаминного комплекса «Геротон», $M \pm m$

Показатель	До приема	После приема
Латентный период снижения уровня pO_2 , с	11,55±1,58	5,68±0,92**
Уровень снижения pO_2 за 1-ю минуту, мм рт. ст.	6,82±0,69	9,36±0,58*
Уровень снижения pO_2 за первые 2 мин, мм рт. ст.	11,64±1,21	15,5±1,25*
Уровень снижения pO_2 за время пережатия, мм рт. ст.	30,70±3,20	38,40±2,20**
Латентный период повышения pO_2 после окончания пережатия, с	9,10±1,23	5,19±1,12*
Время восстановления pO_2 после пережатия к исходному уровню, с	320,20±21,30	232,10±23,19**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с показателями до приема препарата

Утилизация прироста кислородного насыщения артериальной крови и pO_2 в подкожной клетчатке внутренней поверхности средней трети предплечья, образовавшегося при ингаляции кислорода у людей пожилого и старческого возраста после курсового приема витаминного комплекса «Геротон», $M \pm m$

Показатель	До приема	После приема
Латентный период начала снижения кислородного насыщения артериальной крови после прекращения ингаляции, с	23,6±2,45	24,5±3,12
Латентный период начала снижения pO_2 в подкожной клетчатке после прекращения ингаляции, с	40,0±6,26	25,6±3,29*
Длительность снижения кислородного насыщения артериальной крови в подкожной клетчатке после прекращения ингаляции, с	266,8±16,46	234,7±10,91
Длительность снижения (достижение исходного уровня) pO_2 в подкожной клетчатке после прекращения ингаляции, с	659,7±21,13	475,8±31,41**
Разность в длительности снижения (достижения исходного уровня) pO_2 в подкожной клетчатке предплечья и кислородного насыщения артериальной крови, с	392,8±6,52	244,1±5,35**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с показателями до приема препарата

снижения кислородного насыщения артериальной крови, а отражает повышение интенсивности окислительных процессов в самой изучавшейся ткани.

Представленные результаты этих исследований свидетельствуют о повышении интенсивности тканевых окислительных процессов под влиянием Геротона у пожилых людей. Это согласуется с данными С. Parhon (1959) о повышении основного обмена при старении после приема витаминов [74]. Авторы [8, 10, 12, 15, 17, 20, 22] также отмечают положительную направленность окислительных реакций у людей пожилого и старческого возраста после витаминотерапии.

При этом следует подчеркнуть, что у большинства получавших витаминный комплекс повышалась сократительная способность миокарда, физическая работоспособность, нормализовалась сосудистая реактивность; отмечены тенденция к нормализации корково-подкорковой нейродинамики, улучшение церебральной гемодинамики и нейрососудистой реактивности; повысилась острота зрения,

функциональные возможности почек, улучшились показатели иммунной реактивности, улучшилось качество жизни [11, 20, 28, 33–35, 55, 57, 58].

Перспективным направлением воздействия на процессы старения, особенно при его ускоренном варианте развития, является применение пептидных препаратов [23, 52]. Многолетние исследования, проведенные под руководством В. Х. Хавинсона, показали, что нарушение пептидной регуляции является одним из ключевых механизмов старения и ассоциированной с возрастом патологии [1, 48, 49, 52, 53]. В экспериментальных и клинических работах получены убедительные доказательства, что применение пептидных биорегуляторов эффективно восстанавливает ряд функций стареющего организма. Это обосновывает назначение пептидных препаратов для профилактики ускоренного старения и в качестве средств базисной терапии возраст-зависимой патологии.

Среди пептидных биорегуляторов особого внимания заслуживает фармакологический препарат

«Эпиталамин» — комплекс пептидов эпифиза. В эксперименте на животных [1, 50, 51] и в выполненных нами клинических исследованиях [23–25, 27] установлена его способность восстанавливать нарушенный при старении суточный ритм выработки мелатонина — универсального регулятора нейроэндокринной, иммунной и сердечно-сосудистой систем, суточных и сезонных ритмов организма, углеводного и липидного обмена [1, 24, 36].

В этой связи считаем необходимым остановиться на основных результатах проведенного нами рандомизированного сравнительного исследования по оценке эффективности длительного применения Эпиталамина у пожилых больных с ИБС и ускоренным старением сердечно-сосудистой системы.

В течение трех лет 39 больным с ИБС в дополнение к постоянно проводимой базисной терапии (ацетилсалициловая кислота, статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ) периодически вводили Эпиталамин (всего 6 курсов, интервалы между курсами 6 мес). Контрольную группу составили 40 однотипных больных, которые получали только препараты базисной терапии ИБС. По завершении трехлетнего лечения за больными обеих групп наблюдали еще 12 лет; в течение этого периода они продолжали принимать препараты базисной терапии.

Под влиянием применения Эпиталамина отмечено не только повышение мелатонинообразующей функции эпифиза, но и восстановление суточного ритма выработки мелатонина [26, 27]. Наряду с этим, уменьшился темп старения сердечно-сосудистой системы, замедлилось возрастзависимое снижение физической и умственной работоспособности, улучшились показатели углеводного и липидного обмена: более чем у половины больных нормализовалась нарушенная толерантность

к глюкозе, снизились уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП [23–25, 27]. За такой же период у больных контрольной группы динамика показателей свидетельствовала либо об отсутствии благоприятных изменений, либо указывала на ухудшение состояния обследованных. У них увеличился темп старения сердечно-сосудистой системы, ухудшилась физическая и умственная работоспособность, усилились нарушения липидного состава крови, у 6 из 40 больных развился сахарный диабет 2-го типа.

Примечательно, что к окончанию 15-летнего наблюдения в контрольной группе были живы только 16 из 40 больных (40%), тогда как в группе получавших Эпиталамин — 26 из 39 человек (66,7%). Построение кривых выживания Каплана—Майера показало статистически значимое снижение риска смертельных исходов (на 42%) в группе больных, получавших пептидный биорегулятор, по сравнению с контрольной группой [27].

По-видимому, отмеченные благоприятные эффекты применения Эпиталамина частично связаны с повышением интенсивности тканевого кислородного обмена под влиянием пептидного препарата. Так, после лечения Эпиталамином у пожилых ускоренно стареющих людей при проведении пробы с пережатием в подкожной клетчатке наблюдали достоверное уменьшение латентного периода снижения pO_2 , наряду с увеличением уровня снижения pO_2 , за период пережатия (табл. 6). О повышении интенсивности тканевого дыхания также свидетельствуют результаты пробы с ингаляцией кислорода, которые показали уменьшение латентного периода снижения pO_2 после прекращения ингаляции O_2 . Другим доказательством активирующего влияния Эпиталамина на тканевый кислородный

Таблица 6

Абсолютные сдвиги напряжения кислорода (pO_2) в подкожной клетчатке внутренней поверхности средней трети предплечья при проведении функциональных проб у пожилых больных с ИБС под влиянием курсового введения пептидного препарата «Эпиталамин», $M \pm m$

Показатель	Контрольная группа (базисная терапия), $n=40$	Основная группа (базисная терапия и Эпиталамин), $n=39$
Латентный период начала снижения pO_2 в подкожной клетчатке при пробе с пережатием конечности, с	$-0,6 \pm 2,6$	$-4,6 \pm 1,5^*$
Уровень снижения pO_2 в подкожной клетчатке за период пережатия конечности, мм рт.ст.	$1,3 \pm 2,3$	$2,6 \pm 1,2^*$
Латентный период начала снижения pO_2 в подкожной клетчатке после прекращения ингаляции кислорода, с	$-0,4 \pm 3,2$	$-4,4 \pm 1,3^*$

* $p < 0,05$ — достоверность сдвига показателя под влиянием лечения

обмен является уменьшение величины дефицита кислорода при пробе Уленбрука и уменьшение кислородного долга после дозированной физической нагрузки. Все это, в конечном итоге, уменьшает проявления тканевой гипоксии, которая характерна для людей с ускоренным типом старения.

О значимости биологически активных веществ (витамины, аминокислоты, пептидные препараты и др.) в улучшении обменных процессов, повышении энергообразования на клеточном уровне при старении свидетельствуют экспериментальные исследования. В работе V. Palermo и соавт. (2010) показано, что назначение ацетил-*L*-карнитина обеспечивает защитный эффект митохондрий в процессе старения благодаря антиоксидантным свойствам [73]. J. Tamilselvan и соавт. (2007) установили, что липоевая кислота и карнитин эффективно предотвращают возрастное снижение энергообразования в процессе старения [79]. По данным A. Navarro и A. Boveris (2007), назначение витамина E предотвращает возрастную дисфункцию митохондрий и, тем самым, улучшает процессы энергообразования в старости [72]. C. Alvarado и соавт. (2006) установили, что комплексы витаминов и антиоксидантов восстанавливают окислительно-восстановительный баланс в клетках старых животных, уменьшают явления оксидативного стресса, особенно у животных с ускоренным типом старения [60].

На наш взгляд, столь разностороннее благоприятное действие витаминов на организм пожилого и старого человека обусловлено, прежде всего, их положительным влиянием на обменные процессы, в частности на окислительно-восстановительные реакции, на сниженный энергетический метаболизм. Приведенные факты, свидетельствующие об отчетливом повышении интенсивности потребления кислорода с параллельным улучшением субъективного статуса и показателей функционального состояния ряда органов и систем под влиянием приема витаминного комплекса, указывают на то, что снижение интенсивности потребления кислорода отнюдь не следует рассматривать как эквивалент меньшей потребности в кислороде при старении. Снижение интенсивности тканевого дыхания у пожилых и старых людей в значительной мере является следствием угнетения активности ферментов биологического окисления и оказывает неблагоприятное воздействие на процесс старения, ускоряя его развитие. Поэтому возрастное снижение интенсивности тканевого дыхания следует рассматривать как проявление тканевой гипоксии,

которая требует коррекции и обосновывает необходимость применения гериатрических средств, среди которых важное место занимают витаминные комплексы. Следует отметить, что изучение кислородного обмена в тканях является не только важным показателем процесса старения, но также дает возможность объективизировать эффективность применяемых гериатрических препаратов в клинической практике.

Таким образом, одной из предпосылок успеха мер, направленных на достижение активного долголетия, на профилактику преждевременного старения, на лечение различных заболеваний и патологических процессов у людей старших возрастов, является глубокое знание закономерностей развития кислородной недостаточности — гипоксии.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
2. Асанов Е. О. Особливості кисневого режиму організму у хворих похилого віку з хронічним обструктивним бронхітом та методи корекції його порушень: Автореф. дис. канд. мед. наук. Київ, 2003.
3. Асанов Е. О. Вікові особливості реакції організму на гіпоксичний стрес: механізми та шляхи підвищення стійкості до гіпоксії: Автореф. дис. докт. мед. наук. Київ, 2008.
4. Богацкая Л. Н. Возрастные особенности соотношения дыхания и гликолиза в сердечной мышце // В кн.: Приспособительные возможности стареющего организма. Киев, 1968. С. 131–144.
5. Богацкая Л. Н., Кульчицкий О. К. Энергетическое обеспечение функции при старении // В сб.: Старение и болезни. Вопросы геронтологии. Киев: Ин-т геронтологии, 1986. Вып. 8. С. 5–11.
6. Дембо А. Г. Оксигеметрия в практической работе врача // Клиническая медицина. 1959. Т. 37. № 8. С. 20–25.
7. Дужак Г. В. Вікові зміни реологічних властивостей крові та ендотеліальної функції мікросудинного русла: Автореф. дис. канд. мед. наук. Київ, 2009.
8. Ефремов В. В., Масленникова В. М., Тихомирова А. М. и др. Витамины и старение // Вестн. АМН СССР. 1966. Т. 21. № 10. С. 33–42.
9. Забіяка Л. К. Периферичний кровообіг і кисневе забезпечення тканин у хворих похилого віку на гіпертонічну хворобу та її зміни під впливом гіпотензивної терапії: Автореф. дис. канд. мед. наук. Київ, 2002.
10. Иванов Л. А. Особенности тканевого кислородного обмена в пожилом и старческом возрасте: Автореф. дис. канд. мед. наук. Киев, 1969.
11. Калиновская Е. Г. Динамика основных показателей функции почек у лиц пожилого и старческого возраста в связи с лечением витаминного комплекса «Вигерин» // В кн.: Витамины в предупреждении и лечении преждевременного старения. Киев: Здоров'я, 1966. С. 95–105.
12. Кишкун Л. А. Биологический возраст и старение: возможность определения и пути коррекции: Рук. для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
13. Коркушко О. В., Забіяка Л. К., Лишневская В. Ю. Роль микроциркуляторных нарушений в изменении тканевого кислородного обмена у больных гипертонической болезнью // В сб.: Мікроциркуляція та її вікові зміни. Матер. II-ї міжнар. конф. Київ, 22–24 травня, 2002. С. 167–169.

14. Коркушко О. В., Иванов Л. А. К методике изучения тканевого кислородного обмена // Клини. мед. 1969. Т. 47. № 12. – С. 54–59.
15. Коркушко О. В., Иванов Л. А. Гипоксия и старение. Киев: Наук. думка, 1980.
16. Коркушко О. В., Иванов Л. А. Возрастные особенности тканевого кислородного обмена и окислительных процессов у долгожителей // Буковин. мед. вісн. 2011. Т. 15. № 3 (59). С. 193–199.
17. Коркушко О. В., Калиновская Е. Г., Молотков В. П. Преждевременное старение человека. Киев: Здоров'я, 1979.
18. Коркушко О. В., Лишневецкая В. Ю., Чижова В. П. Роль системы микроциркуляции в развитии тканевой гипоксии у людей пожилого возраста // Физиол. журн. 2002. Т. 48. № 2. С. 145–147.
19. Коркушко О. В., Лішневська В. Ю., Чижова В. П. Кисневе забезпечення тканин при гіпертонічній хворобі у вхорих старше 60 років // Кліні. експер. пат. 2004. Т. 3. № 1. С. 40–43.
20. Коркушко О. В., Чеботарёв Д. Ф., Калиновская Е. Г. Гериатрия в терапевтической практике. Киев: Здоров'я, 1993.
21. Коркушко О. В., Шатило В. Б., Соловей Л. М. Влияние курсового применения тканевых препаратов на физическую работоспособность у лиц с ускоренным старением сердечно-сосудистой системы // Украин. кардіол. журн. 1998. № 7–8. С. 44–49.
22. Коркушко О. В., Шатило В. Б., Ярошенко Ю. Т. Передчасне старіння: фактори ризику, діагностика, засоби попередження, метаболічна терапія // В сб.: Бібліотечка практикуючого лікаря. Київ: Тов. ДСГ Лтд, 2003.
23. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Бутенко Г. М., Шатило В. Б. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения. СПб.: Наука, 2002.
24. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б. Пинеальная железа: пути коррекции при старении. СПб.: Наука, 2006.
25. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б., Антонюк-Щеглова И. А. Геропротекторный эффект пептидного препарата эпифиза Эпиталамина у пожилых людей с ускоренным старением // Бюл. Экспер. биол. 2006. Т. 142. № 9. С. 328–332.
26. Коркушко О. В., Лапин Б. А., Гончарова Н. Д. и др. Нормализующее влияние пептидов эпифиза на суточный ритм мелатонина у старых обезьян и людей пожилого возраста // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 1. С. 74–85.
27. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б., Антонюк-Щеглова И. А. Пептидный геропротектор из эпифиза замедляет ускоренное старение пожилых людей: результаты 15-летнего наблюдения // Бюл. Экспер. биол. 2011. Т. 151. № 3. С. 343–347.
28. Кочубей Н. В. Влияние витаминотерапии на состояние органа зрения у лиц старческих возрастных групп // В кн.: Витамины в предупреждении и лечении преждевременного старения. Киев: Здоров'я, 1966. С. 71–77.
29. Крепс Е. М. Оксигеометрия. Техника. Применение в физиологии и медицине. Л.: Медгиз, 1959.
30. Лішневська В. Ю. Роль дестабілізації гемоваскулярного гомеостазу в розвитку ішемії міокарда у пацієнтів старшого віку з ішемічною хворобою серця та можливості медикаментозної корекції виявлених змін: Автореф. дис. докт. мед. наук. Київ, 2004.
31. Лишневецкая В. Ю. Микрососудистые нарушения при старении — роль в развитии патологии сердечно-сосудистой системы // В сб.: Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: Матер. V Всерос. конф. (с междунар. участием). М., 3–5 февраля, 2011. С. 290–291.
32. Лишневецкая В. Ю., Коркушко О. В., Чижова В. П., Рухляда Т. В. Особенности развития тканевой гипоксии у людей пожилого возраста при ИБС // ASTROECO – 2002. Current Status and Research in Observational Astronomy, Ecology and Extreme Physiology in the Elbrus Region. Abstracts. Hypoxia. Ecology. Terskol, Russia, 2002 August 12–16. С. 62–63.
33. Маньковский Н. Б., Минц А. Я. Старение и нервная система. Киев: Здоров'я, 1972.
34. Маньковский Н. Б., Минц А. Я., Вайншток И. Б. и др. Некоторые показатели влияния комплексной витаминотерапии на состояние нервной системы лиц пожилого и старческого возраста // В кн.: Витамины в предупреждении и лечении преждевременного старения. Киев: Здоров'я, 1966. С. 60–77.
35. Марчук П. Д., Король С. А., Андрианова Л. Ф., Ехнева Т. Л. Иммунологические показатели у лиц пожилого возраста при лечении их комплексом витаминов // В кн.: Витамины в предупреждении и лечении преждевременного старения. Киев: Здоров'я, 1966. С. 106–115.
36. Мелатонин в норме и патологии / Под ред. Ф. И. Комарова и др. М.: ИД «Медпрактика», 2004.
37. Мельников В. В. К анализу оксигеометрии при задержке дыхания // Физиол. журн. СССР. 1961. Т. 67. № 9. С. 1142–1148.
38. Никитин В. Н. О некоторых биохимических основах онтогенеза // В сб.: Труды НИИ биологии Харьк. ун-та, 1954. Т. 21. С. 7–12.
39. Орлов П. А. Вакат-кислорода крови и мочи у долгожителей // В кн.: Долгожители. Киев, 1972. С. 152–154.
40. Саркисов К. Г. Система мікроциркуляції при старінні людини: Автореф. дис. докт. мед. наук. Київ, 1993.
41. Саркисов К. Г., Ступина А. С., Коркушко О. В. Структура кожных капилляров при старении человека // В сб.: Мікроциркуляція та її вікові зміни: Матеріали Української конференції з міжнародною участю. Київ, 19–21 травня, 1999. С. 108–109.
42. Саркисов К. Г., Коркушко О. В., Ступина А. С. и др. Микроциркуляция и гемореология при старении человека // Пробл. старения и долголетия. 1998. Т. 7. № 3. С. 269–273.
43. Фролькис В. В. Регулирование, приспособление и старение. Л.: Наука, 1970.
44. Фролькис В. В. Старение и биологические возможности организма. М.: Наука, 1975.
45. Фролькис В. В., Безруков В. В., Кульчицкий О. К. Старение и экспериментальная возрастная патология сердечно-сосудистой системы. Киев: Наук. думка, 1994.
46. Фролькис В. В., Богацкая Л. Н. Возрастные особенности регулирования энергетических процессов в сердце // В кн.: Кровообращение и старость. Киев: Здоров'я, 1965. С. 104–117.
47. Фролькис В. В., Богацкая Л. Н., Фролькис Р. А. Возрастные особенности окислительных процессов в сердце и их регуляция // В кн.: Кислородный режим организма и его регулирование. Киев: Наук. думка, 1966. С. 198–205.
48. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Результаты и перспективы применения пептидных биорегуляторов в геронтологии // Клини. геронтол. 2000. № 8. С. 81–84.
49. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Пептидная регуляция гомеостаза при старении // Успехи геронтол. 2000. Вып. 4. С. 75–79.
50. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения. СПб.: Фолиант, 2001.
51. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Геропротекторная эффективность тималина и Эпиталамина // Успехи геронтол. 2002. Вып. 10. С. 74–84.
52. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Пептидные биорегуляторы и старение. СПб.: Наука, 2003.
53. Хавинсон В. Х., Анисимов С. В., Малинин В. В., Анисимов В. Н. Пептидная регуляция генома и старение. М.: Изд-во РАМН, 2005.
54. Чеботарёв Д. Ф. Долголетие и роль его в изучении процессов старения // В кн.: Долгожители. Киев, 1972. С. 5–9.
55. Чеботарёв Д. Ф., Западнюк В. И., Купраш Л. П. и др. Мембраностабилизирующее и антиоксидантное средство «Рикавит»: Патент РФ № 2006224 С1. Заяв. № 3906580, 06.05.1985; опубл. 30.01.1994 в Бюл. № 2.

56. Чеботарёв Д. Ф., Коркушко О. В., Лишневецкая В. Ю. и др. Микроциркуляция и возраст // В сб.: Мікроциркуляція та її вікові зміни: Матеріали II-ї міжнар. конф. Київ, 22–24 травня, 2002. С. 153–164.
57. Чеботарёв Д. Ф., Коркушко О. В., Ярошенко Ю. Т. Влияние препарата Рикавит на максимальную физическую работоспособность у практически здоровых лиц пожилого и старческого возраста // Пробл. старения и долголетия. 2000. Т. 9. № 3. С. 238–249.
58. Чеботарёв Д. Ф., Коркушко О. В., Ярошенко Ю. Т. Вплив місячного курсу препарату «Рикавіт» на гемодинамічне забезпечення фізичної працездатності практично здорових осіб старших вікових груп // Журн. АМН України. 2001. Т. 7. № 4. С. 773–783.
59. Чижова В. П. Зміни мікроциркуляторної ланки судинного русла та функції ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу похилого та старечого віку під впливом антигіпертензивної терапії (енalapрил, амлодипін, небіволол — довготривалі спостереження): Автореф. дис. канд. мед. наук. Киев, 2005.
60. Alvarado C., Alvarez P., Puerto M. et al. Dietary supplementation with antioxidants improves function and decreases oxidative stress of leukocytes from prematurely aging mice // Nutrition. 2006. Vol. 22. № 7–8. P. 767–777.
61. Bertolini A. M. The biological role of enzyme changes in the aging of the organism // Gerontologia. 1964. Vol. 9. № 2. P. 113–124.
62. Bertolini A. M. Metabolism and senescence // Gerontologia. 1966. Vol. 12. № 1. P. 57–63.
63. Conley K. E., Jubrias S. A., Esselman P. C. Oxidative capacity and aging in human muscle // J. Physiol. 2000. Vol. 526. P. 203–210.
64. Frolkis V. V. Aging and life-prolonging processes. Wien, New-York: Springer Verlag, 1982.
65. Frolkis V. V., Bezrukov V. V., Kulchitsky O. K. The aging cardiovascular system. Physiology and pathology. New York: Springer Publishing Company, Inc., 1996.
66. Frolkis V. V., Bezrukov V. V., Kulchitsky O. K. О envelhecimento do sistema cardiovascular. Fisiologia e Patologia. San Paolo: Organizacao Andrej Editora Ltd, 1998.
67. Hagen J. L., Krause D. J., Baker D. J. et al. Skeletal muscle aging in F344BN F1-hybrid rats: I. Mitochondrial dysfunction contributes to the age-associated reduction in VO₂max // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2004. Vol. 59. № 11. P. 1099–1110.
68. Kaczor J. J., Ziolkowski W., Antosiewicz J. et al. The effect of aging on anaerobic and aerobic enzyme activities in human skeletal muscle // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2006. Vol. 61. № 4. P. 339–344.
69. Kirkendall D. T., Garrett W. E., Jr. The effects of aging and training on skeletal muscle // Amer. J. Sports Med. 1998. Vol. 26. № 4. P. 598–602.
70. Lanza I. R., Larsen R. G., Kent-Braun J. A. Effects of old age on human skeletal muscle energetics during fatiguing contractions with and without blood flow // J. Physiol. 2007. Vol. 583. № 3. P. 1093–1105.
71. Massari N., Tenconi L., Negri S. et al. Metabolismo e senescenza // Acta geront. 1964. Vol. 14. № 3. 186–194.
72. Navarro A., Boveris A. The mitochondrial energy transduction system and the aging process // Amer. J. Physiol. Cell Physiol. 2007. Vol. 292. № 2. P. C670–C686.
73. Palermo V., Falkone C., Calvani M., Mazzoni C. Acetyl-L-carnitine protects yeast cell from apoptosis and aging and inhibits mitochondrial fission // Aging Cell. 2010. Vol. 9. № 4. P. 570–579.
74. Parhon C. Возрастная биология (пер. с рум.). Бухарест: Изд-во иностр. лит., 1959.
75. Penneys R., Montgomery H. Oxygen tension of tissues by the polarographic method // J. clin. Invest. 1952. Vol. 31. № 8. P. 1042–1048.
76. Shekelle P., Morton S. C., Hardy M. Effect of supplemental antioxidants vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 for the prevention and treatment of cardiovascular disease (Evidence Reports/Technology Assessments, No. 83.) // In: Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality, 2003.
77. Shock N. W. The physiology of aging // Sci. Amer. 1962. Vol. 206. № 1. P. 100–105, 107, 108, 110.
78. Short K. R., Bigelow M. L., Kahl J. et al. From the Cover: Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans // PNAS. 2005. Vol. 102. № 15. P. 5618–5623.
79. Tamilselvan J., Sivarajan K., Anusuyadevi M., Panneerselvam C. Cytochrome C oxidase rather than cytochrome c is a major determinant of mitochondrial respiratory capacity in skeletal muscle of aged rats: role of carnitine and lipid acid // Rejuvenation Res. 2007. Vol. 10. № 3. P. 311–236.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 255–266

O. V. Korkushko, L. A. Ivanov, V. B. Shatilo

TISSUE OXYGEN EXCHANGE AND OXIDATIVE PROCESSES IN LONG-LIVERS: AGE PECULIARITIES

D. F. Chebotarev State Institute of Gerontology, AMS of Ukraine, 67 ul. Vyshgorodskaya, Kyiv 04114;
e-mail: vshatilo@ukr.net

This work was undertaken to study tissue oxygen exchange and oxidative processes in the long-lived individuals who were assumed as the physiologically aging individuals. Oxygen tension was assessed in forearm subcutaneous cellular tissue by means of the polarographic method while performing 10 min oxygen inhalation tests (with spontaneous oxymogram recording) and a 10 min clamping of vessels. The obtained data served as the tissue oxygen exchange indicator. This approach made us possible to evaluate the oxygen delivery and oxygen uptake. To study qualitative characteristics of oxidative processes, we assessed vacat-oxygen of the blood and urine and estimated the underoxidation coefficient proposed by Muller. We have found that tissue respiration intensity falls, the amount of underoxidated products of the blood and urine rises, and the underoxidation coefficient increases in aging. The decrease of tissue oxygen respiration intensity in subcutaneous cellular tissue reflects the development of tissue hypoxia associated with reduced activity of the enzymes, being involved in oxygen exchange. An age-related decrease of tissue perfusion leads to the formation of circulatory hypoxia and also contributes considerably to tissue hypoxia formation. The revealed changes in the tissue oxygen exchange and oxidative processes in the long-livers are generally correspondent to those that can be seen in the people of 80–89 years. This finding speaks in favor of the physiological aging in the long-livers.

Key words: aging, long-livers, hypoxia, tissue oxygen exchange, functioning capillaries

И. В. Литвиненко, Р. Р. Халимов, А. Г. Труфанов, И. В. Красаков, Д. А. Хаймов

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ХОДЬБЫ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Военно-медицинская академия, 194044 Санкт-Петербург, пр. Лесной, 2; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Приведены результаты исследования 30 больных на поздней стадии болезни Паркинсона с нарушением ходьбы высшего уровня, ассоциированным с когнитивными расстройствами лобного типа. Помимо базисной терапии противопаркинсоническими препаратами, пациенты получали центральный ингибитор ацетилхолинэстеразы — галантамин (Реминил) в суточной дозе 16 мг и курс повторной транскраниальной магнитной стимуляции, состоявший из 10 сеансов на область проекции дорсолатеральной префронтальной коры. Установлено, что включение в программу лечения больных с нарушениями ходьбы при болезни Паркинсона ингибитора ацетилхолинэстеразы в сочетании с транскраниальной магнитной стимуляцией достоверно повышает метаболизм коры лобных долей, хвостатого ядра, таламуса (по данным ПЭТ сФ¹⁸-дезоксиглюкозы), улучшает ходьбу и когнитивные функции пациентов.

Ключевые слова: *болезнь Паркинсона, нарушения ходьбы, застывания, транскраниальная магнитная стимуляция, галантамин*

Нарушение ходьбы при болезни Паркинсона (БП) является одним из наиболее значимых двигательных нарушений, выраженность которого в значительной степени определяет тяжесть состояния больного и качество его жизни. В многочисленных исследованиях, проведенных в последнее время, авторы приходят к выводу, что нарушение ходьбы является пятым самостоятельным кардинальным признаком паркинсонизма, наряду с гипокинезией, ригидностью, тремором покоя и постуральными расстройствами, имеющим свои патогенетические механизмы развития и требующим специфического подхода в лечении [5, 6, 8, 9, 12, 20, 24, 28, 40–43, 52, 54].

К общему паттерну изменения ходьбы при БП (шаркающая походка с укороченным шагом) [47], по мере прогрессирования заболевания, присоединяются более сложные расстройства в виде нарушения инициации ходьбы, неустойчивости при поворотах, появление застываний и связанных с ними падений [16, 22]. В соответствии с классификацией J. Nutt и соавт. (1993), нарушения

ходьбы на поздних стадиях БП можно отнести к расстройствам высшего уровня, интегративным нарушениям двигательного контроля, которые невозможно объяснить синдромами поражения среднего и низшего уровней или их сочетанием. Они связаны с поражением лобных долей и их связей. Это подтверждается наличием ассоциации нарушений ходьбы на поздних стадиях БП разной степени выраженности с когнитивными расстройствами, достигающими уровня деменции, преимущественно лобного типа. Расстройства процессов контроля ходьбы на поздних стадиях БП можно обозначить как «первичные», поскольку они вызваны нарушением процессов выбора и инициации локомоторных и постуральных программ, а не их реализацией, и не зависят от какой-либо другой неврологической патологии (например, нарушения чувствительности, парезов или повышения мышечного тонуса) [21, 35, 38, 45, 51]. Нарушения высшего уровня особенно грубо проявляются в переходных ситуациях при начале ходьбы, поворотах, вставании и так далее (когда одна двигательная программа должна смениться другой) и, следовательно, отражают дефект планирования.

Нарушение автоматизированной регуляции ходьбы требует значительного напряжения механизмов произвольного контроля, включающих, в том числе, и когнитивные функции, прежде всего внимание. Однако и этот ресурс компенсации у больных с нарушениями высшего уровня существенно ограничен вследствие сопутствующего поражения лобно-подкорковых связей, участвующих в регуляции когнитивных функций [2, 3, 18, 19]. Соответственно, любая дополнительная нагрузка на когнитивную сферу во время ходьбы (например, счет или просто отвлечение внимания на новый стимул) может привести к несоразмерно тяжелому ухудшению функции ходьбы (например, застыванию). Тот же эффект может иметь неожиданная эмоциональная реакция. Как правило, когнитивные нарушения, которые наблюдаются у пациентов

на ранних стадиях развития БП, носят нестойкий, преходящий характер и являются неспецифическими нарушениями по нейродинамическому типу, которые проявляются в снижении внимания и общей психической активности. Для БП характерно нарастание когнитивных нарушений в процессе развития болезни, которое является следствием поражения лобных долей, затем височно-теменных отделов и ассоциативных зон затылочных долей [31, 44, 46]. Отмечается прогрессивное снижение критики поведения, способности к концептуализации. Эти нарушения приводят к усугублению показателей функции зрительно-пространственного восприятия, обусловленной нарушением способности планирования своих действий; снижению общего уровня когнитивных показателей, в дальнейшем достигающих уровня деменции [17, 22, 25, 28, 36, 39]. По данным ряда авторов, анализ нейropsychологического профиля пациентов с БП показывает, что при прогрессировании когнитивных нарушений снижение интеллекта больше коррелирует с грубыми регуляторными нарушениями, чем с относительно мягкими операциональными расстройствами [4, 25].

Определенная роль в проявлении когнитивных нарушений отводится дефициту дофамина в хвостатом ядре, поскольку хвостатое ядро посредством фронтально-субкортикальных нейрональных проекций связано с дорсолатеральными префронтальными и латеральными орбитофронтальными отделами коры, которые, в свою очередь, осуществляют регуляцию психических процессов. Повреждение дофаминергических нейронов медиальной части черной субстанции [37] и дофаминергических нейронов вентральной части покрышки среднего мозга [44], формирующих мезокортикальный путь, норадренергических нейронов в голубом пятне [31] и прогрессирующая гибель холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта и коре головного мозга [32, 40] играют значительную роль в формировании когнитивных расстройств и деменции при БП.

Холинергический дефицит в церебральной коре был подтвержден прижизненными нейровизуализационными исследованиями. Существуют доказательства того, что поражение восходящих холинергических проводящих путей в значительной степени способствует когнитивным расстройствам при БП, сходным с описанными при болезни Альцгеймера [1, 10, 13, 17, 27, 34, 54, 55].

Очень важный в практическом отношении вопрос коррекции (фармакологической и немедика-

ментозной) нарушений ходьбы при БП остается нерешенным, что связано с недостатком знаний о патогенезе и нейрохимическом субстрате изменений походки при БП [13, 15, 17]. Так, на ранних стадиях БП могут быть эффективны различные противопаркинсонические средства, вследствие того, что на данном этапе нарушения ходьбы обусловлены, преимущественно, ригидностью и гипокинезией [5, 12, 40, 57]. Однако по мере прогрессирования заболевания нарушения ходьбы, в большей степени, становятся обусловлены постуральными расстройствами. При этом ни один из противопаркинсонических препаратов не имеет достоверного влияния на данную симптоматику [12, 36, 56, 57].

Известно, что выраженность холинергического дефицита в кортико-лимбических структурах мозга при БП, осложненной когнитивными нарушениями, многократно возрастает и превосходит более чем в 2 раза эти показатели при болезни Альцгеймера [14, 33, 34]. Кроме этого, при БП, осложненной деменцией, мускариновые постсинаптические рецепторы остаются относительно сохранными [30, 57]. Соответственно, можно предположить хорошую эффективность холинергических препаратов у больных с когнитивными нарушениями при БП. Ингибиторы холинэстеразы с дополнительной *H*-холиномиметической активностью, например галантамин (Реминил), способны предотвращать подавление экспрессии *H*-холинорецепторов, развивающееся на фоне применения ингибиторов холинэстеразы, и облегчать высвобождение дофамина в стриатуме [5, 17, 25, 27–29, 50, 58].

Повторная транскраниальная магнитная стимуляция (пТМС) является методом неинвазивного возбуждения коры головного мозга. Физиологической основой метода является деполяризация мембраны нервной клетки вследствие генерации электрического поля в глубине тканей. Деполяризация мембраны приводит к появлению и дальнейшему распространению потенциала действия в быстропроводящих корковых нейронах, иррадиирующему на несколько вставочных нейронов, которые с разной временной задержкой передают возбуждение на мотонейрон. Так, в ответ на однократно предъявленный стимул в моторной коре появляется залп нисходящих волн возбуждения. Кортикальная стимуляция с использованием переменного магнитного поля является одной из самых физиологичных методик, так как при этом возбуждаются именно те корковые нейроны, кото-

рые первыми активируются при совершении произвольного движения. Основным преимуществом магнитной стимуляции является способность проникать вглубь без ослабления сигнала для стимуляции глубоко расположенных структур на глубину 5–7 см от поверхности кожи. С помощью пТМС возможно изменение нейрональной активности в одной или нескольких точках коры головного мозга. Активация моторной коры последовательными стимулами с одинаковыми интервалами позволяет влиять на уровень корковой возбудимости и дает возможность терапевтического использования ТМС при разных неврологических заболеваниях.

Неудовлетворенность традиционными методами лечения паркинсонизма, основывающимися преимущественно, на возможностях фармакотерапии, пассивной позицией больных, требует применения новых подходов в лечении [11, 20]. Актуальность проблемы еще, несомненно, возрастает в связи с известной демографической тенденцией к увеличению доли лиц пожилого возраста и, следовательно, к увеличению распространенности БП и других нейрогерiatricких заболеваний [10, 26, 27]. Вместе с тем, указанные заболевания часто поражают людей трудоспособного возраста и, по мере прогрессирования, приводят к значимым ограничениям жизнедеятельности, к ухудшению качества жизни, увеличению нужды больных в посторонней помощи, что также определяет большую медико-социальную значимость проблемы паркинсонизма [7, 11, 20, 23].

Цель исследования — оценка эффективности пТМС в комбинации с фармакологической коррекцией холинергическим препаратом центрального действия (галантамином) при нарушениях ходьбы высшего уровня у пациентов с БП.

В задачи исследования входила оценка влияния терапии на нарушения ходьбы высшего уровня, когнитивные функции, поведенческие и эмоциональные расстройства, способность пациентов к самообслуживанию.

Материалы и методы

Дизайн исследования — открытое неконтролируемое исследование эффективности, переносимости и безопасности применения повторной транскраниальной магнитной стимуляции в сочетании с галантамином (Реминилом) у пациентов с нарушениями ходьбы на поздних стадиях БП. Исследование выполнено на базе клиники и кафе-

дры нервных болезней Военно-медицинской академии.

В исследовании приняли участие 30 пациентов с БП (21 мужчина и 9 женщин), *таблица*.

Общая характеристика и исходные клинико-нейропсихологические данные пациентов, включенных в исследование, $M \pm SD$

Характеристика	Средние значения (30 чел.)
Возраст, лет	66,5±11,1
Длительность БП, годы	10,1±5,9
Стадия по Хен-Яру	2,9±0,5
UPDRS III часть, баллы	39,1±4,5
Шкала застываний (FOG)	13,6±3,6
Шкала оценки ходьбы и равновесия (GABS)	40,9±17,1
Шкала MMSE	26,9±1,9
Шкала лобной дисфункции (FAB)	12,0±3,3
Тест рисования часов	6,2±2,0
Шкала качества жизни при БП	68,8±24,3
Шкала депрессии Бека	17,2±7,8
Доза Л-дофа	711,8±370,9

Критерии включения:

1) наличие диагноза БП, соответствующего критериям Британского банка мозга [Gibb W. R. G., Lees A. J., 1989; Hughes A. J. et al., 1992] и тяжести II–IV стадии по шкале Хен и Яра в «OFF» периоде [Hoehn M. M., Yahr H. D., 1967];

2) наличие субъективных жалоб, соответствующих критериям умеренных когнитивных расстройств или деменции легкой степени и сумме баллов по шкале MMSE не менее 21 балла и не более 28 баллов;

3) наличие нарушений ходьбы по шкале FOG более 5 баллов;

4) наличие лица (родственника, ухаживающего персонала), осуществляющего наблюдение и уход за пациентом;

5) возраст старше 40 лет.

Критерии исключения:

1) наличие в анамнезе судорожных расстройств, шизофрении, тяжелых черепно-мозговых травм, алкоголизма, наркомании, токсикоманий, атипичного паркинсонизма или других видов паркинсонизма, за исключением БП;

2) клинически значимые заболевания ЖКТ, почек, печени, эндокринной, сердечно-сосудистой систем (острый инфаркт миокарда в течение по-

следних 6 мес, предшествующих включению пациента в исследование, атриовентрикулярные блокады II и III степени);

3) пациенты, страдающие умеренной и тяжелой деменцией (по шкале MMSE менее 21 балла);

4) пациенты, находящиеся в психозе.

Критериями эффективности были выбраны пункты 12–15 части II и пункты 23–31 части III шкалы UPDRS; шкала застывания при ходьбе (FOG), шкала нарушения ходьбы и равновесия (GABS), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), батарея лобной дисфункции (шкала FAB), тест рисования часов (CDT), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МОСА), шкала дневной сонливости Эпворта, опросник депрессии Бека, PDQ-39 (опросник по качеству жизни при болезни Паркинсона). Для изучения метаболизма головного мозга использовали ПЭТ-КТ с 18F-дезоксиглюкозой (18-ФДГ) перед началом и после проведения курса пТМС у 9 больных. Позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ) головного мозга проводили на совмещенном ПЭТ-КТ сканере Biograph («Сименс»). Всем пациентам проведена спиральная КТ с внутривенным болюсным усилением с последующим ПЭТ (после введения 150–200 МВq 18-ФДГ). Анализ данных проводили с использованием полуколичественного показателя метаболической активности SUV (standarduptakevalue) и при помощи визуального метода (гипо-, изо- и гиперметаболизм). Метод ПЭТ позволил оценить степень активности отдельных структур головного мозга по скорости утилизации 18F-дезоксиглюкозы.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с помощью программной системы Statistica 8.0. Для оценки достоверных различий между группами при повторных осмотрах пациентов в процессе проведения исследования и по сравнению с исходным уровнем на момент включения пациентов в исследование, применяли дисперсионный анализ повторных измерений с использованием непараметрических критериев (ранговый критерий парных сравнений Вилкоксона (W) с использованием дескриптивных методов, рангового корреляционного анализа (Спирмена), критерия согласия χ^2 , множественного линейного регрессионного анализа. Динамику параметров ходьбы на фоне медикаментозной и немедикаментозной коррекции оценивали с помощью дескриптивных методов. Оценку изменений показателей от исходного исследовали с помощью t -теста.

Возбудимость моторной коры головного мозга определяли в соответствии со стандартной методикой, по порогу вызванного моторного ответа (ВМО) в ответ на корковую стимуляцию, который рассчитывали как долю от максимальной мощности магнитного стимулятора. Моторный порог определяли для следующих мышц верхних и нижних конечностей: *m. abductorpollicisbrevis*, *m. abductordigitiminimi*, *m. tibialisanterior* и *m. extensorhallucislongus*. После наложения поверхностных электродов на проекцию указанных мышц производили транскраниальную стимуляцию одиночными импульсами с помощью большого кольцевого индуктора. Индуктор устанавливали в точке *Vertex*, при регистрации ВМО с мышц кисти, и со смещением на 2 см впереди и на 4 см латеральнее *Vertex*, при регистрации ВМО с мышц голени. Стимуляция начиналась с минимальной мощности магнитного поля (10 % от максимальной выходной мощности стимулятора) с постепенным пошаговым ее повышением на 5 % от максимальной выходной мощности стимулятора. Максимальная выходная мощность магнитного стимулятора «Нейро-МС/Д» при использовании двойного углового охлаждаемого индуктора составляет 4 Тесла. Моторный порог регистрировали в случае появления ВМО амплитудой 20–50 мкВ. Регистрацию ВМО проводили в состоянии максимального расслабления исследуемых мышц для исключения феномена фасилитации.

С терапевтической целью нами был использован следующий протокол пТМС: частота магнитных импульсов в серии составляла 9 Гц, интенсивность — 115 % МП, длительность трейна — 5 с, пауза между сериями — 4 с, длительность сеанса — 7 мин, частота импульсов подпрограммы — 15 Гц, интенсивность — 50 % МП, длительность трейна — 5 с, длительность паузы — 4 с, длительность сеанса подпрограммы — 3 мин 15 с. Курс пТМС составил 10 сеансов. В ходе лечения использовали восьмиобразный индуктор, с размещением его геометрического центра над зоной проекции префронтальной области коры. Интенсивность магнитного импульса подбирали соответственно моторному порогу конкретного пациента, а с учетом того, что затем использовался восьмиобразный индуктор, интенсивность оказывалась ниже двигательного порога, что соответствует всем требованиям безопасности. пТМС проводили с помощью аппарата «Нейро-МС/Д» («Нейрософт», Иваново, Россия). Проекция префронтальной коры как место стимуляции была выбрана в связи с тем, что она

имеет тесные функциональные связи с хвостатым ядром и скорлупой, в связи с чем при воздействии на него магнитным полем можно ожидать эффект в двигательной и сенсорной сферах.

Все пациенты получали комплексную дофаминергическую терапию. Галантамин (Реминил) пролонгированную форму в капсулах назначали по схеме: первые 4 нед до начала пТМС по 8 мг/сут раз в день, а в дальнейшем — по 16 мг/сут раз в день в период проведения курса пТМС. Решение ограничить подъем дозы галантамина до 16 мг/сут было обосновано предшествующими исследованиями, которые не показали достоверных различий в эффективности при увеличении дозы препарата до 24 мг/сут [15]. Вместе с тем, частота и выраженность побочных эффектов была выше при использовании этой дозы препарата по сравнению с 16 мг/сут.

Результаты и обсуждение

Распределение больных по стадиям было следующим: 2,5 стадия — 13 больных (43,3%), 3-я стадия — 14 (46,6%), 4-я стадия — 3 (10,0%). По тяжести нарушений ходьбы (по шкале FOG): умеренная степень (6–12 баллов) — 12 (40%), тяжелая степень (13–18 баллов) — 18 (60%). По степени когнитивных нарушений: по шкале MMSE 12 пациентов (40%) не имели когнитивных нарушений (общий балл 28–29), 14 пациентов (46,6%) имели умеренные когнитивные нарушения (26–27 баллов), у 4 (13,3%) имела место деменция легкой степени (22–25 баллов). По данным МОСА, всего 3 (10%) больных выполнили тест на 26 баллов, что считается нормой, остальные 27 (90%) больных имели когнитивные нарушения различной степени выраженности. По результатам оценки шкалы FAB, у всех пациентов имелись признаки лобной дисфункции: 17 (56,6%) больных имели легкие нарушения (16–13 баллов), 7 (23,3%) — умеренные (11–13 баллов), у 6 (20%) больных имела место деменция по лобному типу (6–11 баллов). Оценивая клинико-нейропсихологические показатели и данные ПЭТ-КТ у пациентов с БП, осложненной нарушениями ходьбы высшего уровня, мы обнаружили корреляционную связь между снижением показателей метаболизма в верхней и средней лобных извилинах и увеличением баллов по шкале GABS ($r = -0,80$; $p = 0,002$) и шкале Tinetti ($r = -0,95$; $p < 0,001$), увеличением баллов III раздела UPDRS ($r = -0,63$; $p = 0,03$). Увеличение баллов по шкале

FOG коррелировало с гипометаболизмом в средней лобной извилине и головках хвостатых ядер ($r = -0,70$; $p = 0,004$). Снижение показателей метаболизма в верхней и средней лобных извилинах и головках хвостатых ядер показало прямое влияние на способность больных рисовать часы ($r = 0,74$; $p = 0,006$) и сопровождалось увеличением дневной сонливости по шкале Эпворса. Эмоциональные нарушения имели достоверную отрицательную корреляционную связь со снижением показателей метаболизма в области средней лобной извилины ($r = -0,80$; $p = 0,002$).

пТМС в комбинации с терапией галантамином оказала положительный эффект на общую функциональную активность больных, выраженность нарушений ходьбы и когнитивного дефицита по сравнению с исходными данными. Достоверные изменения наблюдали к концу исследования по данным практически всех разделов комплексного тестирования. Отмечались изменения как показателей функции ходьбы, показателей когнитивной сферы, так и выраженности эмоциональных расстройств.

Суммарный балл по шкале FOG снизился с $13,6 \pm 3,8$ до $10,4 \pm 3,7$ ($p = 0,00002$), по шкале GABS — с $40,9 \pm 17,1$ до $26,6 \pm 12,8$ ($p = 0,000006$). Клинически это проявлялось в виде уменьшения частоты и длительности застываний, уменьшения времени прохождения расстояния в 5 м. Результаты нейропсихологического тестирования показали улучшение к концу курса пТМС по шкале MMSE с $26,9 \pm 1,9$ до $28,2 \pm 1,4$ ($p = 0,0001$) за счет улучшения внимания, показателей краткосрочной и долгосрочной памяти, по шкале FAB — с $12,0 \pm 3,3$ до $14,6 \pm 2,5$ ($p = 0,003$) за счет уменьшения хватательных феноменов, улучшения способности к обобщению, улучшения динамического праксиса, CDT — с $6,2 \pm 2,0$ до $7,2 \pm 1,8$ ($p = 0,002$). Отмечено уменьшение дневной сонливости по шкале Эпворса с $10,2 \pm 4,5$ до $9,1 \pm 4,1$ балла ($p = 0,007$). Снизилась выраженность эмоциональных нарушений по шкале Бека с $17,3 \pm 7,8$ до $13,8 \pm 8,1$ балла ($p = 0,00004$). Полученные изменения закономерно сопровождалось улучшением качества жизни больных по шкале PDQ-39 с $68,8 \pm 24,3$ до $49,6 \pm 23,8$ ($p = 0,00009$).

Интерпретацию полученных ПЭТ-данных проводили при помощи визуального и полуколичественного анализа метаболизма фтор-18-дезоксиглюкозы (^{18}F -ДГ), при помощи коэффициента SUV (стандартизованный уровень захвата). Обработка полученных ПЭТ-данных

включала вычисление отношений радиоактивности, накопленной в области интереса к среднему значению данного показателя во всей коре головного мозга по стандартной методике. Проанализирована зависимость между уровнем накопления Φ^{18} -ДГ (SUVmean) в области лобных, теменных, височных, затылочных долей обоих полушарий, а также базальных ганглиев до и после проведения пТМС.

По данным проведенных исследований, у 4 пациентов перед началом проведения курса пТМС отмечался выраженный гипометаболизм Φ^{18} -ДГ на 40–45 % ниже нормальных показателей в лобных и теменных долях головного мозга, области головок хвостатых ядер, в задних отделах поясных извилин на 14–18 %, диффузное снижение метаболизма в переднебазальных отделах височных долей до 35 %, на 35–40 % в остальных отделах головного мозга. В конце курса пТМС отмечалось повышение захвата Φ^{18} -ДГ на 30–35 % в лобных, теменных долях головного мозга, области головок хвостатых ядер, что свидетельствует о положительной динамике.

Клиническая картина поздних стадий БП дополняется постепенно новыми симптомами, которые, являясь по своему проявлению моторными нарушениями, но по механизмам своего происхождения могут быть результатом тесных взаимоотношений с когнитивными, аффективными расстройствами. Так, известно, что плохое выполнение тестов на зрительно-пространственные функции (построение зрительных конструкций и так далее), внимание и исполнительные функции коррелирует с поструральной неустойчивостью и нарушениями ходьбы [55]. Аффективные расстройства (тревога, беспокойство, апатия), ухудшение эмоционального фона, неожиданные внешние раздражители усиливают застывания. Анализ изменений отдельных моторных симптомов БП на фоне комбинированной фармакологической терапии Реминилом с пТМС выявил новые закономерности, которые ранее не отмечались в предыдущих исследованиях по применению повторной магнитной стимуляции и ингибиторов холинэстеразы при БП [48, 49, 53]. Так, нами была получена достоверная положительная динамика тяжести нарушений ходьбы, застываний и частоты падений по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших комбинированную терапию. Средний балл по пункту шкалы UPDRS «застывания» — с $2,3 \pm 1,0$ до $1,5 \pm 0,7$ ($p=0,0003$), а тяжесть нарушений ходьбы уменьшилась с $2,1 \pm 0,7$ до $1,5 \pm 0,7$ ($p=0,005$). Следует заметить, что большинство из этих моторных сим-

птомов слабо реагирует или не реагирует вообще на дофаминергическую терапию, что подчеркивает участие других нейротрансмиттерных систем в их формировании.

Заключение

Таким образом, применение комбинированного метода коррекции нарушений ходьбы на поздних стадиях болезни Паркинсона не вызывает уменьшения основных симптомов паркинсонизма (гипокинезии, ригидности), но приводит к достоверному изменению баллов по III разделу шкалы UPDRS, отражающих нарушения ходьбы и застывания.

Нарушения ходьбы на поздних стадиях болезни Паркинсона носят сложный характер, затрагивающий все звенья локомоции, с преимущественным вовлечением высших центров регуляции и программирования. Расстройства ходьбы высшего уровня требуют включения в терапию фармакологических средств, улучшающих регуляторные когнитивные функции и внимание (галантамин). Для ускорения реабилитации у таких больных целесообразно применение метода пТМС, который не противопоказан, в том числе и у больных с деменцией. Использование пТМС в комплексе с ингибиторами ацетилхолинэстеразы для лечения нарушений ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона безопасно в ближайшем периоде, хорошо переносится и не имеет побочных негативных эффектов. По оценке клинических данных, объективных и субъективных критериев, использование данного метода положительно влияет на течение патологического процесса в виде умеренного регресса нарушений ходьбы. Достаточная простота применения обеспечивает возможность проведения курсов лечения в амбулаторных условиях, что имеет несомненно экономическую выгоду.

Следует остановиться на некоторых недостатках данного исследования. В первую очередь, на открытом характере проведенного исследования, отсутствии контрольной группы и плацебо. На основании полученных данных можно говорить лишь о предварительных клинических результатах, которые, однако, позволяют ожидать положительные результаты при проведении контролируемых исследований. Требуется дальнейшей доработки и обоснования протокол проведения пТМС префронтальной дорсолатеральной коры при нарушениях ходьбы на поздних стадиях болезни Паркинсона. Какова устойчивость полученного эффекта и каким образом можно добиться его со-

хранения на длительный период, покажут дополнительные исследования.

Вместе с тем, мы полагаем, что наличие объективных клинических шкал, данные ПЭТ позволяют судить о перспективности предлагаемого подхода к терапии нарушений ходьбы высшего уровня не только при болезни Паркинсона, но также и у пожилых с цереброваскулярной патологией мозга.

Литература

1. Абриталин Е. Ю. Применение современных методов нейровизуализации в дифференциальной диагностике депрессивных состояний // Психиатрия. 2010. Т. 11. С. 135–143.
2. Бернштейн Н. А. Очерки по физиологии движений и физиологии активности. М.: Медицина, 1966.
3. Бернштейн Н. А. Физиология движений и активность. М.: Наука, 1990.
4. Глозман Ж. М., Левин О. С. Психические расстройства при экстрапирамидных заболеваниях // В кн.: Экстрапирамидные расстройства: Рук. по диагностике и лечению / Под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой-Смоленской, О. С. Левина. М.: МЕДпресс-информ, 2002. С. 74–86.
5. Голубев В. Л., Вейн А. М. Неврологические синдромы: Рук. для врачей. М.: Эйдос Медиа, 2002.
6. Голубев В. Л., Левин Я. И., Вейн А. М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс, 1999. С. 415.
7. Гусев Е. И., Коновалов А. Н., Гехт А. Б. Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 368.
8. Дамулин И. В., Павлова А. И. Деменция лобного типа // Неврол. журн. 1997. № 1. С. 37–42.
9. Дамулин И. В., Жученко Т. Д., Левин О. С. Нарушение равновесия и походки у пожилых // В сб.: Достижения в нейрорегериатрии / Под ред. Н. Н. Яхно, И. В. Дамулина. Т. 1. М.: ММА, 1995. С. 71–97.
10. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона // Журн. невропатол. и психиатр. 2005. № 1. С. 13–19.
11. Кадыков А. С., Черникова Л. А., Шахпаронова Н. В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 564.
12. Левин О. С. Нарушения ходьбы: механизмы, классификация, принципы диагностики и лечения // В кн.: Экстрапирамидные расстройства / Под ред. В. Н. Штока и др. М.: Медпресс-информ, 2002. С. 473–494.
13. Левин О. С. Эффективность реминила при деменции с тельцами Леви // Журн. невропатол. и психиатр. 2005. Т. 105. № 10. С. 15–21.
14. Левин О. С., Амосова Н. А. Психотические нарушения при болезни Паркинсона // В сб.: Науч.-практич. конф. по болезни Паркинсона. М., 1999. С. 30–32.
15. Левин О. С., Фёдорова Н. В. Болезнь Паркинсона. М.: Медпресс-информ, 2012.
16. Левин О. С., Юнищенко Н. А., Скворцов Д. В. Клинико-инструментальный анализ ходьбы и поструральной неустойчивости при болезни Паркинсона // В сб.: Современные технологии восстановительной медицины: Материалы VII Междунар. конф. Сочи, 2004. С. 388–390.
17. Литвиненко И. В., Одинак М. М., Могильная В. И., Емелин А. Ю. Эффективность и безопасность применения галантамина (реминила) в случаях деменции при болезни Паркинсона // Журн. невропатол. и психиатр. 2007. Т. 107. № 12. С. 21–29.
18. Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека. М.: МГУ, 1969.
19. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии. М.: МГУ, 1973.
20. Похабов Д. В. Диагностика и лечение нарушений ходьбы при паркинсонизме // Автореф. дис. докт. мед. наук. Красноярск, 2009.
21. Скворцов Д. В. Клиническая концепция анализа патологической походки // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н. Н. Приорова. 2000. № 2. С. 59–63.
22. Слободин Т. Н. Нарушение ходьбы как проявление когнитивного дефицита у больных с болезнью Паркинсона и подкорковой энцефалопатией // Клини. и экспер. патология. 2010. Т. IX. № 4 (34). С. 96–99.
23. Титова Е. Ю. Социальная и физическая инвалидизация больных с психогенными и органическими нарушениями ходьбы // Неврол. журн. 2006. № 2. С. 16–17.
24. Хатиашвили И. Т., Яхно Н. Н. Паркинсонизм: клиника, диагноз и дифференциальный диагноз // Рус. мед. журн. 2002. Т. 10. № 12–13. С. 527–532.
25. Экстрапирамидные расстройства: Рук. по диагностике и лечению / Под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой-Смоленской, О. С. Левина. М.: МЕДпресс-информ, 2002.
26. Яхно Н. Н., Захаров В. В. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте // Неврол. журн. 2004. Т. 9. № 1. С. 4–9.
27. Aarsland D., Hutchinson M., Larsen J. P. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia // Int. J. Geriatr. Psychiatr. 2003. Vol. 18. № 10. P. 937–941.
28. Aarsland D., Andersen K., Larsen J. P. et al. Risk of dementia in Parkinson's Disease: A community-based prospective study // Neurology. 2001. Vol. 56. № 6. P. 730–736.
29. Aarsland D., Larsen J. P., Cumming J. L. et al. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson's disease // Arch. Neurol. 1999. Vol. 56. № 3. P. 595–601.
30. Ballard C., Piggott M., Johnson M. Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies // Ann. Neurol. 2000. Vol. 48. № 6. P. 868–876.
31. Bartels A. L., Balash Y., Gurevich T. et al. Relationship between freezing of gait (FOG) and other features of Parkinson's: FOG is not correlated with bradykinesia // J. clin. Neurosci. 2003. Vol. 10. P. 584–588.
32. Beach S. R., Schulz R. Caregiving as a risk factor for mortality: the caregiver health effects study // J. A.M. A. 1999. Vol. 282. № 23. P. 2215–2219.
33. Bohnen N. I., Kaufer D. I., Hendrickson R. et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia // J. Neurol. 2005. Vol. 253. № 2. P. 242–247.
34. Bohnen N. I., Kaufer D. I., Ivanco L. S. et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study // Arch. Neurol. 2003. Vol. 60. № 12. P. 1745–1748.
35. Boonstra T. A., Van der Kooij H., Munneke M., Bloem B. R. Gait disorders and balance disturbances in Parkinson's disease: clinical update and pathophysiology // Curr. Opin. Neurol. 2008. Vol. 21. № 4. P. 461–471.
36. Boyd J. L., Cruickshank C. A., Kenn C. W. et al. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: a controlled study // Psychol. Med. 1991. Vol. 21. № 3. P. 911–921.
37. Cummings J. L., Mega M., Gray K. et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia // Neurology. 1994. Vol. 44. № 12. P. 2308–2314.
38. Elbe R. J., Moody C., Leffler K. et al. The initiation of normal walking // Movement Disord. 1994. Vol. 9. P. 139–146.
39. Emre M., Aarsland D., Brown R. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease // Movement Disord. 2007. Vol. 22. № 12. P. 1689–1707.
40. Fahn S. Adverse effects of levodopa // In: C. W. Olanow, A. N. Lieberman (eds.). The scientific basis for the treatment of Parkinson's disease. Cambridge UK: Parthenon Publishing Group, 1992. P. 89–112.

41. Giladi N., Huber-Mahlin V., Herman T., Hausdorff J. M. Freezing of gait in older adults with high level gait disorders: association with impaired executive function // *J. Neural. Transm.* 2007. Vol. 114. № 10. P. 1349–1353.
42. Giladi N., Nieuwboer A. Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage // *Movement Disord.* 2008. Vol. 23 (Suppl. 2). P. 423–425.
43. Giladi N., Treves T. A., Simon E. S. et al. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease // *J. Neural. Transm.* 2001. Vol. 108. P. 53–61.
44. Grossi D., Trojano L., Pellecchia M. T. Frontal dysfunction contributes to the genesis of hallucinations in non-demented Parkinsonian patients // *Int. J. Geriatr. Psychiatr.* 2005. Vol. 20. № 7. P. 668–673.
45. Huber-Mahlin V., Giladi N., Herman T. et al. Progressive nature of a higher level gait disorder: a 3-year prospective study // *J. Neurol.* 2010. Vol. 257. № 8. P. 1279–1286.
46. Ito K., Nagano-Saito A., Kato T. et al. Striatal and extra-striatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia: a 6-[18F] fluoro-L-dopa PET study // *Brain.* 2002. Vol. 125. № 6. P. 1358–1365.
47. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood Neely and Jones, 1817.
48. Pascual-Leone A., Grafman J., Cohen L. G. et al. Transcranial magnetic stimulation: a new tool for the study of higher cognitive functions in humans // In: *Handbook of Neurophysiology.* Vol. 2 / Ed. by Grafman J., Boller F. Amsterdam: Elsevier, 1997. P. 267–290.
49. Pascual-Leone A., Pujol J., Valls-Sole J. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor cortex activity during a rate controlled motor task as measured by functional magnetic resonance imaging // *Neurology.* 1997. Vol. 48. P. A106.
50. Perry E., Irving D., Kerwin J. M. et al. Cholinergic transmitter and neurotrophic activities in Lewy body dementia: similarity to Parkinson's and distinction from Alzheimer disease // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 1993. Vol. 7. № 2. P. 69–79.
51. Plotnik M., Giladi N., Balash Y. et al. Is freezing of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function? // *Ann. Neurol.* 2005. Vol. 57. P. 656–663.
52. Pridmore S. Substitution of rapid transcranial magnetic stimulation treatments for electro convulsive therapy treatments in a course of electro convulsive therapy // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* (in press).
53. Rektorova I., Sedlackova S., Telecka S. et al. Repetitive transcranial stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease // *Movement Disord.* 2007. Vol. 22. № 10. P. 1518–1519.
54. Rosler M. The efficacy of cholinesterase inhibitors in treating the behavioural symptoms of dementia // *Int. J. Clin. Pract.* 2002. Vol. 127 (Suppl. 1). P. 20–36.
55. Saykin A. J., Wishart H. A., Rabin L. A. Cholinergic enhancement of frontal lobe activity in mild cognitive impairment // *Brain.* 2004. Vol. 127. № 7. P. 1574–1583.
56. Schaafsma J. D., Balash Y., Gurevich T. et al. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease // *Europ. J. Nurol.* 2003. Vol. 10. P. 391–398.
57. Schaafsma J. D., Giladi N., Balash Y. et al. Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to parkinsonian features, falls and response to levodopa // *J. Neurol. Sci.* 2003. Vol. 212. P. 47–53.
58. Zhang L., Zhou F., Dani J. A. Cholinergic drugs for Alzheimer's disease enhance in vitro dopamine release // *Molec. Pharmacol.* 2004. Vol. 66. № 3. P. 538–544.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 267–274

I. V. Litvinenko, R. R. Khalimov, A. G. Trufanov, I. V. Krasakov, D. A. Haimov

NEW APPROACH TO GAIT DISORDERS THERAPY IN LATE STAGES OF PARKINSON'S DISEASE

Military Medical Academy, 2 Lesnoy pr., St.Petersburg 194044; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

We conducted an open noncontrolled study of efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) combined with acetylcholinesterase inhibitor (galantamine) therapy in 30 Parkinson's disease patients with cognitive impairment and higher level of gait disorders. Galantamine dose gradually increase to maximum of 16 mg/day (8 weeks) before rTMS and after that we start rTMS for 10 consecutive days. Cognitive, neuropsychiatric and motor symptoms were assessed clinically at baseline and at end of 10 weeks combined therapy using the Mini Mental State Examination (MMSE), Freezing Of Gait (FOG), Clinical Gait And Balance Scale (GABS), Tinetti scale, the clock drawing test, the Frontal Assessment Battery (FAB), PDQ-39 and Beck Depression Inventory (BDI). The metabolism in the frontal lobes, caudate nucleus, thalamus were assessed in 9 patients at baseline and end of rTMS by [18F]FDG-PET. Changes in total point scores on the scales at the ends of 10 weeks were compared with the baseline. Results were significant in the FOG ($p=0,00002$), GABS ($p=0,000006$), MMSE ($p=0,0001$), FAB ($p=0,003$), PDQ-39 ($p=0,00009$), BDI ($p=0,00004$). Improvements in gait and decreases in freezing and falls were seen in the end of study period. Our study demonstrated the beneficial effect of rTMS of the DLPFC combined with acetylcholinesterase inhibitor treatment on metabolism in the frontal lobes, caudate nucleus, thalamus ([18F]FDG-PET), improving of gait and cognitive functions in PD patients.

Key words: Parkinson's disease, gait disturbance, freezing of gait, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), galantamine

П. И. Кудрина¹, А. Л. Арьев², Н. А. Овсянникова²

ДИСЦИРКУЛЯТОРНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ У ПОЖИЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

¹ Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН, 677010 Якутск, Сергеляхское шоссе, 4-й км;

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: ariev_al@mail.ru

Изучена клинико-этиологическая характеристика дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) в зависимости от региона проживания. Анализ факторов риска показал, что ведущими причинами сосудистого поражения головного мозга у всех больных явились атеросклероз и артериальная гипертензия, при этом у пациентов, проживающих в экологически благоприятных условиях, эти факторы риска присутствовали реже. Клинические симптомы ДЭ, как и многочисленные субъективные и клинические проявления, были наиболее выражены у больных основной группы, жителей Вилюйского региона, неблагоприятного в экологическом плане.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, регион, факторы риска, клиническая характеристика, пожилой и старческий возраст

Хроническая ишемия мозга по распространенности занимает ведущее место в структуре цереброваскулярных заболеваний [6]. Под этим термином подразумевается медленно прогрессирующая недостаточность кровоснабжения мозга, приводящая к постепенному нарушению его функционирования [5, 6]. Атеросклероз и артериальная гипертензия (АГ) способствуют дестабилизации кровообращения в целом, постепенному развитию хронической сердечно-сосудистой недостаточности и, соответственно, развитию и прогрессированию хронической недостаточности мозгового кровообращения [1, 2]. Считают, что крайне трудной, а порой, и невыполнимой задачей является четкое определение этиологии дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) у пожилых [3, 5]. Причиной этого является характерное для лиц старших возрастных групп сочетание собственно атеросклеротических изменений с АГ, кардиальной патологией и с другими сосудистыми патологическими изменениями. Именно при таких вариантах патологии больные пожилого и старческого возраста достаточно быстро, в течение 2–5 лет проходят все три стадии хронически развивающейся недостаточности мозгового кровообращения [1, 7, 8]. Многие исследова-

ватели отмечают тенденцию к увеличению доли ДЭ в структуре сосудистых заболеваний нервной системы, что связывают с постарением населения.

Каждый определенный географический регион, каждая этническая группа населения имеют свои особенности в эпидемиологии того или иного заболевания. Проведены отдельные исследования о распространенности сосудистых заболеваний головного мозга в некоторых регионах Российской Федерации [4]. Изучение цереброваскулярной патологии у представителей пожилого и старческого возраста, особенно с учетом регионально-этнических факторов, представляет несомненный научный и практический интерес и имеет определенное значение для совершенствования качества и эффективности оказания медицинской помощи пожилым людям того или иного региона такой большой и многонациональной страны, как Россия.

Цель исследования — изучение факторов риска развития и прогрессирования цереброваскулярной патологии, а также проведение сравнительного анализа клинической картины ДЭ у лиц пожилого и старческого возраста, проживающих в разных регионах республики.

Материалы и методы

Были обследованы 118 больных с ДЭ II стадии. Все больные за период наблюдения были госпитализированы в неврологическое отделение Гериатрического центра. Критерием постановки диагноза явилось клинически и инструментально подтвержденное поражение сосудов головного мозга при соответствующей клинической картине. Исходя из цели, больные были разделены на две группы — основную, включающую две подгруппы, и контрольную. Критерием подразделения основной группы на подгруппы явился регион проживания. Основную группу составили 83 пациента

60–85 лет: в 1-й подгруппе было 38 больных, проживавших в северной зоне, во 2-й — 45 больных, проживавших в Вилюйском районе. Контрольная группа была представлена 35 больными 35–55 лет с аналогичной патологией.

Клиническое исследование включало тщательный и углубленный сбор анамнеза в процессе личных бесед с больными, их родственниками, просмотр амбулаторных карт из поликлинических учреждений по месту жительства, архивных историй болезни, выписок, справок. При этом учитывали и сравнивали результаты первого и всех последующих обследований, так как одной из задач нашей работы являлось исследование динамики клинических проявлений цереброваскулярной патологии в зависимости от региона. Для определения и уточнения стадии ДЭ были проанализированы анамнез, жалобы больных, состояние неврологического статуса по 11 параметрам.

Статистический анализ проводили на IBM-совместимом компьютере с использованием программ Microsoft Excel, Statistica, Biostat с обработкой материала по группам с помощью методов вариационной статистики, включающих вычисление средних значений, ошибок средних, стандартных отклонений. Использованы и непараметрические методы, в частности коэффициент корреляции Спирмена, тест Манна–Уитни. При первичной статистике применяли табличный экспресс-метод Стрелкова. Для каждой выборки показатели рассчитывали числовые характеристики распределения. Оценку значимости различий между сравниваемыми выборками осуществляли с использованием

параметрического *t*-критерия Стьюдента при 95 % доверительном интервале.

Результаты и обсуждение

Анализ факторов риска (табл. 1) показал, что чаще всего при хронической ишемии мозга встречается атеросклероз и АГ, что согласуется с литературными данными. Тем не менее, частота названных факторов риска у больных 1-й подгруппы была меньшей, чем во 2-й. Болезни сердца, ожирение и отягощенная наследственность преобладали также у представителей Вилюйской зоны. Редко встречалась рассматриваемая патология у больных 1-й подгруппы — северян (соответственно). Сахарный диабет и курение встречались почти одинаково. Алкоголизм был наиболее распространен среди больных 1-й подгруппы.

Обращает на себя внимание тот факт, что при ДЭ II стадии самой частой жалобой были головные боли и головокружение. Головные боли имели разную локализацию, частоту (от 1–2 раз в месяц до ежедневных), характер (сжимающие, давящие, пульсирующие, распирающие), возникали в разное время суток, чаще во второй половине дня. Самыми частыми причинами головных болей являлись колебания АД, изменения метеорологических условий, умственное или физические переутомление. Головокружения носили чаще несистемный характер и вызывались, в основном, теми же причинами, что и головные боли. Непосредственной причиной возникновения, инициации этого симптома могла быть и перемена положения тела и головы. Существенно выше была доля встречаемости

Таблица 1

Факторы риска хронической ишемии мозга

Симптоматика	Группа					
	основная				контрольная, n=35	
	1-я подгруппа, n=38		2-я подгруппа, n=45			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Гиподинамия	4	10,5	8	17,7	5	14,3
Сахарный диабет	1	2,6	1	2,2	2	5,7
ИБС	6	15,8	17	37,7	6	17,2
Ожирение	1	2,6	3	6,6	3	8,6
Дислипидемия	12	31,6	19	42,2	7	20
Курение	7	18,4	8	17,7	4	11,4
Алкоголь	7	18,4	2	4,4	3	8,6
Наследственность	1	2,6	5	11,1	2	5,7
АГ	21	55,3	36	80	16	45,7

разных субъективных проявлений заболевания у больных 2-й подгруппы. Например, головные боли встречались в 77,7 против 68,4% у представителей 1-й подгруппы, тремор — в 11,1 против 7,9%, головокружения — в 64,4 против 57,9% в 1-й подгруппе; снижение слуха — 37,7 против 31,6%, пошатывание при ходьбе — 55,5 против 34,2%; снижение памяти — в 64,4% против 57,9% в 1-й подгруппе; скованность движений — 26,6 против 18,4%, нарушение речи — 13,3 против 7,9%, слабость в конечностях — 62,2 против 47,4%, нарушение зрения — 42,2 против 31,6% в 1-й подгруппе.

К концу лечения (табл. 2) регрессировали субъективные нарушения: улучшилось общее

состояние, уменьшились жалобы на головные боли, головокружение, шум в голове, улучшился сон. Улучшение было более выраженным у больных 1-й подгруппы, показатели у которых оказались близкими к таковым в контрольной группе. Сравнительная оценка частоты объективных неврологических симптомов ДЭ II стадии по группам наблюдавшихся больных представлена в табл. 3.

Из таблицы следует, что для пациентов с ДЭ II стадии характерны следующие неврологические симптомы: нистагм нередко носил двусторонний характер, слабость конвергенции и аккомодации, нарушения со стороны черепно-мозговых нервов, патологические рефлексы (кистевые и стопные), экстрапирамидный синдром, симптомы орально-

Таблица 2

Субъективные симптомы при дисциркуляторной энцефалопатии II стадии

Жалоба	До лечения						После лечения					
	1-я подгруппа, n=38		2-я подгруппа, n=45		контрольная группа, n=35		1-я подгруппа, n=38		2-я подгруппа, n=45		контрольная группа, n=35	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Головные боли	26	68,4	35	77,7	20	57,2	17	44,7	27	60	11	31,4
Тремор	3	7,9	5	11,1	2	5,7	2	5,2	4	8,8	1	2,8
Головокружение	22	57,9	29	64,4	18	51,4	14	36,8	20	44,4	10	28,6
Снижение слуха	12	31,6	17	37,7	10	28,6	10	26,3	14	31,1	8	22,8
Пошатывание при ходьбе	13	34,2	25	55,5	3	8,6	5	13,2	19	42,2	1	2,8
Снижение памяти	22	57,9	29	64,4	11	31,4	12	31,6	26	57,7	6	17,2
Скованность движения	7	18,4	12	26,6	4	11,4	5	13,2	9	20	3	8,6
Нарушение речи	3	7,9	6	13,3	–	–	1	2,6	4	8,8	–	–
Слабость в конечностях	18	47,4	28	62,2	10	28,6	10	26,3	19	42,2	4	11,4
Нарушение зрения	12	31,6	19	42,2	6	17,2	9	23,7	16	35,5	3	8,6

Таблица 3

Объективные симптомы дисциркуляторной энцефалопатии II стадии до лечения

Симптоматика	1-я подгруппа, n=38		2-я подгруппа, n=45		Контрольная группа, n=35	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Экстрапирамидный синдром	3	8,6	6	13,3	–	–
Глазодвигательные нарушения	11	28,9	17	37,7	7	20
Рефлексы орального автоматизма	17	44,7	26	57,7	14	40
Анизорефлексия	15	39,4	40	88,8	18	51,4
Патологические рефлексы	7	18,4	10	22,2	7	20
Нарушения со стороны черепно-мозговых нервов	16	42,1	23	51,1	8	22,8
Изменение мышечного тонуса	8	21,1	13	28,8	6	17,2
Расстройства						
вестибулярные	18	47,4	26	57,7	12	34,3
чувствительные	10	26,3	13	28,8	6	17,2
вегетативные	12	31,6	13	28,8	10	28,6

Объективные симптомы дисциркуляторной энцефалопатии II стадии после лечения

Симптоматика	1-я подгруппа, n=38		2-я подгруппа, n=45		Контрольная группа, n=35	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Экстрапирамидный синдром	2	5,3	6	13,3	–	–
Глазодвигательные нарушения	8	21,1	15	33,3	4	11,5
Рефлексы орального автоматизма	17	44,7	26	57,7	14	40
Анизорефлексия	12	31,5	35	77,8	15	42,8
Патологические рефлексы	7	18,4	10	22,2	7	20
Нарушения со стороны черепно-мозговых нервов	10	26,3	22	48,8	2	5,7
Изменение мышечного тонуса	5	11,1	9	20	1	2,8
Расстройства						
вестибулярные	8	21,1	12	26,6	4	11,4
чувствительные	5	13,2	9	20	3	8,5
вегетативные	6	15,7	8	17,7	5	14,3

го автоматизма. Следует отметить относительно низкие показатели изменений рефлекторной сферы (39,5%), чувствительности (26,3%) и деятельности мозжечка (47,4%) у больных 1-й подгруппы (северян) по сравнению с представителями Вилюйского региона. В процессе лечения регресс очаговой неврологической симптоматики оказался незначительным у представителей 2-й подгруппы, но все же он отчетливо присутствовал у больных контрольной группы и 1-й подгруппы в виде нормализации выполнения координаторных проб, улучшения походки, уменьшения выраженности дизартрии. Наблюдали также увеличение мышечной силы (на 0,5 балла) и объема движений; прослеживалась тенденция к нормализации мышечного тонуса, в том числе у больных с экстрапирамидными расстройствами, уменьшалась частота и амплитуда тремора, обнаруживалась тенденция к снижению выраженности иных нарушений (табл. 4). Таким образом, лучшие результаты при ДЭ II стадии наблюдали среди пациентов 1-й подгруппы и контрольной группы, хотя отчетливой статистической достоверности в этом отношении получено не было.

Выводы

Выявлены групповые различия по факторам риска, клинической картине у больных с дисциркуляторной энцефалопатией пожилого и старческого возраста в динамике заболевания в зависимости от региона проживания.

Ведущими причинами сосудистого поражения головного мозга у всех больных явились атеро-

склероз и артериальная гипертензия, при этом у пациентов 1-й подгруппы, у которых сохранились давние традиции питания и более спокойный, традиционный уклад жизни, эти факторы риска присутствовали реже.

Клинические симптомы дисциркуляторной энцефалопатии, как и многочисленные субъективные клинические проявления, были наиболее выражены у представителей 2-й подгруппы — жителей Вилюйского региона, неблагоприятного в экологическом плане.

Литература

1. Боровкова Т. А., Мякотных В. С. Артериальная гипертензия в пожилом возрасте: особенности клиники, лечение, предупреждение церебральных осложнений. Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2000.
2. Боровкова Т. А. Клинико-анамнестические сопоставление, диагностика и лечение полиорганного атеросклероза в возрастном аспекте: Дис. канд. мед. наук. Екатеринбург, 1999.
3. Мякотных В. С., Оранский И. Е., Мохова Е. Т. Проблемы старения. Екатеринбург: Изд. УГМА, 1999.
4. Смирнов В. Е., Манвелов Л. С. Распространенность факторов риска и смертность от инсульта в разных географических регионах // Инсульт (Прилож. к Журн. неврол. и психиатр.). 2001. Вып. 2. С. 19–25.
5. Яхно Н. Н., Дамулин И. В. Актуальные вопросы нейрогеронтологии // В кн.: Достижения в нейрогеронтологии / Под ред. Н. Н. Яхно, И. В. Дамулина. М.: Изд. ММА, 1995. С. 9–29.
6. Яхно Н. Н., Дамулин И. В., Бибииков Л. Г. Хроническая сосудистая мозговая недостаточность у пожилых: клинико-компьютерно-томографические сопоставления // Клини. геронтол. 1995. № 1. С. 32–36.
7. *Anti-thrombotic Trialist Collaboration*. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *Brit. med. J.* 2002. Vol. 324. P. 71–86.
8. Yakno N. M., Balenkova V. A. On the state of medical help for stroke patients // *Neurol. J. (Russian)*. 1999. № 4. P. 44–45.

P. I. Kudrina¹, A. L. Ariev², N. A. Ovsyannikova²

DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY AT THE ELDERLY REPUBLICS SAKHAS (YAKUTIA)

¹The Yakut Scientific Center of Complex Medical Problems, SB of RAMS,
677010 Yakutsk, 4-th km, Sergeliakhskoe shosse; ²I. I. Mechnikov North-Western State Medical University,
41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 191015; e-mail: ariev_al@mail.ru

The clinic-etiological characteristic of discirculatory encephalopathies (DE) depending on residing region was studied. The analysis of risk factors has shown that the leading reasons of vascular defeat of a brain in all patients were the atherosclerosis and an arterial hypertension, thus in patients living in good ecologically situation these risk factors were present less often. Clinical symptoms of DE, as well as numerous subjective and clinical displays, were most expressed in patients of the basic group, inhabitants of ecologically adversed Viljujsky region.

Key words: *discirculatory encephalopathies, region, risk factors, clinical characteristic, elderly and senile age*

Д. И. Ботерашвили¹, А. М. Есаян¹, А. Ш. Румянцев¹, Н. В. Советкина²

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ МЕМБРАНОЗНО-ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 6/8; e-mail: davie1000@gmail.com;

² Городской гериатрический медико-социальный центр, 190103 Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 148

Цель исследования — изучение эффективности длительной комбинированной терапии цитостатиками и стероидными гормонами у больных с мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом (МПГН) пожилого возраста. Были обследованы 27 пациентов старше 60 лет с морфологически доказанным МПГН. Признаки нефросклероза были выявлены у 40% больных. Средний возраст пациентов составил $65,8 \pm 1,5$ года. Активность заболевания определялась наличием нефротического синдрома. У 17 человек (62,9%) имелась ИБС, у 7 человек (25,9%) — хронический бронхит, у 7 человек (25,9%) — язвенная болезнь вне обострения. Больные получали терапию Циклофосфаном в дозе 2 мг/кг массы тела и преднизолоном в дозе 1 мг/кг массы тела в течение двух лет. Переносимость терапии была удовлетворительной, эффективность лечения — хорошей. Признаки нефротического синдрома были купированы и достигнута стойкая ремиссия не ранее 8–12 месяца лечения. В течение всего времени наблюдения (24 мес) скорость клубочковой фильтрации не снижалась и соответствовала хронической болезни почек III стадии.

Ключевые слова: мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, нефротический синдром, комбинированная терапия, побочные эффекты

Основные демографические показатели в настоящее время характеризуются увеличением средней продолжительности предстоящей жизни человека, снижением уровня рождаемости, увеличением удельного веса лиц пожилого и старческого возраста [1]. Возраст считается одним из важнейших немодифицируемых факторов риска развития, прогрессирования и смертности от хронической болезни почек (ХБП) [9, 10]. В связи с этим, возрастные аспекты привлекают все большее внимание нефрологов.

Процесс старения приводит к глубоким анатомическим и функциональным изменениям во многих органах и системах человека. Изменения функции почек при естественном процессе старения

являются весьма существенными. Они включают анатомические, физиологические, гемодинамические и иммунные изменения. Важное значение имеют нарушение ауторегуляции внутрипочечного кровотока, редукция числа клубочков и внутриклубочковых капилляров, тубулоинтерстициальные изменения, а также связанные с ними вторичные нарушения реабсорбции натрия и воды, сопровождающиеся развитием дизэлектролитемии и относительной гиповолемии. Все это оказывает существенное влияние на объем и результативность лечения данной категории больных.

Существует насущная необходимость стандартизации тактики иммуносупрессивной терапии у лиц пожилого возраста. В частности, при решении вопроса о проведении патогенетической терапии от нее нередко воздерживаются, либо назначают меньшие дозы лекарственных средств, или проводят короткие курсы лечения, опасаясь побочных эффектов препаратов.

Одним из наиболее ярких клинико-лабораторных проявлений гломерулонефрита является нефротический синдром. Считается, что у взрослых около 30% случаев нефротического синдрома обусловлено мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом (МПГН), хотя у пожилых пациентов он встречается нечасто. Тем не менее, МПГН довольно быстро приводит к развитию терминальной почечной недостаточности, что и обуславливает высокий интерес к методам его лечения. Однако в настоящее время у пожилых пациентов, как правило, используется симптоматическая нефропротективная терапия. Нам не встретилось исследований, посвященных особенностям лечения МПГН у лиц пожилого возраста.

Цель настоящего исследования — изучение эффективности длительной комбинированной те-

рапии цитостатиками и стероидными гормонами у больных пожилого возраста с МПГН.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели обследовали 27 больных старше 60 лет с морфологически подтвержденным идиопатическим МПГН, из них 10 мужчин и 17 женщин. Средний возраст пациентов составил $65,8 \pm 1,5$ года. Все больные проходили полное нефрологическое обследование в условиях специализированного нефрологического стационара исходно, через 6, 12 и 24 мес после начала лечения. Дебют гломерулонефрита был представлен нефритическим синдромом у 7 больных (22,3%), соответственно, нефротическим синдромом — у 21 (77,7%). Таким образом, более чем у половины больных МПГН дебютировал нефротическим синдромом.

На момент начала исследования нефротический синдром был выявлен у 23 человек (85,1%). Таким образом, тяжесть МПГН за время заболевания увеличилась.

Длительность гломерулонефрита составила $6,1 \pm 1,2$ года. У всех пациентов отмечалась артериальная гипертензия со средним САД 175 ± 4 мм рт. ст. и средним ДАД 98 ± 3 мм рт. ст. Выраженные отеки регистрировали у 17 пациентов (62,9%), умеренные — у 9 (33,3%), незначительные — у 1 (3,7%). Протеинурия достигала нефротического уровня $8,2 \pm 0,9$ г/сут. Концентрация креатинина сыворотки крови составляла $0,167 \pm 0,018$ ммоль/л, мочевины — $10,4 \pm 0,7$ ммоль/л, соответственно, скорость клубочковой фильтрации была снижена до $49,4 \pm 2,5$ мл/мин. Концентрации общего белка и альбумина сыворотки крови не достигали нормальных значений — $51,6 \pm 2,2$ и $21,6 \pm 1,6$ г/л, соответственно. Концентрация общего холестерина была повышена до $8,53 \pm 0,51$ ммоль/л, концентрация калия и натрия находилась в диапазоне верхней границы нормальных значений — $4,85 \pm 0,22$ и $140,7 \pm 0,7$ ммоль/л, соответственно. В клиническом анализе крови обращала на себя внимание тенденция к начальной анемии (гемоглобин $118,0 \pm 5,7$ г/л) и увеличение СОЭ (до $30,5 \pm 3,7$ мм/ч).

Результаты морфологического исследования биоптатов были следующими. Глобальный склероз клубочков составил 35,5% (доверительный интервал 30,1–47,5), сегментарный и перигломерулярный склероз был выявлен у 10 (37,0%) и 10 (37,0%) больных, соответственно, эластофиброз

артерий — также у 10 больных (37,0%), интерстициальный фиброз — у 12 больных (44,4%), атрофия канальцев — также у 12 (44,4%), гиалиноз артериол — у 18 (66,7%). Таким образом, существенные морфологические изменения были выявлены почти у 40% больных.

Сопутствующая патология была представлена следующими заболеваниями. ИБС выявлена у 17 человек (62,9%) в виде стенокардии напряжения не выше II ФК, при этом у 3 пациентов (11,1%) в анамнезе (более 1 года до начала патогенетической терапии гломерулонефрита) был эпизод острого инфаркта миокарда без подъема сегмента ST. Только у этих больных отмечали признаки сердечной недостаточности не выше II ФК. Хронический бронхит отмечен у 7 человек (25,9%), язвенная болезнь вне обострения — также у 7 (25,9%). Таким образом, основной сопутствующей патологией более чем у половины больных была ИБС, протекавшая с умеренными клиническими проявлениями.

После проведения обследования больным назначали комбинированное лечение цитостатиками и глюкокортикостероидами по следующей схеме. Циклофосфан назначали в дозе 2 мг/кг массы тела, но не более 200 мг/сут. Через 6 мес дозу Циклофосфана снижали до 50 мг ежедневно, и пациенты продолжали принимать его еще в течение одного года.

Преднизолон назначали из расчета 1 мг/кг массы тела, но не более 80 мг/сут. К 5-й неделе лечения дозу снижали на 10 мг, к 6-й неделе — еще на 10 мг. В последующем проводили еженедельное снижение дозы (на 5 мг/нед) до 10 мг к 6-му месяцу от начала лечения. Поддерживающую дозу преднизолона (10 мг в день или 20 мг через день) пациенты продолжали принимать еще в течение одного года.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) для признаков, имеющих непрерывное распределение. Для оценки междугрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t -критерий Стьюдента, а при сравнении частотных величин — χ^2 -критерий Пирсона. Использовали факторный дисперсионный анализ (ANOVA). Анализ зависимости между признаками проводили с помощью r -критерия Пирсона, R_s -критерия Спирмена и χ^2 -критерия Пирсона.

Статистическую обработку материала выполняли с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Решение о начале комбинированной терапии принимали с учетом следующих обстоятельств. Во-первых, симптоматическая терапия была малоэффективна, и при относительно небольшой давности основного заболевания отмечалось значительное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до уровня ХБП III стадии. Несмотря на наличие нефросклероза, морфологические признаки активности воспалительного процесса были очевидны. С учетом всех данных обследования можно было предполагать, что в сроки до двух лет у пациентов возникнет необходимость в заместительной почечной терапии. Во-вторых, следует помнить, что годовичная выживаемость пациентов старше 60 лет, получающих лечение гемодиализом, по данным британских исследователей, хотя и возросла за последние 10 лет, но составляет не более 75 % [4]. Если допустить, что уровень смертности в дальнейшем сохранится неизменным, то легко подсчитать, что в течение четырех лет все пациенты старше 60 лет погибнут. Таким образом, отдаленный прогноз у пожилых пациентов с МПГН неблагоприятный.

До начала патогенетической терапии при проведении корреляционного анализа по Спирмену были выявлены следующие взаимосвязи: для СКФ — с возрастом ($R_s = -0,375$; $p < 0,042$), уровнем креатинина ($R_s = -0,735$; $p < 0,004$), уровнем мочевины ($R_s = -0,546$; $p < 0,008$), концентрацией холестерина ($R_s = -0,613$; $p < 0,008$); для суточной протеинурии — с возрастом ($R_s = 0,381$; $p < 0,048$), с САД ($R_s = 0,505$; $p < 0,010$), ДАД ($R_s = 0,606$; $p < 0,009$), концентрацией мочевины ($R_s = -0,399$; $p < 0,042$), концентрацией общего белка ($R_s = -0,613$; $p < 0,004$), концентрацией холестерина ($R_s = 0,505$; $p < 0,041$). Таким образом, возраст был значимо ассоциирован как с показателями активности нефротического синдрома, так и уровнем азотемии.

В таблице показана динамика основных клинико-лабораторных показателей на фоне лечения. Прежде всего, стоит отметить, что на фоне

подобранной гипотензивной терапии как САД, так и ДАД снизилось до уровня высокого нормального и сохранялось таковым до завершения исследования. Артериальная гипертензия заслуженно считается одним из важных факторов прогрессирования ХБП [3, 8, 12]. Однако нам не удалось достигнуть нормальных цифр АД. Кроме того, не было выявлено достоверной взаимосвязи снижения АД и улучшения функции почек, а также уменьшения выраженности симптомов нефротического синдрома. Это может быть обусловлено постепенным снижением эффективности нефропротективной терапии по мере прогрессирования нефросклероза. Данное обстоятельство позволило думать, что клинико-лабораторное улучшение у наших пациентов мало зависело от антигипертензивной терапии.

Далее обращало на себя внимание снижение выраженности суточной протеинурии. В течение первых 6 мес лечения антипротеинурический эффект терапии был относительно невелик. Трансформация нефротической в нефритическую протеинурию произошла через 12 мес от начала лечения. Уменьшение темпа протеинурии мы связывали со снижением активности воспалительного процесса в почках.

Та же причина, вероятно, обуславливала и снижение уровня азотемии и увеличение СКФ в течение первых 6 мес терапии. Следует отметить, что улучшение выделительной функции почек было не столь длительным и нивелировалось к концу первого года наблюдения.

Однако в течение последующего года степень креатининемии не нарастала и величина СКФ была не ниже начального уровня. Следовательно, проводимое лечение позволило как минимум на два года замедлить прогрессирование ХБП.

По мере снижения протеинурии улучшались показатели белкового обмена: через 12 мес от начала лечения концентрация общего белка сыворотки крови нормализовалась; увеличилась и концентрация альбумина сыворотки крови, хотя полностью нормализовать его уровень не удалось.

Известно, что даже у практически здоровых пожилых людей снижается скорость синтеза белка [5–7]. В таком случае неудивительно, что даже при суточной протеинурии менее 3,5 г не удастся полностью ликвидировать гипоальбуминемия.

Генез дислипидемии у пожилых пациентов, вероятно, комплексный. С одной стороны, ее выраженность отражает активность гломерулонефрита, с другой — ассоциирована с атеросклерозом. Наши пациенты в рамках комплексной терапии

Динамика основных клинико-лабораторных показателей на фоне лечения у исследуемых больных с мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом

Показатель	До начала лечения, n=27	Через 6 мес, n=27	Через 12 мес, n=27	Через 24 мес, n=27	p
	1	2	3	4	
САД, мм рт. ст.	175±4	145±3	140±3	140±3	1, 2<0,001 1, 3<0,001 1, 4<0,001
ДАД, мм рт. ст.	98±3	87,8±0,9	87±1	84±1	1, 2<0,01 1, 3<0,01 1, 4<0,01
Протеинурия, г/сут	8,2±0,9	6,51±0,54	2,8±0,4	2,7±0,2	1, 2<0,001 1, 3<0,0001 1, 4<0,0001 2, 3<0,001 2, 4<0,001
Креатинин, ммоль/л	0,167±0,018	0,130±0,032	0,143±0,015	0,165±0,025	1, 2<0,01 1, 3<0,03 2, 4<0,01
Мочевина, ммоль/л	10,4±0,7	9,7±0,5	10,9±1,1	11,0±1,2	НД
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	49,4±2,5	59,9±2,3	52,1±3,7	48,5±3,3	1, 2<0,001 2, 4<0,001
Общий белок, г/л	51,6±2,2	54,2±2,3	62,5±1,2	62,4±1,5	1, 3<0,001 1, 4<0,001 2, 3<0,001 2, 4<0,001
Альбумин, г/л	21,6±1,6	25,2±0,5	34,8±0,3	34,6±0,4	1, 2<0,01 1, 3<0,001 1, 4<0,001 2, 3<0,01 2, 4<0,04
Холестерин, ммоль/л	8,53±0,51	6,09±0,44	5,62±0,12	5,53±0,17	1, 2<0,001 1, 3<0,001 1, 4<0,001

получали небольшие дозы симвастатина (не более 20 мг/сут). Поэтому постепенное снижение уровня общего холестерина почти в два раза, практически до диапазона нормальных значений, трудно объяснить только результатом назначения ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза). Терапия препаратами данной группы сопровождается не только улучшением липидного спектра, но и рядом плейотропных эффектов, что, в конечном счете, способствует замедлению прогрессирования ХБП [2, 11].

Динамика отечного синдрома отражала снижение активности МПГН. Так, через 6 мес от начала лечения число пациентов с выраженными отеками снизилось с 17 до 5, умеренных — с 9 до 6, вместе с тем, число больных с минимальными отеками увеличилось с 1 до 10, и у 6 из 27 пациентов отеки отсутствовали.

Частота побочных эффектов, развившихся на фоне патогенетической терапии, была следующей. Увеличение массы тела отмечали у всех больных в среднем на 5,3±0,7 кг. Угревую сыпь регистри-

ровали у 15 пациентов (55,6%), лейкопению — у 7 (25,9%), анемию — у 19 (70,4%), артериальную гипертензию — у 5 (18,5%), стероидный диабет — у 12 (44,4%), тошноту/рвоту — у 17 (62,9%), обострение язвенной болезни — у 9 (33,3%), эрозивный гастрит — у 19 (70,4%), острую пневмонию — у 5 (18,5%). Через 12 мес угревую сыпь, лейкопению, анемию, артериальную гипертензию, обострение язвенной болезни не регистрировали ни у кого из больных; уменьшилось число больных с тошнотой/рвотой до 7 (25,9%), с эрозивным гастритом — до 7 (25,9%).

Таким образом, частота побочных эффектов была максимальной в течение первого периода патогенетической терапии и постепенно снижалась параллельно снижению дозы кортикостероидов. Выраженность осложнений была умеренной, ни одному больному не потребовалась полная отмена терапии, за исключением пациентов с лейкопенией, которым Циклофосфан отменяли на срок не более 1–2 нед. Учитывая приведенные данные, переносимость лечения считали удовлетворительной.

О достижении клинко-лабораторной ремиссии судили, прежде всего, по исчезновению признаков нефротического синдрома. В среднем для этого потребовалось $12,3 \pm 1,2$ мес. При попытке отмены преднизолона и/или Циклофосфана на более ранних сроках добиться стойкой ремиссии не удавалось.

Выводы

При лечении больных старших возрастных групп с мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом и хронической болезнью почек III стадии следует использовать комбинированную терапию цитостатиками и кортикостероидами в тех же дозах, что и у пациентов более молодого возраста.

Для достижения стойкого эффекта требуется длительный период времени, в среднем от 8 до 12 мес. Отмена одного или обоих лекарственных препаратов на более ранних сроках не позволяет добиться стойкой ремиссии основного заболевания почек.

Пожилые пациенты удовлетворительно переносят проводимое лечение. Частота побочных эффектов в период применения максимальных доз преднизолона и Циклофосфана колеблется от 18,5% (острая пневмония) до 70,4% (анемия).

Комбинированная терапия позволяет замедлить прогрессирование хронической болезни почек на этапе III стадии не менее чем на два года.

Литература

1. Сафарова Г. Л. Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 49–59.
2. Agarwal R. Effects of statins on renal function // Amer. J. Cardiol. 2006. Vol. 97. № 5. P. 748–755.
3. Black C., Sharma P., Scotland G. et al. Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis // Hlth Technol. Assess. 2010. Vol. 14. № 21. P. 1–184.
4. Castledine C., Steenkamp R., Feest T., Tomson C. R. Chapter 6: Survival and Causes of Death of UK Adult Patients on Renal Replacement Therapy in 2009: National and Centre-Specific Analyses // Nephron Clin. Pract. 2011. Vol. 119 (Suppl. 2). P.107–134.
5. Drummond M. J., Dreyer H. C., Fry C. S. et al. Nutritional and contractile regulation of human skeletal muscle protein synthesis and mTORC1 signaling // J. appl. Physiol. 2009. Vol. 106. № 4. P. 1374–1384.
6. Fry C. S., Drummond M. J., Glynn E. L. et al. Aging impairs contraction-induced human skeletal muscle mTORC1 signaling and protein synthesis // Skelet Muscle. 2011. Vol. 1. № 1. P. 11–16.
7. Fry C. S., Glynn E. L., Drummond M. J. et al. Blood flow restriction exercise stimulates mTORC1 signaling and muscle protein synthesis in older men // J. appl. Physiol. 2010. Vol. 108. № 5. P. 1199–1209.
8. Hanratty R., Chonchol M., Dickinson M. L. et al. Incident chronic kidney disease and the rate of kidney function decline in individuals with hypertension // Nephrol. Dial. Transplant. 2010. Vol. 25. № 3. P. 801–807.
9. Kucirka L. M., Grams M. E., Lessler J. et al. Association of race and age with survival among patients undergoing dialysis // J. A.M. A. 2011. Vol. 306. № 6. P. 620–626.
10. Manjunath G., Tighiouart H., Coresh J. et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly patients // Kidney Int. 2003. Vol. 63. P. 1121–1129.
11. Shurraw S., Tonelli M. Statins for treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease // Perit. Dial. Int. 2006. Vol. 26. № 5. P. 523–539.
12. Toto R. D. Treatment of hypertension in chronic kidney disease // Seminars Nephrol. 2005. Vol. 25. № 6. P. 435–439.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 280–284

D. I. Boterashvili¹, A. M. Esayan¹, A. Sh. Romyantsev¹, N. V. Sovetkina²

COMBINED THERAPY OF MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS IN OLDER PATIENTS

¹ I. P. Pavlov State Medical University, 6/8 ul. L. Tolstogo, St. Petersburg 197022; e-mail: davie1000@gmail.com;

² Saint-Petersburg Geriatric Medical Center, 148 nab. reki Fontanki St.-Petersburg 190103

The aim of the study was to investigate the effectiveness of combined long-term therapy by cytostatics and steroid hormones in older patients with membranoproliferative glomerulonephritis to halt renal failure progression. 27 patients older than 60 years with morphologically proved membranoproliferative glomerulonephritis have been treated. Nephrosclerosis was detected in 40% of studied patients according to results of kidney biopsies. The mean age of the patients was $65,8 \pm 1,5$ years. The activity of the disease depended on presence and severity of nephrotic syndrome. 17 (62.9%) patients had coronary heart disease, 7 (25.9%) patients had chronic bronchitis, 7 (25.9%) patients had peptic ulcer disease in a remission phase. Patients received therapy by cyclophosphamide in a dose of 2 mg/kg daily and prednisolone in a dose of 1 mg/kg daily during 2 years. Tolerability of assigned treatment was satisfactory. The main clinical and laboratory signs of nephrotic syndrome were significantly reduced and the proof remission was reached after 8–12 months of combined therapy. During the observation (24 month) the glomerular filtration rate in studied patients didn't decreased over 30–59 mL/min/1.73 m² and corresponded to stage 3 of chronic kidney disease.

Key words: membranoproliferative glomerulonephritis, nephritic syndrome, combined therapy, side effects

Н. А. Куницкая^{1,2}, М. А. Андрианова²

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ПОДАГРОЙ

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ² Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; e-mail: scvssd@yandex.ru

Целью настоящей работы явилось изучение вопросов, связанных с особенностями суточных ритмов АД, эффективности амлодипина при сочетании подагры и артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста. Всем пациентам проводили суточное мониторирование АД изначально, через 3 и 6 мес терапии. Установлено, что у больных подагрой нарушен суточный профиль; пролонгированные антагонисты кальция являются препаратами выбора при сочетании подагры и артериальной гипертензии.

Ключевые слова: подагра, пожилой возраст, метаболический синдром, артериальная гипертензия, амлодипин

В настоящее время в России демографическая ситуация развивается таким образом, что идет очень быстрое нарастание числа пожилых лиц. Уже сегодня $\frac{1}{5}$ часть населения нашей страны составляют лица пенсионного возраста, около 11% — старше 80 лет. В докладе «Старение и здоровье человека» («Men aging and health», ВОЗ, 2001) к пожилым отнесены люди 65 лет и старше. В возрасте старше 60 лет, по данным разных авторов, доля лиц с метаболическим синдромом (МС) составляет 42–43,5%.

Артериальная гипертензия (АГ) является не только составляющей, но и одним из важнейших звеньев патогенеза МС [3, 10]. Частота повышенного АД у больных с МС составляет 30,5% и в подавляющем большинстве случаев (90%) сопряжена с различными его компонентами [2, 8]. У лиц старше 65 лет АГ встречается у 50% и приблизительно в $\frac{2}{3}$ случаев диагностируется изолированная систолическая АГ (ИСАГ). Клиническая картина и течение ИСАГ у пожилых больных имеет целый ряд особенностей.

• Уровень САД позволяет прогнозировать сердечно-сосудистый риск.

• АГ характеризуется высоким пульсовым давлением, являющимся дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. По данным Фрамингемского исследования, повышение пульсового давления более 60 мм рт. ст. является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Высокое пульсовое давление является маркером биологического возраста артерий и по определению является основной характеристикой ИСАГ.

• Примерно у половины больных ИСАГ протекает практически бессимптомно, у другой части отмечаются различные субъективные расстройства. Больные, как правило, имеют большую давность заболевания, а повышение АД дает очень скудную клиническую симптоматику, вплоть до полного отсутствия жалоб у пациентов. Вместе с тем, клинически выявляются метаболические нарушения (дислипидемия, сахарный диабет, подагра и другие составляющие метаболического синдрома) [4, 10].

Проведенные исследования (Framingham Heart Study, NHANES, PIUMA, ARIC Study) выявили, что повышенный уровень мочевой кислоты, наблюдающийся у пациентов с подагрой, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Помимо непосредственного патологического влияния повышенного уровня мочевой кислоты на сосудистую стенку посредством ингибирования синтеза оксида азота, важное значение у больных подагрой приобретает и воздействие повышенного АД, которое часто встречается у данной категории пациентов [1, 6, 7, 9, 11–13]. АГ, в свою очередь, значительно увеличивает риск кардиоваскулярных катастроф. Актуальной проблемой является применение патогенетически обоснованной, безопасной гипотензивной терапии, обеспечивающей адек-

ватный контроль АД в течение суток. У больных подагрой, страдающих АГ, необходимо учитывать взаимосвязь сложных метаболических процессов, чтобы не увеличить риск терапевтически индуцированной подагры. Важнейшее значение приобретает метаболическая безопасность препаратов, применяемых для лечения АГ у больных пожилого возраста с подагрой. Под метаболической нейтральностью препаратов понимают влияние их не только на липидный и углеводный обмен, но и на уровень мочевой кислоты [5, 15]. Кроме того, адекватная гипотензивная терапия подразумевает выбор препарата, обладающего возможностью дополнительного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, уменьшения выраженности эндотелиальной дисфункции. Далеко не все препараты, входящие в стандарты лечения сердечно-сосудистых заболеваний, удовлетворяют этим условиям у пациентов, страдающих подагрой.

На вопрос, с чего начать лечение пожилого больного с АГ, дали ответ многие многоцентровые исследования: SYST—EUR (Европейское исследование плацебо против антагониста кальция, ингибитора АПФ), MRC — Medical Research Council (сравнивался эффект диуретика, бета-блокатора и плацебо), SHEP (ИСАГ и лечение тиазидным диуретиком и при необходимости добавлялся бета-блокатор), STOP-Hypertension 2 — Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2 (сравнивалось влияние диуретиков, бета-блокаторов и антагонистов кальция, ингибиторов АПФ на уровень сердечно-сосудистой смертности и частоту инсульта, инфаркта миокарда и внезапной смерти у пожилых больных с гипертензией) [14]. Результаты проведенных исследований показали высокую эффективность диуретиков и антагонистов кальция в лечении пожилых пациентов с АГ. Однако у пациентов, страдающих подагрой, использование диуретиков ограничено вследствие усиления ими гиперурикемии.

Основу антигипертензивной терапии у пациентов пожилого возраста с подагрой и МС составляют антагонисты кальция дигидропиридинового ряда. Способность пролонгированных антагонистов кальция снижать частоту сердечно-сосудистых осложнений и улучшать качество жизни больных продемонстрирована в исследованиях SYST—EUR, SYST CHINA, ELSA, STONE, STOP—Hypertension 2 и др. Одним из эффективных и безопасных препаратов дигидропиридинового ряда является амлодипин. Препарат характеризуется высокой антигипертензивной способностью

и метаболической нейтральностью, что делает его привлекательным в лечении пожилых коморбидных гипертоников. Механизм действия связан с блокированием медленных кальциевых каналов и препятствованием внутриклеточной гиперкальциемии, с расслаблением гладких мышц и снижением общего периферического сосудистого сопротивления. Период полувыведения амлодипина составляет 35–50 ч. Доказана способность данного препарата уменьшать степень гипертрофии миокарда левого желудочка. И, что особенно важно для больных с МС, амлодипин не оказывает неблагоприятного влияния на обмен углеводов и липидов. Напротив, имеются данные о его благотворном влиянии на процессы атеросклероза, особенно в сочетании со статинами. Клиническая эффективность амлодипина доказана в многочисленных многоцентровых исследованиях (NORDIL, INSIGHT, VHAТ, HOT, ALLHAT).

Несмотря на большое количество исследований, посвященных диагностике, тактике выбора препаратов при АГ, вплоть до настоящего времени недостаточно данных об особенностях суточного профиля АД у больных подагрой, влиянии пролонгированных антагонистов кальция при сочетании подагры и АГ (в рамках МС) у лиц пожилого возраста.

Целью нашего исследования явилось изучение циркадных ритмов АД, эффективности применения амлодипина у пациентов пожилого возраста с подагрой и МС.

Материалы и методы

В исследование были включены 40 больных подагрой, средний возраст $65,48 \pm 2,12$ года (60–76 лет), продолжительность заболевания $14,56 \pm 2,45$ года (2–11 лет). Диагноз подагры был определен на основании классификационных критериев, предложенных S. Wallace (1977), табл. 1. Критериями исключения являлись наличие ассоциированных с АГ состояний (в том числе сахарный диабет, ИБС), сопутствующие хронические болезни в стадии обострения, острый приступ подагрического артрита. Все обследованные пациенты страдали АГ (длительность болезни от 1–18 лет), риск был расценен как средний и высокий.

Другую группу составили 20 пациентов с АГ, сопоставимых по возрасту, полу и сопутствующей патологии. В контрольную группу были включены 20 практически здоровых лиц. Всем обследуемым

Распределение больных подагрой согласно критериям S. Wallace

Критерий	Мужчины, n=40	
	абс. число	%
Наличие характерных моонатриевых уратных кристаллов в синовиальной жидкости	5	12,5
Подтвержденный тофус (химическим анализом или поляризационной микроскопией)	–	–
Наличие 6 из 12 клинических, лабораторных и рентгенологических признаков	–	–
1) максимальное воспаление сустава в первый день	40	100
2) наличие более чем одной атаки артрита	40	100
3) моноартрит	12	30
4) покраснение суставов	38	95
5) боль и воспаление плюснефалангового сустава (ПФС) I пальца	22	55
6) асимметричное воспаление ПФС	9	22,5
7) одностороннее поражение тарзальных суставов	4	10
8) подозрение на тофусы	13	32,5
9) гиперурикемия	40	100
10) асимметричное воспаление суставов	29	72,5
11) субкортикальные кисты без эрозий при рентгенологическом исследовании	11	27,5
12) отсутствие микроорганизмов в культуре синовиальной жидкости	–	–

лицам проводили общеклиническое исследование и суточное мониторирование АД в динамике.

Дебют суставного синдрома с I плюснефалангового сустава наблюдался у 55 % пациентов, у 15–20 % больных — с лучезапястного, голеностопного, II–IV плюснефалангового. В 5 % случаев наблюдался олигоартрит. У 66 % обследованных пациентов диагностирована тофусная подагра, к которой относили подкожные, внутрикостные тофусы (симптом «пробойника»), нефролитиаз. АД у данной категории пациентов клинически отличалась малосимптомностью, в связи с чем более половины пациентов не контролировали АД и не принимали регулярно гипотензивные препараты. Анализ данных показал, что на амбулаторном этапе 32 % обследованных больных подагрой с гипотензивной целью принимали иАПФ, антагонисты кальция, адреноблокаторы, диуретики (12 %), комбинированные препараты, на фоне терапии целевой уровень АД был достигнут лишь у 13 % больных.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили суточное мониторирование АД с частотой 15 мин в дневные часы и 30 мин в ночные часы. Оценивали следующие показатели: среднее АД, максимальное, минимальное АД, вариабельность АД, гипертонический индекс времени АД. Все параметры определяли как для САД, так и для ДАД.

Всем пациентам в качестве гипотензивной терапии назначали амлодипин в начальной дозе

5 мг/сут. Титрование дозы препарата проводили через 3–5 дней с увеличением до 10 мг/сут при необходимости или комбинирование с иАПФ. Через 3 и 6 мес регулярного приема гипотензивных препаратов проводили повторное суточное мониторирование АД. В течение этого времени контроль эффективности терапии, наличия побочных эффектов осуществляли при ежемесячных визитах пациентов.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0, описательной статистики. Результаты расценивали как статистически значимые при величинах достигнутого уровня достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ эффективности терапии выявил достаточно высокую эффективность препарата по субъективным ощущениям и казуальным измерениям АД.

У 13 (30 %) пациентов через 10–14 дней от начала приема амлодипина не был достигнут целевой уровень АД, что потребовало увеличения дозы до 10 мг/сут. В дальнейшем при ежемесячных визитах на фоне рекомендованной гипотензивной терапии у 22 (18 %) пациентов АД было в пределах целевых значений, у 18 (22 %) — в пределах высокого нормального АД. Нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Полученные данные суточного мониторирования АД у больных подагрой и пациентов, страдающих АГ, представлены в табл. 2.

У больных пожилого возраста с подагрой отмечены более высокие показатели среднего САД, ДАД, пульсового АД, максимального и минимального АД, индекса времени гипертензии, вариабельности АД, хотя не все данные различия по сравнению с аналогичными параметрами у лиц контрольной группы достигали статистически значимых.

Однако были выявлены существенные отличия в степени снижения АД в ночное время. Так, у большинства больных подагрой (73,7%) выявлен суточный профиль с недостаточной степенью снижения АД (Non-dipper), у 21% пациентов регистрировали устойчивое повышение АД в ночные часы (Night-peaker), нормальную степень снижения АД имели лишь 5% больных (Dipper). У больных с АГ преимущественно (62,5%) наблюдали профиль с нормальным снижением АД (Dipper), в 25% случаев — профиль с недостаточной степенью снижения АД (Non-dipper), у 12,5% пациентов выявлено повышение АД в ночное время (Night-peaker). Таким образом, среди больных подагрой достоверно чаще регистрировали профиль Non-dipper по сравнению с лицами, страдающими АГ ($p < 0,01$). Преобладание в группе пожилых гипертоников non-dippers является, как известно, прогностическим фактором, отражающим степень риска сердечно-сосудистых осложнений, поскольку

ку частота осложнений именно на фоне ночной гипертензии приближается к 100%.

Через 3 мес терапии субъективное улучшение самочувствия отметили все обследованные пациенты. При динамическом обследовании по результатам проведенного суточного мониторирования АД отмечали тенденцию к снижению САД и ДАД. При анализе суточного профиля АД была отмечена тенденция к нормализации значений. Однако не было получено статистически значимых отличий изменения суточного профиля АД, что, скорее, было связано с недостаточно длительным приемом препарата.

Через 6 мес терапии отмечали достоверное снижение показателей среднего САД и ДАД, уменьшение индекса времени гипертензии. По данным анализа суточного профиля АД, отмечали уменьшение количества пациентов, имеющих суточный профиль Night-peaker, с 12,5 до 9%, увеличение количества лиц с нормальной степенью снижения АД в ночные часы. Также были получены достоверно значимые отличия в суточном профиле АД.

Выводы

Больные подагрой, страдающие артериальной гипертензией, вследствие малосимптомности повышенного АД, наличия суставного синдрома отличаются низкой приверженностью к гипотензивной терапии.

У больных подагрой есть нарушения циркадного ритма АД, что проявляется, в большинстве случаев, в недостаточной степени снижения АД в

Таблица 2

Показатели суточного мониторирования АД в обследуемых группах

Показатель	Больные подагрой, n=40			Больные с АГ, n=20
	до лечения	через 3 мес терапии	через 6 мес терапии	
Среднее САД	135,4±3,5	130,2±3,9	128,6±2,3	136,5±4,2
Max САД	189,3±4,3	176,3±2,5	163±2,6*	165,3±6,3
Min САД	111,2±2,3	109,1±3,1	97,4±2,8*	110,3±3,3
Индекс времени САД	48,6±7,6	45,2±3,7	43,6±2,1	43,5±11,9
Вариабельность САД	20,15±2,3	18,5±3,1	17,4±2,5*	14,67±2,1
Среднее ДАД	89,3±3	86,4±2	84,5±2	81,4±5
Max ДАД	111,3±3,7	108,3±3,5	98,2±2,3*	109,5±2,6
Min ДАД	69,4±1,4	65,7±1,7	62,2±1,2	65,5±4,5
Индекс времени ДАД	33,5±2,6	32,6±1,9	30,2±2,3	39,6±9
Вариабельность ДАД	13,7±1,1	12,7±1,2	10,2±1,1*	14,7±1,2
Пульсовое АД	56,77±2,3	54,66±2,1	50,4±1,2*	51,56±3,5

* $p < 0,05$

ночные часы. Нарушение суточного профиля АД является дополнительным фактором риска кардио-васкулярных осложнений.

Таким образом, у больных подагрой, страдающих артериальной гипертензией, по сравнению с пациентами с эссенциальной гипертензией, существуют дополнительные факторы риска кардиоваскулярных событий в виде нарушения суточного профиля АД. Учитывая малосимптомность, низкую приверженность к гипотензивной терапии, эффективность, хорошую переносимость, метаболическую нейтральность, а также безопасность применения, препаратами выбора у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с подагрой являются пролонгированные антагонисты кальция (амлодипин).

Литература

1. Akkasilpa S., Avihingsanon Y., Hanvivadhanakul P., Wonchinsri J. Clinical manifestations of patients with hyperuricemia // J. Med. Assoc. Thai. 2004. Vol. 87 (Suppl. 2). P. 841–844.
2. Choi H. K., De Vera M. A., Krishnan E. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile // Rheumatology (Oxford). 2008. Vol. 47. № 10. P. 1567–1570.
3. Colvine K., Kerr A. J., McLachlan A. et al. Cardiovascular disease risk factor assessment and management in gout: an analysis using guideline-based electronic clinical decision support // N. Z. Med. J. 2008. Vol. 121. № 1285. P. 73–81.
4. Cuspidi C., Valerio C., Sala C. et al. Lack of association between serum uric acid and organ damage in a never-treated essential hypertensive population at low prevalence of hyperuricemia // Amer. J. Hypertens. 2007. Vol. 20. № 6. P. 678–685.
5. Dessein P., Shipton E., Stanwix A. et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study // Ann. Rheum. Dis. 2000. Vol. 59. P. 539–543.
6. Edwards N. L. The role of hyperuricemia in vascular disorders // Curr. Opin. Rheumatol. 2009. Vol. 21. № 2. P. 132–137.
7. Fraile J. M., Puin J. G., Torres R. L. et al. Uric acid metabolism in patients with primary gout and the metabolic syndrome // Nucleosides nucleotides nucleic Acids. 2010. Vol. 29. № 4–6. P. 330–334.
8. Fraile J. M., Torres R. J., de Miguel M. E. et al. Metabolic syndrome characteristics in gout patients // Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2010. Vol. 29. № 4–6. P. 325–329.
9. Gagliardi A.C., Miname M.H., Santos R.D. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk // Atherosclerosis. 2009. Vol. 202. № 1. P. 11–17.
10. Harris D. J. Is metabolic syndrome related to uric acid metabolism in gout patients? // J. clin. Rheumatol. 2010. Vol. 16. № 3. P. 109–112.
11. Kuo C. F., See L. C., Luo S. F. et al. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality // Rheumatology (Oxford). 2010. Vol. 49. № 1. P. 141–146.
12. Perticone F., Maio R., Sciacqua A. et al. Endothelial dysfunction and c-reactive protein are risk factors for diabetes in essential hypertension // Diabetes. 2008. Vol. 57. P. 167–171.
13. Shah A., Keenan R. T. Gout, hyperuricemia, and the risk of cardiovascular disease: cause and effect? // Curr. Rheumatol. Rep. 2010. Vol. 12. № 2. P. 118–124.
14. The MRIFT Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results // J. A.M. A. 1982. Vol. 248. № 12. P. 1465–1477.
15. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT) // Ann. Rheum. Dis. 2006. Vol. 65. P. 1312–1324.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 285–289

N. A. Kunitskaya^{1,2}, M. A. Andrianova²

POSSIBILITIES OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF THE ARTERIAL HYPERTENSION IN ELDERLY PATIENTS WITH GOUT

¹ I. I. Mechnikov North-Western State University, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015;

² V. A. Almazov Federal Center for Heart, Blood and Endocrinology, 2 ul. Akkuratova, St. Petersburg 197341;

e-mail: scvssd@yandex.ru

The aim of this work was a detailed study of questions connected with the peculiarities of circadian blood pressure profile, efficiency of amlodipine in elderly patients with gout and arterial hypertension. We used 24-hour blood pressure monitoring before and after 3 and 6-months treatment. Patients with gout showed the disturbances of circadian blood pressure profile. Prolonged calcium antagonists are the best drugs for the hypertensive patients with gout.

Key words: gout, elderly age, metabolic syndrome, arterial hypertension, amlodipini

П. И. Кудрина¹, А. Л. Арьев², Ю. С. Титков³

ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН, 677010 Якутск, Сергеляхское шоссе, 4-й км; e-mail: pkudrina@bk.ru; ² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: ariev_al@mail.ru; ³ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

На основании обследования 206 пациентов старше 60 лет неврологического отделения Гериатрического центра Республиканской больницы № 3 выявлена высокая распространенность депрессии малой и средней степени у лиц пожилого возраста, страдающих цереброваскулярными заболеваниями. Для оценки выраженности депрессии использовали шкалу Гамильтона, которая включает 17 параметров.

Ключевые слова: депрессия, пожилой и старческий возраст, ишемический инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия

Среди общей популяции пожилого населения депрессивными расстройствами страдают 4 %, а у 15 % населения этой возрастной группы обнаруживаются те или иные формы субдепрессивного расстройства. Наряду с другими психическими расстройствами, депрессии у лиц позднего возраста составляют 10–20 % [4]. Депрессивные расстройства, возникающие в старческом возрасте, представляют собой большую группу гетерогенных по клинической картине и этиопатогенезу состояний [5]. Депрессия является важным фактором, определяющим качество жизни в старческом возрасте. Кроме того, поскольку депрессия существенно снижает комплаентность, она оказывает большое влияние на клинический прогноз многих соматических заболеваний позднего возраста [3]. Важной особенностью депрессии позднего возраста является её склонность к хроническому течению, которое делает старческую депрессию особенно тягостной. По имеющимся данным, хроническое непрерывное течение депрессии в старческом возрасте сопровождается прогрессирующей нейродегенерацией, немаловажную роль в которой играют цереброваскулярные нарушения. Вместе с этим, не исключено, что сама депрессия может провоцировать и усугублять имеющиеся нейрометаболические и церебро-

васкулярные сдвиги. На это, в частности, указывает отмечаемое при депрессии нарушение кровотока в лобных долях и уменьшение их объема, а также свидетельства гибели нейронов лимбической системы и гипоталамуса [1].

Цель исследования — выявление депрессивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ).

Материалы и методы

Обследованы 206 больных с ЦВЗ, из них 69 — с ишемическими инсультами (ИИ) в каротидных бассейнах, 137 — с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ). Все больные были госпитализированы в неврологическое отделение Гериатрического центра РБ № 3. Все пациенты были разделены на три группы. Критерием разделения является вариант ЦВЗ. 1-ю группу составили 69 пациентов с ИИ в каротидных бассейнах, 2-ю — 67 больных с ДЭ I стадии, 3-ю — 70 больных с ДЭ II стадии. Среди пациентов с ИИ левосторонний очаг наблюдался в 44,5 % случаев, правосторонний — в 55,5 %. Все исследования проводили на основе информированного согласия больных и их родственников в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ. Формирование групп по возрасту и полу произведено на основании классификации возрастных групп также в соответствии с требованиями ВОЗ. Выраженность депрессии оценивали по шкале депрессивных расстройств Гамильтона. Шкала включает 17 параметров: депрессивное настроение, чувство вины, суицидальные намерения, ранняя бессонница, средняя бессонница, поздняя бессонница, работоспособность, заторможенность, апатия, тревога, расстройства ЖКТ, психиче-

Таблица 1

ская тревога, общие симптомы, генитальные симптомы, ипохондрия, потеря массы тела, критическое отношение к болезни. Распределение больных по полу представлено в *табл. 1*. Из представленных данных видно, что в соотношении мужчин и женщин несколько преобладали женщины. По возрасту (*табл. 2*) в 1-й группе преобладали лица 66–70 лет (31,8%), во 2-й группе — 60–65 (34,3%), в 3-й — 71–75 (45,7%).

Статистический анализ проводили на IBM-совместимом компьютере с использованием программ Microsoft Excel, Statistica, Biostat с обработкой материала по группам с помощью методов вариационной статистики, включающих вычисление средних значений, ошибок средних, стандартных отклонений. Использованы и непараметрические методы, в частности коэффициент корреляции Спирмена, тест Манна–Уитни. При первичной статистике применяли табличный экспресс-метод Стрелкова. Для каждой выборки показателей рассчитывали числовые характеристики распределения. Оценку значимости различий между сравниваемыми выборками осуществляли с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента при 95% доверительном интервале [Юнкер В. И., Григорьев С. Г., 2000].

Результаты и обсуждение

Для определения степени тяжести депрессии определяли суммарный средний балл пациентов, участвующих в исследовании (*табл. 3*). Депрессивные расстройства были различными по выраженности и «окраске». Показано, что самый высокий балл — у больных в острой стадии инсульта (пациенты 1-й группы). Это означает, что после ИИ депрессия часто встречается у лиц старческого и пожилого возраста, что в принципе является широко известным фактом. При анализе роли церебральных факторов у пациентов с клинически выраженной депрессией выяснилось, что ее уровень был достоверно ($p < 0,05$) выше при право-

Распределение больных по полу

Группа	Мужчины	Женщины	<i>p</i>
1-я, <i>n</i> =69	32	37	>0,05
2-я, <i>n</i> =67	31	36	>0,05
3-я, <i>n</i> =70	34	36	>0,05

полушарной локализации ишемического очага. Эти данные согласуются с результатами исследований, проведенных Н. И. Леспухом и свидетельствующими о том, что пожилые и престарелые пациенты с правополушарной локализацией цереброваскулярного процесса хуже восстанавливаются в остром периоде ИИ. По-видимому, тесная связь именно правого полушария мозга с эмоционально-мотивационными функциями и возникновение вторичной органической депрессии именно при правополушарной локализации патологического процесса является важнейшим фактором, определяющим степень реабилитации. Показано, что симптомы депрессии часто встречаются и у лиц, страдающих ДЭ. Среди больных 3-й группы суммарный балл депрессии соответствовал критерию умеренной депрессии. Как видно из *табл. 3*, выраженность депрессии большинства обследованных превышала 11 баллов, что соответствует наличию малого или большого депрессивного эпизода. Как известно, развернутая клиническая картина депрессии характеризуется сочетанием целого ряда симптомов. Основными из них являются пониженное настроение, апатия с утратой интересов, а также снижение активности, повышенная утомляемость. Эти признаки сопровождаются пониженной самооценкой и нерешительностью, чувством вины, суицидальностью, нарушением внимания и замедлением мышления, двигательной заторможенностью или тревожным возбуждением. Кроме того, у больных с депрессией часто обнаруживают нарушения сна, аппетита, пищеварения и изменения массы тела. При этом каких-либо различий клинической картины и течения депрессии у мужчин и

Таблица 2

Распределение больных по возрасту

Группа	60–65 лет		66–70 лет		71–75 лет		76–80 лет		>80 лет	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1-я, <i>n</i> =69	20	28,9	22	31,8	13	18,8	11	15,9	3	4,3
2-я, <i>n</i> =67	23	34,3	20	29,8	12	17,9	8	11,9	4	5,9
3-я, <i>n</i> =70	10	14,3	17	24,3	32	45,7	8	11,4	3	4,3

Таблица 3

Средние баллы, полученные в результате первичного обследования по шкале Гамильтона

Группа	Средние баллы		
	1-я (ИИ)	20,51	19,53
2-я (ДЭ I)	13,0	12,7	13,05
3-я (ДЭ II)	17,86	18,0	17,20

женщин и ее зависимости от уровня образования не обнаружено. Обращает на себя внимание, что среди пациентов с депрессивными расстройствами преобладали одинокие, в том числе овдовевшие, что у пожилых часто является одной из основных причин психогенных депрессий. Таким образом, депрессия в пожилом и старческом возрасте является распространенным, но относительно редко диагностируемым расстройством и характеризуется сложной либо атипичной клинической картиной, имеет тенденцию к хроническому течению, часто сочетается с соматическими заболеваниями [2].

Выводы

При применении теста Гамильтона депрессию практически с одинаковой частотой выявляли после ишемического инсульта у больных в любом воз-

расте, и уровень депрессивных расстройств в целом также не имел отчетливых возрастных различий.

Депрессия практически с одинаковой частотой встречается и у больных, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией.

Проведенное исследование выявило высокую распространенность депрессии легкой и средней степени у лиц пожилого и старческого возраста с цереброваскулярными заболеваниями, при этом включение в алгоритм обследования этих больных шкалы Гамильтона позволило бы значительно увеличить выявление депрессий.

Литература

1. Гусев Е. И. Проблема инсульта в России // Инсульт (прилож. к Журн. неврол. и психиатр.). 2003. Т. 9. С. 3–5.
2. Леспух Н. И. Активная реабилитация больных пожилого и старческого возраста, перенесших острые ишемические инсульты в каротидных бассейнах: Дис. канд. мед. наук. Екатеринбург, 2000.
3. Мякотных В. С., Стариков А. С., Хлызов В. И. Нейрососудистая гериатрия. Екатеринбург: Наука, 1996.
4. Эфендиева Д. Б. Фактическое питание и основные факторы риска ишемической болезни сердца у некоренного населения Крайнего Севера: Дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 1995.
5. Warlow C. P. Epidemiology of Stroke // Stroke. 1998. Vol. 352. № 10. P. 1–4.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 290–292

P. I. Kudrina¹, A. L. Ariev², Yu. S. Titkov³

DEPRESSIVE FRUSTRATION AT VASCULAR DISEASES OF A BRAIN IN PATIENTS OF ELDERLY AND SENILE AGE

¹ The Yakut Scientific Center of Complex Medical Problems, SB of RAMS, 4-th km, Sergeliakhskoe shosse, Yakutsk 677010; e-mail: pkudrina@bk.ru; ² I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 191015; e-mail: ariev_al@mail.ru; ³ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110

According to inspection of 206 patients of 60 years old and elder on the basis of neurologic department of the Geriatric Center of Republican Hospital № 3 high prevalence of depression of small and average degree in the persons of advanced age suffering from cerebrovascular diseases is revealed. To estimate the expressiveness of depression the Hamilton's scale including 17 parameters was used.

Key words: depression, elderly and senile age, ischemic stroke, discircular encephalopathy

В. Г. Беспалов¹, В. А. Александров¹, А. Л. Семёнов^{1,2}, Е. Г. Кованько², С. Д. Иванов²

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДИФТОРМЕТИЛОРНИТИНА И НАСТОЙКИ КОРНЯ ЭЛЕУТЕРОКОККА НА РАДИАЦИОННЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ У КРЫС

¹ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68; e-mail: bespalov_nio@mail.ru; ² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Изучено влияние α -дифторметилорнитина (ДФМО) и настойки корня элеутерококка (НКЭ) на радиационный канцерогенез и продолжительность жизни у крыс. Установлено, что ДФМО и НКЭ статистически достоверно улучшали выживаемость и снижали частоту и множественность злокачественных и доброкачественных опухолей у крыс, подвергнутых облучению. Благоприятное влияние на выживаемость и антиканцерогенное действие у ДФМО были более выраженными, чем у НКЭ.

Ключевые слова: радиационный канцерогенез, выживаемость, α -дифторметилорнитин, элеутерококк, химиопрофилактика рака

Одним из наиболее частых и опасных отдаленных последствий действия ионизирующей радиации на организм человека является возникновение опухолей, которые могут сокращать продолжительность жизни [15]. Поэтому предупреждение канцерогенного риска, вызванного облучением, — это, в определенной степени, и геронтологическая проблема [2]. В настоящее время в нашей стране более 25 тыс. ветеранов подразделений особого риска, проводивших испытания ядерного оружия, ликвидаторов радиационных аварий, сборщиков ядерных зарядов и других, при обследовании которых в отдаленные сроки после радиационного воздействия выявляют различные нарушения иммунитета и повышенную заболеваемость, в том числе онкологическую [6]. Одной из мер профилактики отдаленных онкологических последствий у людей, подвергшихся воздействию канцерогенных факторов, в том числе ионизирующей радиации, является использование средств химиопрофилактики. Поиск таких средств, как природных, так и синтетических, проводится с 60-х гг. прошлого века и является одним из актуальных направлений профилактики рака [1, 10]. Среди многочисленных исследований по химиопрофилактике рака до сих

пор редки работы, посвященные предупреждению опухолей, вызванных ионизирующей радиацией. Мы выбрали для сравнительного изучения на модели радиационного канцерогенеза в эксперименте два антиканцерогенных агента: синтетический лекарственный противоопухолевый препарат из группы ингибиторов клеточной пролиферации — α -дифторметилорнитин (ДФМО) и натуральный лекарственный препарат из группы фитоадаптогенов — настойка корня элеутерококка (НКЭ).

ДФМО — синтетический аналог орнитина, изучался в экспериментах на моделях различных опухолей. ДФМО, применяемый обычно длительно в период промоции канцерогенеза, ингибировал развитие опухолей молочной железы, легких, языка, пищевода, желудка, толстой кишки, печени, трахеи, предстательной железы, нервной системы, почек и кожи, вызываемых химическими канцерогенами у лабораторных грызунов [4, 13]. В клинических исследованиях у пациентов из групп повышенного риска возникновения рака различных органов, ДФМО приводил к благоприятным сдвигам, свидетельствующим о снижении риска: применяемый местно, в течение 6 мес, вызывал регрессию актинического кератоза кожи [11]; при пероральном приеме в течение 12 мес задерживал увеличение объема предстательной железы у больных с доброкачественной гиперплазией данного органа [16]; при пероральном приеме в течение 36 мес в комбинации с нестероидным противовоспалительным препаратом сулиндак предупреждал появление новых аденоматозных полипов ободочной и прямой кишки у пациентов с удаленными колоректальными полипами в анамнезе [14]. В рандомизированном исследовании ДФМО при пероральном применении в течение 4–5 лет снижал риск развития новых случаев рака кожи у больных с раком кожи в анамнезе [9].

Элеутерококк колючий — лекарственное растение семейства *Araliaceae*, экстракты из корня которого проявляли антиканцерогенную активность на различных моделях химически индуцированных и спонтанных опухолей: легких, кожи, толстой кишки, шейки матки, головного и спинного мозга, гипофиза, щитовидной железы, лейкозов, подкожных сарком [8].

Цель исследования — сравнительная оценка влияния двух лекарственных средств, обладающих антиканцерогенной активностью, но с разным механизмом действия — ДФМО и НКЭ — на радиационный канцерогенез у самок крыс.

Материалы и методы

В экспериментах использованы крысы-самки ЛИО разводки НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург) с начальной массой тела 140–160 г. Всего в начале опыта было взято 415 животных, которые были разделены на четыре группы. В 1-й группе (необлученная контрольная) 95 крыс не подвергали никаким воздействиям. Остальных животных подвергали однократному равномерному тотальному γ -облучению на установке ИГУР-1 (^{137}Cs , мощность дозы 1,34 Гр/мин) в дозе 4 Гр. Затем облученные животные были разделены на три группы. Во 2-й группе (облученная контрольная) 120 крыс никаким дополнительным воздействиям не подвергали. В 3-й группе (облучение + ДФМО) 100 крыс, начиная с 10-го дня после облучения и до конца опыта, получали с питьевой водой ДФМО производства Merrel Dow Research Institute (США) в концентрации 2 г/л. В 4-й группе (облучение + НКЭ) 100 крысам в эти же сроки после облучения давали с питьевой водой официальную спиртовую настойку корней элеутерококка колючего (*Eleutherococcus senticosus Rupr. et Maxim.*) производства экспериментального цеха Горно-таежной станции Дальневосточного отделения РАН (Россия) в концентрации 10 мл/л, которую перед употреблением деалкоголизировали в вакуумно-роторном испарителе, а затем к остатку добавляли воду до первоначального объема взятой настойки. Животных всех групп содержали в одинаковых условиях, они получали сбалансированный корм из натуральных ингредиентов. Корм и питьевая вода давались без ограничений. Замена питьевой воды в поилках производилась ежедневно.

Некоторое количество крыс погибло от интеркуррентных заболеваний до появления первой опухоли, причем в облученных группах гибель

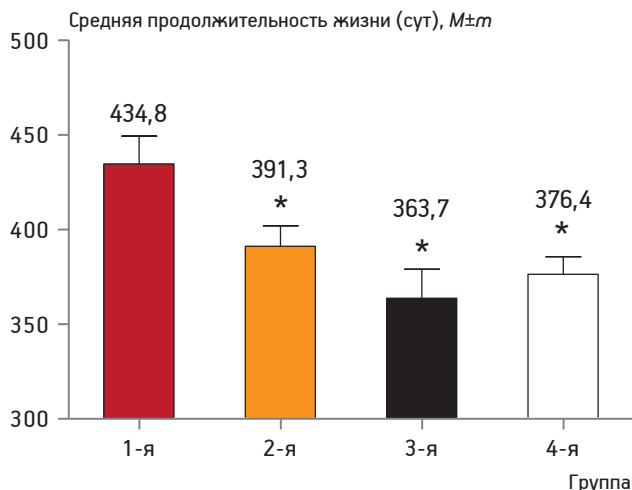
была большей, чем в необлученной контрольной, как результат лучевой болезни. Все эти животные были исключены, и дальнейший анализ проводили только с эффективными крысами, пережившими срок появления первой опухоли в опыте. К этому сроку в 1-й группе была 91 крыса, во 2-й — 103, в 3-й — 80 и в 4-й — 87. Крыс наблюдали в течение 16 мес, после чего оставшихся в живых животных умерщвляли парами эфира. Оценивали влияние препаратов на параметры развития опухолей и выживаемость животных. Всех павших и забитых крыс подвергали полной аутопсии. Органы с опухолями или подозрениями на опухолевый рост фиксировали в 10 % формалине, затем подвергали стандартной гистологической обработке и изучали при световой микроскопии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего (m). Для статистического анализа использовали критерий χ^2 , точный метод Фишера и t -критерий Стьюдента. Непараметрические оценки Каплана—Мейера условных функций дожития животных рассчитывали с учетом окончания эксперимента на сроке 16 мес. Для анализа кривых выживаемости использовали log-rank тест. Подсчет средней продолжительности жизни производили только у части эффективных животных, павших или умерщвленных в терминальном состоянии до срока окончания эксперимента.

Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность жизни животных, погибших до конца эксперимента, во всех группах, где применялось облучение, была достоверно ниже, чем в 1-й. При этом между группами, получавшими препараты, и 2-й группой не было обнаружено достоверных различий (рис. 1). Анализ выживаемости по кривым Каплана—Мейера, представленных на рис. 2, показывает, что во всех группах, где применяли облучение, наблюдалось ускорение гибели животных, начиная с 211-х суток и до конца опыта, по сравнению с 1-й группой. Достоверных различий по характеру кривых гибели облученных крыс между группами не было отмечено, хотя с 400-х суток, при сравнении со 2-й группой, наблюдалось некоторое замедление гибели в 3-й группе с воздействием ДФМО и, наоборот, ускорение в 4-й группе с воздействием НКЭ.

Результаты оценки влияния препаратов на выживаемость представлены в табл. 1. Наименьшая



Здесь и на рис. 2: * $p < 0,05 - 0,001$ по сравнению с 1-й группой

Рис. 1. Влияние ДФМО и НКЭ на среднюю продолжительность жизни крыс

частота гибели была в 1-й группе — 26,4%. Во всех группах, где применяли облучение, независимо от модифицирующего фактора, наблюдали повышение гибели по сравнению с 1-й группой: в частности, у животных 2-й группы — на 28%, 3-й — на 14,9% и 4-й — на 33,4%. По сравнению с 1-й группой, только в 3-й группе с применением ДФМО это повышение было статистически недостоверным, во 2-й и 4-й группах — достоверным (см. табл. 1). Особый интерес представляют различия в частоте гибели животных от злокачественных опухолей. В 1-й группе этот показатель составил 4,4%. По сравнению с 1-й группой, во 2-й и 4-й группах наблюдали статистически достоверное повышение частоты гибели от злокачественных опухолей на 22,8 и 15,1%, соответственно. Однако в 3-й группе частота гибели крыс от злокачественных опухолей оказалась практически на одном уровне с 1-й группой, тогда как по отношению ко 2-й группе (облученная контрольная) наблюдали достоверное снижение частоты гибели

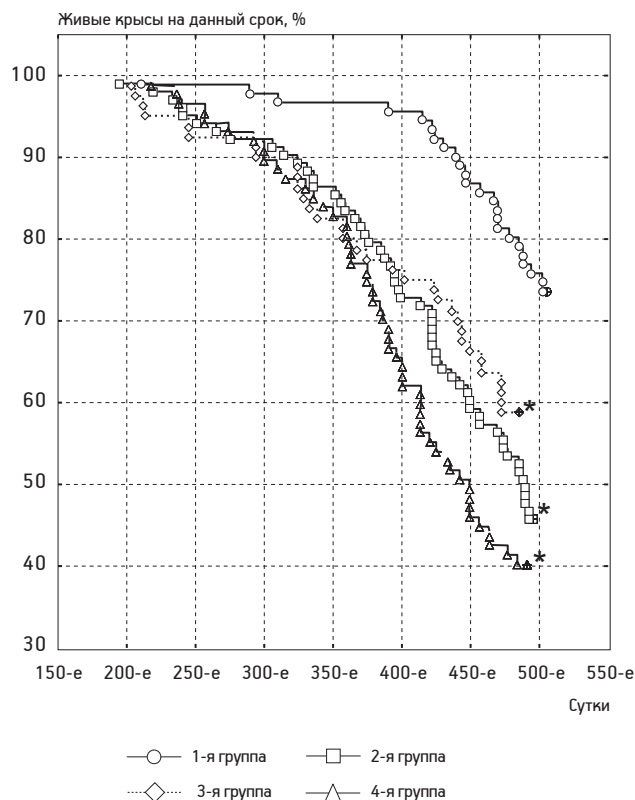


Рис. 2. Влияние ДФМО и НКЭ на выживаемость крыс

на 20,9%. Между тем, частота гибели животных от неопухолевых причин достоверно не отличалась во всех сравниваемых группах (см. табл. 1).

Первая опухоль (лимфоидный лейкоз) была зарегистрирована у крысы из 1-й группы (необлученная контрольная) через 211 дней от начала эксперимента. Результаты анализа влияния препаратов на показатели развития опухолей представлены в табл. 2. В 1-й группе у 20 (21,9%) крыс из 91 обнаружено 20 опухолей, из которых почти $1/3$ (7) были злокачественными: аденокарцинома эндометрия, лимфоретикулосаркома легкого, фибросаркома преджелудка, фибросаркома стенки брюшной полости, лимфоидные лейкозы — 2, злокачественная лимфома тимуса. Остальные опухоли классифицированы как доброкачественные: фиброаде-

Таблица 1

Влияние ДФМО и НКЭ на выживаемость облученных крыс

Показатель	Группа							
	1-я (необлученная контрольная), n=91		2-я (облученная контрольная), n=103		3-я (облучение + ДФМО), n=80		4-я (облучение + НКЭ), n=87	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Всего погибло крыс, из них	24	26,4	56	54,4 ¹ *	33	41,3	52	59,8 ¹ *
от злокачественных опухолей	4	4,4	28	27,2 ¹ *	5	6,3 ² *	17	19,5 ¹ *
от неопухолевых заболеваний	20	22,0	28	27,2	28	35,0	35	40,2

Примечание. Разница статистически достоверна ($p < 0,05 - 0,001$): ¹* с 1-й группой; ²* со 2-й группой

Влияние ДФМО и НКЭ на радиационный канцерогенез у крыс-самок

Параметр канцерогенеза	Группа			
	1-я (необлученная контрольная), n=91	2-я (облученная контрольная), n=103	3-я (облучение + ДФМО), n=80	4-я (облучение + НКЭ), n=87
<i>Опухоли всех локализаций</i>				
Частота	20 (21,9%)	82 (79,6%) ^{1)*}	47 (58,7%) ^{1)*, 2)*}	54 (62,1%) ^{1)*, 2)*}
из них злокачественные	7 (7,7%)	45 (43,7%) ^{1)*}	14 (17,5%) ^{2)*}	24 (27,6%) ^{1)*, 2)*}
Множественность	20 (0,22±0,02)	152 (1,48±0,08) ^{1)*}	84 (1,05±0,07) ^{1)*, 2)*}	95 (1,09±0,07) ^{1)*, 2)*}
из них злокачественные	7 (0,08±0,03)	52 (0,50±0,06) ^{1)*}	15 (0,19±0,05) ^{1)*, 2)*}	32 (0,37±0,08) ^{1)*, 3)*}
<i>Опухоли молочной железы</i>				
Частота	4 (4,4%)	59 (57,3%) ^{1)*}	32 (40%) ^{1)*, 2)*}	41 (47,1%) ^{1)*}
из них злокачественные	0	20 (19,4%) ^{1)*}	4 (5,0%) ^{1)*, 2)*}	14 (16,1%) ^{1)*, 3)*}
Множественность	4 (0,04±0,02)	84 (0,82±0,06) ^{1)*}	50 (0,62±0,07) ^{1)*, 2)*}	60 (0,69±0,07) ^{1)*}
из них злокачественные	0	21 (0,20±0,04) ^{1)*}	4 (0,05±0,02) ^{1)*, 2)*}	20 (0,23±0,06) ^{1)*, 3)*}
<i>Опухоли эндокринных и репродуктивных органов</i>				
Частота	7 (7,7%)	28 (27,2%) ^{1)*}	25 (31,2%) ^{1)*}	20 (23,0%) ^{1)*}
из них злокачественные	1 (1,1%)	6 (5,8%)	3 (3,7%)	2 (2,3%)
Множественность	7 (0,08±0,02)	34 (0,33±0,04) ^{1)*}	25 (0,31±0,02) ^{1)*}	23 (0,26±0,04) ^{1)*}
из них злокачественные	1 (0,01±0,01)	6 (0,06±0,02)	3 (0,04±0,02)	2 (0,02±0,02)
<i>Опухоли прочих локализаций</i>				
Частота	9 (9,9%)	30 (29,1%) ^{1)*}	8 (10%) ^{2)*}	10 (11,5%) ^{2)*}
из них злокачественные	6 (6,6%)	24 (23,3%) ^{1)*}	7 (8,7%) ^{2)*}	9 (10,3%) ^{2)*}
Множественность	9 (0,10±0,02)	34 (0,33±0,04) ^{1)*}	9 (0,11±0,05) ^{2)*}	12 (0,14±0,04) ^{2)*}
из них злокачественные	6 (0,07±0,03)	25 (0,24±0,04) ^{1)*}	8 (0,10±0,04) ^{2)*}	10 (0,11±0,04) ^{2)*}

Примечание. Частота — абс. число крыс с опухолями (% по отношению к эффективному числу крыс); множественность — абсолютное количество опухолей (средняя величина по отношению к эффективному числу крыс, $M \pm m$) в соответствующей группе. Разница статистически достоверна ($p < 0,05-0,001$): ^{1)*}с 1-й группой; ^{2)*}со 2-й группой; ^{3)*}с 3-й группой

номы молочной железы — 4, эндометриальные фиброзные полипы — 2, аденомы гипофиза — 4, аденомы легкого — 2, гемангиоэндотелиома печени. Спектр опухолей, зарегистрированный в 1-й группе, характерен для спонтанного опухолевого фона использованных крыс-самок.

Во 2-й группе (облученная контрольная) частота животных со всеми опухолями составила 79,6% (у 82 из 103 крыс), что достоверно выше на 57,7%, чем у животных 1-й группы. Причем, в результате облучения и частота злокачественных опухолей у крыс была достоверно выше на 36,0%, чем в 1-й группе. Кроме того, по сравнению с 1-й группой, у крыс 2-й группы общая множественность опухолей и общая множественность отдельно злокачественных новообразований были достоверно больше в 6,7 и 6,2 раза, соответственно (см. табл. 2).

Во 2-й группе чаще всего развивались опухоли молочной железы — у 59 (57,3%) из 103 крыс. По сравнению с 1-й группой, во 2-й группе общая

частота опухолей этой локализации и частота животных со злокачественными новообразованиями молочной железы были достоверно выше на 52,9 и 19,4%, соответственно. В результате облучения у крыс 2-й группы значительно возросла общая множественность опухолей молочной железы — в 20,5 раза; множественность злокачественных опухолей данной локализации была 0,20 при их отсутствии в 1-й группе (см. табл. 2, $p < 0,05$). У крыс 2-й группы среди новообразований молочной железы диагностированы 21 злокачественная опухоль (аденокарциномы — 20, злокачественная фиброзная гистиоцитомы) и 63 — доброкачественные (фиброаденомы — 61, фибромы — 2).

Во 2-й группе новообразования эндокринных и репродуктивных органов диагностированы у 28 (27,2%) крыс, общая частота и множественность которых были достоверно выше, соответственно, на 19,5% и в 4,1 раза, чем в 1-й группе. При этом частота и множественность злокачественных новообразований эндокринных и репродуктивных ор-

ганов достоверно не отличались у крыс 1-й и 2-й групп (см. табл. 2). Всего у крыс 2-й группы было зарегистрировано 34 опухоли органов эндокринной и репродуктивной систем, среди которых шесть классифицированы как злокачественные: лейомиосаркома матки, цистоаденокарцинома яичника, злокачественные гранулезоклеточные опухоли яичников — 4. Остальные опухоли, отнесенные к этим локализациям, были доброкачественными: эндометриальные железисто-фиброзные полипы — 8, эндометриальные фиброзные полипы — 8, лейомиома матки, аденомы гипофиза — 7, цистоаденома яичника, ганглионевромы надпочечников — 3.

Кроме того, у 30 (29,1%) животных из 2-й группы выявлены 34 опухоли различных локализаций, которые объединены как «прочие». При сравнении животных 2-й и 1-й групп, все показатели развития прочих опухолей у облученных крыс были статистически достоверно выше, чем в 1-й группе. Так, общая частота животных с опухолями и частота злокачественных опухолей были выше на 19,2 и 16,7%, а общая множественность опухолей и множественность злокачественных опухолей — в 3,3 и 3,4 раза, соответственно (см. табл. 2). Из 34 опухолей прочих локализаций большинство (25) диагностированы как злокачественные: мезенхимальные опухоли почки — 2, липоматозная, железисто-папиллярная аденокарцинома и светлоклеточная аденокарцинома почки, злокачественная гемангиоэндотелиома печени, лимфоретикулосаркома и веретенчатая фибросаркома легких, плоскоклеточный рак влагалища, подкожная ангиосаркома, подкожные фибросаркомы — 2, забрюшинная злокачественная фиброзная гистиоцитома, забрюшинные фибросаркомы — 2, олигоastroцитомы головного мозга — 3, злокачественная невринома бедренной мышцы, лимфоидные лейкозы — 4, миелоидный лейкоз, злокачественная лимфома тимуса. Другие девять опухолей были доброкачественными: аденомы легких — 5, аденомы толстой кишки — 3, подкожная гемангиома.

Таким образом, по сравнению с 1-й группой, однократное тотальное облучение крыс-самок в дозе 4 Гр привело к значительному повышению общей частоты и множественности опухолей, в том числе злокачественных новообразований, а также частоты и множественности всех отдельных групп локализаций. При этом максимальное повышение всех показателей канцерогенеза зарегистрировано в отношении опухолей молочной железы. Менее выраженное, но достоверное повышение всех показателей выявлено у облученных крыс, по сравне-

нию с 1-й группой, и в отношении опухолей прочих локализаций. В отношении опухолей эндокринных и репродуктивных органов достоверные различия между 1-й и 2-й группами выявлены только для показателей частоты и множественности суммарно доброкачественных и злокачественных новообразований (см. табл. 2).

В 3-й группе (облучение + ДФМО) опухоли возникли у 47 (58,7%) из 80 крыс. По сравнению с 1-й группой, частота и множественность опухолей — как общая, так и отдельно для молочной железы, эндокринных и репродуктивных органов — были выше. Однако, по сравнению со 2-й группой, в 3-й группе общая частота и множественность опухолей, в том числе злокачественных, были достоверно ниже на 20,9% и в 1,4 раза, на 26,2% и в 2,6 раза, соответственно. В 3-й группе также чаще всего возникали опухоли молочной железы — у 32 (40%) животных, однако по сравнению со 2-й группой частота и множественность новообразований данной локализации, в том числе злокачественных, были достоверно ниже на 17,3% и в 1,3 раза, на 14,4% и в 4,0 раза, соответственно. В 3-й группе довольно частыми были опухоли эндокринных и репродуктивных органов, которые обнаружены практически у $1/3$ (31,2%) животных, причем частота и множественность всех опухолей данной группы и отдельно злокачественных новообразований не отличались достоверно от 2-й группы. Показатели развития опухолей прочих локализаций в 3-й группе были практически такими же, как в 1-й группе, причем по сравнению со 2-й группой частота и множественность данных новообразований, в том числе злокачественных, были достоверно ниже на 19,1% и в 3,0 раза, на 14,6% и в 2,4 раза, соответственно (см. табл. 2).

У крыс 3-й группы обнаружено 50 опухолей молочной железы, из которых четыре были злокачественные (аденокарциномы — 3, злокачественная фиброзная гистиоцитома) и 46 — доброкачественные (все фиброаденомы); диагностировано 25 опухолей эндокринных и репродуктивных органов, из которых три были злокачественные (все три — гранулезоклеточные опухоли яичников) и 22 — доброкачественные (эндометриальные железисто-фиброзные полипы — 14, эндометриальные фиброзные полипы — 4, аденомы гипофиза — 4); среди девяти опухолей прочих локализаций выявлено восемь злокачественных (мезенхимальные опухоли почки — 4, светлоклеточные аденокарциномы почки — 2, аденокарцинома легкого, геман-

гиосаркома печени) и одна — доброкачественная (аденома толстой кишки).

В 4-й группе (облучение + НКЭ) опухоли обнаружены у 54 (62,1%) из 87 животных. Как и в случае с ДФМО, по сравнению с 1-й группой, частота и множественность опухолей — как общая, так и отдельно для молочной железы, эндокринных и репродуктивных органов — были выше. Однако в 4-й группе по сравнению со 2-й группой общая частота и множественность опухолей были достоверно ниже на 17,5% и в 1,4 раза; при этом общая частота злокачественных опухолей была достоверно меньше на 16,1%, а их множественность — недостоверно меньше в 1,4 раза, соответственно. В 4-й группе, как и в других, где крыс подвергали облучению, чаще всего возникали опухоли молочной железы — в 47,1% случаев. По сравнению со 2-й группой, у крыс 4-й группы частота и множественность всех опухолей молочной железы, а также отдельно частота злокачественных новообразований данной локализации, были меньше, но без статистической достоверности. По сравнению с 3-й группой (облучение + ДФМО), у крыс 4-й группы частота и множественность злокачественных опухолей молочной железы были достоверно выше на 11,1% и в 4,6 раза, соответственно. Все показатели частоты и множественности опухолей эндокринных и репродуктивных органов у крыс 4-й группы были несколько ниже, чем у животных 2-й группы, но статистически недостоверны. Все показатели для опухолей прочих локализаций у крыс 4-й группы были существенно и достоверно ниже, чем во 2-й группе: суммарная частота опухолей и частота злокачественных новообразований — соответственно, на 17,6 и 13,0%; множественность всех опухолей и множественность отдельно злокачественных новообразований — соответственно, в 2,4 и 2,2 раза. Как и в результате применения ДФМО, показатели развития опухолей прочих локализаций в группе с применением НКЭ были близки к 1-й группе (см. табл. 2).

У крыс в 4-й группе по гистологическому типу было диагностировано 20 злокачественных опухолей молочной железы (аденокарциномы — 19, веретенноклеточная фибросаркома) и 40 — доброкачественных (фиброаденомы). Среди опухолей эндокринных и репродуктивных органов выявлены две злокачественные (гранулезоклеточные опухоли яичников — 2) и 21 — доброкачественная (эндометриальные железисто-фиброзные полипы — 10, эндометриальные фиброзные полипы — 4, аденомы гипофиза — 7). Среди прочих опухолей

10 были злокачественными (светлоклеточные аденокарциномы почки — 3, железистая аденокарцинома и солидная аденокарцинома почки; злокачественная фиброзная гистиоцитома брыжейки кишечника; подкожная злокачественная фиброзная гистиоцитома, подкожная фибросаркома; невринома забрюшинного пространства и ангиосаркома бедренной мышцы) и две — доброкачественные (аденома легких и аденома толстой кишки).

Литературные данные говорят о том, что ДФМО — эффективный и достаточно универсальный антиканцероген, способный тормозить развитие опухолей различных органов, индуцированных химическими канцерогенами [4, 13]. Нами впервые показано, что ДФМО способен предупреждать возникновение опухолей молочной железы и других локализаций, индуцированных ионизирующей радиацией у крыс-самок. Механизм антиканцерогенного действия ДФМО заключается в необратимом ингибировании активности орнитиндекарбоксилазы — ключевого фермента превращения орнитина в путресцин, что ингибирует синтез полиаминов и клеточную пролиферацию. В свою очередь, повышенный уровень полиаминов наблюдают при развитии предопухолевых и опухолевых изменений в различных тканях, онкогены *c-myc* и *ras* увеличивают активность орнитиндекарбоксилазы [12]. Клинические испытания ДФМО в качестве средства для химиопрофилактики рака толстой кишки, кожи и предстательной железы дали положительные результаты [9, 11, 14, 16].

По сравнению с ДФМО, способность препаратов из корня элеутерококка предупреждать возникновение опухолей менее изучена, хотя имеющиеся в литературе сведения говорят о том, что экстракты элеутерококка, в том числе официальная НКЭ, обладают неорганоспецифическим антиканцерогенным свойством. Основными действующими веществами корня элеутерококка, как и других фитодаптогенов, например женьшеня, являются тритерпеновые гликозиды — элеутерозиды *A, B, C, D, E*; даукостерин [3]. Н. В. Лазарев связывал антиканцерогенные эффекты экстракта элеутерококка со способностью повышать неспецифическую сопротивляемость организма; у экстракта элеутерококка выявлено иммуномодулирующее действие — стимуляция реакций макрофагов, повышение активности естественных клеток-киллеров, стимуляция выработки интерферона; антиоксидантные свойства, способность нормализовать гормональные и метаболические нарушения, усилить процессы репарации ДНК,

что также вносит свой вклад в антиканцерогенные механизмы действия [3, 8]. Фитоадаптогены, в том числе экстракт элеутерококка, применяемые до или в период рентгеновского облучения мышей в сублетальных дозах, повышали их выживаемость [7]. Эффективным ингибитором радиационного канцерогенеза в эксперименте оказался другой фитоадаптоген — женьшень [5]. В многолетних эпидемиологических исследованиях, проведенных в Южной Корее, доказано, что длительный прием препаратов из корня женьшеня снижает риск развития опухолей различных локализаций [17].

Сравнительный анализ эффективности изученных препаратов показывает, что антиканцерогенные эффекты ДФМО, по сравнению с НКЭ, являются более выраженными и более широкими. ДФМО, по сравнению с облученной контрольной группой, приводит к статистически достоверному торможению радиационного канцерогенеза, которое проявляется, во-первых, в снижении общей частоты и множественности всех опухолей, в том числе частоты и множественности злокачественных опухолей; во-вторых, в снижении указанных выше показателей в отношении опухолей молочной железы и прочих локализаций. ДФМО не влиял только на развитие опухолей эндокринных и репродуктивных органов. НКЭ, по сравнению с облученной контрольной группой, статистически достоверно уменьшал общую частоту и множественность опухолей, а также частоту и множественность отдельно злокачественных новообразований, но менее выражено, чем ДФМО. Однако НКЭ лишь недостоверно уменьшал частоту и множественность опухолей молочной железы, а также эндокринных и репродуктивных органов. Существенное и достоверное снижение всех показателей частоты и множественности в результате применения НКЭ — такое же, как у ДФМО — отмечено только в отношении опухолей прочих локализаций. Кроме того, ДФМО более эффективно, чем НКЭ, увеличивал выживаемость крыс, подвергавшихся облучению.

На наш взгляд, оба препарата перспективны для дальнейшего клинического изучения в качестве средств предупреждения отдаленных онкологических последствий у лиц, подвергавшихся воздействию ионизирующей радиации. Однако ДФМО оказывает побочное и токсическое действие: диарея, боли в животе, тошнота и рвота, гематологические расстройства, потеря слуха [13]. Назначение ДФМО как противоопухолевого препарата оправдано, а использование его в качестве средства

для химиопрофилактики рака требует тщательной оценки возможного вреда от токсического действия и ожидаемой пользы от снижения онкологического риска. Несмотря на то, что антиканцерогенный эффект НКЭ слабее, чем у ДФМО, длительное применение НКЭ для химиопрофилактики отдаленных онкологических лучевых последствий предпочтительнее, так как НКЭ, в отличие от ДФМО, не имеет побочных и токсических эффектов [3, 8], и ее длительный прием является безопасным.

Заключение

Противоопухолевый препарат ДФМО и фитоадаптогенный препарат настойка корня элеутерококка увеличивают выживаемость и предупреждают развитие злокачественных и доброкачественных опухолей у крыс-самок, подвергнутых однократному тотальному гамма-облучению в дозе 4 Гр. ДФМО, по сравнению с настойкой корня элеутерококка, благоприятнее влияет на выживаемость животных и эффективнее тормозит радиационный канцерогенез. ДФМО и настойка корня элеутерококка предлагаются для клинических испытаний в качестве средств химиопрофилактики отдаленных онкологических лучевых последствий.

Литература

1. Александров В. А., Беспалов В. Г. Принципы и перспективы химиопрофилактики рака // *Вопр. онкол.* 1991. Т. 37. № 4. С. 387–393.
2. Анисимов В. Н. Синдром ускоренного старения при воздействии канцерогенных факторов окружающей среды // *Рос. физиол. журн.* 2010. Т. 96. № 8. С. 817–832.
3. Барнаулов О. Д. Женьшень и другие адаптогены. СПб.: ЭЛБИ, 2001.
4. Беспалов В. Г., Александров В. А., Петров А. С., Троян Д. Н. Влияние а-диформетилорнитина на развитие индуцированных N-метил-N-бензилнитрозамином опухолей пищевода, нервной системы и почек у крыс // *Экспер. онкол.* 1992. Т. 14. № 2. С. 26–30.
5. Костылева В. В., Борц М. С., Николаева Е. Г. и др. Противорадиационное действие биоантиоксидантного комплекса женьшеня в модели радиационного старения на фоне образования радиогенных опухолей // *Успехи геронтол.* 2010. Т. 23. № 1. С. 86–89.
6. Пучкова Е. И., Алишев Н. В., Драбкин Б. А., Шубик В. М. Иммуитет и здоровье: ускоренное старение иммунной системы у ветеранов подразделений особого риска // *Успехи геронтол.* 2011. Т. 24. № 4. С. 631–644.
7. Рукавишников С. А. Современные подходы к коррекции состояний и профилактике раннего старения адаптогенами растительного происхождения // *Успехи геронтол.* 2010. Т. 23. № 2. С. 301–303.
8. Яременко К. В. Оптимальное состояние организма и адаптогены. СПб.: ЭЛБИ, 2008.
9. Bailey H. H., Kim K., Verma A. K. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 skin cancer prevention study of alpha-difluoromethylornithine in subjects with previous history of skin cancer // *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2010. Vol. 3. № 1. P. 35–47.

10. Bonovas S., Tsantes A., Drosos T. et al. Cancer chemoprevention: a summary of the current evidence // *Anticancer Res.* 2008. Vol. 28. № 3B. P. 1857–1866.

11. Einspahr J. G., Nelson M. A., Saboda K. et al. Modulation of biologic endpoints by topical difluoromethylornithine (DFMO), in subjects at high-risk for nonmelanoma skin cancer // *Clin. Cancer Res.* 2002. Vol. 8. № 1. P. 149–155.

12. Huang Y., Pledgie A., Casero R. A. et al. Molecular mechanisms of polyamine analogs in cancer cells // *Anticancer Drugs.* 2005. Vol. 16. № 3. P. 229–241.

13. Meyskens F. L., Gerner E. W. Development of difluoromethylornithine (DFMO) as a chemoprevention agent // *Clin. Cancer Res.* 1999. Vol. 5. № 5. P. 945–951.

14. Meyskens F. L., McLaren C. E., Pelot D. et al. Difluoromethylornithine plus sulindac for the prevention of sporadic

colorectal adenomas: a randomized placebo-controlled, double-blind trial // *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2008. Vol. 1. № 1. P. 9–11.

15. Ozasa K., Shimizu Y., Sakata R. Risk of cancer and non-cancer diseases in the atomic bomb survivors // *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2011. Vol. 146. № 1–3. P. 272–275.

16. Simoneau A. R., Gerner E. W., Nagle R. et al. The effect of difluoromethylornithine on decreasing prostate size and polyamines in men: results of a year-long phase IIb randomized placebo-controlled chemoprevention trial // *Cancer Epidem. Biomarkers Prev.* 2008. Vol. 17. № 2. P. 292–299.

17. Yun T. K., Zheng S., Choi S. Y. et al. Non-organ-specific preventive effect of long-term administration of Korean red ginseng extract on incidence of human cancers // *J. Med. Food.* 2010. Vol. 13. № 3. P. 489–494.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 293–300

V. G. Bespalov¹, V. A. Alexandrov¹, A. L. Semenov^{1,2}, E. G. Kovanko², S. D. Ivanov²

COMPARATIVE EFFECTS OF DIFLUOROMETHYLORNITHINE AND TINCTURE OF SIBERIAN GINSENG ROOT ON RADIATION CARCINOGENESIS AND LIFE SPAN IN RATS

¹ N. N. Petrov Research Institute of Oncology, 68 ul. Leningradskaya, Pesochny, St. Petersburg 197758;

e-mail: bespalov_niio@mail.ru; ² Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology,

70 ul. Leningradskaya, Pesochny, St. Petersburg 197758

Influence of α -difluoromethylornithine (DFMO) and tincture of Siberian ginseng root (TSGR) on radiation carcinogenesis and life span in rats has been studied. The results of the study demonstrate that DFMO as well as TSGR significantly improved survival and decreased incidence and multiplicity of malignant and benign tumors in rats subjected to ionizing radiation. Beneficial effect on the rat survival rate and anticarcinogenic action of DFMO were more expressed compared with TSGR.

Key words: radiation carcinogenesis, survival, α -difluoromethylornithine, Siberian ginseng, cancer chemoprevention

А. Л. Каледин¹, И. Н. Кочанов¹, И. В. Архаров¹, С. М. Имран¹,
И. С. Костина², К. Л. Козлов³

ВЛИЯНИЕ РЕКАНАЛИЗАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ ПЕРЕДНЕЙ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ АРТЕРИИ НА ЯВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: mechnik@westcall.net;

² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, 70; e-mail: contact@crirr.ru; ³ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН,
197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru

В статье проведен сравнительный анализ влияния реканализации хронической окклюзии передней межжелудочковой артерии у больных пожилого возраста с однососудистым поражением коронарного русла и жизнеспособным миокардом на течение сердечной недостаточности. Реканализация хронической окклюзии передней межжелудочковой артерии в совокупности с консервативной терапией у больных пожилого возраста улучшает клиническое течение сердечной недостаточности. Наиболее существенное улучшение отмечается у пациентов, не переносивших инфаркт миокарда.

Ключевые слова: коронарная окклюзия, сердечная недостаточность, реканализация, жизнеспособный миокард, ШОКС, дистанция 6-минутной ходьбы, эхо-КГ, про-ВНП

В Российской Федерации, как и в большинстве экономически развитых стран, заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии занимают ведущее место, несмотря на активное внедрение профилактических программ, новых лекарственных средств и методов интервенционного лечения. В России среди всех больных, госпитализированных в стационары с сердечно-сосудистыми заболеваниями, хроническая сердечная недостаточность (СН) явилась основной причиной госпитализации у 16,8 % пациентов, а ежегодная летальность составляет около 6 % [1].

Распространенность хронической СН с возрастом значительно увеличивается: в возрастной группе 20–29 лет она составляет только 0,3 % случаев, более 65 % больных находятся в возрасте 60–80 лет, в возрастной группе старше 90 лет её имеют почти 70 % респондентов [2]. Анализ результатов эпидемиологических исследований в популяциях и

многоцентровых исследований по выживаемости больных с хронической СН установил, что частота развития последней после перенесенного острого инфаркта миокарда (ИМ) составляет 13,3 % [4]. В первые 6 мес после перенесенного ИМ происходит прогрессирование хронической СН и переход диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) в систолическую.

Причиной ИМ, как правило, является окклюзия коронарной артерии (КА) [5]. Однако в ряде случаев после перенесенного ИМ нарушение локальной сократимости миокарда в зоне кровоснабжения окклюзированной КА мало выражено, а у определенной части больных отсутствует. Одной из причин этого является существование в миокарде коронарных анастомозов, образующих продольное (между задней и передней межжелудочковыми артериями) и поперечное (между ретровентрикулярной ветвью правой КА и маргинальной ветвью огибающей артерии) артериальные кольца. Они обеспечивают полноценное кровоснабжение миокарда при неравномерном развитии систем обеих артерий. Наличие коронарных анастомозов при нарушении перфузии по одной из артерий отчасти компенсирует кровоток к зоне окклюзированной артерии другими артериями, формируя коллатерали и запуская механизм прекодиционирования [3]. В случае неэффективности такой компенсации происходит гибель клеток миокарда и возникновение участка нежизнеспособного миокарда. Соотношение жизнеспособного миокарда и нежизнеспособного в «регионе ответственности» окклюзированной КА зависит от скорости стенозирующего процесса [7], степени коллатерального

кровотока [8], выраженности нарушения процессов микроциркуляции [10], а объем нежизнеспособного миокарда в зоне окклюзированной КА зависит еще и от «доминантности» окклюзированной КА.

Ишемическое повреждение миокарда запускает патологический нейрогуморальный каскад, приводя к нарушению архитектоники миокарда (ремоделирование) и его функциональных характеристик [9]. Увеличение нейрогуморального фона связано с повышением тяжести СН и коррелирует с тяжестью этой патологии по классификации NYHA [6]. *pro-BNP*, как маркер СН, доказал свою практическую значимость в диагностике СН. Повышение *BNP* увеличивает вероятность правильной диагностики СН приблизительно в 2,0–4,5 раза и указывает на ухудшение функции ЛЖ и течение СН после перенесенного ИМ. Гипотетически это повышение может также указывать на неэффективность механизма прекондиционирования и степени коллатерального кровотока в обеспечении защиты миокарда. Однако в ряде работ отмечено, что коллатеральный кровоток был одинаков для пациентов с и без локального восстановления функции ЛЖ после успешной реканализации хронической окклюзии (ХО) КА [11]. Поэтому коронарная ангиография не всегда может служить критерием предсказания изменений функций ЛЖ.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния реканализации ХО передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) на явления СН у больных пожилого возраста.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова и отделения позитронной эмиссионной томографии РНЦ РХТ Санкт-Петербурга. В исследование были включены 63 пациента с ИБС, выявленными ХО КА передней межжелудочковой ветви, жизнеспособным миокардом и СН не выше II ФК по NYHA. Пациенты были разделены на две группы. В группу А вошли 33 больных с перенесенным передним ИМ I-го типа давностью более 3 мес, которым была проведена реканализация ХО КА. В группу Б вошли 30 больных без ИМ в анамнезе, которым проведена реканализация ХО КА. Все больные получали равнозначную консервативную терапию хронической СН и ИБС. Средний воз-

раст больных в группе А составил $69,5 \pm 8,7$ года, в группе Б — $70,0 \pm 7,9$ года.

Исключали из исследования пациентов с нестабильной стенокардией, многососудистым поражением, аневризмой левого желудочка, полной блокадой левой ножки предсердно-желудочкового пучка, нежизнеспособным миокардом, фибрилляцией и трепетанием предсердий, митральной регургитацией выше II степени, тяжелой сопутствующей патологией, способной усилить явления СН, сахарным диабетом.

Из анамнестических данных и данных инструментального обследования оценивали наличие или отсутствие перенесенного ИМ. Для диагностики, оценки тяжести СН и эффективности проводимого лечения у всех пациентов проводили тест с определением дистанции 6-минутной ходьбы и общую оценку клинического состояния (модификация В. Ю. Мареева, 2000), основанную на сборе анамнеза и физикальном исследовании.

Коронарную ангиографию (КАГ) проводили всем больным для верификации поражения КА, типа коронарного кровотока и коллатерального заполнения дистального русла. Исследование проводили на аппаратах Toshiba и General Electric. Контрольную КАГ проводили через 6 мес после стентирования пораженного сосуда. Ангиопластику и стентирование хронически окклюзированной КА проводили в обеих группах. Имплантировали стенты с лекарственным покрытием. Средняя длина стента — 28,5 мм. Антеградный кровоток после реканализации оценивали по шкале TIMI.

Определение жизнеспособного миокарда осуществляли методом позитронно-эмиссионной томографии на аппарате «Ecat Exact-47» фирмы «Siemens» после выявления ХО КА. Эмиссионное сканирование осуществляли радиофармацевтическим препаратом ^{18}F -ФДГ. Жизнеспособным считали сегмент миокарда, в котором аккумуляция ^{18}F -ФДГ составляла 50 % и более от максимального накопления в интактном миокарде.

Эхо-КГ исследование и тканевую доплерографию проводили на аппарате «Sonos-2000 HP» перед КАГ и через 6 мес после реканализации. Систолическую функцию миокарда ЛЖ оценивали по фракции выброса (ФВ), размеру левого предсердия (ЛП) и по конечному диастолическому размеру (КДР) ЛЖ. ФВ определяли в двухмерном режиме методом Симпсона. Для оценки диастолической функции миокарда ЛЖ исследовали показатели трансмитрального кровотока (е/а).

Состояние ремоделирования миокарда оценивали по скорости реверсивной волны (СРВ, см/с).

Лабораторный биохимический анализ *pro-BNP* как маркера СН проводили на аппарате «Elesys 2010 Rack» фирмы «Roche». Контроль *pro-BNP* осуществляли в дебюте исследования и через 6 мес в обеих группах. Нормальными показателями *pro-BNP* являлись <300 пг/мл. Зависимые от возраста дискриминационные уровни *pro-BNP* (норма) для больших 50–75 лет составляли 300–900 пг/мл.

Изучаемые количественные признаки с нормальным распределением представлены в виде $M \pm s$, где M — среднее, s — одно стандартное отклонение. Для проверки гипотезы о равенстве средних для двух групп использовали статистический критерий: t — Стьюдента для независимых выборок; t_z — Стьюдента для зависимых (связанных) выборок, а также критерии Манна–Уитни для независимых выборок и Вилкоксона — для зависимых выборок, для множественного сравнения применяли критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми. Графическое изображение полученных данных представлено медианой, интерквартильным размахом, средним значением и 95 % ДИ.

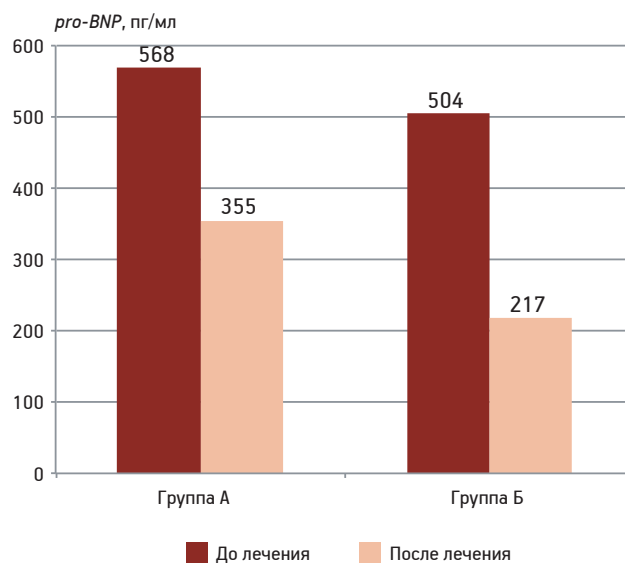
Результаты и обсуждение

Методом КАГ выявляли ХО ПМЖА, проводили анализ типа коронарного кровотока и коллатерального заполнения дистального русла. Больные обеих групп по типу коллатерального заполнения дистального отдела окклюзированной ПМЖА и типу кровотока были практически сопоставимы. Частота основных осложнений эндоваскулярной реканализации ХО со стентированием соответствовала данным современной литературы [3].

Динамика клинических проявлений СН каждой из групп до начала лечения и через 6 мес после лечения представлена в табл. 1.

Анализируя показатели *pro-BNP* как маркера СН, следует отметить, что средние показатели *pro-BNP* до начала лечения не выходили за пределы верхней границы нормы. При этом заметна равнозначная тенденция к снижению показателя *pro-BNP* в обеих группах через 6 мес лечения с более значимым уменьшением данного показателя в группе без ИМ в анамнезе (рисунок).

Сравнительный анализ систолической и диастолической функций ЛЖ показывает, что до начала лечения эти показатели были лучше в группе больных без ИМ в анамнезе. Хирургическая реваскуляризация ХО КА в обеих группах улучшала показатели систолической и диастолической функций ЛЖ. Этот факт можно связать с «включением в насосную» функцию ЛЖ участков гибернирующего и станированного миокарда в зоне кровоснабжения окклюзированной ПМЖА. Не столь значимое улучшение диастолической функции ЛЖ, видимо, связано с тем, что для ремоделирования миокарда требуется больше времени (табл. 2).



Динамика показателя *pro-BNP* в группах А и Б до начала и через 6 мес после лечения (данные представлены медианой)

Таблица 1

Динамика клинических проявлений сердечной недостаточности каждой из групп до начала и через 6 мес после лечения

Показатель	Группа А, $M \pm s$	Группа Б, $M \pm s$
Тест 6-минутной ходьбы до реканализации ХО КА, м	397,6±65,2	398,3±54,9
Тест 6-минутной ходьбы после реканализации ХО КА, м	525,5±46,2	540,0±20,3
ШОКС до реканализации ХО КА, баллы	3,2±1,2	3,0±0,9
ШОКС после реканализации ХО КА, баллы	1,6±1,2	0,3±0,5

Динамика показателей систолической и диастолической функций левого желудочка каждой из групп до начала и через 6 мес после лечения

Показатель	Группа А, М±σ	Группа Б, М±σ
ЛП до реканализации ХО КА	44,1±3,5	43,1±2,5
ЛП после реканализации ХО КА	43,5±3,1	41,7±2,0
КДР до реканализации ХО КА	57,0±3,3	56,8±3,6
КДР после реканализации ХО КА	55,9±3,5	55,1±3,2
ФВ до реканализации ХО КА	55,9±7,2	57,3±5,7
ФВ после реканализации ХО КА	58,1±7,2	59,8±4,7
e/a до реканализации ХО КА	0,89±0,23	0,92±0,19
e/a после реканализации ХО КА	0,95±0,23	1,1±0,20
СРВ до реканализации ХО КА	25,6±1,2	25,1±1,1
СРВ после реканализации ХО КА	24,9±1,2	24,3±1,1

Таким образом, нами не было найдено зависимости между тяжестью сердечной недостаточности, типом кровотока и типом коллатерального заполнения. Хирургическая реканализация хронической окклюзии коронарной артерии приводила к значительному улучшению клинических и лабораторных показателей сердечной недостаточности, а также показателей эхо-КГ у больных пожилого возраста без инфаркта миокарда в анамнезе.

Литература

1. Агеев Ф. Т., Даниелян М. О., Мареев В. Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-ОХСН) // Сердечная недостаточность. 2004. Т. 5. № 1. С. 4–7.
2. Беленков Ю. Н., Фомин И. В., Мареев В. Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН (часть 2) // Сердечная недостаточность. 2006. Т. 7. № 3. С. 3–7.

3. Бокерия Л. А., Чичерин И. Н. Природа и клиническое значение «новых ишемических синдромов». М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева, 2007.

4. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (3-й пересмотр). Утверждены конференцией ОССН 15 декабря 2009 года ISSN 1728-4651 // Сердечная недостаточность. 2010. Т. 11. № 1 (57).

5. Laky D., Parascan L., Candea V. Myocardial stunning. Morphological studies in acute experimental ischemia and intraoperator myocardial biopsies // Rom. J. Morphol. Embryol. 2008. Vol. 49. № 2. P. 153–158.

6. Maisel A., Mueller C., Adams K. Jr. et al. State of the art: using natriuretic peptides levels in clinical practice // Europ. J. Heart Failure. 2008. Vol. 10. P. 824–839.

7. Rahimtoola S. H. The hibernating myocardium // Amer. Heart J. 1989. Vol. 117. P. 211–221.

8. Sandroni C., Sanna T., Cavallaro F., Caricato A. Myocardial stunning after successful defibrillation // Resuscitation. 2008. Vol. 76. № 1. P. 3–4.

9. Sutton M. J. St. J., Sharp N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction // Circulation. 2000. Vol. 101. P. 2981–2986.

10. Underwood S. R., Bax J. J., vom Dahl J. et al. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology // Europ. Heart J. 2004. Vol. 25. № 10. P. 815–836.

11. Werner G. S., Surber R., Kuethe F. et al. Collaterals and the recovery of left ventricular function after recanalization of a chronic total coronary occlusion // Amer. Heart J. 2005. Vol. 149. № 1. P. 129–137.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 301–304

A. L. Kaledin¹, I. N. Kochanov¹, I. V. Arharov¹, S. M. Imran¹, I. S. Kostina², K. L. Kozlov³

INFLUENCE OF RECANALIZATION OF CHRONIC TOTAL OCCLUSION OF THE LEFT ANTERIOR DESCENDING ARTERY ON HEART FAILURE IN ELDERLY PATIENTS

¹ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015; e-mail: mechnik@westcall.net; ² Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, 70 Leningradskaya ul., Pesochny, St. Petersburg 197758; ³ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru

In article, analysis has been carried out on the influence of recanalization of chronic total occlusion of left anterior descending artery on the course of heart failure in elderly patients who had damage to a single artery and viable myocardium. Recanalization of chronic occlusion of left anterior descending artery together with conservative therapy in elderly patients improves the clinical course of heart failure. A more significant improvement seen in patients with chronic occlusion of left anterior descending artery without history of myocardial infarction.

Key words: coronary occlusion, heart failure, recanalization, viable myocardium, SECS, six minute walking distance, echo, pro-BNP

Е. С. Введенская¹, Л. Ф. Кобзева², И. И. Введенская²

К ВОПРОСУ О НЕОБХОДИМОСТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ СТАРШЕ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА (НА ПРИМЕРЕ НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ)

¹ Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 603005 Нижний Новгород, ул. Минина, 20Е; e-mail: evveden@yandex.ru;

² Нижегородская государственная медицинская академия, 603005 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Проведен детальный анализ фактического объема медицинской помощи по ее основным видам, предоставляемой всему населению и лицам старше трудоспособного возраста (СТВ) в Нижегородской области. За последние 10 лет характер организации и использование основных видов медицинской помощи населением СТВ практически не изменились. Отмечается высокий уровень обеспеченности населения СТВ медицинской помощью в стационарах круглосуточного пребывания при недостаточной обеспеченности помощью в отделениях сестринского ухода и в амбулаторно-поликлинических условиях, отсутствие паллиативной помощи. Для обеспечения большей доступности и улучшения качества медицинских услуг населению СТВ необходима реструктуризация медицинской помощи, при проведении которой важная роль будет отведена увеличению роли стационарозамещающих видов и развитию паллиативной помощи, прежде всего на дому. Авторы формулируют предложения для совершенствования организации медико-социальной помощи больным СТВ, которые могут быть включены в программу реструктуризации муниципального здравоохранения.

Ключевые слова: реструктуризация медицинской помощи, население старше трудоспособного возраста, население старшей возрастной группы, неотложная и скорая медицинская помощь, стационарозамещающие виды медицинской помощи, гериатрия, паллиативная помощь, койки сестринского ухода, пожилые

Формирование системы медицинской помощи населению определяется здоровьем людей. Реагирование функционирующей системы на изменения в состоянии здоровья населения должно осуществляться непрерывно, обеспечивая постоянную перегруппировку ресурсов, приводя мощности лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) и структуру оказываемых видов медицинской помощи в соответствие с изменившейся потребностью и учетом имеющихся ресурсов государства и гражд-

дан. В настоящее время при существенной финансовой поддержке федерального правительства на реализацию национального проекта «Здоровье» и проведение модернизации здравоохранения области создаются условия для обеспечения доступности высокотехнологичных видов медицинской помощи. Наращивается обеспечение ЛПУ современным медицинским оборудованием, совершенствуются правовые, организационные и экономические условия предоставления медицинских услуг, повышающие мотивацию ЛПУ и их сотрудников к оказанию населению медицинской помощи должного качества и объема [8, 16].

Однако, помимо этого, для успешного проведения структурных преобразований необходимо учитывать региональный опыт предшествующих лет и результаты анализа фактических объемов медицинской помощи по ее основным видам, типам оказывающих ее учреждений, контингенту населения разных возрастных групп. Эти знания необходимы, прежде всего, для муниципальных образований, имеющих большую территорию и численность населения, в структуре которого высока доля лиц старше трудоспособного возраста (СТВ).

В 2010 г. в возрастной структуре населения Нижегородской области доля лиц СТВ составила 24,4% и существенно не изменялась на протяжении последних 10 лет (1999 г. — 24,4%; 2002 г. — 23,9%; 2009 г. — 24,1%). В 23 районах области этот показатель превысил 25%, а в шести районах — более 30% (20,4% по РФ).

Следует отметить, что в 2010 г. численность населения в возрасте 80 лет и старше увеличилась на 29,48% по сравнению с 2002 г. [3, 12–15].

Учитывая большую долю населения СТВ, необходимо изучать потребности жителей старшего

возраста в основных видах медицинской помощи и месте ее предоставления.

По данным 2009 г., населению СТВ, составляющему практически $\frac{1}{4}$ часть всего населения, оказано 42,12 % от числа всех вызовов неотложной (НМП) и скорой медицинской помощи (СМП). В 1999 г. этот показатель составил 40,8 % [12].

Следует обратить внимание, что за последние более чем 10 лет изменилось соотношение объемов оказанной населению СМП и НМП в сторону увеличения доли неотложной. Такое соотношение в 2010 г. составило: СМП — 55,3 % и НМП — 44,7 %, в то время как в 1998 г. — соответственно, 69,0 и 31,0 %, а в 1999 г. — 64,8 и 35,2 %. Это крайне тревожно и еще раз свидетельствует о необходимости выделения функций НМП в самостоятельную службу. Увеличение доли объема НМП в деятельности службы СМП и НМП сокращает возможности оказания экстренной медицинской помощи и способствует нерациональному расходованию финансовых средств. Общеизвестно, что люди СТВ, имея большой «груз болезней» и в силу ряда социальных причин, и, как выяснилось, недостаточной доступности амбулаторно-поликлинической помощи, часто вызывают СМП.

В 2010 г. частота оказанной СМП и НМП населению СТВ в целом по области составила 648,2 случая, в Н/Новгороде — 715,8, а в районах области — 614,4 случая на 1 тыс. населения соответствующего возраста. Показатели обеспеченности населения СТВ СМП и НМП существенно превышают уровень оказанной помощи этого вида всему населению (360,7 случая на 1 тыс. населения), различия показателей достоверны. Кратность различий показателей обращаемости лиц СТВ по сравнению с аналогичными среди всего населения области в 2007–2010 гг. колебалась в небольших пределах и составляла, соответственно, в 2007 г. — 1,78; в 2008 г. — 1,98; в 2009 г. — 1,83; в 2010 г. — 1,83 раза, а по Н/Новгороду — соответственно, в 1,92; 1,96; 1,89 и 1,78 раза.

Ниже показатели у населения, проживающего в районах области, по сравнению с населением областного центра, что характеризует меньшую доступность СМП и НМП в сельской местности. В течение 2010 г. указанные показатели практически не увеличились (таблица) [14, 15].

Другим важным показателем в оценке деятельности учреждений первичного звена регионального здравоохранения является частота госпитализации больных, обратившихся за СМП. Настораживает увеличение доли госпитализированных по СМП больных СТВ от числа всех выполненных вызовов к этой возрастной категории больных. Доля госпитализированных больных СТВ возросла: по области — с 10,5 % в среднем за 1995–1999 гг. до 13,1 % в 2009 г. и по Н/Новгороду за тот же период с 11,0 до 15,1%; по районам области — с 8,2 % в 2007 г. до 11,7 % в 2009 г. [12, 14].

Следует обратить внимание, что среди этих больных в 2009 г. число случаев госпитализации по НМП было в 2,8 раза больше числа госпитализированных по экстренным показаниям. Как правило, госпитализированные по НМП больные в течение предшествующего госпитализации месяца не обращались к врачам поликлиники.

В Н/Новгороде доля вызовов СМП и НМП по поводу болезней системы кровообращения в структуре всех вызовов к больным СТВ составила 56,12 %, занимая первое ранговое место. Следующие ранговые места занимают болезни органов дыхания — 8,71%; органов пищеварения — 6,24%; травмы и отравления — 4,78%; болезни мочеполовой системы — 4,49%; новообразования — 1,69 %.

Доля вызовов по поводу болезней системы кровообращения к больным СТВ за последние 10 лет не изменилась и составила в 2004 г. 56,8 %, в 2009 г. — 55,6 % [12, 14]. Население СТВ обращалось за СМП и НМП по поводу заболеваний системы кровообращения в 2 раза чаще, чем все население территории (69,59 %).

Сравнительная характеристика обращаемости всего населения Нижегородской области и лиц СТВ за скорой медицинской помощью в 2007–2010 гг., на 1 тыс. населения соответствующего возраста

Территория	2007 г.			2008 г.			2010 г.		
	Население		Кратность различий	Население		Кратность различий	Население		Кратность различий
	всего	СТВ		всего	СТВ		всего	СТВ	
По области	355,6	632,7	1,78	347,3	637,7	1,98	360,7	648,2	1,83
По районам области	348,0	593,4	1,70	345,2	604,4	1,75	345,2	614,4	1,78
По Н/Новгороду	368,8	707,6	1,92	351,0	687,4	1,96	380,1	715,8	1,78

Особую группу больных среди всех категорий составляя пациенты со злокачественными новообразованиями. В процессе их лечения на дому, как правило, возникают сложности с обезболиванием и купированием симптомов при длительно протекающем процессе, особенно в терминальной стадии заболевания [2, 10, 11, 19, 24].

Здесь нужны специальные навыки и знания медицинского персонала, решение правовых и социальных вопросов, особые условия ухода, поддержка родственников — то есть предоставление паллиативной помощи. В паллиативной помощи нуждаются не только онкологические больные, но и пациенты с прогрессирующими хроническими заболеваниями и состояниями, прогноз в отношении выздоровления и жизни которых неблагоприятен [1, 2, 18, 19, 23–25].

В 2009 и 2010 гг. поводом почти для каждого второго вызова СМП и НМП к больным с диагнозом злокачественного новообразования послужила необходимость в получении обезболивающих средств, что, вероятнее всего, связано с несвоевременным и недостаточно эффективным лечением больных, проводимым в амбулаторно-поликлинических условиях.

Объем и характер вызовов СМП и НМП в значительной степени определяется доступностью и качеством медицинской помощи, оказываемой на уровне первичного звена здравоохранения. При низкой обеспеченности населения этими видами медицинской помощи возрастает потребность населения в получении СМП и НМП.

Несмотря на увеличение частоты вызовов СМП и НМП за последние 10 лет, значительно уменьшилось число больных, обслуженных врачами СМП амбулаторно (26,7 случая в 1999 г. и 15,5 — в 2010 г.), особенно в районах области (соответственно, 47,1 и 29,2 случая на 1 тыс. населения). Доля лиц, обслуженных за этот период амбулаторно, уменьшилась почти в 2 раза — с 8,1 до 4,1% [12–14].

Обеспеченность амбулаторно-поликлинической помощью населения СТВ низкая. Так, в 2010 г. в среднем на одного жителя СТВ в течение года пришлось: по области — 5,61 посещения в год (ранее эти показатели составили: в 2007 г. — 4,27; в 2008 г. — 4,54; в 2009 г. — 5,29), а в среднем по районам области в 2010 г. — 4,92 (в 2007–2009 гг., соответственно, 3,93; 4,08 и 5,08), что существенно ниже планируемого показателя и свидетельствует о низкой доступности амбулаторно-поликлинической помощи населению СТВ. Этот

показатель по Н/Новгороду составил в 2010 г. 5,61 (в 2008 г. — 5,39; в 2009 г. — 5,29) посещения на одного жителя в год [3, 14, 15].

В данном случае имеется разнонаправленная тенденция изменений показателей. При уменьшении кратности амбулаторно-поликлинических посещений на одного жителя в год с 8,6 до 7,8, увеличилось число вызовов СМП и НМП.

Доля посещений на дому в 2010 г. практически не изменилась по сравнению с 2008 г. и составила по области всего 12,1 и 9,75%. При этом в целом по области использовано всего 157 пациенто-дней в дневных стационарах при амбулаторно-поликлинических учреждениях и 17,9 пациенто-дня в стационарах на дому в учреждениях здравоохранения области на 1 тыс. населения. Уровень госпитализации составил, соответственно, 12,0 и 1,5 случая на 1 тыс. населения [14, 15].

По имеющимся данным, до 94% лиц пожилого и старческого возраста для поддержания и/или восстановления своего здоровья нуждаются в систематическом медицинском наблюдении и постоянной лекарственной терапии, что требует контроля адекватности проводимого лечения [4–6, 20]. Поэтому требуется активная работа с врачами первичного звена по решению возрастающих проблем лечения больных СТВ на дому, в том числе и инкурабельных больных, многие из которых нуждаются в активной и квалифицированной паллиативной помощи.

Остаются высокими показатели обеспеченности населения области стационарной помощью: в 2010 г. показатель обеспеченности населения СТВ составил 3177,5 койко-дня, а всего населения в том же году — 3332,0 койко-дня (в 2008 г. — 3389,0; в 2009 г. — 3264,9, в их числе 9,72% пациенто-дней в дневных стационарах) на 1 тыс. населения соответствующего возраста (различия показателей недостоверны). Показатели обеспеченности этим видом помощи всего населения и лиц СТВ практически одинаковы [14, 15].

В то же время, обеспеченность населения области медицинской помощью в отделениях сестринского ухода при ЛПУ и в хосписе в 2010 г. оставалась низкой — 78,70 койко-дня на 1 тыс. населения (в 1999 г. — 74,14; в 2009 г. — 82,40 койко-дня) и составляла 2,36% от обеспеченности населения области всей круглосуточной стационарной помощью (в 1999 г. — 1,87%; в 2009 г. — 2,44%), в то время как потребность в койках сестринского ухода по области составляет 2300, а по Н/Новгороду — 1200 коек [3, 12–15].

Одним из показателей, характеризующих состояние и эффективность функционирования всех основных структурных подразделений регионального здравоохранения, является уровень госпитализации больных.

Уровень госпитализации населения СТВ в круглосуточные стационары области в 2010 г. стал выше (307,6) по сравнению с 2009 г. (222,1) на 85,5 случая на 1 тыс. населения соответствующего возраста и превысил уровень госпитализации всего населения области в 2010 г. на 76,4 случая на 1 тыс. населения соответствующего возраста (231,2).

Причинами такого соотношения показателей могут быть: неадекватная оценка тяжести состояния пациентов и, как результат этого, необоснованная госпитализация в круглосуточные стационары; отсутствие возможности госпитализации в отделения сестринского ухода и хоспис, в другие стационары, обеспечивающие медико-социальную помощь, а также неэффективность кратковременного лечения в стационарах круглосуточного пребывания.

По данным статистики, из числа всех умерших больных в течение 2009 г. смерть произошла на дому в 57,6 %, а больных 65 лет и старше — в 66,8 % случаев. Из числа умерших на дому больные СТВ составили 89,98 %. Из всех больных, умерших от злокачественных новообразований, 87 % умирают на дому.

В течение последнего года своей жизни 44,8 % мужчин и 65,0 % женщин не обращались за амбулаторной медицинской помощью, поскольку возможности у этих больных добраться до лечебного учреждения резко ограничены, а выездные формы обслуживания больных на дому не обеспечивают их потребности в медицинской помощи. Вместе с тем, значительная доля этих больных нуждается в паллиативной помощи, а их родственники — в социально-психологической и духовной поддержке.

В новом федеральном законе Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» паллиативная медицинская помощь впервые признана одним из видов медицинской помощи, оказываемой населению (ст. 32 «Медицинская помощь»). В ст. 36 дается определение паллиативной медицинской помощи. В законе говорится о том, что «паллиативная помощь в медицинских учреждениях оказывается в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи ...» (ст. 80). С принятием закона открываются новые

возможности для развития паллиативной помощи в регионах, и органы здравоохранения должны принять меры для обеспечения нуждающихся этим видом помощи [22].

Из вышеизложенного следует, что в последние 10 лет характер организации и использования населением разных видов медицинской помощи (в стационарах, в амбулаторно-поликлинических учреждениях и на дому) практически не изменился.

Отмечается высокий уровень обеспеченности населения СТВ стационарной медицинской помощью в стационарах круглосуточного пребывания при недостаточном объеме помощи в отделениях сестринского ухода и в амбулаторно-поликлинических условиях, отсутствии паллиативной помощи. Несмотря на возрастающую потребность населения СТВ в медицинской и социальной помощи на дому (полиморбидная патология, высокий уровень смертности на дому), объем амбулаторно-поликлинической помощи лицам СТВ не соответствует потребности. При сложившейся ситуации понятна высокая частота обращений населения СТВ за СМП и НМП. Это требует реструктуризации основных видов медицинской помощи лицам СТВ в сторону увеличения объемов амбулаторно-поликлинической помощи и организации паллиативной помощи.

При реализации программы реструктуризации муниципального здравоохранения следует учитывать, что за последние годы определилась тенденция тщательного анализа использования ресурсов и растущее скептическое отношение к роли стационарных медицинских учреждений, что объясняется растущими возможностями предоставления и медицинских услуг населению в технически оснащенных амбулаторно-поликлинических условиях. Важная роль в обеспечении доступности и качества медицинских услуг населению отводится совершенствованию стационарозамещающих видов медицинской помощи. Основными направлениями реформирования и развития здравоохранения до 2020 г. определены совершенствование первичной медико-санитарной помощи, реструктуризация работы круглосуточных стационаров на основе широкого внедрения стационарозамещающих технологий [7, 9, 10, 21].

Проведенный анализ позволяет обосновать предложения для совершенствования организации медико-социальной помощи больным СТВ:

- увеличить объем амбулаторно-поликлинической помощи населению СТВ, прежде всего помощи на дому;

- в составе имеющегося коечного фонда ЛПУ увеличить число коек сестринского ухода;
- для удовлетворения потребности населения в паллиативной помощи необходимо разработать областную концепцию развития паллиативной помощи больным как с онкологическими, так и с неонкологическими прогрессирующими хроническими заболеваниями и состояниями;
- при планировании объемов и содержания медицинской помощи, как стационарной, так и амбулаторной, прежде всего на дому, следует учесть необходимость предоставления больным, кроме уже существующих видов, помощи паллиативной;
- целесообразно в составе территориальных поликлиник города и ЦРБ в районах области сформировать патронажно-реабилитационные службы, организованные по принципу бригадного обслуживания для удовлетворения потребностей больных с хроническими заболеваниями, потерявших способность передвигаться или обслуживать себя частично или полностью, и оказания паллиативной помощи инкурабельным больным на дому. В ЛПУ, где уже созданы и функционируют отделения медико-социальной помощи (Приказ № 297 от 28.07.99 г. [17]), привести их структуру и штаты в соответствие с изменившимися потребностями населения и внедрением в практику паллиативной помощи. В состав такого отделения необходимо включить специалистов (врача, медицинскую сестру, а также, при возможности, психолога и/или специалиста по социальной работе), имеющих профессиональную подготовку по паллиативной помощи;
- в составе имеющегося коечного фонда ЛПУ создать палаты (отделения) для целевого оказания специализированной паллиативной помощи;
- на базе одного из крупных ЛПУ города сформировать отделение специализированной паллиативной помощи с функциями областного учебно-методического центра для предоставления консультативной поддержки медицинским работникам первичного звена и их обучения основным навыкам оказания паллиативной помощи больным с различными заболеваниями. Специалисты, которые будут работать в данном отделении, должны получить соответствующую профессиональную подготовку в ведущих учебных учреждениях страны по проблемам паллиативной помощи;
- для осуществления более эффективной интеграции медицинской, социальной, психологической и духовной помощи, максимального удовлетворения всех потребностей больных СТВ и улучшения качества их жизни целесообразно объединить

службы медицинской и социальной помощи населению на региональном уровне.

Федеральная финансовая поддержка здравоохранения позволит осуществить структурные преобразования системы оказания медицинской помощи с учетом потребностей населения старшего трудоспособного возраста и обеспечить качество медицинской помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях, которое ранее пациенты могли получить только в условиях стационара.

Литература

1. Введенская Е. С. Паллиативная помощь: быть рядом с больным до конца. Н/Новгород: Изд-во НГМА, 2011.
2. Введенская Е. С. Паллиативная помощь — инновационное направление современного здравоохранения // В кн.: Актуальные проблемы химии, биологии и медицины. Красноярск: Научно-инновационный центр, 2011. Кн. 3. С. 5–26.
3. *Гериатрическая помощь* населению Нижегородской области: Инф.-метод. материалы / Под ред. В. А. Артемина, Н. И. Жулиной. Н/Новгород, 2011.
4. Гехт И. А. Одинокая старость: медико-социальные аспекты // Клин. геронтол. 2006. № 4. С. 31–34.
5. Голубева Е. Ю., Данилова Р. И. Физическая активность в профилактике ограничения жизнедеятельности в пожилом возрасте // Клин. геронтол. 2010. № 11–12. С. 46–51.
6. Даютова М. В., Гусева Н. К. Потребность в медико-социальных мероприятиях отдельных категорий лиц старшей возрастной группы населения // Клин. геронтол. 2009. № 12. С. 33–36.
7. Калининская А. А., Стукалов А. Ф., Аликова Т. Т. Стационарозамещающие формы медицинской помощи: организация и эффективность деятельности // Здравоохранение РФ. 2008. № 6. С. 5–8.
8. Концепция развития системы здравоохранения в РФ до 2020 г. URL: <http://www.zdravo2020.ru/concept> (дата обращения: 22.03.2012).
9. Кучеренко В. З., Сучков А. В., Эркерт Н. В. Развитие здравоохранения до 2020 г. и совершенствование паллиативной помощи // Мед. сестра. 2010. № 6. С. 11–14.
10. Нечаева Г. И., Темникова Е. А., Боридько Г. И. и др. К вопросу о взаимодействии государственной социальной и медицинской службы // Клин. геронтол. 2006. № 4. С. 12–15.
11. Осипова Н. А., Абузарова Г. Р. Лечение хронической боли у инкурабельных онкологических больных в домашних условиях // Врач. 2002. № 4. С. 7–9.
12. *Основные показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Нижегородской области за 1999 г.* Н/Новгород: М-во здравоохран. Нижегород. обл., 2000.
13. *Основные показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Нижегородской области за 2004 г.* Н/Новгород: М-во здравоохран. Нижегород. обл., Мед. информ.-аналит. центр, 2005.
14. *Основные показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Нижегородской области за 2009 г.* Н/Новгород: М-во здравоохран. Нижегород. обл., Мед. информ.-аналит. центр, 2010.
15. *Основные показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Нижегородской области за 2010 г.* Н/Новгород: М-во здравоохран. Нижегород. обл., Мед. информ.-аналит. центр, 2011.
16. *Постановление* Правительства Нижегородской области от 15 марта 2011 г. № 174 «Об утверждении региональной программы модернизации здравоохранения Нижегородской

области на 2011–2012 гг.» (с изменениями от 10 мая 2011 г.) <http://zakonprost.ru/content/regional/44/1352104> (дата обращения: 22.03.2012).

17. Приказ М-ва здравоохранения РФ «О совершенствовании организации медицинской помощи гражданам пожилого и старческого возрастов в Российской Федерации» от 28.07.99 г. № 297.

18. Рекомендации Рес. (2003) 24 Комитета министров Совета Европы государствам-участникам по организации паллиативной помощи. М.: Медицина за качество жизни, 2005. С. 30.

19. Самойленко В. В., Новиков Г. А., Прохоров Б. М. и др. Современное состояние и перспективы развития паллиативной помощи в Российской Федерации // Медицина и качество жизни. 2010. № 3. С. 8–14.

20. Сбоева С. Г., Ряженев В. В. Характерные черты старения населения и современные геронтологические // Здравоохранение. 2003. № 4. С. 13–18.

21. Ушакова Л. И., Солодухина Д. П., Скачкова О. Н. Изучение предпочтений лиц старшего возраста с хронической терапевтической патологией в организации медицинской помощи // Социология медицины. 2009. № 2. С. 52–55.

22. Федеральный закон РФ от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» URL: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/laws/104> (дата обращения: 22.03.2012).

23. Хосписы / Под ред. В. В. Миллионщиковой и др. М.: Грантъ, 2003.

24. Эккерт Н. В., Новиков Г. А., Хетагурова А. К., Шарфутдинов М. Г. Методические рекомендации по организации паллиативной помощи. М.: ММА им. И. М. Сеченова, 2008.

25. White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 1 and 2. Recommendations from the European Association for Palliative Care, 2010.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 305–310

E. S. Vvedenskaya¹, L. F. Kobzeva², I. I. Vvedenskaya²

**ON THE ISSUE OF IMPROVING HEALTH CARE ORGANISATION FOR RETIREMENT AGE POPULATION
(THE NIZHNY NOVGOROD EXPERIENCE)**

¹ Nizhny Novgorod Regional Center for AIDS Control, 20E ul. Minina, Nizhny Novgorod 603005; e-mail: evveden@yandex.ru; ² Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 pl. Minina i Pozharskogo, Nizhny Novgorod 603005

The article presents a detailed analysis of health care provision to both general and retirement age population (RAP) in the Nizhny Novgorod region. For the past 10 years, the organization and use of different types of health care for RAP have not changed. The availability of inpatient health care for RAP is high whereas the availability of nursing and outpatient health care is low and palliative care service is not available. In order to enhance availability and ensure quality of medical services it is necessary to implement restructuring of health care for RAP at the municipal level herewith a key attention will be paid to out-patient types of health care expansion and palliative care development. The authors formulate some proposals aimed at improving the organization of medical and social care for RAP which should be included in the health care restructuring program at the municipal level.

Key words: *state health care policy, health care restructuring, retirement age population, population of the senior age group, acute and urgent medical care, availability of inpatient health care, geriatrics, palliative care, nursing care beds, the elderly*

М. Ф. Баллюзек, Л. Н. Александрова, И. Г. Семёнова

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ИХ ФАКТОРЫ

Клиническая больница РАН, 194017 Санкт-Петербург, пр. М. Тореза, 72; e-mail: ludmila-aleksandrova@yandex.ru

Целью данного исследования явилось изучение факторов, определяющих течение фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов разных возрастных групп. В исследование включены 454 пациента кардиологического отделения мужского или женского пола двух возрастных групп: 1-я — 40–59 лет и 2-я — старше 60 лет. Рассматриваются особенности взаимного влияния ФП и ассоциированных с ней клинических сердечно-сосудистых состояний, их осложнений. Проведена оценка длительности течения и степени коррекции сердечно-сосудистой патологии и ее взаимосвязь с частотой возникновения ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пожилой возраст, гендерные различия, коморбидность

Продолжающийся рост заболеваемости и, в том числе, людей всё более молодого возраста делает сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) важнейшей медико-социальной проблемой, ведь по данным ВОЗ продолжительность жизни на 50 % как в развитых странах, так и в странах с переходной экономикой определяется наличием болезней органов кровообращения [4, 5]. Известно, что с возрастом увеличивается доля сочетания нескольких хронических заболеваний, достигая до 6,7 на одну женщину и 8,6 на одного мужчину старше 65 лет [3]. При этом коморбидность чаще встречается при общности некоторых звеньев патогенеза в развитии хронической патологии [3, 10]. Так как ССЗ и, особенно, их осложнения, к которым, в первую очередь, относятся аритмии и сердечная недостаточность (СН) [9], являются «лидерами» инвалидизации и смертности, при выборе методов их диагностики и лечения следует взвешенно оценивать комплекс патологий, определяющих состояние пациента, особенно в пожилом и старческом возрасте.

Одной из самых распространенных аритмий, которая по праву считается эпидемией XXI в., является фибрилляция предсердий (ФП), она может встречаться во всех возрастных группах, но наиболее прогрессивно частота ее развития увеличи-

вается после 60 лет [4, 9]. Так, ее распространенность удваивается с каждым десятилетием жизни от <0,5 % в возрасте 40–50 лет до 5–18 % у 80–89-летних, при этом она выше у мужчин [5, 9]. Пожилые люди, страдающие ССЗ, переносят пароксизмы ФП в 4,1 % случаев, а у людей такого же возраста, но не страдающих ССЗ, ФП выявляется только в 1,6 % случаев [1, 4, 9]. Частота рецидивов ФП составляет 10 % в течение первого года после установления диагноза и увеличивается на 5 % в год в последующем. Возраст и сопутствующие заболевания значительно ускоряют прогрессирование ФП и способствуют развитию ее осложнений, к которым, в первую очередь, относятся тромбоэмболии в артерии мозга [3, 5, 9].

В результате «постарения» населения, ФП встречается все чаще, становится актуальной проблемой для здравоохранения в развитых странах. По последним данным 2011 г. Европейского общества кардиологов (ЕОК), ФП в Европе страдают более 6 млн человек, а ее прогнозируемая распространенность за следующие 50 лет на фоне постарения населения, по крайней мере, удвоится. На долю ФП приходится до 40 % всех госпитализаций в связи с нарушениями ритма сердца [2]. В России, в связи с отсутствием четких алгоритмов ведения пациентов с ССЗ разного возраста, встречаемость ФП достигает 6 %, что превышает аналогичные зарубежные показатели в 1,5 раза, и на ближайшие годы также прогнозируется существенный рост ее распространенности [5, 6].

Ведение больных старших возрастных групп с ФП из-за процессов старения сердечно-сосудистой системы, в том числе замедления основного обмена, снижения функции печени и почек, по сравнению с ведением больных более молодого возраста, безусловно, должно иметь свои особенности [4, 6]. У лиц пожилого и старческого возраста выше вероятность аритмогенного действия лекарственных препаратов, что затрудняет подбор антиаритмической терапии, а особенности системы

гемостаза пожилых обуславливают более высокий риск тромбоэмболических осложнений и кровотечений [4]. Кроме того, не определены показания к проведению комплексной метаболической терапии в рамках коморбидного фона, свойственного возрастассоциированным ССЗ [4, 5].

Пациенты в пожилом и старческом возрасте с различными формами ФП могут представлять собой разнородную популяцию с наличием многих этиологических и морфофункциональных факторов развития, которые определяют особенности течения данной патологии [2, 7, 8], и изучение этих особенностей способно улучшить дифференцированный подход к тактике ведения таких пациентов.

Целью данного исследования явилось изучение факторов, определяющих течение ФП у пациентов разных возрастных групп.

Материалы и методы

Исследование проводили в 2009–2011 гг. на базе кардиологического отделения Клинической больницы РАН (Санкт-Петербург). В исследование методом сплошной выборки включены 454 пациента кардиологического отделения мужского или женского пола двух возрастных групп (40–59 лет; 60 лет и старше), имевшие сопоставимые половозрастные параметры. В основную группу включены 218 пациентов, среди которых выделены подгруппы: пациенты с пароксизмальной формой ФП (151 человек) и пациенты с постоянной ее формой (67 человек). Наличие ФП подтверждено электрической записью (рутинная ЭКГ или СМ ЭКГ) в течение предыдущих 12 мес. Средний возраст в подгруппе пациентов с пароксизмальной формой ФП составил $58,3 \pm 12,4$ года, а в группе пациентов с постоянной формой ФП — $69,9 \pm 11,0$ лет. Распределение больных по полу выглядит следующим образом: в анализируемой группе мужчин 104 (47,7%), женщин 114 (52,3%), в контрольной группе — мужчин 116 (49,2%), женщин 120 (50,8%).

Контрольная группа (236 человек без ФП) представлена сопоставимыми с основной группой возрастными и гендерными показателями.

К критериям исключения относили пациентов с транзиторной ФП вследствие других обратимых причин (тиреотоксикоз, операция на грудной клетке или сердце, пневмония, тяжелая форма анемии), пациентов с пороками сердечных клапанов, обусловленных ревматической болезнью сердца, нерезектабельной миксомой предсердий, механи-

ческими сердечными клапанами, с выключением ушка левого предсердия в анамнезе (посредством хирургического вмешательства или процедуры), пациентов с установленным ранее синдромом *WPW*, с острым инфарктом миокарда, инсультом, острым коронарным синдромом или пациентов, прошедших операцию коронарной реваскуляризации в течение предыдущих 30 дней, пациентов с активной формой злокачественной опухоли (диагностированной в течение предыдущих 5 лет, за исключением должным образом излеченной неинвазивной неоплазмы или неоплазмы *in situ*) и пациентов с установленной нарко- или алкогольной зависимостью в течение последних 12 мес.

Всем включенным пациентам проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование с оценкой жалоб, анамнеза, данных объективного статуса, антропометрических данных [рост, масса тела, объем талии, индекс массы тела (ИМТ)], клинического и биохимического анализа крови (липидограмма, глюкоза, АЛТ, АСТ, билирубин, протеинограмма, креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта—Голта, ТТГ), ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Кроме того, всем пациентам выполняли односуточное либо многосуточное мониторирование ЭКГ и мониторирование АД с помощью кардиорегистраторов модели «Кардиотехника» (Инкарт, Санкт-Петербург), эхо-КГ с расчетом массы миокарда левого желудочка и диагностикой его гипертрофии в соответствии с Фрамингемскими критериями, УЗИ щитовидной железы, рентгенограмму грудной клетки. По показаниям для верификации ишемических изменений проводили дополнительные нагрузочные тесты — велоэргометрию, тредмил-тест, эхо-КГ-стресс-тест, а также однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). Критериями «доказанной» ИБС считали: анамнестические указания на перенесенный Q инфаркт миокарда, или кардиохирургическое вмешательство по реваскуляризации миокарда, признаки гемодинамически значимого атеросклероза венечных сосудов по данным коронароангиографии, или репрезентативные положительные тесты на ишемические реакции (эхо-КГ-стресс-тест, ОФЭКТ, ПЭТ). Диагностику синдрома обструктивного апноэ во время сна (храпа) проводили по критериям ADSA (1990) на основании данных кардиореспираторного мониторирования и компьютерной пульсоксиметрии (выявление периодов десатурации во время сна) по *Epworth Sleepness*

Scale (ESS). Тяжесть синдрома апноэ определяли по индексу десатурации, индексу апноэ—гипопноэ, ESS [7, 10].

Статистический анализ проведен с помощью программ Statistica ver 6.0 и SPSS ver 17.0. Для оценки нормальности распределения использованы критерии Колмогорова—Смирнова, Шапиро—Уилка. Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при его отсутствии — в виде медианы и межквартильного размаха (Me [25; 75]). При сравнении полученных результатов использованы: критерий χ^2 Пирсона, двусторонний точный критерий Фишера, непарный t -тест Стьюдента, U -тест Манна—Уитни, ранговый коэффициент Спирмена (R). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе гендерных различий между пациентами с ФП и контрольной группой не выявлено достоверной разницы как в общем, так и в возрастных группах. Однако при подробном анализе выявлено, что у мужчин старше 60 лет встречаемость ФП увеличивается в 3,6 раза по сравнению с пациентами среднего возраста ($p=0,0001$), а для женщин аналогичный показатель увеличивается в 7 раз ($p=0,0001$). При этом значимых половозрастных различий в частоте пароксизмальной и постоянной форм ФП нет.

Анализ эхо-КГ данных показал следующие корреляционные зависимости: фракция выброса

(ФВ) левого желудочка достоверно ниже у пациентов с ФП, в то время как конечный систолический размер (КСР) левого желудочка, конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка и размер левого предсердия были значимо больше у пациентов с ФП (табл. 1).

Таким образом, ФП достоверно чаще возникает на фоне значительного ремоделирования левого желудочка и левого предсердия. Вероятно, это ремоделирование приводит к более частому развитию хронической СН высоких ФК (по NYHA) в группе пациентов с ФП. При анализе данных группы пациентов, имевших артериальную гипертензию (АГ) в качестве основного ССЗ, выявлены следующие закономерности: она встречалась у 184 пациентов контрольной группы (77,9%) и у 211 — основной (96,8%). В группе пациентов без АГ большинство (52) не имели ФП (88,1%), 5 человек (8,5%) имели пароксизмальную форму ФП и 2 (3,4%) — постоянную.

Значимой оказалась и степень компенсации АГ (оценивалась как достижение целевых значений АД в течение предшествующих 3 мес). Некомпенсированная АГ чаще сочеталась с ФП, и в частности — с постоянной ее формой; так, пациенты с высоким АД в 35,2% случаев не имели ФП, в 43% — страдали пароксизмальной формой ФП и в 20,9% — постоянной формой, в то время как пациенты с АГ, компенсированной медикаментозно, делились, соответственно, на 60,3% без ФП, 28,5% — с пароксизмальной формой ФП и 11,2% — с постоянной (табл. 2).

Таблица 1

Сравнительная оценка показателей эхо-КГ у пациентов с фибрилляцией предсердий и контрольной группы

Группа	Фракция выброса, %	Размер левого предсердия, см	Конечный систолический размер, см	Конечный диастолический размер, см
Основная	61,2±10,5	4,47±0,61	3,57±0,72	5,35±0,57
Контрольная	66,4±5,4	3,91±0,47	3,25±0,42	5,02±0,45
p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

Таблица 2

Влияние степени компенсации АГ у пациентов основной и контрольной групп

Фибрилляция предсердий	Пациенты без АГ		АГ компенсированная		АГ некомпенсированная		Всего
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Нет	52	88,1	108	60,3	76	35,2	236
Пароксизмальная форма	5	8,5	51	28,5	95	43,9	151
Постоянная форма	2	3,4	20	11,2	45	20,9	67
Итого	59		179		216		454

Примечание. $\chi^2=60,675$; $p=0,0001$

При оценке влияния длительности течения АГ на риск возникновения ФП выявлена четкая закономерность, указывающая, что чем дольше анамнез гипертензии, тем более выражены изменения кардиомиоцитов и тем выше риск возникновения ФП ($p=0,0001$). Так, у пациентов без АГ встречаемость ФП наблюдалась лишь в 11,9 % случаев, у пациентов с длительностью АГ менее 1 года — в 19,35 %, тогда как при длительности АГ до 10 лет — в 28,46 % случаев, а более 10 лет — уже в 78,1 % (табл. 3). Таким образом, длительность АГ более года достоверно коррелирует с развитием ФП, и данное сочетание встречается в 2,2 раза чаще, чем в контрольной группе ($p=0,022$), а длительность АГ более 10 лет, соответственно, — в 26 раз ($p=0,0001$).

Метаболические нарушения и АГ, образующие полный метаболический синдром, у пациентов в общей группе увеличивали риск возникновения ФП примерно в 1,5 раза — с 45,8 до 63,2 % ($p=0,021$), однако отдельно выделилась группа мужчин среднего возраста, у которых при наличии метаболического синдрома мерцательная аритмия возникала в 21 (!) раз чаще, чем у пациентов без метаболических нарушений ($p=0,004$).

Также достоверные различия выявляли при анализе ИМТ: пациенты с ФП имели более выраженное ожирение (ИМТ $29,7 \pm 5,7$) в сравнении с контрольной группой (ИМТ $27,7 \pm 5,2$), $p=0,0001$. Избыточная масса тела (ИМТ > 25) в общей возрастной группе увеличивает риск ФП в 1,6 раза — с 39,2 до 51,37 % ($p=0,027$). Однако при подробном анализе выявляется, что такая закономерность характерна только в группе женщин. Для мужчин при избыточной массе тела характерно увеличение частоты ФП с возрастом, например, у таких пациентов моложе 59 лет встречаемость ФП в 2 раза ниже в сравнении с более старшим возрастом; она увеличивается с 32,84 % в среднем возрасте до 59,34 % в старших возрастных группах ($p=0,002$). Для женщин же характерны как

увеличение встречаемости ФП при увеличении ИМТ, так и рост ее с возрастом.

При анализе данных групп пациентов с ИБС и без нее выявлено, что взаимосвязь ИБС и ФП, несомненно, имеет место. Так, в группе пациентов с доказанной ИБС, ФП выявлена у 89 человек (58,2 %) и отсутствует у 64 (41,8 %), в то время как у пациентов, у которых ИБС не была доказана, соответствующие показатели составили 57,1 и 42,9 % ($p=0,002$). При анализе мужской популяции с доказанной ИБС выявлено, что ФП в этой группе встречается в 59,05 % случаев, что достоверно чаще, чем у мужчин без признаков ИБС (36,52 %), $p=0,0002$. При анализе данных у женщин наличие/отсутствие ИБС не оказало существенного влияния на распространенность ФП (56,25 и 46,77 %, соответственно), различия недостоверны. При оценке возрастных групп как у мужчин, так и у женщин достоверных различий между пациентами среднего и пожилого возраста с ИБС не выявлено, встречаемость ассоциации ФП–ИБС была примерно одинаковой.

Перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда увеличивает риск возникновения ФП почти в 2 раза — с 37,23 до 62,77 % ($p=0,002$). Гендерных различий по частоте ФП у пациентов, перенесших ИМ, нет. Среди всех пациентов с ФП удельный вес ИБС составил 89 человек (40,8 %), в то время как в контрольной группе пациенты с ИБС выявлены в 27,1 % (64 человека).

При оценке взаимосвязей длительности течения ИБС и ФП (выделены группы с длительностью ИБС менее 1 года, от 1 до 10 лет, более 10 лет) выявлена четкая закономерность, указывающая, что чем дольше анамнез ИБС, тем чаще выявляется ассоциация ее с ФП ($p=0,0001$), табл. 4. Длительность ИБС 1–10 лет увеличивает риск ФП в 2,6 раза ($p=0,001$), а более 10 лет — в 4 раза ($p=0,0001$).

Однако при сравнении аналогичных показателей в группе пациентов с АГ (см. табл. 3) выяв-

Таблица 3

Длительность АГ и ее корреляция с фибрилляцией предсердий

Фибрилляция предсердий	Нет АГ		Длительность АГ менее 1 года		Длительность АГ 1–10 лет		Длительность АГ более 10 лет		Всего
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Есть	7	11,86	12	19,35	35	28,46	164	78,10	218
Нет	52	88,14	50	80,65	88	71,54	46	21,90	236
<i>Итого</i>	59		62		123		210		454

Длительность ИБС и ее корреляция с фибрилляцией предсердий

Группа	Нет ИБС		Длительность ИБС менее 1 года		Длительность ИБС 1–10 лет		Длительность ИБС более 10 лет		Всего
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Основная	129	42,72	16	33,33	40	66,67	33	75,00	218
Контрольная	173	57,28	32	66,67	20	33,33	11	25,00	236
<i>Итого</i>	302		48		60		44		454

Таблица 5

Корреляция патологии щитовидной железы и фибрилляции предсердий (ФП)

Группа	Пациенты без патологии щитовидной железы		Пациенты с патологией щитовидной железы		Всего
	абс. число	%	абс. число	%	
Нет ФП	163	69,1	73	30,9	236
Пароксизмальная форма ФП	84	55,6	67	44,4	151
Постоянная форма ФП	29	43,3	38	56,7	67
<i>Итого</i>	276		178		454

Примечание. $\chi^2=17,086$; $p=0,0002$

лено, что длительный анамнез АГ (более 10 лет) в 6 раз чаще приводит к возникновению ФП по сравнению с длительным течением ИБС. В настоящей выборке не анализировали сочетания ИБС и АГ.

Наличие заболеваний щитовидной железы оценивали без учета нозологических форм, в исследование включали пациентов в состоянии эутиреоза (в том числе медикаментозного). Выявлено, что патология щитовидной железы увеличивает частоту ФП в целом (табл. 5). При этом у пациентов до 60 лет коморбидный фон по заболеваниям щитовидной железы ассоциирован с возникновением ФП в 2,6 раза чаще, чем в старшей возрастной группе ($p=0,011$).

Нарушение дыхания во сне (храп) увеличивает риск развития ФП в 2,7 раза ($p=0,0001$). При этом у пациентов старших возрастных групп коморбидность нарушения дыхания во сне и ФП наблюдалась в 2,9 раза (у мужчин) и в 5,9 раза (у женщин) чаще, чем у пациентов среднего возраста ($p=0,013$).

При многофакторном анализе выявлено, что у лиц старше 60 лет с АГ и апноэ во время сна ФП встречается достоверно чаще ($p=0,0001$).

Также отмечено, что в обследуемых возрастных группах идиопатическая ФП была выявлена только у 1,3 % пациентов (пароксизмальная форма ФП) и только в группе среднего возраста. У этих пациентов не удалось выявить причину ФП. Вероятно, данные зарубежных авторов, выявляю-

щие идиопатическую форму ФП в 13–20 % случаев, подтверждаются в более молодой возрастной группе, отличной от анализируемой группы пожилых.

Выводы

У пациентов с выявленной фибрилляцией предсердий, наблюдающихся как у терапевтов, так и у кардиологов, независимо от возраста в 95 % случаев данная патология расценивается как следствие ИБС (в том числе аритмической ее формы), однако достоверные клинические подтверждения ИБС, такие как перенесенный инфаркт миокарда, объективный положительный ишемический тест и/или признаки ИБС по данным коронароангиографии, отмечаются только у 40,8 % пациентов.

Метаболические нарушения, особенно в сочетании с артериальной гипертензией, достоверно ассоциированы с фибрилляцией предсердий, причем чаще всего в группе мужчин среднего возраста, в то время как в группе женщин основными факторами развития фибрилляции предсердий оказываются изолированное ожирение (при отсутствии других признаков метаболического синдрома) и пожилой возраст.

Среди факторов, определяющих развитие постоянной формы фибрилляции предсердий, у пациентов до 60 лет основными являются метаболические нарушения в сочетании с артериальной гипертензией и патология щитовидной железы,

а у пациентов старше 60 лет — изолированная артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна.

Достоверное влияние на возникновение фибрилляции предсердий у пациентов разного возраста оказывает длительность течения ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь артериальной гипертензии, и имеет большее значение, чем такой же по длительности анамнез ИБС. Анамнез артериальной гипертензии более 10 лет имеет при этом наибольшее значение, повышая риск возникновения фибрилляции предсердий в 26 раз.

На возникновение фибрилляции предсердий также оказывает влияние степень компенсации артериальной гипертензии. Так, некомпенсированная артериальная гипертензия увеличивает риск развития фибрилляции предсердий (чаще всего постоянной формы) в 6 раз, в большей степени у пожилых пациентов.

Таким образом, при выборе тактики ведения пациентов с фибрилляцией предсердий обязательно следует учитывать возрастные и гендерные признаки, так как они могут определять наиболее значимые факторы развития патологии, а следовательно, являться самыми важными мишенями проводимого лечения.

Литература

1. Баллюзек М. Ф., Гриненко Т. Н. Распространенность клинических проявлений метаболического сердечно-сосудистого синдрома у пациентов кардиологического профиля различного возраста // В сб.: Материалы Рос. нац. конгресса кардиологов. Томск, 2004. Прилож. 2 к журн. «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». Т. 3. № 4. С. 44–45.
2. Баллюзек М. Ф., Гриненко Т. Н., Кветная Т. В., Кветной И. М. Гормоны сердца в формировании сердечно-сосудистой патологии // Клин. мед. 2009. № 6. С. 26–30.
3. Бокерия Л. А. Доклад на Всероссийском форуме «Здоровье нации — основа процветания России». М., 2005.
4. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Российские рекомендации // Прилож. 2 к журн. «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2005.
5. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА, 2011
6. Кушаковский М. С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика). СПб.: Фолиант, 1999.
7. Пальман А. Д., Даниляк И. Г., Ан Г. В. Свободнорадикальные процессы и их динамика при лечении терапевтических больных с синдромом обструктивного апноэ во сне // Клин. геронтол. 2005. № 5. С. 20–24
8. Рапопорт С. И., Беспятовых А. Ю., Бродский В. Я. Мелатонин: теория и практика. М., Медпрактика-М, 2009.
9. Сердечная Е. В., Татарский Б. А., Юрьева С. В. Эпидемиология фибрилляции предсердий // Экология человека. 2006. № 11. С. 48–52.
10. Чазова И. Е., Литвин А. Ю. Синдром обструктивного апноэ во время сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения // Рос. кардиол. журн. 2006. № 1. С. 75–87.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 311–316

M. F. Ballyuzek, L. N. Alexandrova, I. G. Semenova

AGE-RELATED PECULIARITIES AND DETERMINATING FACTORS OF ATRIAL FIBRILLATION

Clinical Hospital of Russian Academy of Science, 72 pr. M. Toreza, St. Petersburg 194017;
e-mail: ludmila-aleksandrova@yandex.ru

The principal aim of the study was to investigate the causes and clinical features of atrial fibrillation (AF) in patients of two age groups — (1) 40–59 years and (2) 60 and elder. 454 male and female patients of the cardiology department were studied. This article discusses recent concepts of the mutual influence of AF and associated clinical cardiovascular conditions and their complications. The duration and degree of correction of cardiovascular pathology and its correlation with the incidence of AF are evaluated.

Key words: atrial fibrillation, elderly patients, gender differences, comorbidity

*В. Г. Белов¹, Т. Ю. Куштан¹, Н. В. Яковлева¹, В. И. Силина¹, Н. А. Телепнёв²,
Ю. А. Парфёнов¹, Г. М. Яковлев¹*

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВРАЧЕЙ-СТОМАТОЛОГОВ 50–65 ЛЕТ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

¹ Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы, 199178 Санкт-Петербург, В. О., 12-я линия, 13; e-mail: BelV1@yandex.ru; ² Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. Н. Никифорова МЧС России, 194044 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 4/2; e-mail: my-internet@mail.ru

Статья посвящена рассмотрению актуальной в современной медицине проблеме изучения психофизиологических особенностей у врачей-стоматологов 50–65 лет с гипертонической болезнью. Обосновано положение о том, что на алекситимию и подверженность заболеваниям психосоматической природы (в частности, гипертонической болезнью) у врачей-стоматологов существенное влияние оказывают замкнутость, отсутствие склонности к сотрудничеству, кооперации, компромиссу при решении проблем и в конфликтных ситуациях, а также безответственное отношение к другим людям, сниженные эмпатия и сострадание к другим людям.

Ключевые слова: врач-стоматолог, стресс, психосоматика, гипертоническая болезнь, возраст

Актуальность работы связана с неуклонным ростом числа психосоматических расстройств [2–6]. По материалам ВОЗ [Report of a WHO Expert Com., Geneva, 2009], от 25 до 36 % взрослого населения стран Европы, США, Азии страдают различной психосоматической патологией, причем наблюдается увеличение ее распространенности не только среди врачей-стоматологов среднего, но и молодого возраста. Психосоматические расстройства составляют одну из ведущих проблем современной медицины не только из-за широкой распространенности, но и из-за того места, которое они занимают в структуре общей заболеваемости [1–3, 7].

Сложный многофакторный патогенез этих заболеваний и отсутствие единых диагностических критериев затрудняют своевременную диагностику и точную оценку их распространенности, являются причиной недостаточно высокой эффективности их лечения. Раннее выявление психосоматических расстройств затруднено тем, что связь симптомов с осознаваемыми проявлениями психической актив-

ности неоднозначна, не всегда очевидна и опосредована малоизученными явлениями бессознательной сферы психики пациента.

Связь психосоматической патологии с различными психоэмоциональными профессиональными перенапряжениями, возрастными особенностями и личностными характеристиками была показана в ряде работ отечественных ученых, ставших классическими [1, 2, 4, 7]. Поэтому понятен большой интерес, проявленный непосредственно к особенностям личности и профессиональным вредностям врачей-стоматологов, страдающих психосоматическими расстройствами.

Ряд исследований посвящен возрастным особенностям профессиональных деформаций у врачей-стоматологов, страдающих психосоматическими расстройствами. Так, выявлена стохастическая связь распространенности психосоматических расстройств с возрастом и синдромом профессионального выгорания на уровне 5 % значимости при $r=0,59$ и $r=0,48$, соответственно [1–3].

Особую актуальность проблема психосоматической патологии приобретает в практике терапевтической стоматологии. Деятельность врача-стоматолога характеризуется высокой эмоциональной насыщенностью и когнитивной сложностью, необходимостью быстрого реагирования на изменения состояния здоровья у пациентов, предполагает принятие ответственных решений в ситуациях, связанных с неотложной помощью [1–3]. Таким образом, она протекает в условиях постоянной нервно-психической напряженности, стресса и требует максимальной мобилизации адаптационного потенциала личности. На сегодняшний день в литературе, посвященной психосоматической патологии, указывается на значительное расширение профессиональных сфер деятельности работников,

Таблица 1

**Сравнительная оценка стратегии поведения
в конфликтной ситуации у врачей-стоматологов
с различным состоянием здоровья, %**

Стратегия поведения	1-я группа — практически здоровые врачи-стоматологи, n=80	2-я группа — врачи-стоматологи с гипертонической болезнью, n=60
Уход	15	25
Соперничество	10	35
Компромисс	38	15
Уступка	10	12
Сотрудничество	27	17

Таблица 2

Особенности межличностных отношений у врачей-стоматологов с различным состоянием здоровья, M±m

Характеристика	1-я группа — практически здоровые врачи-стоматологи, n=80	2-я группа — врачи-стоматологи с гипертонической болезнью, n=60	p
Авторитарность	8,9±0,6	10,6±0,5	<0,05
Эгоистичность	6,0±0,5	8,3±0,4	<0,05
Агрессивность	6,2±0,5	8,7±0,7	<0,05
Подозрительность	6,5±0,5	8,7±0,8	<0,05
Подчиняемость	7,5±0,5	6,9±0,6	>0,05
Зависимость	6,3±0,4	7,2±0,7	>0,05
Дружелюбие	9,9±0,4	8,6±0,4	<0,05
Альтруизм	10,3±0,4	8,4±0,5	<0,05

подверженных повышенному риску такой патологии. Проведенные в различных странах исследования показывают, что особой «группой риска» являются медицинские работники [2, 6, 7]. Однако до сих пор остается малоосвещенной тематика связи возрастных особенностей психосоматического реагирования у врачей-стоматологов.

Цель исследования — выявление психофизиологических особенностей психосоматического заболевания (на примере гипертонической болезни) у врачей стоматологов 50–65 лет.

Материалы и методы

Решение поставленных в работе задач осуществляли путем проведения комплексного исследования, включавшего психофизиологическое обследование 140 врачей-стоматологов Санкт-Петербурга, из них 80 женщин и 60 мужчин. В рамках диссертационного исследования были выделены следующие группы: 1-я — практически здоровые врачи-стоматологи 50–60 лет (80 чело-

век); 2-я — врачи-стоматологи 50–60 лет с гипертонической болезнью (60 человек).

В качестве методов настоящего исследования были использованы: 1) методика Томаса—Киллмена оценки стратегии поведения в конфликте; 2) методика для оценки характерологических особенностей (16-ФЛО Кэттелла, форма С); 3) методика диагностики затрудненности в вербализации эмоциональных состояний (Торонтская алекситимическая шкала, адаптирована в Институте им. В. М. Бехтерева); 4) методика Т. Лири диагностики межличностных отношений.

Обработку результатов проводили при помощи статистического пакета SPSS, версии 15.

Результаты и обсуждение

Учитывая, что межличностные отношения могут вызывать напряжение у человека, которое будет сказываться на состоянии его здоровья, нами проанализированы стратегии поведения в конфликте (по методике Томаса—Киллмена) и адаптированности в межличностных отношениях (по методике Т. Лири) в группах врачей-стоматологов разного возраста.

Наше исследование позволило выявить следующую картину при анализе результатов по методике, позволяющей оценить стратегии поведения человека в конфликте (табл. 1).

По данным таблицы, преимущественная склонность к той или иной стратегии поведения в конфликтной ситуации имеет разную представленность в группах врачей-стоматологов с различным состоянием здоровья. При этом здоровые врачи-стоматологи используют чаще в межличностном общении стратегии поведения, не вызывающие напряжения, — компромисс и сотрудничество, в то время как врачи-стоматологи с гипертонической болезнью чаще реализуют стратегии ухода и соперничества, тем самым вызывая напряжение организма как за счет борьбы (соперничество), так и за счет нерешения задач (уход), что ведет к более частой представленности у них гипертонической болезни.

При оценке межличностных отношений у врачей-стоматологов с различным состоянием здоровья выяснилось, что практически здоровые врачи-стоматологи имеют достоверно более высокие показатели по шкалам дружелюбия, альтруизма ($p < 0,05$), а также достоверно более низкие показатели по шкалам авторитарности, эгоистичности, агрессивности и подозрительности (табл. 2).

То есть практически здоровые врачи-стоматологи уверены в себе, упорны и настойчивы, склонны к сотрудничеству, кооперации, гибкие и компромиссные при решении проблем и в конфликтных ситуациях, стремятся быть в согласии с мнением окружающих, следуют условностям, правилам и принципам хорошего тона в отношениях с людьми, инициативны, стремятся помогать, общительные, проявляют теплоту и дружелюбие в отношениях, ответственны по отношению к людям, деликатные, мягкие, добрые, эмоциональное отношение к людям проявляют в сострадании, симпатии, заботе, ласке, умеют подбодрить и успокоить окружающих, бескорыстные и отзывчивые, неагрессивны и несклонны к подозрительности.

У врачей-стоматологов с гипертонической болезнью отмечаются отчужденность, трудности в интерперсональных контактах из-за подозрительности и боязни плохого отношения, повышенной агрессивности, эгоистичности, ориентации на себя, склонности к соперничеству, замкнутости, скептичности, разочарованности в людях и скрытности.

Характерологические особенности у врачей-стоматологов с различным состоянием здоровья

Характер человека определяет его отношение к окружению, что реализуется в поведении, к себе и к порученному делу; при этом он является относительно устойчивой характеристикой, а значит, может способствовать сохранению либо потере здоровья человеком. Учитывая это, мы ис-

следовали характерологические особенности (по методике 16-ФЛО Кэттелла, форма С) у врачей-стоматологов с различным состоянием здоровья.

При этом выяснилось, что практически здоровые врачи-стоматологи, по сравнению с врачами-стоматологами с гипертонической болезнью, имеют достоверно более высокие показатели по факторам А (замкнутость—общительность), В (интеллектуальность), С (эмоциональная неуравновешенность) и Q_3 (самоконтроль), а также достоверно более низкие показатели по факторам I (жесткость—мягкость) и Q_4 (расслабленность—напряженность), рис. 1, то есть, практически здоровые врачи-стоматологи имеют следующие черты характера.

Общительный, отзывчивый, внимательный к людям, активен в установлении контактов, непризнан в обществе, эмоционально экспрессивен. Хорошо уживается в коллективе, любит работать с людьми.

Абстрактно мыслящий, быстро схватывающий идею и быстро обучающийся. Высокий уровень интеллектуальных способностей.

Эмоционально уравновешенный, выдержанный, спокойный, уверен в себе, склонен к лидерству. Реалистически настроен, способен следовать групповой морали. Склонен к постоянству своих планов и привязанностей. Хорошо осознает требования действительности. Устойчив в стрессе.

Высокий уровень самоконтроля. Хорошо контролирует свои эмоции и поведение. Точен в

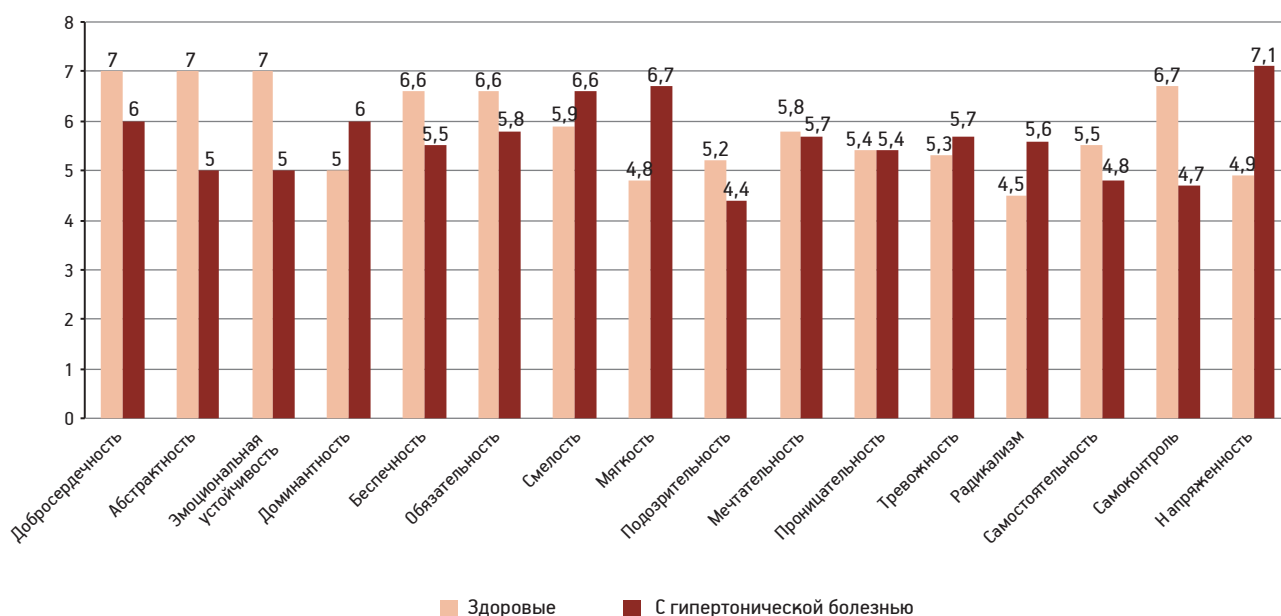


Рис. 1. Характерологические особенности врачей-стоматологов с различным состоянием здоровья (по методике Кэттелла)

Таблица 3

Алекситимия у врачей-стоматологов с различным состоянием здоровья, $M \pm m$

Показатель	1-я группа — практически здоровые врачи-стоматологи, $n=80$	2-я группа — врачи-стоматологи с гипертонической болезнью, $n=60$	P
Алекситимия	$59,2 \pm 5,4$	$80,5 \pm 7,4$	$<0,05$

выполнении социальных требований. Заботится о своей социальной репутации. Внимателен к людям. Решительный, волевой, но иногда склонен к упрямству. Часто является лидером. Действует планомерно и упорядоченно, не разбрасывается. Начатое дело доводит до конца.

Самоуверенный, реалистичный, мужественный. Независим, практичен.

Суровый, жесткий, твердый. Склонен действовать по логическим законам. Больше верит рассудку, чем чувствам.

Скептически настроен. Расслабленный, спокойный, невозмутимый. Не склонен стремиться к достижениям и переменам. Часто удовлетворен любым положением дел. Флегматичен. Чрезмерная успокоенность может проявляться в апатии, лени и низком уровне выполнения работ.

В то же время, врач-стоматолог с гипертонической болезнью обладает, чаще всего, следующими чертами.

Конкретно думающий, склонен к медленному обучению и усвоению новых понятий. Снижен уровень абстрактного мышления.

Эмоционально неуравновешен, подвержен чувствам, легко расстраивается. Переменчив в отношениях и неустойчив в интересах. Имеет тенденции уклоняться от необходимых требований действительности. Склонен не доводить дело до конца. Раздражителен.

Имеет низкий самоконтроль, недостаточный уровень интеграции и обдуманности поведения. Плохо организован, часто не доводит дело до конца. Склонен не считаться с общепринятыми нормами. Часто следует своим побуждениям. Подчиняется собственным страстям.

Мягкий, чувствительный, нетерпеливый, зависимый. Склонен к мечтательности, фантазер. Часто действует интуитивно. Мягкий к себе и окружающим.

Ипохондричен. Отличается образным художественным восприятием. Напряженный, взвинченный, беспокойный.

Раздражителен, нетерпелив. Часто преобладает пониженное настроение. Чувствует себя усталым, но не может оставаться без дела даже в обстановке, благоприятной для отдыха.

Резюмируя, можно отметить, что у врачей-стоматологов с гипертонической болезнью, по сравнению с практически здоровыми врачами-стоматологами, более выражена отчужденность, им присуща конкретность мышления, эмоциональная неустойчивость, большая импульсивность и напряженность, что мешает им полноценно отдыхать и способствует формированию у них психосоматической патологии.

У практически здоровых врачей-стоматологов, по сравнению с больными, отмечали также более низкий показатель алекситимии (табл. 3).

То есть для врачей-стоматологов с гипертонической болезнью характерны трудности в определении и описании собственных переживаний; сложность в проведении различий между чувствами и телесными ощущениями; сниженная способность к символизации — бедность фантазии, воображения; фокусированность в большей мере на внешних событиях, чем на внутренних переживаниях. Всё это способствовало формированию гипертонической болезни у врачей-стоматологов.

Проведенный корреляционный анализ для уточнения взаимосвязи подверженности гипертонической болезни (на основании высоких показателей алекситимии, которые, как известно, являются своего рода маркерами психосоматической патологии у человека) позволил выявить следующие особенности (рис. 2).

Оказывается, что на алекситимию и подверженность заболеваниям психосоматической природы существенное влияние оказывают замкнутость, отсутствие склонности к сотрудничеству, кооперации, компромиссу при решении проблем и в конфликтных ситуациях, а также безответственное отношение к другим людям, отсутствие сострадания. Эти черты, по-видимому, мешают социально-психологической адаптации врачей-стоматологов, что и является одним из факторов риска формирования психосоматической патологии в виде гипертонической болезни.

Заключение

Психическое и соматическое в человеке всегда выступает в единстве в любом ответе на нарушение гомеостаза независимо от того, исходит оно из внешней или внутренней среды. В обоих слу-

чаях раздражитель вызывает в мозге ответные реакции, которые активируют нейроэндокринную и вегетативную системы. Таким образом, психический фактор рассматривался как одно из звеньев общего патогенеза формирования психосоматической патологии у врачей-стоматологов.

Полученные нами данные свидетельствуют о специфике психического реагирования у врачей-стоматологов с различным состоянием здоровья.

Преимущественная склонность к той или иной стратегии поведения в конфликтной ситуации имеет различную представленность в группах врачей-стоматологов с различным состоянием здоровья. Так, у практически здоровых врачей-стоматологов в порядке убывания стратегии поведения в конфликте расположились следующим образом: компромисс — 38 %, сотрудничество — 27 %, уход — 15 %, соперничество — 10 %, уступка — 10 %; у врачей-стоматологов с гипертонической болезнью картина была несколько иная: соперничество — 35 %, уход — 25 %, сотрудничество — 17 %, компромисс — 15 %, уступка — 12 %.

На возникновение гипертонической болезни у врачей-стоматологов оказывают существенное влияние межличностные отношения, о чем свидетельствует тот факт, что практически здоровые врачи-стоматологи имеют достоверно более высокие показатели по шкалам дружелюбия, альтруизма ($p < 0,05$), а также достоверно более низкие показатели по шкалам авторитарности, эгоистичности, агрессивности и подозрительности по методике Т. Лири.

Практически здоровые врачи-стоматологи, по сравнению с врачами-стоматологами с гипертонической болезнью, имеют достоверно более высокие показатели по факторам А (замкнутость—общительность), В (интеллектуальность), С (эмоциональная неуравновешенность) и Q_3 (самоконтроль), а также достоверно более низкие показатели по факторам I (жесткость—мягкость) и Q_4 (расслабленность—напряженность) по методике Кэттелла.

У врачей-стоматологов с гипертонической болезнью, по сравнению с практически здоровыми, более выражены отчужденность, им присуща конкретность мышления, эмоциональная неустойчивость, большая импульсивность и напряженность,

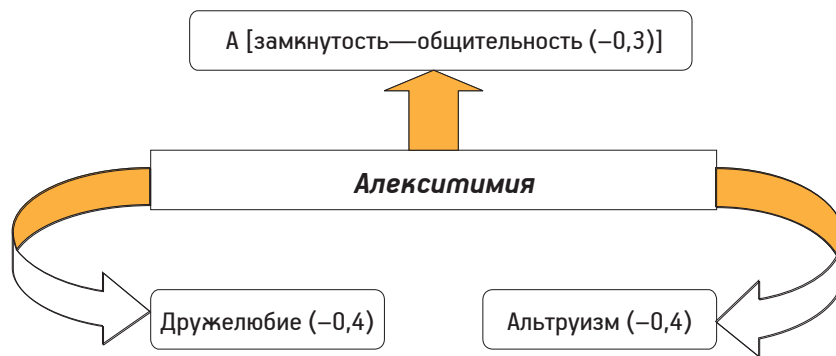


Рис. 2. Взаимосвязь алекситимии с характерологическими особенностями врачей-стоматологов с гипертонической болезнью

что мешает им полноценно отдыхать и способствует формированию у них психосоматической патологии.

Для врачей-стоматологов с гипертонической болезнью, по сравнению с практически здоровыми, характерна выраженная алекситимия, что проявляется в трудности определения и описания собственных переживаний; сложность в проведении различий между чувствами и телесными ощущениями; сниженная способность к символизации — бедность фантазии, воображения; фокусированность в большей мере на внешних событиях, чем на внутренних переживаниях. Указанные особенности также способствовали формированию гипертонической болезни у больных людей.

Результаты корреляционного анализа показали, что на алекситимию и подверженность заболеваниям психосоматической природы (в частности, гипертонической болезнью) существенное влияние оказывают замкнутость, отсутствие склонности к сотрудничеству, кооперации, компромиссу при решении проблем и в конфликтных ситуациях, а также безответственное отношение к другим людям, отсутствие сострадания. Эти черты, по-видимому, мешают социально-психологической адаптации человека, что и ведет к формированию психосоматической патологии.

Литература

1. Апчел В. Я., Белов В. Г., Говорун В. И. и др. Профессиональное выгорание у медицинских работников // Вестн. ВМА. 2008. № 2. С. 152–159.
2. Балахонов А. В., Белов В. Г., Пятибрат Е. Д., Пятибрат А. О. Эмоциональное выгорание у медицинских работников как предпосылка астенизации и психосоматической патологии // Вестн. СПбГУ (Сер. 11. Медицина). 2009. № 3. С. 57–71.
3. Белов В. Г., Парфенов Ю. А., Парфенов С. А. и др. Патогенетические детерминанты психосоматических расстройств при артериальной гипертензии с синдромом профессионального выгорания // Вестн. ВМА. 2010. Т. 2. С. 129–134.

4. Голинская О. И., Барбараш О. Л. Влияние тревожных расстройств и уровня образования на показатели суточного мониторирования артериального давления у больных гипертонической болезнью с различным типом коронарного поведения // Вестн. Кузбас. науч. центра. 2007. С. 52–55.

5. Голинская О. И., Барбараш О. Л., Смакотина С. А. Актуальность определения типа коронарного поведения у больных гипертонической болезнью // Валеология. 2006. № 4. С. 63–68.

6. Голинская О. И., Барбараш О. Л., Смакотина С. А. Влияние тревожных расстройств, уровня образования на показатели артериального давления у больных гипертонической болезнью с различным типом коронарного поведения // Дальневосточ. мед. журн. № 2. 2007. С. 77.

7. Ларенцова Л. И., Барденштейн Л. М., Терехина Н. В. и др. Психологические и психопатологические особенности синдрома эмоционального выгорания у врачей клинического профиля // Рос. мед. журн. 2008. № 6. С. 32–36.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 317–322

V. G. Belov¹, T. Yu. Kushtan¹, N. V. Yakovleva¹, V. I. Silina¹, N. A. Telepnev²,
Yu. A. Parfyonov¹, G. M. Yakovlev¹

**PSYCHO-PHYSIOLOGICAL PECULIARITIES OF STOMATOLOGISTS AGED 50–65
WITH ESSENTIAL HYPERTENSION**

¹ Saint-Petersburg State Institute of Psychology and Social Work, 13, 12ya Liniya, St. Petersburg 199178; e-mail: BelV1@yandex.ru; ² A. M. Nikiforov All-Russia Center of Emergency and Radiating Medicine, Ministry of Emergency Measures of Russia, 4/2, ul. Akad. Lebedeva, St. Petersburg 194044; e-mail: my-internet@mail.ru

The article presents the results of studying of psycho-physiological peculiarities in stomatologists in the age before 65, that is actual in modern medicine. Certain specificity of psycho-physiological indices in stomatologists with essential hypertension is shown. The proposition is justified that alexithimia and susceptibility to illnesses of psychosomatic origin (particularly, essential hypertension) in stomatologists are essentially influenced by withdrawal, absence of inclination to partnership, cooperation, compromise at solution of problems and in conflict situations, and irresponsible attitude to other people, reduced empathy and sympathy to other people.

Key words: *stomatologist, stress, essential hypertension, age*

*В. Г. Белов¹, Т. Ю. Куштан¹, Н. В. Яковлева¹, В. И. Силина¹, Н. А. Телепнёв²,
Ю. А. Парфёнов¹, Г. М. Яковлев¹*

ОСОБЕННОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ ВРАЧЕЙ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ПЕРИОДАХ

¹ Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы, 199178, Санкт-Петербург, В. О., 12-я линия, 13; e-mail: BelV1@yandex.ru; ² Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. Н. Никифорова МЧС России, 194044 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 4/2; e-mail: my-internet@mail.ru

Статья посвящена рассмотрению актуальной в современной медицине проблеме профессионального выгорания у врачей анестезиологов-реаниматологов в разных возрастных периодах. Показано, что специфика деятельности врача анестезиолога-реаниматолога провоцирует формирование у него синдрома профессионального выгорания. Психозмоциональное напряжение, порождённое чувством ответственности перед пациентом, не только во многом определяет формирование ответственного подхода врача анестезиолога-реаниматолога к терапии, но и имеет негативные последствия, связанные с нарушением гомеостатического равновесия и неоправданными энергетическими затратами. Доказано, что формирование профессионального выгорания у врачей анестезиологов-реаниматологов имеет возрастную специфику. Это явление у них в возрасте от 30 до 55 лет развивается по двум субфакторам: мотивационно-установочному субфактору (редукция профессиональных достижений) и деперсонализационно-дереализационному. У врачей 56–68 лет выявлена астеническая симптоматика профессионального выгорания.

Ключевые слова: врач анестезиолог-реаниматолог, стресс, профессиональное выгорание, возраст

Профессиональная деятельность врачей анестезиологов-реаниматологов, участвующих в лечении и реабилитации больных, предполагает эмоциональную насыщенность и высокую долю факторов, вызывающих стресс. По классификации профессий по критерию трудности и вредности, медицина относится к профессии высшего типа из-за необходимости постоянной внеурочной работы над предметом и собой [3, 6, 8]. В 1960-х гг. в США впервые был введен термин «профессиональная деформация» в профессиях «человек—человек», в которых на эффективность работы существенно влияет социальное окружение [1, 3, 10]. Были

сделаны выводы о существовании профессиональной деформации и необходимости особого отбора в профессии системы «человек—человек».

Специфика последствий профессиональной деформации анестезиолога-реаниматолога, по данным W. N. Blikbern (2003), заключается в том, что эмоциональное истощение у анестезиологов-реаниматологов встречается в 7 раз чаще, чем у других специалистов, а по числу суицидальных попыток анестезиологов-реаниматологов обошли только психиатры [1–5, 10]. Очень ранимой у анестезиологов-реаниматологов оказывается сердечно-сосудистая система. Так, у данных специалистов в 4 раза чаще и на 8 лет раньше, чем у дерматологов, возникает ИБС [7, 9, 10].

У большинства анестезиологов-реаниматологов с возрастом появляются психосоматические нарушения, возрастает уровень тревоги, склонность к депрессии и использованию медикаментозных средств и алкоголя для коррекции эмоционального напряжения и, в итоге, — к психопатологической симптоматике — профессиональному выгоранию (ПВ) и аддиктивному поведению [1, 3, 4, 10].

Вопросы возрастных клинико-психофизиологических особенностей патогенеза дезадаптивных расстройств у специалистов помогающих профессий в нашей стране остаются мало разработанными. До сих пор до конца не ясен механизм формирования ПВ у врачей анестезиологов-реаниматологов.

Таким образом, одной из актуальных научно-практических задач профилактической медицины является проблема комплексной оценки психофизиологических факторов адаптации у специалистов помогающих профессий (на примере врачей анестезиологов-реаниматологов) для индивидуа-

лизации их медико-психологического сопровождения и поддержания профессионального здоровья и долголетия. Актуальность этой задачи, ее теоретическая и практическая значимость, а также недостаточная разработанность в клинической практике обусловили выбор темы диссертации, объекта, предмета, цели и задач исследования.

Цель работы — выявление особенностей профессионального выгорания у врачей анестезиологов-реаниматологов разного возраста.

Материалы и методы

Задачи решались психофизиологическим обследованием 124 врачей анестезиологов-реаниматологов Санкт-Петербурга (68 женщин и 56 мужчин). В рамках диссертационного исследования были выделены три возрастных группы: 1-я — 30–40 лет (19 чел., средний возраст 36,12 года); 2-я — 41–55 лет (78 чел., средний возраст 48,51 года), 3-я — 56–68 лет (27 чел., средний возраст 62,26 года).

Были использованы методики: для исследования профессионального выгорания МВИ (Н. Е. Водопьянова, Е. С. Старченкова); для оценки синдрома эмоционального выгорания (В. В. Бойко). Обработку результатов проводили с помощью статистического пакета SPSS, версии 15.

Результаты и обсуждение

Синдром выгорания у анестезиологов-реаниматологов изучен мало как в отечественной, так и в зарубежной психосоматической медицине [3].



Рис. 1. Распределение уровней профессионального выгорания у анестезиологов-реаниматологов на констатирующем этапе

В то же время, проведенное нами исследование ($n=124$) показало высокую степень выгорания у 30 % ($n=48$) испытуемых, среднюю — у 50 % ($n=51$) и низкую — у 20 % ($n=25$), рис. 1.

Относительно большое количество лиц с ПВ мы объясняем тем, что деятельность анестезиологов-реаниматологов характеризуется постоянным нервно-психическим напряжением, связанным, прежде всего, с высокой динамичностью профессиональных обязанностей, большой ответственностью в принятии решений и витальной напряженностью. Для анестезиологов-реаниматологов характерным является то, что в структуре синдрома выгорания преобладает редукция персональных достижений, далее называемая нами профессиональными достижениями. Так, занижение своих профессиональных достижений наблюдали у 50 % ($n=62$), высокий уровень эмоционального истощения — у 23 % ($n=28$) и высокий уровень деперсонализации — у 27 % ($n=34$), рис. 2.

При анализе степени выраженности синдрома выгорания по трем субфакторам была обнаружена аналогичная картина. Эмоциональное истощение и деперсонализация анестезиологов-реаниматологов выражены в средней степени (соответственно, $M_1=22,51\pm 0,584$; $SD=4,712$ и $M_2=7,88\pm 0,417$; $SD=4,654$). Редукция персональных достижений выражена в высокой степени ($M=28,41\pm 0,6331$; $SD=6,511$).

Таким образом, это может означать, что ПВ у анестезиологов-реаниматологов развивается по мотивационно-установочному субфактору (занижение личных достижений в профессиональной деятельности). Это согласуется с данными



Рис. 2. Количество лиц с высокой степенью выгорания по трем субфакторам

D. V. Dierendonck о том, что синдром выгорания может начинаться у врачей с редукции персональных достижений [3]. Такое развитие ПВ можно объяснить тем, что анестезиологи-реаниматологи зависят в своей работе от хирургов. Результаты работы чаще всего не оцениваются врачами должным образом, что ведет к снижению субъективной значимости и удовлетворенности трудом. Это вызывает стремление сократить круг профессиональных обязанностей.

Особенности синдрома выгорания в процессе профессионализации. Сравнение трех возрастных групп между собой по уровню и особенностям выгорания показывает, что существенные различия обнаруживаются только между возрастными периодами 41–55 лет и более 55 (56–68) лет. Достоверные различия ($t = -3,67$; $p < 0,05$) между этими двумя группами найдены в отношении уровня редукции персональных достижений. Результаты сравнения представлены в *таблице*.

По нашим данным, врачи анестезиологи-реаниматологи 56–68 лет не склонны занижать свои профессиональные достижения по сравнению со своими более молодыми коллегами. Отличительной особенностью врачей анестезиологов 30–55 лет является то, что ПВ у них происходит по двум векторам: редукция персональных достижений, циничное отношение к пациентам.

Результаты исследования ПВ по методике В. В. Бойко также показывают средний уровень формирования ПВ и позволяют полагать, что наиболее значимые проявления этого явления у обследованных врачей могут быть в форме деперсонализации и редукции профессиональных достижений.

Около 28% обследованных врачей анестезиологов-реаниматологов не имели сформированных симптомов по опроснику В. В. Бойко. Сформированные три симптома по тесту В. В. Бойко определились у 19%, четыре симптома и более — у 11% врачей. При анализе взаимосвязей количества сформированных симптомов и общей оценки опросника В. В. Бойко определены положительные корреляционные связи высокой величины ($r = 0,77$; $p < 0,001$). При отсутствии

сформированных симптомов средняя оценка опросника В. В. Бойко составляла $67,5 \pm 3,1$ балла, при сформированном одном симптоме — $99,3 \pm 3,8$, при двух — $149,9 \pm 4,3$, при трех — $168,3 \pm 5,4$, при четырех — $188,1 \pm 5,7$. Можно полагать, что сформированность трех симптомов может свидетельствовать о процессе формирования ПВ, а четырех симптомов и более — о сформированности ПВ.

В целом группа врачей анестезиологов-реаниматологов продемонстрировала высокую степень выраженности ПВ по опроснику В. В. Бойко — $174,4 \pm 15,7$ балла, в том числе в фазе напряжения $72,9 \pm 9,0$ баллов, в фазе резистенции — $78,2 \pm 8,6$, в фазе истощения — $22,9 \pm 7,6$ балла.

Возрастная специфика сформированности синдрома ПВ у анестезиологов-реаниматологов обусловлена повышенной чувствительностью 2-й возрастной группы (41–55 лет) к этому синдрому.

Так, у врачей анестезиологов-реаниматологов 30–40 лет отмечаются высокие показатели по фазе напряжения $63,2 \pm 4,8$ балла, что говорит о её сформированности, и $38,9 \pm 5,6$ балла — по фазе резистенции, что говорит о формировании данной фазы у обследуемых врачей, при нормативных показателях по фазе истощения $27,5 \pm 6,1$ балла.

У врачей анестезиологов-реаниматологов 41–55 лет, наряду с высокими показателями фазы напряжения — $71,2 \pm 3,6$ балла, отмечаются высокие показатели по фазе резистенции $69,3 \pm 5,1$ балла, что также свидетельствует о сформированности данной фазы у обследуемых врачей, при нормативных показателях по фазе истощения $25,4 \pm 5,8$ балла.

У врачей анестезиологов-реаниматологов 56–68 лет диагностированы нормативные показатели по фазам напряжения — $26,2 \pm 4,1$ балла, резистенции — $24,3 \pm 4,9$ балла, при незначительной сформированности фазы истощения $38,4 \pm 7,6$ балла.

Таким образом, наиболее чувствительными к ПВ являются врачи анестезиологи-реаниматологи 30–40 лет и 41–55 лет.

Анализ динамических компонентов синдрома ПВ в общей выборке врачей стоматологов показал

Показатели профессионального выгорания в разных возрастных группах

Группа, лет	Эмоциональное истощение, $m \pm \delta$	Деперсонализация, $m \pm \delta$	Редукция профессиональных достижений, $m \pm \delta$
1-я — 30–40	$19,5 \pm 1,2$	$26,7 \pm 1,8$	$29,9 \pm 1,9^{**}$
2-я — 41–55	$19,1 \pm 1,4$	$27,5 \pm 1,3$	$29,7 \pm 2,2$
3-я — 56–68	$20,8 \pm 2,1$	$9,3 \pm 1,9$	$24,8 \pm 2,1^*$

* Достоверность различий между 2-й и 3-й группами ($p < 0,05$); ** достоверность различий между 1-й и 3-й группами ($p < 0,05$)



Рис. 3. Сформированность фаз синдрома профессионального выгорания у врачей анестезиологов-реаниматологов

сформированность фазы истощения, по опроснику В. В. Бойко, у 25 % у врачей анестезиологов-реаниматологов, фазы напряжения — у 32 %, фазы резистенции — у 43 %. Структура сформированности отдельных симптомов ПВ представлена на рис. 3.

Исследования показали, что у врачей анестезиологов-реаниматологов наиболее частыми сформированными симптомами являются С-1 (неадекватное избирательное эмоциональное реагирование), С-4 (редукция профессиональных обязанностей) в фазе резистенции и С-1 (переживание психотравмирующих обстоятельств) в фазе напряжения. Можно полагать, что в общей выборке у врачей анестезиологов-реаниматологов усиливается осознание психотравмирующих факторов профессиональной деятельности, они перестают различать разницу между двумя принципиально отличающимися явлениями — экономичным проявлением эмоций и неадекватным избирательным эмоциональным реагированием — и поэтому стараются облегчить или сократить обязанности, которые требуют эмоциональных затрат.

Анализ возрастных особенностей сформированности отдельных симптомов синдрома ПВ у врачей анестезиологов-реаниматологов 30–40 лет выявил, что данная группа характеризуется высокими показателями аффективного реагирования: С-4 — тревога и депрессия по фазе напряжения (20 баллов); С-1 — неадекватное избирательное эмоциональное реагирование (23 балла); С-2 — эмоционально-нравственная дезориентация (25 баллов); С-3 — расширение сферы экономики эмоций (28 баллов) по фазе резистенции;

С-1 — эмоциональный дефицит (25 баллов); С-2 — эмоциональная отстраненность (24 балла) по фазе истощения. Таким образом, ПВ в данной группе врачей сопряжено с высоким уровнем аффективного напряжения, проявляющегося в избегании чрезмерно насыщенного эмоционально-профессионального общения, ограничении контактов вне профессиональной деятельности, повышенной раздражительности и вспыльчивости, нежелании проявить хоть минимум эмпатии и сочувствия к пациентам.

Анализ возрастных особенностей сформированности отдельных симптомов синдрома ПВ у врачей анестезиологов-реаниматологов 41–55 лет показал, что данная группа также характеризуется высокими показателями аффективного реагирования: С-4 — тревога и депрессия по фазе напряжения (22 балла); С-1 — неадекватное избирательное эмоциональное реагирование (24 балла); С-2 — эмоционально-нравственная дезориентация (25 баллов); С-3 — расширение сферы экономики эмоций (29 баллов) по фазе резистенции; С-1 — эмоциональный дефицит (26 баллов); С-2 — эмоциональная отстраненность (22 балла); С-4 — психосоматические и психовегетативные нарушения (28 баллов) по фазе истощения.

Следовательно, в данной группе врачей (41–55 лет) синдром эмоционального выгорания по-прежнему характеризуется высоким уровнем эмоционального истощения, куда добавились симптомы психосоматических нарушений, причем выраженные на довольно высоком уровне. Отношение к пациентам усугубляется субъективным предпочтением в оказании помощи, поскольку пациенты представляют угрозу для комфортного существования, и на всех сил все равно не хватает. Возникает ощущение эмоционально-интеллектуального тупика, возрастают тревога и осознание собственной бесполезности, раздражение на пациентов приводит к формальному выполнению профессиональных обязанностей, сведенных к простейшим действиям. Очевидно, что данный возрастной период является кризисным для врачей анестезиологов-реаниматологов, поскольку все компоненты эмоционального выгорания достигают своего пика именно в этот период (рис. 4).

У анестезиологов-реаниматологов 3-й группы (56–68 лет) в сравнении с другими возрастными группами наибольшей степенью выраженности отличался симптом эмоционального дефицита (С-1 — 25 баллов) и эмоциональной отстраненности (С-2 — 27 баллов), рис. 5.

В ходе исследования не было обнаружено достоверных гендерных различий в степени выраженности симптомов эмоционального выгорания у группы анестезиологов-реаниматологов.

Заключение

Специфика деятельности врача анестезиолога-реаниматолога провоцирует формирование у него синдрома профессионального выгорания. Психоэмоциональное напряжение, порождённое чувством ответственности перед пациентом, не только во многом определяет формирование ответственного подхода врача анестезиолога-реаниматолога к терапии, но и имеет негативные последствия, связанные с нарушением гомеостатического равновесия и неоправданными энергетическими затратами. Следствием чрезмерного психоэмоционального напряжения на фоне снижения компенсаторных возможностей организма может быть срыв в работе регуляторных механизмов, приводящий к возникновению выраженных вегетативных отклонений, связанных с хроническим эмоциональным напряжением у врачей анестезиологов-реаниматологов и сопряженных с феноменом профессионального выгорания.

При этом структура синдрома профессионального выгорания у врачей анестезиологов-реаниматологов зависит от возраста. Профессиональное выгорание у анестезиологов-реаниматологов 30–55 лет развивается по двум субфакторам: мотивационно-установочному (редукция профессиональных достижений) и деперсонализационно-дереализационному. У врачей 56–68 лет выявлена астеническая симптоматика профессионального выгорания.

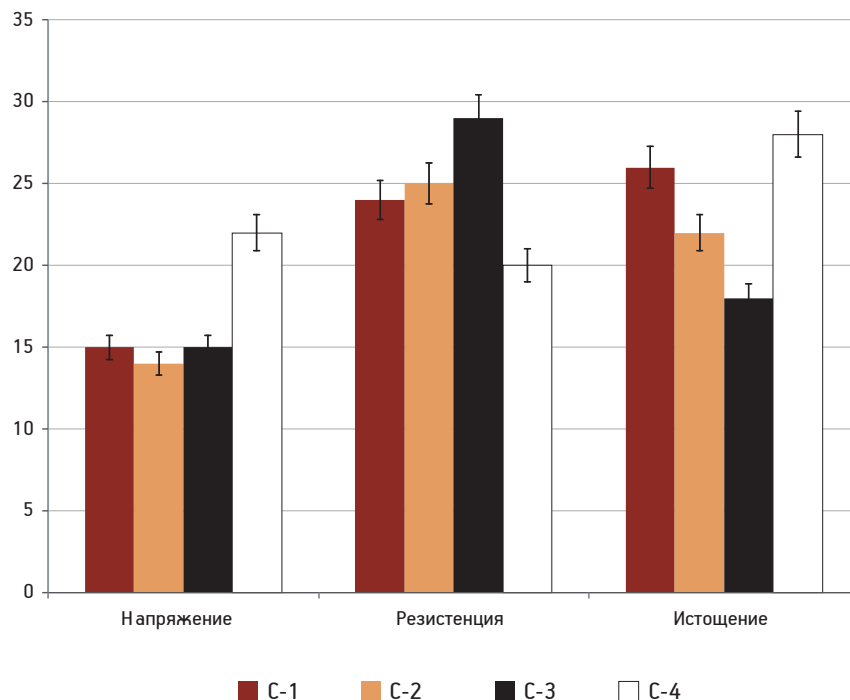


Рис. 4. Структура сформированности отдельных симптомов синдрома профессионального выгорания у врачей анестезиологов-реаниматологов 41–55 лет.

Здесь и на рис. 5: в фазе напряжения: C-1 — переживание психотравмирующих обстоятельств; C-2 — неудовлетворенность собой; C-3 — «загнанность в клетку»; C-4 — тревога и депрессия; в фазе резистенции: C-1 — неадекватное избирательное эмоциональное реагирование; C-2 — эмоционально-нравственная дезориентация; C-3 — расширение сферы экономии эмоций; C-4 — редукция профессиональных обязанностей; в фазе истощения: C-1 — эмоциональный дефицит; C-2 — эмоциональная отстраненность; C-3 — личностная отстраненность или деперсонализация; C-4 — психосоматические и психовегетативные нарушения

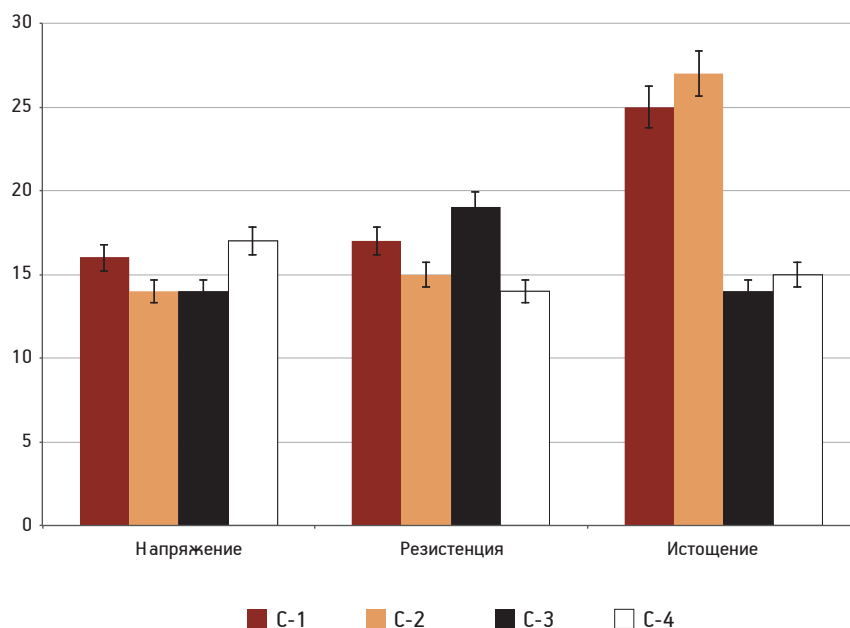


Рис. 5. Структура сформированности отдельных симптомов синдрома профессионального выгорания у врачей анестезиологов-реаниматологов 56–68 лет

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возрастной специфике проявлений синдрома профессионального выгорания у врачей анестезиологов-реаниматологов, что следует учитывать при организации коррекционно-реабилитационной работы с данным контингентом.

Литература

1. Апчел В. Я., Белов В. Г., Говорун В. И. и др. Профессиональное выгорание у медицинских работников // Вестн. ВМА. 2008. № 2. С. 152–159.
2. Асеева И. Н., Пронин С. П. Стажевая динамика взаимосвязи стратегий преодоления и компонентов эмоционального выгорания у социальных работников // Изв. Самар. науч. центра РАН. Спец. вып. «Актуальные проблемы психологии». 2006. № 1. С. 80–86.
3. Балахонов А. В., Белов В. Г., Пятибрат Е. Д., Пятибрат А. О. Эмоциональное выгорание у медицинских работников как предпосылка астенизации и психосоматической патологии // Вестн. СПбГУ. (Сер. 11. Медицина). 2009. № 3. С. 57–71.
4. Белов В. Г., Парфенов Ю. А., Парфенов С. А. и др. Патогенетические детерминанты психосоматических расстройств при артериальной гипертензии с синдромом профессионального выгорания // Вестн. ВМА. 2010. Т. 2. С. 129–134.
5. Губин А. И., Губина О. И., Дерябин И. М., Ценных Е. А. Опыт оценки психической адаптации лиц, находящихся в напряженных условиях деятельности // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2009. № 30(35). С. 106–119.
6. Губин А. И., Евдокимов В. И., Дерябин И. М., Ценных Е. А. Изучение показателей качества жизни и профессиональной адаптации медицинских работников // Вестн. психотерапии. 2007. № 22(27). С. 16–22.
7. Губин А. И., Евдокимов В. И., Зайцев Д. В., Ценных Е. А. Изучение профессиональной адаптации медицинских работников // Вестн. психотерапии. 2008. № 27 (32). С. 46–61.
8. Евдокимов В. И., Губин А. И., Губина О. И. и др. Анализ показателей качества жизни и психической адаптации студентов медицинского вуза // Вестн. психотерапии. 2007. № 23 (28). С. 38–42.
9. Орел В. Е. Феномен выгорания в зарубежной психологии: эмпирические исследования и перспективы // Психол. журн. 2001. № 1. С. 90–101.
10. Ронгинская Т. И. Синдром выгорания в социальных профессиях // Психол. журн. 2002. № 3. С. 85–95.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 323–328

V. G. Belov¹, T. Yu. Kushtan¹, N. V. Yakovleva¹, V. I. Silina¹, N. A. Telepnev², Yu. A. Parfyonov¹,
G. M. Yakovlev¹

PECULIARITIES OF PROFESSIONAL BURNOUT OF ANAESTHETISTS-EXPERTS IN RESUSCITATION IN VARIOUS AGE PERIODS

¹ Saint-Petersburg State Institute of Psychology and Social Work, 13, 12-ya Liniya, St. Petersburg 199178;
e-mail: BelV1@yandex.ru; ² A. M. Nikiforov All-Russia Center of Emergency and Radiating Medicine,
Ministry of Emergency Measures of Russia, 4/2, ul. Akad. Lebedeva, St. Petersburg 194044;
e-mail: my-internet@mail.ru

The article is devoted to consideration of the problem of professional burnout with anaesthetists-experts in resuscitation in various age periods that is very actual in modern medicine. It is shown that peculiarity of the doctors' activity provokes formation of professional burnout in them. Psycho-emotional tension born by the sense of responsibility before the patients determines formation of responsible attitude of the doctors towards therapy, but it also has negative consequences in concern with disorder of homeostatic balance and unreasonable energetic expenditure. It is proved that formation of professional burnout in anaesthetists-experts in resuscitation has age specificity. At the age of 30–55 it develops according to two subfactors: motivational-adjusting (reduction of professional achievements) and depersonizational-derealizational one. Doctors at the age of 56–68 expose asthenic symptomatology of professional burnout.

Key words: anaesthetists-experts in resuscitation, stress, professional burnout, age

В. М. Баев, Д. Б. Козлов

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ГИПЕРТЕНЗИОННОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера, 614990 Пермь, ул. Петропавловская, 26;
e-mail: VMBaev@hotmail.com

Острая гипертензионная энцефалопатия у пожилых пациентов проявляется обратимыми легкими когнитивными нарушениями. СОЭ и креатинин крови, измеренные в период гипертонического криза, являются предикторами снижения зрительно-пространственной ориентации после 2 нед лечения.

Ключевые слова: *гериатрия, гипертонический криз, энцефалопатия, когнитивные нарушения*

Актуальность исследования вызвана возрастающим интересом людей среднего и пожилого возраста к состоянию своего психического здоровья (способности к познавательной деятельности, ранним признакам депрессии и поведенческих расстройств). Когнитивные нарушения, не достигшие деменции, выявляются у 44 % пациентов старше 65 лет, прикрепленных к поликлиникам [4]. Связанная с возрастом деменция является большой социальной и экономической проблемой: расходы по уходу за человеком с деменцией старше 65 лет, находящимся дома, в Великобритании в 2007 г. составляли в среднем £14 540 [11]. Проблемой для медицинской практики является сложный характер взаимоотношений физического и психического здоровья пожилых пациентов с соматической патологией. Второй, после болезни Альцгеймера, основной причиной развития деменции у пожилых и старых людей являются сосудистые изменения головного мозга (в том числе при артериальной гипертензии). Примерно у 0,2 % всех страдающих артериальной гипертонией пациентов, преимущественно в среднем возрасте, развивается острая дисфункция органа-мишени (головного мозга) в виде энцефалопатии, которая клинически проявляется преходящими неврологическими нарушениями и отсутствием жизнеугрожающих осложнений. Однако ментальная функция при острой гипертензионной энцефалопатии не изучена, в том числе и у пожилых пациентов. Поскольку в возрасте 80 лет и старше деменция практически не поддается лече-

нию, остро встает вопрос поиска маркеров деменции в среднем и пожилом возрасте. Общепринято, что при гипертоническом кризе в перечень методов лабораторных исследований, используемых для диагностики поражения органов-мишеней и дифференциальной диагностики, входят: мочевины и креатинин крови (для оценки функции почек), анализ периферической крови (для выявления микроангиопатической анемии). Для исключения других причин нарушения сознания исследуют глюкозу крови и печеночные функциональные тесты (билирубин, трансаминазы). Для исключения васкулита оценивают СОЭ. Однако вклад метаболитов и реологических свойств периферической крови в развитие когнитивной дисфункции как при гипертоническом кризе, так и при хроническом течении артериальной гипертензии не ясен.

Нами была выдвинута концепция развития когнитивных нарушений при острой гипертензионной энцефалопатии на фоне артериальной гипертензии у пожилых пациентов. Согласно концепции, гипертонический криз в форме острой энцефалопатии клинически проявляется не только обратимой неврологической симптоматикой, но и когнитивными нарушениями. Когнитивная дисфункция не достигает степени нарушения сознания и является преходящей. Восстановление до нормы тестов когнитивной функции после двух недель антигипертензивного лечения достигается не всеми пациентами. Предикторами когнитивной дисфункции, в том числе ее восстановления после лечения, являются не только возраст, но и общеклинические показатели периферической крови (отражающие реологические свойства крови), а также метаболиты из традиционного перечня показателей биохимического анализа крови.

Цель исследования — характеристика (степень, обратимость, полнота восстановления) когнитивных нарушений у пожилых пациентов с гипертензионной энцефалопатией, поиск пре-

дикторов когнитивной дисфункции среди общеклинических показателей периферической крови и биохимических показателей крови.

Материалы и методы

Объект исследования — пожилые пациенты с гипертоническим кризом, осложненным неврологическими признаками энцефалопатии (на выборке пациентов, поступивших в стационар для лечения). Предмет исследования — когнитивная дисфункция. Критерии включения в исследование: 1) неврологические признаки гипертонической энцефалопатии; 2) ДАД 110 мм рт. ст. и выше на момент поступления в стационар; 3) наличие в анамнезе хронической артериальной гипертензии I или II степени; 4) возраст от 61 до 75 лет. Критерии исключения из исследования: энцефалопатия печеночная, энцефалопатия уремическая, острая черепно-мозговая травма, феохромоцитомы, субарахноидальное кровоизлияние, субдуральная гематома, энцефалит, менингит, опухоли мозга. Исключали пациентов, у которых при поступлении и в течение всего стационарного периода выявлялись: выраженные нарушения сознания (кома любой степени); острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, а также острое нарушение мозгового кровообращения (подтвержденное осмотром невролога и данными компьютерной томографии); расслаивающуюся аневризму аорты; острую сердечную недостаточность (сердечная астма, отек легких); жизнеугрожающие нарушения ритма, операции на сердце, сахарный диабет 1-го или 2-го типа, алкогольное или наркотическое опьянение; онкологические заболевания. Для выявления критериев включения и исключения из исследования пациентам проводили тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование (в том числе полное неврологическое обследование и экспертиза глазного дна), КТ, ЭКГ, лабораторные исследования.

Исследование проводили в условиях кардиологического отделения МУЗ «Медсанчасть № 9 им. М. А. Тверье» в 2008–2011 гг. Критериям включения и исключения соответствовали 50 человек. Медиана возраста пациентов составила 69 лет (25 % — 61 год, 75 % — 72 года). Среди пациентов были только женщины. Пациенты перед исследованием подписывали письменное соглашение; их считали выбывшими из исследования, если они отзывали свое соглашение. Использовали проспективный тип исследования.

Согласно требованиям ВНОК, определяли артериальную гипертензию и ее степень, а также измеряли АД [5]. Пожилой возраст определялся в интервале от 61 до 75 лет [1]. Использовали автоматический тонометр A&D (модель UA 7770, Япония). Психометрическое тестирование включало тест MMSE, пробу Шульте, тест из пяти слов. Когнитивный дефицит, по данным MMSE, выявлялся при 27 баллах и ниже (в том числе: 24–27 баллов — преддементные когнитивные нарушения; 20–23 балла — деменция легкой степени выраженности; 11–19 баллов — деменция умеренной степени выраженности; 0–10 баллов — тяжелая деменция) [9]. Нарушение скорости зрительно-пространственной ориентации определяли по времени пробы Шульте (31 с и более), нарушение вербально-слуховой памяти — по тесту из пяти слов (8 и менее итоговых баллов) [6, 8]. Изолированные нарушения скорости зрительно-пространственной ориентации и/или вербально-слуховой памяти (при отсутствии когнитивного дефицита: по шкале MMSE — 28 баллов и выше) трактовали как легкие когнитивные нарушения. Проводили общеклиническое исследование периферической крови (количество эритроцитов, гемоглобин, количество лейкоцитов, СОЭ), а также биохимические исследования углеводного обмена (глюкоза плазмы), белкового обмена (общий белок, креатинин крови, мочевины крови), ферментов АСТ, АЛТ, пигментов (общий билирубин). Для выявления отклонений в лабораторных тестах использовали нормальные показатели в соответствии с современными медицинскими рекомендациями, чтобы избежать зависимости от конкретной лаборатории [3]. Все измерения были повторными (измерение № 1 — в 1-е сутки; измерение № 2 — перед выпиской из стационара).

Лечение гипертонического криза проводили согласно приказам Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 4 сентября 2006 г. № 632, от 13 июня 2007 г. № 419. Медицинская помощь включала пребывание первых 48 ч в палатах интенсивной терапии со строгим постельным режимом и внутривенным введением лекарственных препаратов. Далее пациентам проводили терапию таблетированными гипотензивными препаратами до достижения целевого уровня АД не выше 140/90 мм рт. ст. и восстановления основных функций организма. Продолжительность пребывания в стационаре составляла от 10 до 14 дней.

После лечения пациентов для выявления положительного эффекта на когнитивные функции использовали статистический критерий Мак-Нимара. Множественную регрессию применяли для анализа связи между несколькими предикторами и зависимой переменной. Общий вклад всех предикторов в вариацию зависимой переменной оценивали по R -квадрат: чем ближе к единице, тем больше вклад. Индивидуальный вклад каждого предиктора оценивали по коэффициенту β , его значимости. При построении модели множественной регрессии учитывали эффект интеркорреляции между независимыми переменными (если коэффициент корреляции был равен или более 0,6). Независимыми переменными были лабораторные показатели крови, зависимыми переменными — показатели тестов когнитивной функции. В общем случае множественную регрессию можно записать в виде линейного уравнения: $Y = a + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p$, где Y — зависимая переменная, a — свободный член, β — коэффициент регрессии, x — предиктор.

По расчету, минимальная численность группы для множественного регрессионного анализа с использованием пяти предикторов составила 50 человек (по 10 наблюдений на каждый предиктор). Статистический анализ проводили с помощью Statistica 6.1 (Statsoft Inc., М., 2009).

Результаты и обсуждение

В период гипертонического криза преддементные когнитивные нарушения были у 22 % пожилых пациентов с энцефалопатией. У остальных пациентов клиническая картина острой гипертонической энцефалопатии сопровождалась легкими когнитивными нарушениями: одновременным снижением скорости зрительно-пространственной ориентации (в 2–3 раза ниже нормы) и вербально-слуховой памяти (на 25 % ниже нормы). Показатели общеклинического и биохимического исследования крови были в пределах нормальных величин (таблица). Достижение целевого уровня АД к окончанию стационарного лечения сопровождалось улучшением когнитивной функции. Из других показателей в динамике снизилась концентрация билирубина в крови, по-прежнему оставаясь в границах нормы.

Положительный эффект стационарного лечения гипертонического криза на когнитивные функции пожилых пациентов был достоверным. Нормализация ранее патологической пробы Шульте произошла у 58 % пациентов ($p=0,000$), нормализация патологической оценки теста из пяти слов — у 62 % пациентов ($p=0,000$), исчезновение преддементных когнитивных нарушений — у всех 22 % пациентов ($p=0,008$). Полное восстановление когнитивных функций до нормальной оценки всех трех тестов наблюдали

Сравнение показателей АД, общеклинического и биохимического анализов крови, тестов когнитивной функции у пожилых пациентов при измерениях № 1 и № 2, $n=50$

Показатель	Измерение № 1	Измерение № 2	p
	медиана, 25–75 %		
САД, мм рт. ст.	220 (205–240)	120 (120–122,5)	0,00
ДАД, мм рт. ст.	120 (110–120)	80 (80–80)	0,00
Гемоглобин, г/л	134,5 (127,5–140)	139,5 (130,5–144)	0,26
Количество эритроцитов, $\cdot 10^{12}/л$	4,4 (4,2–4,7)	4,65 (4,25–4,95)	0,26
Количество лейкоцитов, $\cdot 10^9/л$	6,3 (5,8–7,05)	6,6 (4,95–7,45)	0,64
СОЭ, мм/ч	12 (8–20)	10,5 (5,5–21)	0,12
Глюкоза, ммоль/л	5,25 (4,75–5,75)	5 (4,25–5,6)	0,12
Белок, г/л	70,05 (65,8–74,5)	69,4 (66,55–73,9)	0,82
Мочевина, мкмоль/л	5,1 (4,05–6,45)	6,05 (4,85–7,35)	0,82
Креатинин, мкмоль/л	82,5 (72–94,5)	87,5 (75–97)	0,26
АЛТ, МЕ	24,5 (19,6–33,4)	29,5 (21,6–40,7)	0,26
АСТ, МЕ	25,5 (18,8–30,4)	21 (18,5–30,5)	0,48
Билирубин, мкмоль/л	12,45 (12–16,9)	10,65 (9,4–14,8)	0,044
Проба Шульте, с	69,5 (60,5–90,5)	32,5 (28–45)	0,000
Тест из пяти слов, сумма баллов	5 (4–7)	8 (7–9)	0,000
Тест MMSE, баллы	30 (27,5–30)	30 (30–30)	0,01

у 23 % пациентов, 77 % имели легкие когнитивные нарушения перед выпиской. Среди пациентов с легкими когнитивными нарушениями у 44 % сохранялись сочетанные нарушения скорости зрительно-пространственной ориентации и вербально-слуховой памяти, у 36 % имелось изолированное нарушение скорости пространственно-зрительной ориентации, у 30 % — изолированное нарушение вербально-слуховой памяти.

Построение модели пошаговой множественной регрессии в острый период гипертонического криза. В остром периоде гипертонического криза оценка MMSE имела корреляцию с оценкой теста из пяти слов ($r=0,7$) и с пробой Шульте ($r=-0,67$). Наблюдали корреляцию между баллом MMSE и возрастом ($r=-0,69$), креатинином ($r=-0,58$), гемоглобином ($r=-0,72$). Выявлены связи между пробой Шульте и возрастом ($r=0,83$), а также между тестом из пяти слов и количеством эритроцитов ($r=-0,64$), гемоглобином ($r=-0,71$). Одновременно имелись интеркорреляции между количеством эритроцитов и АСТ, гемоглобином и количеством эритроцитов, гемоглобином и СОЭ, гемоглобином и АСТ, лейкоцитами и глюкозой, САД и ДАД. С учетом корреляций и интеркорреляций построена модель пошаговой регрессии с последовательным включением переменных, где зависимой переменной была MMSE, а предикторами — возраст, гемоглобин, креатинин. Модель была достоверной ($p=0,001$), объясняла почти всю изменчивость MMSE ($R^2=0,83$). Значимыми бета в модели являлись возраст ($-0,57$) и гемоглобин ($-0,46$). Бета креатинина равна $-0,19$, свободный член равен $48,7$, стандартная ошибка была равна $3,3$.

Построение модели пошаговой множественной регрессии в период раннего выздоровления гипертонического криза. В период раннего выздоровления две переменные не имели дисперсии — MMSE и ДАД, поэтому были исключены из анализа. Выявляли корреляцию между пробой Шульте и тестом из пяти слов ($r=-0,57$), а также между пробой Шульте и билирубином ($r=-0,54$), тестом из пяти слов и количеством эритроцитов ($r=-0,51$). Имелись интеркорреляции между САД и СОЭ, АЛТ, а также между гемоглобином и количеством эритроцитов. С учетом корреляций и интеркорреляций, была построена модель множественной пошаговой регрессии, где зависимой переменной является проба Шульте, а предикторами — билирубин, эритроциты. Так как модель с включением свободного члена была

недостоверной, установили свободный член, равный нулю. Модель стала достоверной ($p=0,000$), объясняла почти всю изменчивость пробы Шульте ($R^2=0,95$). Значимой бета в модели являлась бета количества эритроцитов ($1,14$). Бета билирубина была равна $-0,19$, стандартная ошибка оценки была равна $9,47$.

Построение модели множественной регрессии на основе данных острого периода и периода раннего выздоровления при гипертоническом кризе. Имелась связь между уровнем креатинина крови в острый период и пробой Шульте в ранний период выздоровления ($r=0,70$). Также выявлены корреляции между СОЭ в острый период и суммарным тестом из пяти слов в ранний период выздоровления ($r=0,66$). Была предложена модель множественной регрессии, где зависимой переменной является проба Шульте в ранний период выздоровления, а предикторами — креатинин крови и СОЭ острого периода. Так как модель с включением свободного члена была недостоверной, установили свободный член, равный нулю. Модель стала достоверной ($p=0,000$), объясняла почти всю изменчивость пробы Шульте ($R^2=0,96$). Значимой бета в модели являлась бета креатинина ($1,01$). Бета СОЭ была равна $-0,04$, стандартная ошибка оценки была равна $8,43$.

В нашем исследовании частота легких когнитивных нарушений через 2 нед после острой гипертонической энцефалопатии (77 %) была выше, чем в общей популяции пациентов этого возраста. При гипертоническом кризе, осложненном острой энцефалопатией, не выявлено отклонений в общеклиническом и биохимическом анализе крови. Прежде всего, данный факт связан с тем, что из исследования исключали пациентов с признаками печеночной, почечной недостаточности, с сахарным диабетом. Хотя при длительном течении гипертонической болезни в литературе описано развитие гипертонической полицитемии, а также снижение концентрации сывороточного билирубина и повышение АЛТ [7, 10].

Весь спектр снижения когнитивных расстройств, связанных с повреждением сосудов головного мозга, объединяют с 1985 г. термином «сосудистые когнитивные нарушения». Предполагается, что маркерами последних могут служить толщина интимы-медиа в каротидных артериях и артериальная жесткость. Снижение скорости экстракраниального мозгового кровотока в период острой гипертонической энцефалопатии ассоциируется со снижением когнитивной функ-

дии [2]. В дополнение к уже известным факторам, нами выявлено, что СОЭ и количество эритроцитов в периферической крови являются предикторами когнитивной дисфункции при острой гипертензионной энцефалопатии. Нами доказано, что метаболиты белкового (креатинин) и пигментного обмена (гемоглобин и билирубин) в концентрациях, не оцениваемых как патологический признак, определяют степень когнитивных нарушений при острой гипертензионной энцефалопатии у пожилых пациентов. Считается, что метаболиты гемоглобина (такие как гемин и протопорфирин) вызывают торможение синаптической передачи в головном мозге так же, как диазепам [12].

Выводы

У пожилых пациентов гипертонический криз с энцефалопатией проявляется обратимыми когнитивными нарушениями. Степень снижения когнитивных расстройств варьирует от легких (зрительно-пространственная ориентация и вербально-слуховая память) до предметных (нарушение ориентации, практики и исполнительной функции). Лечение гипертонического криза в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи и достижение целевого уровня АД способствуют полному (до нормы) восстановлению оперативной памяти у 33% пожилых пациентов. У остальных пациентов легкие когнитивные нарушения остаются после гипертонического криза и проявляются или изолированным, или сочетанным снижением зрительной и вербально-слуховой памяти.

В качестве предикторов когнитивной дисфункции у пожилых пациентов в острый период и через 2 нед после гипертензионной энцефалопатии выступают показатели реологических свойств крови (количество эритроцитов и СОЭ периферической крови), а также метаболиты (гемоглобин, били-

рубин, креатинин). В 1-е сутки криза значимыми предикторами, объясняющими изменчивость балла шкалы MMSE, являются возраст и гемоглобин крови. Через 2 нед лечения изменчивость времени выполнения пробы Шульте определяется, в основном, количеством эритроцитов в периферической крови (наряду с билирубином крови). Основным фактором, прогнозирующим полноту восстановления пробы Шульте после лечения, является креатинин крови в 1-е сутки криза, дополнительным — СОЭ в этот же период.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. В 2-х т. СПб.: Наука. 2008. Т. 2.
2. Баев В. М., Козлов Д. Б., Березан М. Ю. Динамика мозгового кровотока и когнитивных функций у пациентов с острой гипертензионной энцефалопатией в процессе госпитальной терапии // Врач-аспирант. 2011. № 1.2 (44). С. 311–317.
3. Белялов Ф. И. Лабораторные нормы. Иркутск, 2009.
4. Гурина Н. А., Фролова Е. В., Дегриз Я. Изучение состояния здоровья пожилых людей в одном из районов Санкт-Петербурга. Результаты проекта «Хрусталь» // Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 1. С. 114–120.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные рекомендации ВНОК. М.: ВНОК, 2009.
6. Маркин С. П. Нарушение когнитивных функций во врачебной практике: Метод. пособие. Воронеж: ВГМА им. Н. Н. Бурденко, 2008.
7. Cheung B. M., Ong K. L., Tso A. W. et al. Gamma-glutamyl transaminase level predicts the development of hypertension in Hong Kong Chinese // Clin. Chim. Acta. 2011. Vol. 412. № 15–16. P. 1326–1331.
8. Dubois B., Touchon B. J., Portet F. et al. The 5-word test: a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease // Presse Med. Paris. 2002. Vol. 31. № 36. P. 1696–1699.
9. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiat. Res. 1975. № 12. P. 189–198.
10. Huang S. S., Huang P. H., Chiang K. H. et al. Association of serum bilirubin levels in patient with essential hypertension // Clin. Biochem. 2011. Jul. 44 (10–11). P. 859–863.
11. Knapp M., Prince M. Dementia UK. London: Abba Litho, 2007.
12. Ruscito B. J., Harrison N. L. Hemoglobin metabolites mimic benzodiazepines and are possible mediators of hepatic encephalopathy // Blood. 2003. V. 102. № 4.P. 1525–1528.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 329–333

V. M. Baev, D. B. Kozlov

COGNITIVE IMPAIRMENT IN ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE HYPERTENSIVE ENCEPHALOPATHY

E. A. Vagner Perm State Medical Academy, 26 ul. Petropavlovskaya, Perm 614990; e-mail: VMbaev@hotmail.com

Acute hypertensive encephalopathy in elderly patients appears reversible mild cognitive impairment. The erythrocyte sedimentation rate and blood creatinine measured during a hypertensive crisis are predictors of decline of visual-spatial orientation after two weeks of treatment.

Key words: geriatrics, hypertensive crisis, encephalopathy, cognitive impairment

Г. В. Зырина

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛЕЙКОЗЕ И ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Тверская государственная медицинская академия, 170100 Тверь, ул. Советская, 4; e-mail: gzyrina@yandex.ru

Цель исследования — изучение и сравнение характера психических нарушений у больных пожилого и старческого возраста с хроническим лейкозом (ХЛ) и дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ). Обследованы 100 пациентов с ХЛ. Контрольную группу составили 85 больных с ДЭ I и II стадии. При обследовании больных использовали шкалу Спилбергера–Ханина и шкалу депрессии Зунга. Установлено, что у больных ХЛ при отсутствии клинических проявлений ДЭ нарушения психического состояния проявлялись, в основном, тревогой, а наличие ДЭ предрасполагает к возникновению депрессии. У больных с ДЭ психологический статус характеризуется возникновением тревоги и депрессии, что обусловлено наличием хронической ишемии головного мозга.

Ключевые слова: хронический лейкоз, дисциркуляторная энцефалопатия, тревога, депрессия

Известно, что хронический лейкоз (ХЛ) у лиц пожилого возраста имеет определенные клинические особенности. Считается, что у больных старше 60 лет ХЛ протекает более агрессивно, характеризуется быстрой опухолевой прогрессией и относительно малой эффективностью проводимой терапии [1, 2]. Как сам лейкоз, так и различные его осложнения могут, надо полагать, приводить к возникновению психических расстройств. Последние могут не только ухудшать самочувствие больных, неблагоприятно влиять на их отношение к болезни, но и повышать риск летального исхода [4, 5, 7]. И тем не менее, психологический статус больных с онкогематологическими заболеваниями недостаточно изучен.

Среди расстройств психологического статуса, выявляемых у больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), депрессия относится к числу наиболее распространенных [8, 10]. В последнее время в литературе обсуждается связь между цереброваскулярными нарушениями и депрессией, дебютирующей в позднем возрасте [3, 7, 9, 11, 12].

Выделено понятие «сосудистая депрессия», которая возникает у пациентов в результате цереброваскулярных нарушений. Как правило, у большинства пациентов с ДЭ депрессия возникает на фоне уже имеющейся сосудистой патологии головного мозга (атеросклероз сосудов, последствия перенесенных инсультов и др.).

Цель исследования — изучение и сравнение характера психических нарушений у больных пожилого и старческого возраста с ХЛ и ДЭ.

Материалы и методы

Обследованы 100 больных 55–82 лет с ХЛ (62 — лимфобластным и 38 — миелобластным); мужчин — 59, женщин — 41; средний возраст 67,9 года. Средняя продолжительность заболевания — 3 года 1 мес. У всех больных заболевание находилось в хронической стадии, они проходили обследование и получали показанное лечение в гематологическом отделении Областной клинической больницы Твери. Основной диагноз был поставлен на основании общепринятых критериев [1, 6].

Всем больным проведено неврологическое обследование, в необходимых случаях выполнены УЗДГ экстракраниальных сосудов и МРТ головного мозга.

На основании проведенного обследования больные ХЛ были разделены на две группы (основная): ДЭ отсутствовала у 48 пациентов (48%; подгруппа А); у 52 больных (52%; подгруппа Б) была диагностирована ДЭ как сопутствующее заболевание. Следует отметить, что тяжесть ХЛ в указанных подгруппах практически не различалась.

Для определения уровня тревожности всем пациентам было предложено выполнить тест по «Шкале оценки реактивной (ситуативной) и личностной тревожности» Спилбергера–Ханина. Эта

методика является надежным информативным инструментом самооценки уровня тревожности в момент обследования (реактивная тревожность как состояние) и личностной тревожности (как устойчивой характеристики человека). При этом показатели менее 30 баллов расценивали как низкую тревожность, 31–45 — умеренную, 46 баллов и более — высокую.

Для анализа выраженности депрессии использовали самооценочную шкалу депрессии Зунга. Результаты оценивали в баллах следующим образом: менее 50 — депрессия отсутствует, 50–59 — легкая депрессия, 60–69 — умеренная, 70 баллов и более — выраженная депрессия.

Контрольную группу составили 85 больных с ДЭ I и II стадии, находившихся на лечении в неврологическом отделении. Возраст обследованных колебался от 60 до 80 лет (мужчин — 34, женщин — 51; средний возраст — 67,7 года). В основе заболевания лежал атеросклероз сосудов головного мозга, которому в 70 (59,5 %) случаях сопутствовала артериальная гипертензия. Диагноз основывался на результатах неврологического, кардиологического обследования, осмотре глазного дна, УЗИ, МРТ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программы «Биостатистика». Достоверность определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Большинство обследованных больных как основной, так и контрольной группы имели жалобы неврологического характера: головные боли, головокружения, шум в голове, плохой сон, повышенная утомляемость, слабость, снижение памяти (см. табл. 1). Однако если в контрольной группе указанные жалобы были основными и доминировали в клинической картине заболевания, то в основной группе больных обычно имелись также и субъективные проявления основного заболевания (увеличение лимфоузлов, бледность кожных покровов, тахикардия, повышенная потливость, общая слабость, частые простудные заболевания и др.). Сравнение обеих групп больных однозначно свидетельствовало, что в клиническом плане основная представлялась как группа более тяжелых пациентов. Достаточно сказать, что у больных основной группы средний уровень гемоглобина составил 89,2 г/л, а у больных контрольной — 120,4 г/л ($p < 0,05$), не говоря уже о том, что 47 пациентов

основной группы получали лечение цитостатиками, которое нередко переносилось достаточно тяжело.

Жалобы астенического характера и такие симптомы, как головокружение и шаткость при ходьбе, у больных основной группы можно было объяснить влиянием химиотерапии и наличием анемии, которая нередко сопровождает это заболевание. Головная боль была ежедневной у 23 % больных основной группы, при этом 18 % пациентов прямо связывали ее возникновение с лечением лейкоза. После окончания курса химиотерапии головная боль прекращалась или значительно уменьшалась, и ее можно было объяснить исчезновением токсического действия лекарственных препаратов.

Отчетливо видно, что наличие у больных основной группы хронической цереброваскулярной недостаточности (ДЭ) существенно отягощает картину заболевания в виде более частого возникновения соответствующей неврологической симптоматики.

Таким образом, у больных пожилого и старческого возраста с ХЛ наличие сопутствующей ДЭ обуславливает более частые жалобы неврологического характера и ухудшение самочувствия (табл. 1).

В табл. 2 представлены показатели тревожности и депрессии у больных пожилого и старческого возраста основной и контрольной групп.

Представленные суммарные данные со всей очевидностью свидетельствуют, что как реактивная, так и личностная тревожность в сравниваемых группах была высокой и существенно не различалась. Однако дискретный анализ утверждений теста Спилберга—Ханина у больных основной и контрольной групп показал следующее. Так, у первых доминировали такие утверждения, как «Я расстроен», «Меня волнуют возможные неудачи», «Ожидаемые трудности обычно очень тревожат меня». Можно полагать, что эти утверждения имеют под собой конкретную причину, а именно — ХЛ как серьезное заболевание, проводимое обследование и лечение. Напротив, у пациентов контрольной группы чаще всего встречались утверждения общего характера и за ними не чувствовалось какой-либо конкретной причины: «Я нервничаю», «Я озабочен», «Я принимаю все слишком близко к сердцу» и т. п.

Таким образом, хотя уровень тревоги в сравниваемых группах был одинаковым и достаточно высоким, можно сказать, что в основе тревоги больных основной группы лежало тяжелое соматическое страдание с неопределенным исходом и, возможно, ожидание процедур химиотерапии и осложнений

Сравнительная характеристика неврологических жалоб у больных основной и контрольной групп, абс. число (%)

Жалоба	Основная группа, n=100		Контрольная группа, n=85
	подгруппа А, n=48	подгруппа Б, n=52	
Головная боль	53 (53)		77 (90,6)*
	19 (35,8)	34 (64,2)**	
Головокружение, шаткость при ходьбе	58 (58)		65 (76,5)*
	23 (39,7)	35 (60,3)**	
Повышенная утомляемость, слабость	62 (62)		50 (58,8)
	27 (43,5)	35 (56,5)	
Расстройства сна	37 (37)		55 (64,7)*
	13 (35)	24 (65)**	
Снижение памяти	30 (30)		56 (65,9)*
	12 (40)	18 (60)**	

Примечание. Здесь и в табл. 2: * различия между основной и контрольной группами достоверны ($p < 0,05$); ** различия между группами А и Б достоверны ($p < 0,05$)

Таблица 2

Показатели тревожности и депрессии у больных пожилого и старческого возраста основной и контрольной групп, $M \pm m$

Тест	Основная группа, n=100	Контрольная группа, n=85
Реактивная тревожность, баллы	47±3,4	48,8±4,3
Личностная тревожность, баллы	48,4±0,5	50±0,34
Депрессия, баллы	55,8±0,9	68,2±0,4*
легкая, %	38	34
умеренная, %	4	38*
выраженная, %	0	5

* Различия между группами достоверны ($p < 0,05$)

(соматогенно обусловленная тревога), тогда как у больных контрольной группы тревога была связана с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Кстати, не было выявлено различий в уровне тревоги у больных основной группы, относящихся к подгруппам А и Б (соответственно, реактивная тревожность 46,5 и 47,2; личностная тревожность 47,5 и 48,6; все $p > 0,05$).

Что же касается депрессии (см. табл. 2), то ее средний уровень был существенно выше у больных контрольной группы, чем при ХЛ. При этом если у последних депрессия была выявлена в целом в 42% случаев и в подавляющем большинстве (38%) была легкой, то при ДЭ она диагностирована в 77% ($p < 0,05$) и чаще всего встречалась в своем умеренном варианте (38%), а в 5% слу-

чаев была даже тяжелой. Важно отметить, что у больных основной группы подгрупп А и Б уровень депрессии был различен. Так, у пациентов с ХЛ, у которых ДЭ отсутствовала (подгруппа А) средний уровень депрессии был $48 \pm 0,8$ балла, а у тех, у которых диагностирована хроническая ишемия головного мозга (подгруппа Б), — $59 \pm 0,9$ балла ($p < 0,05$). Иными словами, наличие у больных ХЛ сопутствующей ДЭ способствовало возникновению депрессии. Напротив, в тех случаях, когда у лиц пожилого возраста имеется серьезное соматическое заболевание, но отсутствуют признаки хронической ишемии головного мозга, общая тревога за свое состояние, за исход болезни в целом не провоцирует развитие депрессии.

Следовательно, с одной стороны, у больных пожилого и старческого возраста, страдающих ДЭ, такие особенности психологического статуса, как тревога и депрессия, сцеплены между собой и обусловлены хронической недостаточностью мозгового кровообращения, а с другой, у пожилых больных с серьезной соматической патологией, но неврологически здоровых, возникает лишь обоснованная тревога за исход болезни без развития депрессии.

Возвращаясь к данным табл. 1, можно сказать, что в формировании субъективной картины у больных с ДЭ принимали участие такие компоненты их психологического статуса, как тревога и депрессия. У больных ХЛ жалобы, указанные в таблице обусловлены, в основном, их соматическим статусом и тревогой. При присоединении депрессии, которая, как правило, возникает при наличии хронической

ишемии мозга, количество жалоб неврологического характера значительно возрастает.

Выводы

У больных пожилого и старческого возраста с хроническим лейкозом при отсутствии клинических проявлений атеросклероза сосудов головного мозга нарушения психического состояния проявляются тревогой, обусловленной соматическим заболеванием, его течением, проводимым лечением.

Наличие у больных хроническим лейкозом сопутствующей дисциркуляторной энцефалопатии способствует возникновению проявлений депрессии, что существенно ухудшает субъективную картину болезни.

У больных пожилого и старческого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией психологический статус характеризуется возникновением тревоги и депрессии.

Литература

1. Абдулкадыров К. М., Бессмельцев С. С., Рукавицын О. А. Хронический миелолейкоз. СПб.: Спецлит, 1998.

2. Волкова С. А., Прыткова М. В., Лютов С. И., Боровков Н. Н. Клинические проявления хронического миелолейкоза на момент установления диагноза и выживаемость у пациентов моложе и старше 60 лет по данным наблюдений с 1980 по 2003 г. // Гематология и трансфузиология. 2005. № 3. С. 15–19.

3. Воробьева О. В. Депрессия как фактор, сопутствующий цереброваскулярной болезни // Consilium medicum. 2007. Т. 9. № 2. С. 39–43.

4. Гематология / Под ред. Н. Н. Мамаева и С. И. Рябова. СПб.: Спецлит, 2008.

5. Клиническая онкогематология: Рук. для врачей / Под ред. М. А. Волковой. М.: Медицина, 2001.

6. Руководство по гематологии / Под ред. А. И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2003.

7. Суслина З. А., Варакин Ю. А., Верещагин Н. В. Сосудистые заболевания головного мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2009.

8. Abbas Asghar-Ali A., Braun U. K. Depression in geriatric patients // Minerva Med. 2009. Vol. 100. № 1. P. 105–113.

9. O'Brien J. T., Firbank M. J., Krishnan M. S. et al. White matter hyperintensities rather than lacunar infarcts are associated with depressive symptoms in older people: the LADIS study // Amer. J. Geriatr. Psychiat. 2006. Vol. 14. № 10. P. 834–841.

10. Hattori H. Depression in the elderly [Article in Japanese] // Nippon Ronen Igakkai Zasshi. 2008. Vol. 45. № 5. P. 451–461.

11. Newberg A. R., Davydow D. S., Lee H. B. Cerebrovascular disease basis of depression: post-stroke depression and vascular depression // Int. Rev. Psychiat. 2006. Vol. 18. № 5. P. 433–441.

12. Nuyen J., Spreeuwenberg P. M., Beekman A. T. et al. Cerebrovascular risk factors and subsequent depression in older general practice patients // J. Affect Disord. 2007. Vol. 99. № 1–3. P. 73–81.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 334–337

G. V. Zyrina

COMPARATIVE ANALYSIS OF MOOD DISTURBANCES AMONG ELDERLY WITH CHRONIC LEUKEMIA AND DYSCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY

Tver State Medical Academy, 4 ul. Sovetskaya, Tver 170100; e-mail: gzyrina@yandex.ru

Mood disturbances frequently transform clinical state of a disease that demands the essential consideration during medical treatment and the following rehabilitation. The current research deals with the study and comparison the psychological dysfunctions among elderly with chronic leukemia (CL) and dyscirculatory encephalopathy (DE). One hundred persons with CL were examined. Representative group numbered 85 patients with DE at I and II stages. Spielberger–Khanin anxiety scale and Zung depression scale were used in this study. In the absence of DE clinical features the mood disturbances occurred as an anxiety for the patients with CL, while the combination of DE with CL led to depression. The elderly with DE have been characterized with anxiety and depression that is caused by cerebral ischemia.

Key words: chronic leukemia, dyscirculatory encephalopathy, anxiety, depression

И. И. Кательницкий

ВОЗМОЖНОСТИ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Ростовский государственный медицинский университет, 344022 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29;
e-mail: katelnizkji@mail.ru

Опыт лечения 106 больных старше 70 лет показывает, что даже при наличии критической ишемии нижних конечностей и выраженной сопутствующей патологии у гериатрических больных возможно проведение успешных сосудистых реконструктивных операций с хорошими непосредственными и отдаленными результатами, если руководствоваться принципом применения не максимально возможной реваскуляризации пораженной конечности, а минимально достаточной путем более широкого внедрения малых и атипичных реконструкций. Кроме того, важен не только тщательный отбор больных со всесторонней оценкой резервных и компенсаторных возможностей организма, но и целенаправленная предоперационная подготовка с использованием мер профилактики кардиальных, легочных и других осложнений.

Ключевые слова: критическая ишемия, гериатрия, стентирование, шунтирование

В последние годы в России отмечается увеличение числа лиц старше 70 лет в среднем в 3 раза [Серова Л. Д., 1999; Сафарова Г. Л. и др., 2005]. Это вызвало значительное увеличение доли больных с атеросклеротическим поражением брюшной аорты и артерий нижних конечностей [Атаева Э. С., 2000; Карпов А. В., 2007; Duggan M. M., 1994; Belch J. J., 1995]. Развитие хронической критической ишемии нижних конечностей наблюдается у 33% больных с облитерирующим атеросклерозом [Сыгин Л. В. и др., 2003; Савельев В. С. и др., 2004; Weitz J. I. et al., 1996].

Результаты реконструкций на сегодня нельзя признать удовлетворительными: периоперационная летальность достигает 7,2–14,0% [Denenwille M. et al., 1996; Holdsworth J., 1997; Покровский А. В. и др., 1998; Whittaker L. et al., 2001; Елифанцев А. Г. и др., 2007], частота больших ампутаций — 8,8–20,4% [Булынин В. И. и др., 1997; Коваленко В. И. и др., 1998; Knyazhev V. V. et al., 1998; Милонов Н. О. и др., 1999; Гавриленко А. В. и др., 2006]. В от-

даленные сроки после операции конечность удается сохранить у 70–83% больных через 3 года [Tordoir J. H. et al., 1993; Ивченко О. А. и др., 1998], у 66–79% — через 5 лет и всего лишь у 50–58% — через 10 лет [Neale M. L. et al., 1994; El-Massry Sh. et al., 1994; Balzer K. et al., 1999].

Актуальность проблемы обусловлена тем, что для большинства больных пожилого и старческого возраста тяжесть и выраженность сопутствующей патологии определяют степень риска реконструктивных вмешательств и в значительной мере влияют на результаты лечения, послеоперационную летальность и осложнения.

Материалы и методы

В работе проанализированы результаты наблюдений за 106 больными с облитерирующими поражениями артерий, участвующих в кровоснабжении нижних конечностей, с исходной ишемией III и IV степени. Преобладали лица мужского пола (74%). Средний возраст больных составил $75,0 \pm 6,2$ года.

Критериями отбора пациентов для проводимого нами исследования являлись: наличие у больных 70 лет и старше клинических признаков хронической ишемии нижних конечностей III–IV степени тяжести атеросклеротического генеза с длительностью заболевания не менее трех лет, проходящих курсы стационарного лечения не менее двух раз в год.

В комплексе диагностики обязательным было дуплексное сканирование сосудов, исследование тканевого кровотока в дистальных отделах конечностей с помощью лазердоплерфлоуметрии. Всем больным была выполнена рентгенконтрастная аортоартериография.

Показания к оперативному лечению ставили в каждом случае строго индивидуально с учетом состояния больного, характера и степени поражения

артерий, состояния дистального русла, стадии заболевания, наличия и выраженности сопутствующей патологии. Возраст больного и сопутствующие заболевания не являлись абсолютными противопоказаниями к операции [2, 5, 21]. Однако это требовало более дифференцированного подхода к выбору объема операции, проведению предоперационной подготовки и к послеоперационному ведению больных. Вид реконструктивной операции зависел от уровня, распространенности окклюзирующего процесса и степени тяжести сопутствующей патологии [4, 15, 18]. У данной категории пациентов показанием к хирургическому лечению были переход стадии субкомпенсации кровообращения в декомпенсацию, неэффективность консервативной терапии с реальной угрозой ампутации конечности в ближайшие 1–2 мес, ангиографические признаки операбельности поражения артерий нижних конечностей, таких как сохраненного просвета глубокой бедренной артерии, её ветвей, дистального участка подколенной артерии и хотя бы одной из артерий голени [16, 19, 25].

Противопоказаниями локального характера считали тотальную окклюзию глубокой и поверхностной бедренных артерий на протяжении, создающую техническую неосуществимость наложения дистального разгрузочного анастомоза на уровне бедра при выполнении одномоментных многоэтажных реконструкций, окклюзию подколенной и всех берцовых артерий, наличие влажной гангрены с переходом на голень, тяжелую ишемию конечности с наличием напряжения икроножных мышц и контрактуры [9, 17, 20].

Всем пациентам выполнены реконструктивные вмешательства: подвздошно-бедренные — 18 (16,9%), бедренно-подколенные — 38 (35,8%), бедренно-тибиальные шунтирования — 8 (7,5%) с использованием синтетических протезов или аутовены, эндартерэктомии из подвздошных артерий — 2 (1,8%), реканализации артерий голени — 19 (17,9%), а также комбинированные этапные или гибридные операции — 20 (18,9%),

перекрестное бедренно-бедренное шунтирование — 1 (0,9%), одностороннее подключично-бедренное шунтирование — 1 (0,9%), поясничная симпатэктомия + профундопластика — 1 (0,9%).

Результаты и обсуждение

Оценка ангиографических и ультразвуковых данных исследования артериальных бассейнов показала, что при критической ишемии у всех больных вовлекается несколько артерий. При этом практически всегда резко изменена поверхностная бедренная артерия, у большинства больных она окклюзирована (таблица).

Выраженность трофических расстройств и клинических проявлений зависела как от числа измененных артерий, так и их сочетания. Известно, что изолированные стенозы и даже окклюзии поверхностных бедренных артерий могут иметь слабую клиническую симптоматику и не приводят к трофическим нарушениям [3, 6, 10].

По нашим данным, наиболее неблагоприятными для кровотока являются сочетания окклюзионных изменений глубокой бедренной и подколенной артерий с поражениями артерий голени. При этом выключение из кровотока глубокой артерии бедра сопровождается очень резким снижением тканевого кровотока в периферических отделах конечности.

Оперативные вмешательства по протяженности реконструированных сосудов разделены на три группы: 1-я — реконструкция подвздошных артерий с включением в кровоток глубокой бедренной артерии; 2-я — реконструкция подвздошного и бедренного отделов артериальной систем с включением в кровоток подколенной артерии; 3-я — восстановление кровотока по подвздошному или бедренно-подколенному отделу с наложением анастомозов с артериями голени.

В ближайшем периоде отмечены тромбозы зоны реконструкций у 7 пациентов, потребовавшие повторных вмешательств. Во всех семи наблюдени-

Частота поражения артерий нижних конечностей при критической ишемии, %

Степень поражения	Артерии							
	подвздошные		бедренные			подколенная	берцовые	
	общая	наружная	общая	глубокая	поверхностная		задняя большеберцовая	передняя большеберцовая
Стеноз <50 %	52,6	13,8	48,1	62,3	–	31,1	23,4	28,8
Стеноз >50 %	34,1	32,1	33,1	33,6	10,3	46,7	32,6	45,2
Окклюзия	13,1	54,1	18,7	4,1	89,7	22,1	44,0	26,0

ях был отмечен очень слабый прирост показателей тканевого кровотока после операции. У двоих из них повторные операции оказались безуспешными, и пациентам выполнены ампутации конечностей на 2-е и 9-е сутки послеоперационного периода. Еще трое больных умерли от острой сердечной недостаточности на 2-е, 3-и и 14-е сутки после операции. Остальные пациенты выписаны из стационара. Все они получали в послеоперационном периоде подобранную в стационаре антикоагулянтную и дезагрегантную терапию.

В большинстве наблюдений отмечен положительный клинический эффект: исчезали или уменьшались боли, восстанавливалась чувствительность, двигательная активность, заживали трофические язвы.

Ухудшение состояния конечности, обусловленное тромбозами реконструированных сосудов в течение первого года жизни, отмечено у 16 пациентов, при этом у 4 из них повторное восстановление кровотока оказалось невозможным из-за непроходимости периферических артерий, а медикаментозная терапия неэффективной. Им выполнены ампутации конечностей. У остальных конечности удалось сохранить.

Чаще всего отмечены тромбозы шунтов при выполнении одномоментных реконструкций подвздошной и бедренно-подколенной зон [7, 11, 14]. При этом тромбировались чаще бедренные протезы независимо от их вида. У этих больных также были выявлены изменения подколенных артерий, значительно превышающие дооперационные. Именно выраженные стенозы подколенной и вовлечение в процесс берцовых артерий явились основной причиной неудачных результатов в отдаленном периоде.

Мониторирование тканевого кровотока в процессе операции показало, что уже после включения в кровоток глубокой артерии бедра у большей части пациентов он увеличивается более чем в два раза. При этом выполнение бедренно-подколенного этапа не всегда приносило заметный прирост показателей тканевого кровотока. У некоторых отмечено даже уменьшение кровотока в тканях стопы, что можно объяснить снижением перфузионного давления в глубокой артерии бедра после включения шунта.

При одномоментном включении и берцовых артерий в послеоперационном периоде отмечается выраженный отек конечностей, расцениваемый как проявление синдрома реперфузии [1, 8, 13]. При отсроченной реконструкции бедренного сегмента,

когда кровоток восстанавливается поэтапно, этот симптом выражен в меньшей степени.

Нередко в настоящее время у больных с окклюзиями подвздошных и бедренных артерий мы придерживаемся следующей тактики: на первом этапе выполняется восстановление кровотока в глубокой бедренной артерии, и если при этом кровоток в тканях стопы возрастает более чем в 2 раза, то второй этап по восстановлению бедренно-подколенной зоны откладываем на 2–4 нед. При этом опыт показал преимущество эндоваскулярных методов, не требующих анестезиологического пособия.

Если же включение глубокой бедренной артерии не сопровождается указанным приростом кровотока в тканях, то выполняют одновременное шунтирование всех артерий.

Ангиопластика и стентирование берцовых артерий как изолированное вмешательство выполнены у 8 больных. У 4 они сочетались со стентированием бедренных, а у 5 — с ангиопластикой подколенных артерий. Еще у двух пациентов выполнены гибридные вмешательства по одномоментному стентированию берцовых и протезированию бедренных артерий.

Следует отметить, что рентгенэндоваскулярные методики сопровождаются в ближайшем периоде хорошим клиническим эффектом и подтверждены приростом тканевого кровотока [24, 27]. Однако дальнейшая оценка результатов вмешательств представляет несомненный интерес. Дело в том, что при контрольных УЗДИ-исследованиях через 6 мес отмечена непроходимость реконструированных артерий у 6 больных. При этом показатели тканевого кровотока снижались незначительно по сравнению с состоянием при выписке. По всей вероятности, восстановленный кровоток по берцовым артериям способствует ангиогенезу и восстановлению микроциркуляторного русла.

Основная масса системных осложнений обусловлена острой сердечно-сосудистой недостаточностью (75 % случаев), острой легочно-сердечной недостаточностью (13 %) и острым нарушением церебрального кровообращения (10 %), 2 % случаев пришлось на прочие системные осложнения, связанные с обострением имевшихся ранее хронических сопутствующих заболеваний. Достоверных отличий встречаемости причин системных осложнений в зависимости от вида реваскуляризации нет ($p > 0,05$).

Наибольшее количество системных осложнений имело место после выполнения одномоментных многоэтажных реконструкций, они не встречались

после экстраанатомических и непрямых реваскуляризацій.

Гнойно-септических осложнений не наблюдали ни у одного оперированного больного, даже с исходной IV степенью ишемии пораженной конечности, что достигалось подготовкой пациентов к выполнению сосудистых реконструкций, преимущественным использованием реверсированной аутовены и аутовены в положении *in situ*, антибактериальной терапией с учетом чувствительности микрофлоры.

Оптимальным шунтирующим материалом при бедренно-подколенной реконструкции служит аутовена. Однако у пациентов пожилого и старческого возраста с критической ишемией нижних конечностей большая подкожная вена часто бывает склерозирована, имеется «рассыпной» тип строения, варикозно-склеротические изменения или недостаточный ее диаметр для использования в качестве шунта или флэбэктомия в анамнезе [23, 26]. По нашим наблюдениям, такая ситуация встречается у 50–60 % гериатрических больных с бедренно-подколенной окклюзией.

Оптимальным при бедренно-подколенной реконструкции ниже коленного сустава является использование армированного протеза из политетрафторэтилена (PTFE) с переменной геометрией (конусообразные протезы), что обеспечивает достаточную жесткость протеза в зоне перехода его на голень, предотвращается перекручивание протеза во время проведения через ткани бедра, конусообразная форма протеза наиболее оптимальна с точки зрения гемодинамики. Важной особенностью протезов из политетрафторэтилена является их низкая тромбогенность и высокая устойчивость к инфицированию [12, 13, 24].

Факторами риска оперативного лечения больных пожилого и старческого возраста с хронической ишемией нижних конечностей являются: вид, уровень и объем сосудистой реконструкции, исходная степень ишемии нижних конечностей, наличие и выраженность сопутствующей патологии, а также тяжесть и длительность течения восстановительного (послеоперационного) периода. Все это оказывает прямое влияние на качество жизни гериатрических больных и результаты реконструктивных операций [12, 22].

Несомненно, важен не только тщательный отбор больных со всесторонней оценкой резервных и компенсаторных возможностей организма, но и целенаправленная предоперационная подготовка с использованием мер профилактики кардиальных, легочных и других осложнений, с широким при-

влечением всех основных смежных специалистов, что позволят уменьшить риск послеоперационных осложнений и летальность. Для того чтобы снизить риск фатальных осложнений у части пациентов с критической ишемией нижних конечностей, пришлось выполнить вначале восстановление коронарных или каротидных артерий.

В заключение отметим, что лечение больных с критической ишемией нижних конечностей представляет собой трудную задачу, обусловленную генерализованностью основного заболевания с поражением органов-мишеней. Использование комбинации открытых и эндоваскулярных методов восстановления кровотока, дифференцированный подход к их выбору, адекватное медикаментозное сопровождение позволяет добиться успехов в сохранении конечностей и улучшения качества жизни сложной категории пациентов.

Выводы

Возраст пациента не является противопоказанием к проведению реконструктивных сосудистых операций.

У гериатрических больных с хронической ишемией нижних конечностей операции позволяют, в большинстве случаев, сохранить функциональную пригодность нижней конечности и существенно повысить качество жизни.

При наличии существенных противопоказаний к выполнению традиционных линейных шунтирующих вмешательств, предпочтение следует отдавать экстраанатомическим шунтированиям, показавшим хорошие результаты в ближайшем и отдаленном периодах наблюдений.

Одномоментное выполнение многоуровневых реконструкций нежелательно ввиду значительного операционного риска, высокой доли осложнений, вторичных ампутаций и смертности в послеоперационном периоде. Целесообразным является выполнение поэтапных вмешательств.

Литература

1. Абалмасов К. Г., Бузиашвили Ю. И., Морозов К. М. Качество жизни больных с хронической ишемией нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2004. Т. 10. № 2. С. 8–13.
2. Бунакова Е. А., Исмаилов Н. Б., Лебедева О. А., Семенов Д. С. Реваскуляризирующие операции у больных с гнойно-некротическими поражениями стоп на фоне сахарного диабета // В сб.: *Материалы науч.-практич. конф. врачей России*. Тверь, 2006. С. 78–79.
3. Гавриленко А. В. Оценка качества жизни у пациентов с критической ишемией нижних конечностей // *Ангиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2001. № 3. С. 8–14.

4. Галстян Г. Е. Алгоритм диагностики и лечения заболеваний артерий нижних конечностей // *Consilium medicum*. 2006. Т. № 8. № 12. С. 34–38.
5. Исмаилов Н. Б., Семенов Д. С., Веснин А. В. Результаты хирургического лечения геронтологических больных с хронической ишемией нижних конечностей // В сб.: *Геронтология и гериатрия*. М., 2007. Вып. 7. С. 256–260.
6. Исмаилов Н. Б., Веснин А. В., Семенов Д. С. Целеобразность артериальных реконструкций у геронтологических больных с хронической ишемией нижних конечностей в стадии язвенно-некротических поражений // В сб.: *Особенности хирургической тактики у больных старших возрастных групп в условиях современного многопрофильного стационара*. Госпиталь для ветеранов войн № 2. 2008. № 4. С. 82–86.
7. Казанчан П. О. Хирургическая реваскуляризация нижних конечностей при критической ишемии // *Ангиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2000. № 3. С. 75.
8. Калинин А. А. Диагностика и лечение окклюзирующих поражений артерий верхних конечностей у больных облитерирующим тромбангиитом: Дис. канд. мед. наук. М., 2003.
9. Мазур Э. М. Тромбоциты. Патофизиология крови. СПб.: Бинум, 2001. С. 149–281.
10. Покровский А. В. Артериализация венозного кровотока стопы в спасении конечности от ампутации у больных облитерирующим тромбангиитом с окклюзией артерий голени и стопы при критической ишемии // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2000. Т. 6. № 1. С. 86–99.
11. Покровский А. В. Вазапостан (простагландин Е1) в комплексном лечении больных с ишемической диабетической стопой // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2000. Т. 6. № 2. С. 19–26.
12. Покровский А. В. Заболевания аорты и ее ветвей. М.: Медицина, 1979.
13. Покровский А. В., Москаленко Ю. Д., Кияшко В. А. Реконструктивные операции при тяжелой ишемии нижних конечностей // *Хирургия*. 1997. № 11. С. 20–27.
14. Савин В. В., Исмаилов Н. Б. Профилактика гнойно-септических осложнений при реконструктивных сосудистых операциях у больных пожилого и старческого возраста с критической ишемией нижних конечностей // В сб.: *Актуальные вопросы хирургии*. М., 2000. С. 254–258.
15. Сороковой В. И., Моченова Н. Н., Никитина Г. М. Ультраструктура эритроцитов при кальций-активируемом старении *in vitro* // *Бюл. exper. биол.* 1994. № 5. С. 555–558.
16. Трошин А. З., Исмаилов Н. Б., Савин В. В. Специфика хирургического лечения геронтологических больных с аневризмой инфраренального отдела брюшной аорты // В сб.: *Хирургическое лечение и диагностика сосудистых заболеваний*. М., 2001. С. 138.
17. Шевченко Ю. Л. Медико-биологические и физиологические основы клеточных технологий в сердечно-сосудистой хирургии. СПб.: Наука, 2006.
18. Шевченко Ю. Л. Роль ангиогенеза в норме и патологии // *Вестн. ВМА*. 2001. Т. 5. № 1. С. 92–97.
19. Шиффман Ф. Д. Патофизиология крови. М.: Медицина, 2001.
20. Dominguez L. J., Barbagallo M., Sowers J. R., Resnick L. M. Magnesium responsiveness to insulin and insulin-like growth factor I in erythrocytes from normotensive and hypertensive subjects // *J. clin. Endocr. Metab.* 1998. № 12. С. 4402–4407.
21. Handengue A. L., Del-Pino M., Simon A., Levenson J. Erythrocyte disaggregation shear stress, sialic acid, and cell aging in humans // *Hypertension*. 1998. № 2. P. 324–330.
22. Kosch M., Hausberg M., Westermann G. et al. Alteration in calcium and magnesium content of red cell membranes in patient with primary hypertension // *Amer. J. Hypertension*. 2000. № 3. С. 254–258.
23. Ruth S. Dilemma of Angiogenesis // *Circulation*. 2000. Vol. 10. P. 23.
24. Rutherford R. B., Baker J. D., Ernst C. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version // *J. Vasc. Surg.* 1997. Vol. 26. P. 516–538.
25. Sandberg T. Paracrine stimulation of capillary cell migration tissue involves epidermal growth factor and is mediated via urokinase plasminogen activator receptor // *J. clin. Endocr. Metab.* 2001. Vol. 86. № 4. P. 1724–1730.
26. Shintani S. Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation // *S. Shintani Circ.* 2001. Vol. 103. P. 895–897.
27. Simons M. Angiogenesis. Where do we stand now? // *Circulation*. 2005. Vol. 111. P. 1556–1566.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 338–342

I. I. Katelnitskiy

POSSIBILITY OF OPERATIVE TREATMENT OF GERIATRIC PATIENTS WITH CRITICAL LOWER LIMB ISCHEMIA

Rostov State Medical University, 29 per. Nakhichevansky, Rostov-na-Donu 344022; e-mail: katelnizkji@mail.ru

The experience of treating 106 patients of 70+ years shows the possibility of successful vascular reconstructive procedures with good immediate and long-term results, even in the presence of critical limb ischemia and severe comorbidity in geriatric patients, if not guided by the principle of maximum revascularization of the affected limbs, and minimally sufficient, through a wide use of atypical and small renovations. In addition, not only comprehensive assessment of the reserve and compensatory capacities of the patients is important, but also preoperative prevention of cardiac, pulmonary and other complications.

Key words: *critical ischemia, geriatry, stenting, bypass surgery*

Н. А. Прокопенко

ПЕНСИОННАЯ РЕФОРМА И ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ ЗАНЯТОСТИ ПОЖИЛОГО НАСЕЛЕНИЯ НА УКРАИНЕ

Институт геронтологии НАМН Украины; 04114 Киев, ул. Вышгородская, 67; e-mail: naprok@bigmir.net

Работа посвящена рассмотрению общих вопросов пенсионных реформ на Украине и в мире. Выделены основные факторы, которые ограничивают возможность трудоустройства людей старших возрастных групп. Предложены меры по поддержанию их экономической активности.

Ключевые слова: демографический прогноз, старение населения, пенсионный возраст, пожилой работник, проблемы трудоустройства

Население продолжает стареть не только на Украине, но и в разных странах мира. В международном плане существуют общие вопросы, касающиеся, прежде всего, мер по обеспечению занятости людей старшего возраста. Всемирно растущее старшее поколение представляет собой большой, но мало используемый трудовой ресурс. Повышение пенсионного возраста лишь частично решает проблемы стареющего общества. Перспектива трудоустройства пожилых работников во многом зависит от отношения работодателей к этой группе, от политики в области занятости, от недооценки самими пожилыми своего опыта и возможностей [16, 22, 25, 31]. Согласно многочисленным зарубежным исследованиям по проблемам занятости пожилых людей, большинство работодателей не рассматривают пожилых работников в качестве потенциальных будущих сотрудников. Их политика в отношении этой группы работников изменяется очень медленно. По мнению работодателей, у пожилых людей отсутствуют соответствующие навыки, необходимые в современном производстве, и им остается выбор между низкооплачиваемыми рабочими местами в сфере обслуживания или незанятостью [15, 28, 31]. У пожилых людей меньше шансов пройти переподготовку, маловероятно, что работодатель им предложит обучение, у них нет доступа к программам и системам профориентации [30]. По статистике, чем дольше человек является безработным, тем труднее найти новую работу. Ситуация становится еще хуже для тех, кому за 50 или 60 лет. Это создает реальную картину того, что

многие из этих людей никогда не смогут снова работать. Дискриминация по возрасту является ключевым фактором, работающим против них.

Япония первая среди стран мира столкнулась с проблемой старения населения. В 2000 г. в Японии доля лиц 65 лет и старше в структуре населения составляла 17,4 %. В 2020 г. ожидается увеличение доли этой группы населения до 28,7 %. Этот прогноз основывается, по крайней мере, на трех факторах: рост средней продолжительности жизни, рост рождаемости в период 1947–1949 гг. (так называемый бэби-бум, поколение которого в 2012 г. достигнет возраста 65 лет) и, начиная с 1990-х гг., постепенное снижение рождаемости. Предвидя такие темпы старения населения, правительство Японии, начиная с 1963 г., принимает ряд специальных мер по занятости людей среднего и старшего трудоспособного возраста. В Японии мотивация к работе пожилых людей 60–65 лет очень высока. По данным опроса 2004 г., 70 % мужчин и 40 % женщин в этом возрасте хотят работать. Среди основных мер по обеспечению стабильной занятости пожилых работников можно выделить следующие: введение непрерывной системы занятости, отмена обязательной системы выхода на пенсию (разрыв контракта по достижению пенсионного возраста), недопустимость возрастного ограничения при приеме на работу. Со стороны предпринимателей отбор персонала должен быть основан на мотивации, возможностях, пригодности, а не на возрасте. Все эти меры направлены на то, чтобы пожилые люди могли продолжать работать до тех пор, пока они имеют мотивацию и возможности [20].

Среди европейских стран, преуспевших в пенсионных реформах, можно выделить Германию, где разработан ряд программ по интеграции пожилых людей на рынке труда («Perspective 50 plus», «INISS» и др.) [29]. В реализации этих программ принимают участие разные организации: агентства занятости, образовательные учреждения,

благотворительные организации и др. Начиная с 2005 г., применен новый подход к решению проблем занятости пожилых людей, основанный на учете региональных особенностей. Для каждого региона разрабатывается своя стратегия. В основе всех программ лежит активность и непрерывное образование пожилых людей.

До недавнего времени на Украине пенсионный возраст для женщин начинался в 55 лет, для мужчин — в 60 лет. При этом, согласно официальным данным, каждый пятый пенсионер продолжает трудовую деятельность. Продолжение работы мотивируется, главным образом, материальной заинтересованностью, — ведь зачастую на одну пенсию трудно жить. В связи со вступлением в силу закона Украины № 3668-VI от 8 июля 2011 г. «О мерах по законодательному обеспечению реформирования пенсионной системы» (в дальнейшем Закон) на Украине установлен единый для мужчин и женщин возраст выхода на пенсию — 60 лет. Пенсионный возраст будет выравниваться постепенно, в течение 10 лет. В Законе также предусмотрена методика стимулирования более позднего выхода на пенсию. В будущем планируется общий пенсионный возраст приблизить к европейским стандартам, то есть 65 лет. Сможет ли «молодой пенсионер» найти достойную работу на современном рынке труда? Принесет ли заметный экономический эффект поэтапное повышение пенсионного возраста или возрастут расходы на пособия по безработице и переобучение? Какие меры необходимы для поддержания экономической активности людей старших возрастных групп? Ответы на эти и другие вопро-

сы являются необходимыми условиями для успешного проведения пенсионных реформ в жизнь.

Работа посвящена демографическим и социальным аспектам пенсионной реформы на Украине.

Демографические аспекты пенсионной реформы

Численность населения Украины с начала 90-х годов постепенно убывает (рис. 1). На 1 января 2010 г. население Украины составило 45,8 млн человек, сократившись с 1990 г. более чем на 10 %. По среднему сценарию демографического развития (предполагает, что последствия демографического кризиса будут преодолены), к 2026 г. население страны сократится еще почти на 4 млн человек и составит 42,1 млн [14]. По более пессимистическому сценарию CR, предполагающему сохранение всех демографических показателей на уровне базового 1997 г., население Украины будет 37,4 млн человек, при этом доля лиц 60 лет и старше в структуре населения составит 27 %. Кризисная демографическая ситуация обусловлена, прежде всего, неблагоприятными тенденциями смертности и низким уровнем рождаемости, не обеспечивающим простое воспроизводство населения. В 2009 г. только 3,7 % семей воспитывали по три ребенка и более (в 2000 г. таких было 5,7 %), 24,2 % — по два (в 2000 г. — 33,3 %) и 72,1 % — по одному (в 2000 г. — 61 %) [13].

По классификации демографов ООН, население Украины уже давно можно отнести к разряду демографически «старых», так как доля лиц 65 лет и старше в структуре населения значительно превышает 7 %: на 1 января 2010 г. она составила 15,7 %, в то время как доля детей до 14 лет — только 14,1 % [12, 13]. Такие изменения возрастного состава населения наблюдаются практически во всех экономически развитых странах мира. Однако если в большинстве европейских стран низкая рождаемость сопровождается долгой жизнью, то на Украине падение уровня рождаемости сочетается с высоким уровнем смертности, что приводит к уменьшению продолжительности жизни. Так, по данным ООН, по продолжительности жизни Украина занимает 123 место из 242 стран мира [34]. Средняя продолжительность жизни жителя Украины в 2009 г. составила 69,3 года: мужчин — 63,8, женщин — 74,9 [13].

Падение рождаемости происходит на фоне роста удельного веса пенсионеров в общей численности населения (рис. 2). Причем, если до середины

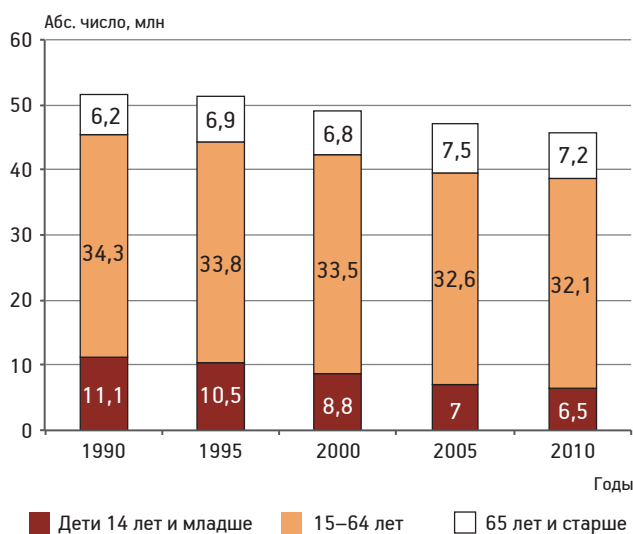


Рис. 1. Изменение численности укрупненных возрастных групп и общей численности населения Украины (1990–2010 гг.)

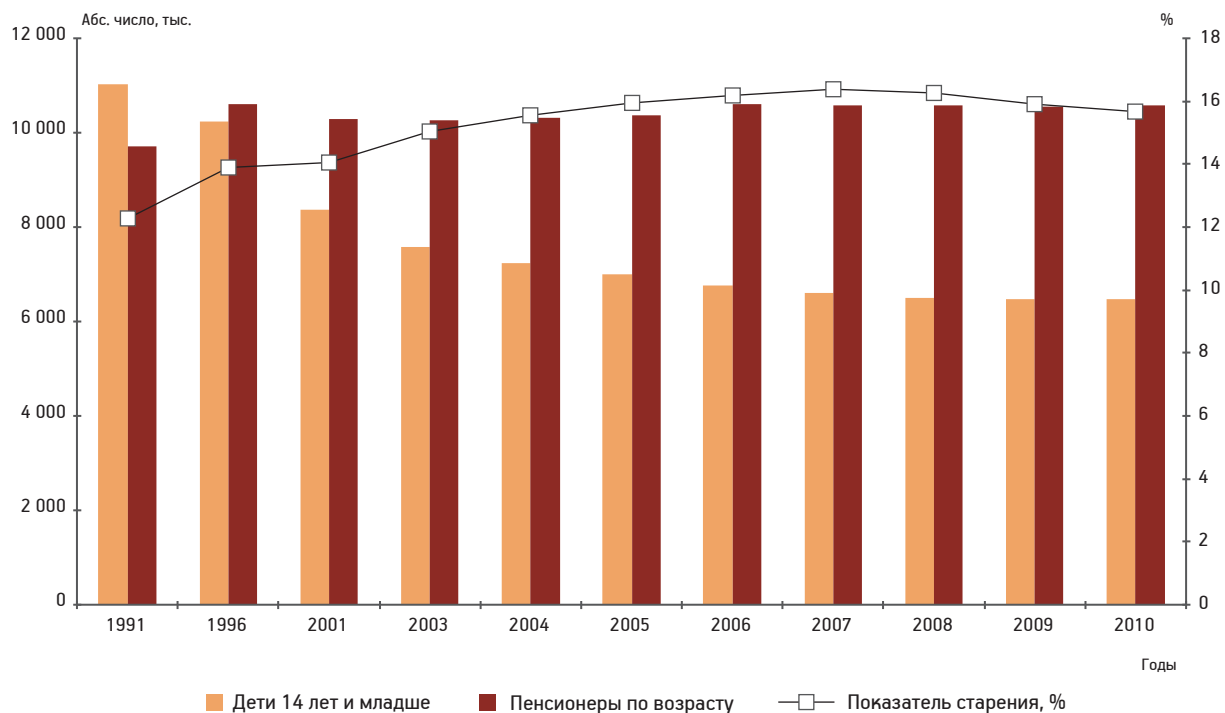


Рис. 2. Изменение численности детей до 14 лет, пенсионеров по возрасту и доли лиц 65 лет и старше (показателя старения населения) в общей численности населения Украины (1991–2010 гг.)

90-х гг. доля пенсионеров по возрасту не превышала долю детей, то, начиная со второй половины 90-х гг., она уже была больше, а в 2010 г. эта разница составила 8,9 %.

С юридической точки зрения, старческий возраст связан с законодательно установленным возрастом, который дает право на пенсию по старости. Пенсионный возраст 60 лет для мужчин и 55 лет для женщин был установлен в конце 20-х гг. на всей территории бывшего Советского Союза как возраст, по достижении которого человек предполагается нетрудоспособным [1]. Конечно, с тех пор значительно увеличилась средняя продолжительность жизни (особенно это наблюдалось в первой половине XX столетия). Средняя ожидаемая продолжительность жизни за 1897–1960 гг. увеличилась более чем на 30 лет и приблизилась к 70-летнему рубежу. При этом доля лиц 60 лет и старше в 1960 г. по сравнению с 1897 г. увеличилась почти в 1,4 раза [4]. Однако в последующие годы из-за роста смертности в трудоспособном и пенсионном возрасте средняя продолжительность жизни не увеличилась, а даже сократилась. При этом, если в 1991 г. на 1 тыс. населения приходилось 254 пенсионера, то в 2010 г. — 300 пенсионеров, в том числе пенсионеров по возрасту — 181 и 231, соответственно. Процесс старения населения с разной интенсивностью имеет место во всех странах, в

том числе в странах Евросоюза. Однако если в последних повышение возрастной пенсионной планки связано, в первую очередь, с быстрым ростом продолжительности жизни, то на Украине — с преждевременной смертностью до 60 лет (максимальные потери населения Украина несет в интервале от 40 до 60 лет) [33]. Повышение планки пенсионного возраста, которое предусмотрено Законом, приведет к тому, что экономически активная часть населения несколько «постареет» и появится следующая существенная проблема — занятость и обеспечение работой прежних «молодых пенсионеров».

Трансформация экономики и занятость людей старших возрастных групп

Переход от плановой экономики к рыночной сопровождается изменениями в характере производства и занятости. Серьезная структурная коррекция приводит к тому, что экономическая активность перемещается с разных отраслей промышленности, особенно с тяжелой, в сектор обслуживания и сферы производства потребительских товаров и услуг. Как видно на рис. 3, на Украине за 20 лет произошли существенные изменения в структуре экономики. В первую очередь эти изменения затронули промышленность и сферу об-

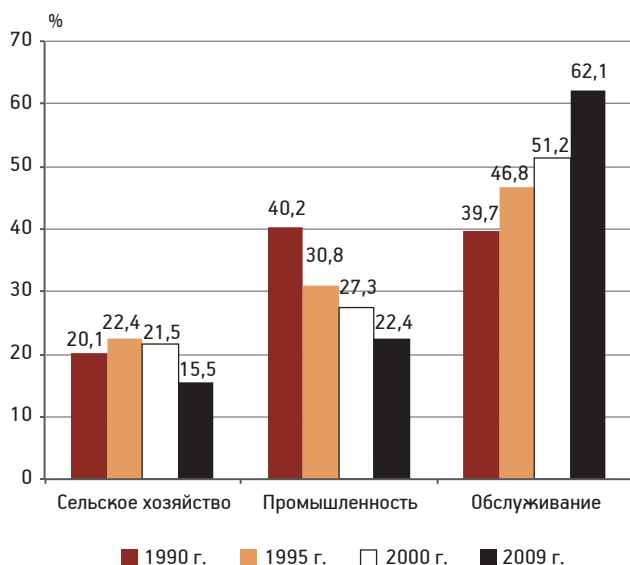


Рис. 3. Изменение занятости населения в секторах экономики Украины (1990–2009 гг.)

служивания. Если в 1990 г. 40,2% активного населения было занято в промышленном секторе, то в 2009 — только 22,4%, в то время как в сфере обслуживания занятость населения выросла более чем на 20%.

По данным Госкомстата, на конец 2009 г. пенсионеры, занятые в экономике, составили 17,7% учетного количества работников (в 2005 г. —

15,5%) [13]. Увеличение доли пенсионеров в общей численности работников наблюдается по всем видам экономической деятельности, но особенно в сфере образования и здравоохранения (образование: в 2005 г. доля пенсионеров в учетном количестве работников составила 18,1%, в 2009 г. — 21,5%; здравоохранение: в 2005 г. — 19,4%, в 2009 г. — 23,6%). Среди сфер занятости лиц пожилого возраста (кроме упомянутых двух) можно выделить операции с недвижимостью, инжиниринг, предоставление услуг предпринимателям и, конечно, промышленность, где занято полмиллиона работников, получающих пенсию (рис. 4).

Повышение пенсионного возраста приведет к увеличению экономической активности лиц старших возрастных групп, повлияет на структуру рабочей силы, а также вырастет предложение на рынке труда, а значит, и безработица. По методологии Международной организации труда, уровень безработицы в возрастной группе 50–59 лет в 2009 г. составил 5,8% (в 2005 г. — 4,9%). По сравнению с 2005 г., увеличилась нагрузка незанятого населения на одно свободное рабочее место или вакантную должность — с 5 до 8 человек. По-прежнему одной из главных причин незанятости среди безработных остается увольнение по экономическим причинам (рис. 5).

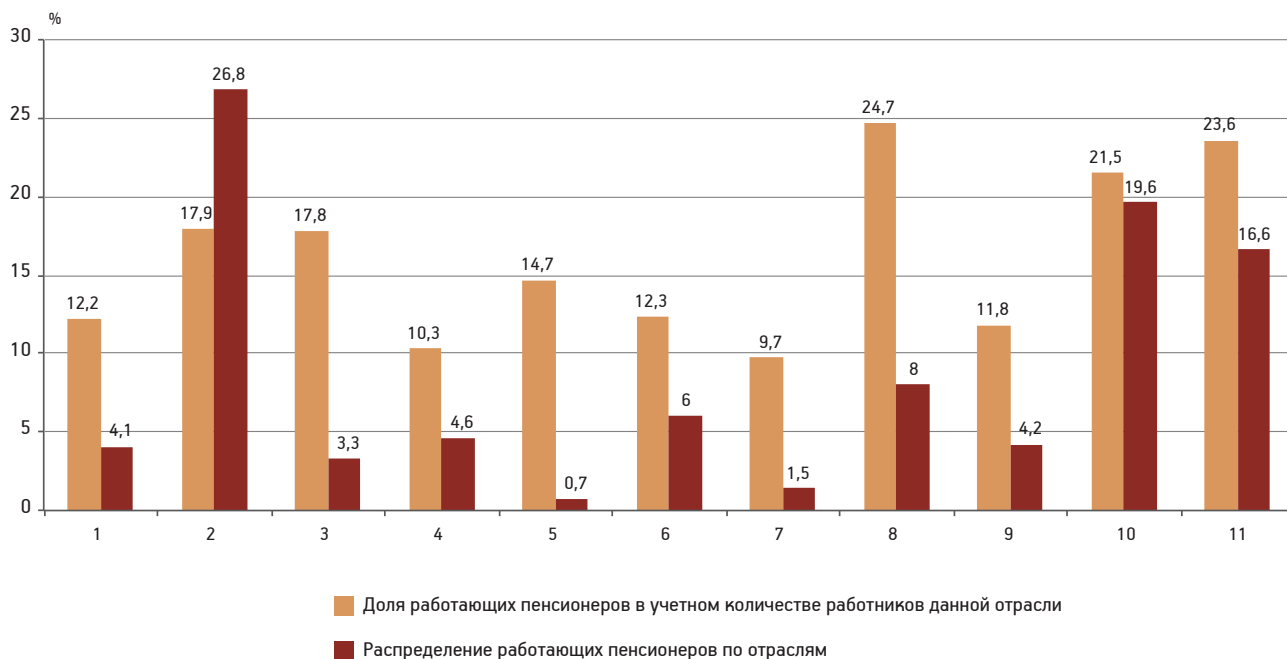


Рис. 4. Доля работающих пенсионеров в учетном количестве работников данного вида экономической деятельности и распределение работающих пенсионеров по видам экономической деятельности в 2009 г.:

- 1 — сельское хозяйство; 2 — промышленность; 3 — строительство; 4 — торговля, услуги по ремонту;
5 — деятельность отелей и ресторанов; 6 — деятельность транспорта и связи; 7 — финансовая деятельность;
8 — операции с недвижимостью, инжиниринг; 9 — государственное управление; 10 — образование; 11 — здравоохранение

На что может рассчитывать прежний «молодой пенсионер» в современных условиях? По данным ряда исследований, у большинства людей старшего возраста хотя и сохраняется профессиональная работоспособность, но, как правило, в той или иной степени ухудшается состояние здоровья, снижается общая трудоспособность, что, в свою очередь, снижает их конкурентоспособность на рынке труда [3, 5, 8, 10, 17, 23]. По данным исследования, проведенного на предприятиях Киева, 84,7 % лиц предпенсионного возраста хотят продолжать работать после выхода на пенсию. Абсолютное большинство (91,7 %) их хочет трудиться на прежнем рабочем месте. Среди пенсионеров, продолжающих трудиться, 11,9 % вынуждены были поменять профессию. В этой связи следует отметить, что каждый пятый работающий пенсионер выполняют работу ниже своей квалификации. Основными причинами прекращения работы у пенсионеров, желающих продолжать работать, были ухудшение состояния здоровья (45,5 % мужчин и 30 % женщин) и сокращение штатов (43,9 и 52 %, соответственно) [5]. Одним из негативных последствий ухода на пенсию является резкое уменьшение дохода. По данным исследования, среднемесячный денежный доход у неработающих пенсионеров почти в три раза меньше, чем у тех, кто продолжает работу. Основным мотивом продолжения работы для последних является материальная заинтересованность, связанная, в основном, с недостаточным размером пенсии. Средний размер назначенной месячной пенсии пенсионерам по возрасту в 2009 г. составлял 942,7 гривен (с учетом компенсационных выплат и целевой помощи, предусмотренных законодательством), а среднемесячная зарплата работников промышленности — 2 117 гривен [13]. Поэтому вполне закономерно, что «молодые пенсионеры» работают, так как пенсия им выплачивается дополнительно к зарплате.

О низком уровне жизни на Украине свидетельствует также тот факт, что Украина в рейтинге лондонской компании Economist Intelligence Unit по индексу качества жизни (quality-of-life index) занимает 98 место из 111 (5,032 балла из 10 возможных), уступая странам бывшего Советского Союза — таким как Литва, Латвия, Эстония, Армения, Азербайджан, Грузия, Казахстан [32]. Методология этого исследования построена на субъективных оценках жизни и объективных детерминантах качества жизни. При составлении рейтинга учитывали следующие показатели: здоровье (ожидаемая продолжительность жизни),

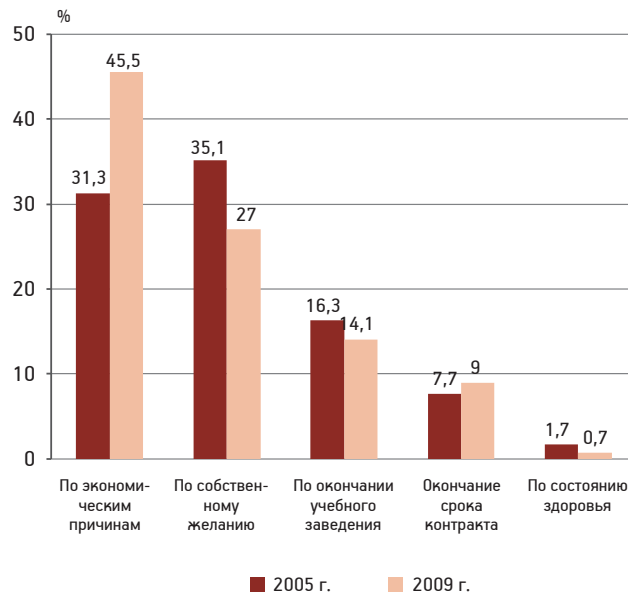


Рис. 5. Безработица по причинам незнания (в возрасте 15–70 лет), 2005 и 2009 гг.

семейная жизнь (уровень разводов), общественная жизнь (уровень посещаемости церкви или какого-либо общества), материальное благополучие (ВВП на душу населения, паритет покупательной способности), политическая стабильность и безопасность, климат и география, гарантия работы (уровень безработицы), политическая свобода, гендерное равенство (сопоставление средней зарплаты мужчин и женщин). Согласно регрессионному анализу, перечисленные факторы на 80 % объясняют вариативность показателя удовлетворенности жизнью, а основным фактором модели является доход.

Учитывая тот факт, что с возрастом в организме человека происходят морфологические и функциональные изменения, оказывающие влияние на профессиональную работоспособность [2, 7, 9, 18, 21], для пожилых людей особенно актуальным является выбор оптимального вида деятельности. По данным нашего исследования, наиболее значимые изменения в структуре профессиональных групп работающих лиц при переходе их за пределы рабочего возраста наблюдаются по двум группам — квалифицированные рабочие и служащие. Причем, независимо от пола, доля квалифицированных рабочих в структуре групп пенсионного возраста значительно уменьшилась (на 5,2 % у мужчин и 9,4 % у женщин), а служащих — напротив, возросла (на 13,3 % у мужчин и 12,7 % у женщин). Резкое сокращение числа лиц пенсионного возраста в группе квалифицированных рабочих

является показателем уровня тяжести и напряженности данного вида профессионального труда [6].

По административным данным государственной службы занятости, в течение 2009 г. на ее учете находилось 2 млн не занятых трудовой деятельностью граждан. Каждый второй безработный раньше занимал место рабочего, каждый третий — должность служащего, остальные — неквалифицированные работники и лица без профессий. Согласно оценке развития рынка труда по методике, разработанной Госкомстатом совместно с Институтом демографии и социальных исследований НАН Украины, индекс развития рынка труда в среднем по Украине в 2010 г. был равен 0,64, в 2005 г. — 0,59 [11]. Этот показатель характеризует экономическую активность и степень ее реализации, а также условия и режимы занятости. Хотя и наблюдаются некоторые позитивные сдвиги, однако, надо отметить, что рынок труда развивается очень медленно. В 2009 г. по сравнению с 2005 г. спрос на рабочую силу в промышленности, где занято 26,7% работающих пенсионеров, сократился более чем на треть (рис. 6). Значительной остается потребность предприятий в квалифицированных рабочих с инструментом (каждое пятое свободное рабочее место), в работниках простейших профессий в сфере торговли, услуг, в промышленности, строительстве, на транспорте, а также рабочих по обслуживанию, эксплуатации и контролю работы технологического оборудования, работников сферы торговли и услуг. Значительное превышение пред-

ложения рабочей силы над спросом наблюдается у служащих, связанных с информацией [13].

Наличие такой структурной диспропорции между спросом на рабочую силу и ее предложением по профессиям является фактором, который ограничивает возможности трудоустройства людей старших возрастных групп и удовлетворение потребностей работодателей в работниках. В период серьезных структурных изменений в экономике, переориентации ее на производство потребительских товаров и услуг в условиях отсутствия системы обучения и переобучения, а также эффективной системы социального обеспечения, стимулирующей работников к изменению рабочего места в зависимости от экономической ситуации, без соответствующей законодательной базы найти место на современном рынке труда для этой категории населения представляет большую трудность. Они вынуждены будут занимать самые неквалифицированные и плохо оплачиваемые должности, причем не имеющие прямого отношения к основной работе. При этом страдает не только человек, но и экономика. Неспособность предложить людям этой многочисленной возрастной группы работу, соответствующую их квалификации с учетом их физических возможностей, наносит ущерб качеству жизни всего населения страны. Многие профессиональные навыки сохраняются в период 55–70 лет и зависят от широкого спектра индивидуальных различий [9, 19, 24, 27]. Однако, благодаря социальному определению роли пожилой osoby, уже сейчас человеку предпенсионного возраста

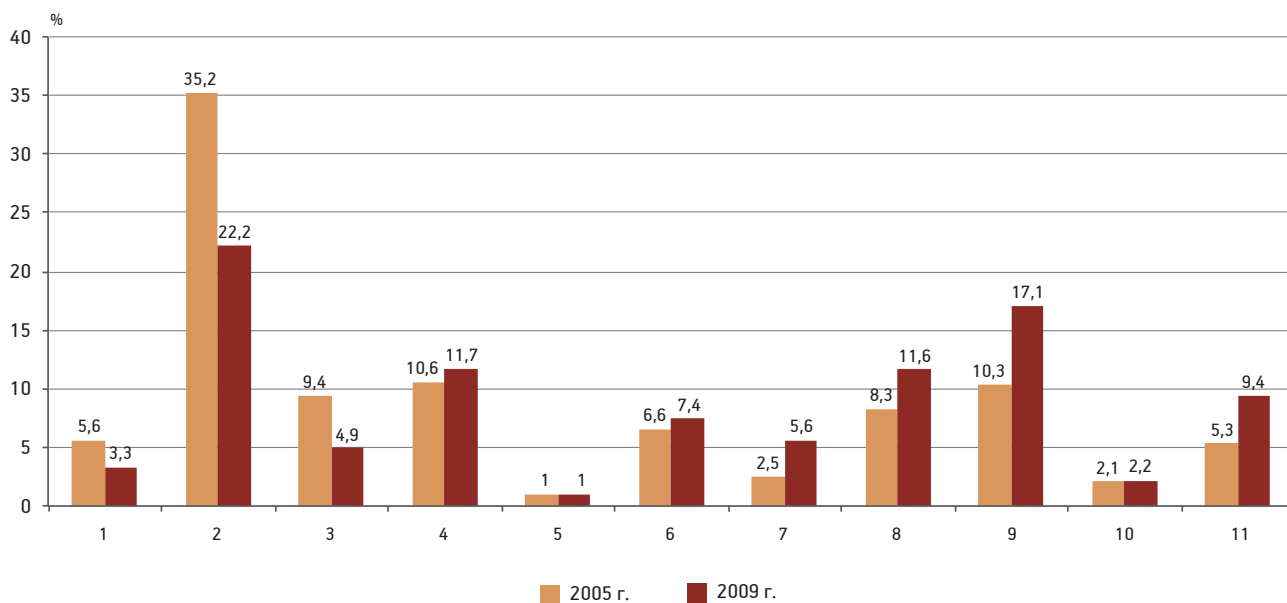


Рис. 6. Распределение спроса на рабочую силу по видам экономической деятельности (2005 и 2009 гг.); 1–11 — см. рис. 4

практически невозможно куда-то устроиться; экономика требует других кадров — более молодых и здоровых. Но, как показала практика, сокращение старых работников ради молодых и наоборот — действия безрезультатные [20, 26]. Нужно создавать общество, в котором будет комфортно работать как молодым, так и старым людям.

Учитывая вышеизложенное, для успешного продолжения пожилыми людьми своей профессиональной деятельности необходимо решить ряд проблем на государственном и индивидуальном уровнях (рис. 7). На данном этапе реформирования пенсионной системы первоочередной задачей является развитие программ, которые помогают старшему поколению найти место на современном рынке труда и стимулируют граждан позже выходить на пенсию. Необходима трансформация политики в сфере занятости и рынка труда, разработка стандартов, нормативно-правовых актов по вопросам методического обеспечения гибких форм занятости и оплаты труда в зависимости от экономических возможностей работодателя и желания работника.

Государственная программа занятости должна способствовать созданию новых рабочих мест, предусматривать прогнозирование рынка труда, опережать создание новых рабочих мест в развивающихся областях, проводить соответствующую профессиональную переподготовку работников старшего возраста, поощрять децентрализованное финансирование повышения их квалификации. В целях поддержания активности людей старших возрастных групп, реализации их остаточного трудового потенциала необходимо провести анализ потребности в трудоустройстве граждан пожилого возраста с учетом квалификации, возрастных особенностей, возможностей трудоустройства на современном рынке труда. В территориальных центрах занятости необходимо организовать специализированную информационную работу по трудоустройству лиц пожилого возраста. Все это обеспечит стабильную занятость пожилых работников согласно их мотивации и возможностям, что,



Рис. 7. Формирование условий для продолжения трудовой деятельности в пожилом возрасте

в конечном итоге, существенно повысит уровень жизни населения и одновременно позволит выйти на европейский уровень по возрасту ухода на заслуженный отдых.

Литература

1. Ачаркан В. А., Соловьев А. Г. Работающие пенсионеры. М.: Юрид. лит., 1975.
2. Бобко Н. А. Возрастно-стажевые изменения кровообращения у диспетчеров электрических сетей в динамике чередования смен разной утомительности // Укр. журн. з пробл. мед. праці. 2008. № 4. С. 42–48.
3. Доброхлеб В. Г. Ресурсный потенциал пожилого населения России // Социол. исследования. 2008. № 8. С. 55–61.
4. Народное хозяйство СССР в 1974 г. М.: Статистика, 1975.
5. Прокопенко Н. А. Потенциальная возможность социальной адаптации работников старших возрастов в пенсионном периоде (на примере Киева) // Пробл. старения и долголетия. 2000. № 4. С. 416–425.
6. Прокопенко Н. А. Условия труда и здоровье лиц рабочего возраста (анамнестический подход в поперечном исследовании) // Гигиена труда. 2003. Вып. 34. Т. 2. С. 803–813.
7. Прокопенко Н. А. Индивидуально-типологические различия психической работоспособности при старении // Успехи геронтол. 2004. Вып. 15. С. 128–132.
8. Прокопенко Н. А. Комплексный подход к оценке психофизиологического обеспечения трудовой деятельности людей старших возрастов // Пробл. старения и долголетия. 2005. № 3. С. 292–306.
9. Прокопенко Н. А. Психофизиологические детерминанты возрастной работоспособности // Укр. журн. з пробл. мед. праці. 2007. № 3. С. 43–48.

10. Прокопенко Н. А., Семесько Т. М. Питання і здоров'я працюючих осіб старшого віку (на прикладі Києва) // Довкілля та здоров'я. 2011. Т. 59. № 4. С. 55–60.
11. *Регіональний людський розвиток*: Статистичний бюлетень. Київ: Державна служба статистики України, 2011.
12. *Регіональні особливості рівня здоров'я народу України*: Аналітично-статистичний посібник / За ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. Київ: СПДФО «Коломіцин В. Ю.», 2011.
13. *Статистичний щорічник України за 2009 рік* / За ред. О. Г. Осаулєнка. Київ: Інформаційно-аналітичне агентство, 2010.
14. Стешенко В., Рудницький О., Хомра О., Стефановський А. Демографічні перспективи України до 2026 року. Київ, 1999.
15. Armstrong-Stassen M. Human resource practices for mature workers — And why aren't employers using them? // *Asia Pacific J. Hum. Resources*. 2008. Vol. 46. P. 334–352.
16. Chiu W., Chan A., Snape E., Redman T. Age Stereotypes and Discriminatory Attitudes towards Older Workers: An East-West Comparison // *Hum. Relations*. 2001. Vol. 54. P. 629–661.
17. Davis Christopher M. Political and economic influences on health and welfare of the elderly in the USSR and Russia // *Oxford development Studies*. 2006. Vol. 34. № 4. P. 419–440.
18. De Vos N. J., Singh N. A., Ross D. A. et al. Optimal load for increasing muscle power during explosive resistance training in older adults // *J. Gerontol*. 2005. Vol. 60A. № 5. P. 638–647.
19. Eichar D. M., Norland S., Brady E. M., Fortinsky R. N. The job satisfaction of older workers // *Organizational Behav*. 1991. Vol. 12. P. 609–620.
20. *Employment Measures for Older People in Japan*. Prepared by the Ministry of Health, Labour and Welfare. Japan. 2008 // <http://www.mhlw.go.jp>.
21. Fonda S. J., Bertrand R., O'Donnell A. et al. Age, hormones, and cognitive functioning among middle-aged and elderly men: cross-sectional evidence from the Massachusetts male aging study // *J. Gerontol*. 2005. Vol. 60A. № 3. P. 385–390.
22. Hollywood E., Mcquaid R. W. Employers' Responses to Demographic Changes in Rural Labour Markets: The Case of Dumfries and Galloway // *Local Economy*. 2007. Vol. 22. P. 148–162.
23. Holtz-Eakin D., Smeeding N. Income, wealth, and intergenerational economic relations of the aged // In: *The Demography of Aging*. Washington: National Academy Press, 1994. P. 102–145.
24. Korobeynikov G. Human information processing in different age // *Bratisl. Lek. Listy*. 2002. Vol. 103. № 7–8. P. 244–249.
25. Porcellato L., Carmichael F., Hulme C. et al. Giving older workers a voice: constraints on the employment of older people in the North West of England // In: *Work, Employment & Society*, 2010. Vol. 24. P. 85–103.
26. Roberts I. Taking age out of the workplace: putting older workers back in? // In: *Work, Employment & Society*, 2006. Vol. 20. P. 67–86.
27. Schaie K. W. The Seattle longitudinal studies of adult intelligence // *Curr. Direct. Psychol. Sci*. 1993. Vol. 2. P. 171–175.
28. Shacklock K., Fulop L., Hort L. Managing older worker exit and re-entry practices: A 'revolving door'? // *Asia Pacific J. Hum. Resources*. 2007. Vol. 45. P. 151–167.
29. Sommer M. Older people in the employment market! — European InfoNet Adult Education. 13 January 2010 // <http://www.perspektive50plus.de>.
30. Taylor P., Urwin P. Age and Participation in Vocational Education and Training // In: *Work, Employment & Society*, 2001. Vol. 15. P. 763–779.
31. Taylor P. E., Walker A. The Aging Workforce: Employers' Attitudes towards Older People // In: *Work, Employment & Society*, 1994. Vol. 8. P. 569–591.
32. *The Economist* Intelligence Unit's quality-of-life index // In: *The Economist*. Britain: The Economist Group, 2004. 17 Nov. P. 1–4.
33. *The Human Mortality Database* // <http://www.data.worldbank.org>.
34. *World Population Prospects*. The 2009 Revision — UN — New York // <http://www.unpopulation.org>.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 343–350

N. A. Prokopenko

PENSION REFORM AND POTENTIAL OCCUPATION OF ELDERLY POPULATION AT UKRAINE

Institute of Gerontology, NAMS Ukraine; 67 ul. Vyshgorodskaya, Kyiv 04114; e-mail: naprok@bigmir.net

The paper deals with the global issues relative pension reforms in Ukraine and worldwide. The author has outlined the main factors limiting occupation of older people. Second, measures to maintain their economic activity are proposed.

Key words: demographic prognosis, population aging, retirement age, older worker, occupation challenges

О. О. Шмелёва, А. Л. Арьев, М. М. Шарипова

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВНУТРЕННЕЙ КАРТИНЫ БОЛЕЗНИ И ЦЕННОСТНЫХ ОРИЕНТАЦИЙ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

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

Сахарный диабет 2-го типа является распространенным эндокринным заболеванием пожилого возраста. Чрезвычайная распространенность данного заболевания требует совершенствования профилактических мер. Делается акцент на изучении психосоматических механизмов развития заболевания, личностных характеристик и возможности социального функционирования при болезни. Предприняты попытки изучения влияния ценностных ориентаций больного на варианты его социального и физического функционирования. Это может быть особенно показательно при ведении пожилых больных диабетом 2-го типа, так как с возрастом роль ценностных категорий становится одной из центральных. Однако исследований ценностных ориентаций у пожилых больных крайне мало. Можно предположить, что более полное изучение ценностных характеристик пожилых пациентов с диабетом 2-го типа позволит не только повысить качество диагностики, лечения и профилактики, но и может являться одним из важных этапов психотерапии. Целью работы являлось изучение влияния ценностных ориентаций на внутреннюю картину болезни у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, пожилой возраст, ценностные ориентации, внутренняя картина болезни

Сахарный диабет 2-го типа (СД-2) является одной из важнейших медико-социальных проблем современной геронтологии. У пожилых и престарелых людей СД-2 всегда протекает на фоне уже имеющихся патологических соматических состояний. Будучи частично уже исключенными из определенных сфер социальной жизни, оставив профессиональную деятельность, не имея достаточной социальной защищенности и часто оставшись в одиночестве, эти больные особенно тяжело переживают изменение привычного хода жизни. Часто мы можем наблюдать заострение интересов вокруг сферы здоровья, сужение круга общения, заострение черт характера. Развитие заболевания приносит много ограничений и трудностей в жизнь пожилых и престарелых пациентов. По мере выявления и прогрессирования СД-2 может воз-

никнуть множество ситуаций, при которых уровень стресса достигает выраженных значений и приводит к декомпенсации. К таким ситуациям можно отнести ухудшение сопутствующих соматических заболеваний, потерю близких родственников, фрустрацию, связанную с появлением осложнений диабета или их прогрессированием. Вместе с тем, пожилой возраст является важной ступенью развития человека, когда пройдена большая часть жизни, установились стойкие социальные связи, подводятся важные итоги жизненного функционирования. Потребность в определении личностных ценностей, приоритетов и смысла жизни возникает у каждого человека, и в пожилом возрасте является определяющей [1, 2].

В современном обществе основными общечеловеческими ценностями являются семья, здоровье, образование, работа. Общечеловеческие ценности тесно связаны с личными ценностями человека, которые условно можно разделить на материальные и духовные. Реализация всех этих ценностей необходима для самоутверждения, признания личности. На протяжении всей жизни человек формирует свое мировоззрение, образ жизни. Значительную роль в этом играет его окружение (семья, друзья), а также различные национальные, религиозные и социальные воззрения и традиции [3].

Сущность ценностной ориентации личности заключается в избирательном отношении человека к материальным и духовным ценностям, это своеобразная система индивидуальных установок, убеждений, предпочтений, опосредованных личностными смыслами и выражающаяся в поведении. Ценностная ориентация выполняет функцию ориентировочной реакции в поведении личности, отражает смысловую сторону направленности личности, ее внутреннюю, содержательную основу внешнего взаимодействия с различными явлениями объективной реальности [9].

Личностные ценности — это осознанные и принятые человеком общие смыслы его жизни [2].

В то же время, человек обретает смысл жизни, переживая определенные ценности [16]. Смысл является пограничным образованием, в котором сходятся идеальное и реальное, жизненные ценности и возможности их реализации [6].

Формирование и развитие систем личностных смыслов и ценностных ориентаций носит взаимосвязанный и взаимодетерминирующий характер. Личностные ценности являются одновременно и источниками, и носителями значимых для человека смыслов [11].

Особенности ценностных ориентаций в условиях соматически обусловленной витальной угрозы можно рассматривать с позиций общей осмысленности жизни, наличия цели в жизни, оценки самого процесса жизни, или интереса и эмоциональной насыщенности жизни, удовлетворенности результативностью жизни, или удовлетворенности самореализацией. Восприятие собственной жизни зависит от оценки человеком хода событий [11].

Наличие хронического заболевания означает для человека, с одной стороны, утрату здоровья, а с другой — угрожающее напоминание о конечности бытия. Для любого человека тяжелая болезнь означает кризис жизни, реакция на который может выражаться глубокой печалью, страхом, депрессией, приступами тоски и горя или раздражительности и гнева, желанием умереть. Больной человек — это страдающий человек с нарушением физического, душевного и социального благополучия, расстройствами биосоциальной адаптации, ощущением зависимости от болезни, переживанием стесненной свободы [13, 14]. Болезнь является той ситуацией, в которой человеку приходится менять стратегию своего поведения. Адекватность стратегий поведения в подобных ситуациях обуславливается адаптивными возможностями личности, особенностями воспитания и оценки ею значимой для нее ситуации. В ситуации тяжелого хронического заболевания механизмы психической саморегуляции могут носить как адаптивный, так и дезадаптивный характер [4, 5, 10]. Эмоциональные реакции как один из аспектов психосоматических и соматопсихических механизмов, а также некоторые устойчивые личностные паттерны оказывают значительное влияние на клинические проявления и течение заболеваний. Эмоциональная сфера пациента опосредует формирование специфического отношения индивидуума к своему заболеванию. К сожалению, данные моменты часто недооцениваются врачами терапевтических стационаров, что, в первую очередь, отражается на тактике и результатах лечения больных.

Главным следствием действия болезни на личность является развитие той или иной степени ее социальной дезадаптации и формирование определенной внутренней картины болезни. Последняя формируется у подавляющего большинства пациентов с соматическим страданием вне зависимости от его тяжести и зависит от механизмов защиты и компенсации [3]. Она включает сенситивный компонент (комплекс болезненных ощущений), эмоциональное реагирование человека на симптомы заболевания (переживание страха, тревоги, надежды) и когнитивный компонент (знания, оценочные суждения о болезни и ее возможных последствиях) [5]. Большую роль в формировании внутренней картины болезни играет тип эмоциональных отношений больного к своей болезни, ее проявлениям, прогнозу. При возникновении заболевания происходит изменение личности больного в целом. Болезнь затрагивает все системы человека, но из них наиболее уязвима эмоциональная. Она никогда не остается неизменной, и чаще всего ее проявления носят негативные оттенки. При этом своеобразии реагирования на болезнь отражается в изменении поведения, которое, в свою очередь, способствует смене характера взаимоотношений с окружающим миром [9]. Таким образом, в отношении к болезни находит отражение как вся совокупность нарушений, привносимых болезнью (физических и психических), так и механизмов совладания, присущих личности пациента.

Ряд исследователей полагают, что учитывание ценностного компонента в диагностике психических особенностей больных с тяжелыми хроническими заболеваниями может дать более завершенную «картину болезни» [7]. Это может быть особенно показательным при ведении больных СД-2, в особенности пожилых, так как с возрастом роль ценностных категорий становится одной из центральных. Однако исследований ценностных ориентаций у пожилых больных крайне мало. Можно предположить, что более полное изучение этой стороны общественного функционирования у пожилых пациентов с СД-2 позволит не только повысить качество диагностики, лечения и профилактики, но и может являться одним из важных этапов психотерапии.

Материалы и методы

Проведено обследование 76 пациентов с СД-2 (32 мужчины и 44 женщины), проходивших лечение в поликлинике № 44 Санкт-Петербурга. Средний возраст больных составил $66,5 \pm 1,23$ года; стаж заболевания от 1 года до 28 лет (в среднем $10,7 \pm 0,93$ года).

Для диагностики мотивационной сферы, а также для выявления и распознавания внутренних конфликтов, вызванных расхождением желаемого и доступного, использовали методику «Уровень соотношения „ценности” и „доступности” в различных жизненных сферах», разработанную Е. Б. Фанталовой [15]. В методике использованы подходы к изучению терминальных ценностей, выявленных М. Рокичем [12]. На специальном бланке предлагалось 12 понятий — жизненных ценностей: активная, деятельная жизнь, здоровье, интересная работа, красота природы и искусство (переживание прекрасного), любовь (духовная и физическая близость с любимым человеком), материально обеспеченная жизнь (отсутствие материальных затруднений), наличие хороших и верных друзей, уверенность в себе (свобода от внутренних противоречий, сомнений), познание (возможность повышения образования, общей культуры, расширения кругозора, а также интеллектуальное развитие), свобода как независимость в поступках и действиях, счастливая семейная жизнь, творчество (возможность творческой деятельности).

Исследуемые должны были дважды произвести попарное ранжирование (сравнение) этих понятий на матрицах регистрационного бланка: первый раз — по «ценности» (Ц) (матрица № 1) и второй раз — по «доступности» (Д) (матрица № 2). По окончании тестирования подсчитывали, сколько раз каждое понятие было преобладающим по Ц и сколько раз — по Д. Затем все Ц и Д ранжировали отдельно друг от друга. После этого сравнивали ранги Ц и Д и определяли величины расхождений между Ц и Д для каждого понятия. Подсчитывали интегральный показатель методи-

ки, равный сумме расхождений по модулю для всех 12 понятий. Наибольшая сумма баллов по этому показателю составляла 66 баллов. Чем больше расхождений между Ц и Д, тем более выражен внутренний конфликт у обследованных вследствие неудовлетворения жизненных ценностей, тем чаще встречалось состояние фрустрации.

Для анализа зависимости жизненных ценностей от внутренней картины болезни использовали методику «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ) [7].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0; оценку достоверности различий — по критерию Стьюдента ($p < 0,05$), корреляционной связи — по критерию Пирсона.

Результаты и обсуждение

Для изучения роли жизненных ценностей у пожилых больных СД-2 в управлении заболеванием, а также для оценки противоречий, которые имелись у пациентов при достижении баланса между значимостью и доступностью в обладании основными жизненными ценностями, а также мотивационных конфликтов, возникающих при реализации наиболее важных потребностей, нами была использована методика «Уровень соотношения „ценности” и „доступности” в различных жизненных сферах» (таблица).

У больных СД-2 имелись значимые различия практически во всех сферах, представляющих жизненные ценности человека. Состояние фрустрации вело к повышенной тревожности, к выраженному эмоциональному дискомфорту и наиболее серьезно

Соотношение «ценности» и «доступности» в различных жизненных сферах у пожилых больных СД-2 (методика Е. Б. Фанталовой)

Показатель	Ценность (Ц)	Доступность (Д)	Разность между Ц и Д
Активная деятельная жизнь	3,8±0,37	6,2±0,39	-2,9±0,4***
Здоровье	8,5±0,32	3,0±0,42	5,5±0,55***
Интересная работа	4,7±0,30	5,3±0,41	-0,6±0,38
Красота природы и искусства	2,5±0,29	6,8±0,42	-4,1±0,46***
Любовь	7,5±0,33	6,3±0,39	0,91±0,50*
Материально обеспеченная жизнь	6,5±0,38	2,6±0,36	3,1±0,55***
Хорошие и верные друзья	5,8±0,38	7,0±0,41	-1,1±0,36*
Уверенность в себе	5,4±0,37	5,7±0,37	-0,7±0,46
Познание	4,2±0,36	6,1±0,45	-1,9±0,51**
Свобода	5,3±0,47	6,1±0,69	-1,3±0,54*
Счастливая семейная жизнь	9,1±0,32	5,7±0,51	3,1±0,55***
Творчество	2,4±0,38	4,2±0,41	-1,6±0,45**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — достоверность различий между «значимостью» и «доступностью» целей управления сахарным диабетом

затрагивало базовые потребности человека: здоровье, любовь, построение семьи, материальные потребности.

По результатам исследования можно сказать, что наибольшая разность в значимости и доступности для пожилых пациентов с СД-2 наблюдалась в отношении к «здоровью», затем следовала «материально обеспеченная жизнь» и «счастливая семейная жизнь». Незначительная разность наблюдалась в отношении «любви».

Все остальные ценности имели отрицательное значение между ценностью и доступностью. В группе обследованных невысоко стремление к интересной работе, творчеству, переживанию прекрасного, познанию, активной деятельной жизни. У большинства больных отсутствовали побуждения к обладанию этими ценностями, хотя доступность их они оценивали достаточно высокой.

Наиболее значимой для пожилых людей представлялась «счастливая семейная жизнь», следующее по значимости — «здоровье», затем «любовь» и «материально обеспеченная жизнь».

Имеющаяся разность ценности и доступности в отношении здоровья, материального благополучия, счастливой семейной жизни может говорить о наличии и внутреннего конфликта, когда присутствует потребность, но оказываются достаточно слабыми те побудительные мотивы к достижению цели, которые должны быть задействованы в этой ситуации. При большой удаленности, как это имеет место здесь, у человека возникает понимание нереальности достижения цели, ощущение безнадежности, беспомощности, в результате чего он находится в состоянии фрустрации по поводу недоступности, прежде всего здоровья.

Таким образом, именно оценка недоступности здоровья вынуждала пожилого пациента искать психологическую защиту от травмирующей его ситуации. Представление человека о своей неспособности исправить создавшуюся ситуацию вызывает снижение самооценки, уверенности в себе, своих силах, провоцирует дальнейшее углубление переживаний, создавая ощущение подавленности, ущербности, обделенности в этой жизни. Наличие нерешенного выраженного конфликта в отношении здоровья препятствовало полноценной реализации себя в различных жизненных сферах. Оставались невостребованными такие ценности, как красота природы и искусства, познание, творчество, активная деятельная жизнь и интересная работа.

В ходе исследования было проведено сравнение средних суммарных баллов разности между ценностью и доступностью всех 12 понятий при разных типах отношения к болезни. Выявлено, что лица с

гипернозогнозией характеризовались самым высоким показателем (28,7 балла), то есть они были наиболее фрустрированы, что может объясняться преморбидными личностными особенностями и наличием более тяжелых осложнений СД-2.

Ценность здоровья была значимо выше при ипохондрическом типе отношения к болезни ($r=0,42$), при тревожном ($r=0,42$) и дисфорическом типах ($r=0,38$). Для пациентов с анозогнозией значимость здоровья менее выражена ($r=-0,31$). Наиболее значимым состоянием фрустрации, определяемое разностью между значимостью и доступностью для больных СД-2 ценности здоровья, являлось для пациентов с меланхолическим ($r=0,41$), тревожным ($r=0,31$) и ипохондрическим ($r=0,42$) типами отношения к болезни. Имелись различия между нормозогнозией и гипозогнозией при оценке разности между значимостью и доступностью ценности «счастливая семейная жизнь». Для больных с гармоническим типом отношения к болезни эта разность выше ($r=0,32$), для больных с гипозогнозией данная ценность не являлась фрустрируемой ($r=-0,32$).

Разница между значимостью и доступностью основных жизненных ценностей, таких как «здоровье», «счастливая семейная жизнь», «материально обеспеченная жизнь», создает у пожилого человека напряженность внутреннего конфликта, обусловленного недоступностью этих ценностей, и, зачастую, препятствует конструктивному решению имеющейся проблемы. Конструктивный эффект фрустрации безусловно зависит от личностных, возрастных, половых особенностей наших пациентов, которые обуславливают тот порог напряжения, превышение которого приводит к деструктивным эффектам.

В отношении ценности и доступности «здоровья» наименьшую разность имели больные анозогнозическим типом отношения к болезни. «Здоровье» является наиболее фрустрированной потребностью для всех обследованных больных. Оно представлялось утраченной ценностью, поэтому и возникала нереальность, недоступность. При работе с пожилыми больными всегда обращается внимание на то, что СД-2 сам по себе не является утратой, это всего лишь изменение образа жизни больного. Наиболее сильная мотивация возникает при возможности потери чего-либо ценного, чем при возможности приобретения. Возможности приобретения при СД-2 — это хорошее самочувствие, компенсация и уверенное управление заболеванием. Но есть и возможности потерь при СД-2: осложнения, ведущие к ухудшению самочувствия, инвалидизации, укорочению

продолжительности жизни. Но это не будет актуально значимо для больного, если болезнь не будет восприниматься утратой ценности «здоровья», а будет образом жизни больного. Можно предположить, что наиболее важным моментом в работе с пожилыми является разрешение внутреннего конфликта, обусловленного «утратой здоровья», его недоступностью, недостижимостью. При изучении соотношения ценности и доступности наиболее значимые внутренние конфликты были обнаружены у пожилых больных СД-2 в сферах «здоровье», «материально обеспеченная жизнь», «счастливая семейная жизнь». Выраженный внутренний конфликт в отношении «здоровья» значительно препятствует формированию мотивации на управление СД-2, создавая ощущение безнадежности и беспомощности его достижения.

Выводы

Наличие нерешенного выраженного конфликта у пожилых пациентов в отношении здоровья препятствовало полноценной реализации себя в различных других жизненных сферах. Хроническая болезнь может существенно менять приоритеты жизненных ценностей у пожилых и престарелых пациентов. Наиболее значимыми ценностями становятся те, которые служат целям сохранения здоровья и жизни. Часто остаются невостребованными такие ценности, как красота природы и искусства, познание, творчество, активная деятельная жизнь. Выявленные особенности жизненных ценностей у лиц пожилого возраста с СД-2 необходимо учитывать при оказании им психотерапевтической помощи. Необходимо включать в психотерапевтическую работу элементы арт- и литературной терапии, привлекать пожилых людей к общению

по интересам, оказанию взаимной поддержки, акцентируя центральную роль больного в управлении СД-2. Эти меры могут способствовать разрешению внутренних конфликтов у пожилых пациентов и играть благоприятную роль в улучшении качества их жизни.

Литература

1. Асмолов А. Г. Психология личности. М.: Изд-во МГУ, 1990.
2. Братусь Б. С. К изучению смысловой сферы личности // Вестн. Моск. ун-та. (Сер. 14. Психология). 1981. № 2. С. 46–56.
3. Бреговский В. Б., Овденко Е. М., Вассерман Л. И. Психологическая характеристика и качество жизни у больных сахарным диабетом с диабетической полинейропатией нижних конечностей // Учен. записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2005. Т. XII. № 1. С. 70–71.
4. Бройтигам В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина (пер. с нем.). М.: Гэотар Медицина, 1999.
5. Буралачук А. Ф., Коржова Е. Ю. Психология жизненных ситуаций. М.: Рос. педагог. изд-во, 1998.
6. Василюк Ф. Е. Жизненный мир и кризис: типологический анализ критических ситуаций // Психол. журн. 1995. Т. 16. № 3. С. 90–101.
7. Вассерман Л. И. О психологической диагностике типов отношения к болезни // В кн.: Психологическая диагностика отношения к болезни. Л., 1990. С. 8–16.
8. Дедов И. И., Фадеев В. В. Введение в диабетологию: Рук. для врачей. М.: Берг, 1998.
9. Еникеев М. И. Энциклопедия. Общая и социальная психология. М.: ПРИОР, 2002.
10. Ласокина Н. Д., Трунова М. М. Неврозы, невротические расстройства. М.: Медицина, 1994.
11. Леонтьев Д. А. Психология смысла: природа, строение и динамика смысловой реальности. М.: Смысл, 1999.
12. Практическая психодиагностика / Под ред. Д. Я. Райгородского. Самара: Бахрах, 1998. С. 637.
13. Психология здоровья / Под ред. Г. С. Никифорова. СПб.: Изд-во СПбГУ, 2000. С. 240–284.
14. Сидоров П. И., Парняков А. В. Введение в клиническую психологию (в 2 т.). М.: Академпроект; Екатеринбург: Деловая книга, 2000. Т. 2.
15. Фанталова Е. Б. Диагностика и психотерапия внутреннего конфликта. М.: ИД «Бахрах», 2001.
16. Франкл В. Человек в поисках смысла (пер. с англ. и нем.). М.: Прогресс, 1990.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 351–355

O. O. Shmeleva, A. L. Ariev, M. M. Sharipova

INTERRELATION OF THE INTERNAL PICTURE OF ILLNESS AND VALUABLE ORIENTATIONS IN ELDERLY PATIENTS WITH THE TYPE II DIABETES

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

Type 2 diabetes is a common endocrine disease of advanced age. Extraordinary prevalence of this disease requires the improvement of preventive measures. The authors emphasize the importance of study of psychosomatic mechanisms of disease, personality traits and possibilities of social functioning in the disease. Attempts to study the influence of value orientations on variants of the patient's social and physical functioning were undertaken. This may be particularly significant in the management of elderly patients with type 2 diabetes as the role of age-value categories becomes one of the key. However studies of value orientations in elderly patients are scarce. It can be assumed that a more detailed study of value characteristics of elderly patients with type 2 diabetes will not only improve the quality of diagnosis, treatment and prevention, but also may be one of the important stages of psychotherapy. The aim of the work was to study the influence of value orientations on the inside picture of the disease in elderly patients with type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes, advanced age, values, internal picture of disease

А. П. Рыжак¹, Б. И. Кузник², В. Н. Рутковская¹, Г. А. Рыжак¹, Ю. С. Титков¹

АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРИРОДНОГО ПЕПТИДНОГО ГЕРОПРОТЕКТОРА

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: galina@gerontology.ru; ² Читинская государственная медицинская академия, 672000 Чита, ул. Горького, 39а

Проведено исследование биологической активности пептидного геропротектора «Славинорм» на основе экстракта из аорты телят в экспериментальных моделях гипертензии и хлоркальциевой аритмии. Результаты исследования показали, что в экспериментальной модели гипертензии у крыс, индуцированной введением питуитрина, внутрижелудочное и внутримышечное введение Славинорма в терапевтической дозировке приводило к нивелированию симптомов гипертензии, что выражалось в нормализации показателей АД, массы тела животных, массы сердца и почек. В экспериментальной модели хлоркальциевой аритмии у крыс Славинорм при внутрижелудочном и внутримышечном применении показал способность предотвращать развитие аритмии, вызываемой инъекцией хлорида кальция. Результаты исследования свидетельствуют о перспективности исследования препарата в качестве лекарственного средства для лечения возрастной патологии, обусловленной нарушением функции сосудов.

Ключевые слова: пептидный геропротектор, экстракт из аорты телят, аритмия, артериальная гипертензия, возрастная патология

Возрастные изменения в системе кровообращения служат причиной нарушения ряда функций органов и систем, что в значительной мере определяет характер и темп старения организма [1, 7, 8]. Основными возрастными изменениями, возникающими в крупных артериальных стволах, являются склеротические уплотнения интимы, внутренней оболочки, атрофия мышечного слоя, снижение эластичности [3]. Эластичность крупных артериальных сосудов в возрасте 70 лет уменьшается вдвое по сравнению с 20-летним возрастом. Возрастные изменения сосудов зависят также от функциональной нагрузки: физиологическое склерозирование артерий уменьшается к периферии [4, 6].

С возрастом повышается общее эластическое сопротивление артериальной системы. При этом отношение общего эластического сопротивления артериальной системы к общему периферическому сосудистому сопротивлению увеличивается, что ве-

дет у пожилых и старых людей к увеличению расхода энергии сердца при продвижении крови по крупным артериальным сосудам [2]. Наряду с увеличением ригидности артериальных сосудов, потерей эластичности, нарастает объем артериального эластического резервуара, особенно аорты, что в известной степени компенсирует эти нарушения [9]. Это происходит в результате длительного воздействия тока крови на стенку аорты, потерявшую свою эластичность. Однако такая компенсация не обеспечивает адаптационную способность малого и большого круга кровообращения к резким и значительным перегрузкам. Снижение адаптационных возможностей сосудистой системы при старении связано не только с морфологическими изменениями в ней, но и с особенностями регуляции [5, 10]. Возрастные изменения артериальных сосудов обуславливают недостаточную способность как к расширению, так и к сужению, что нарушает приспособительную функцию аппарата кровообращения [11]. Артериальная гипертензия является одной из наиболее распространенных патологий, ассоциированных с возрастом. В связи с этим, поиск новых эффективных средств для профилактики и коррекции возрастных изменений сосудов является актуальной проблемой геронтологии.

Материалы и методы

Пептидный биорегулятор «Славинорм» разработан на основе экстракта из сосудов крупного рогатого скота не старше 12-месячного возраста и представляет собой комплекс полипептидов с молекулярной массой не выше 680 Да.

1. Влияние Славинорма на уровень АД изучали в экспериментальной модели питуитриновой гипертензии у крыс. Исследование провели на 40 беспородных крысах с массой тела 200–250 г, которые методом рандомизации были разделены на четыре группы по 10 крыс в каждой: 1-я —

контрольные животные; 2-я — крысы, которым ежедневно на протяжении 30 дней внутримышечно вводили питуитрин в дозе 1 Ед/крысу; 3-я — животные, которым на фоне развившейся питуитриновой гипертензии, начиная с 30-го дня, вводили Славинорм внутримышечно в дозировке 0,07 мг/кг массы тела животного (терапевтическая доза для внутримышечного введения) в течение 14 дней; 4-я — животные, которым на фоне развившейся питуитриновой гипертензии, начиная с 30-го дня, вводили Славинорм внутривенно (через зонд) в дозировке 0,7 мг/кг массы тела животного (терапевтическая доза для перорального введения) в течение 14 дней.

2. Влияние Славинорма на течение хлоркальциевой аритмии у крыс проводили на 30 беспородных крысах, которым внутривенно вводили хлорид кальция из расчета 60 мг/кг массы тела.

Животных методом рандомизации разделили на три группы по 10 крыс в каждой. Животным контрольной группы препарат не вводили. Животным 2-й группы за 2 мин до инъекции хлорида кальция вводили Славинорм внутримышечно в дозе 0,07 мг/кг массы тела крысы (терапевтическая доза для внутримышечного введения), а животным 3-й группы вводили Славинорм внутривенно в дозе 0,7 мг/кг массы тела крысы (терапевтическая доза для перорального применения).

При этом исследовали следующие параметры: время от введения хлорида кальция до возникновения аритмии, частоту возникновения аритмий, длительность аритмии, время восстановления синусового ритма и летальность животных.

Результаты и обсуждение

1. Влияние Славинорма на артериальную гипертензию в экспериментальной модели питуитриновой гипертензии у крыс. Известно, что

введение питуитрина вызывает стойкое повышение АД, сопровождающееся изменениями со стороны сосудов сердца, мозга и почек.

Результаты исследования, приведенные в табл. 1, показали, что после введения питуитрина у крыс контрольной группы приблизительно на 80 % возросло АД, при этом достоверно уменьшилась масса тела животных — на 46 % по сравнению с показателем в контрольной группе. Кроме того, у крыс, которым вводили питуитрин, повысилась двигательная активность, проявилась агрессивность по отношению друг к другу.

Как показывает анализ данных, приведенных в табл. 1, у крыс 3-й группы, которым вводили Славинорм в течение 14 дней, масса тела практически не отличалась от показателя у крыс контрольной группы. При гипертензии у животных 2-й группы в 1,4 раза увеличивалась масса сердца и в 1,5 раза снижалась масса почек. У животных 3-й группы массы сердца и почек достоверно не отличались от показателей у животных контрольной группы.

Обращает на себя внимание, что введение животным 3-й группы Славинорма в течение 14 дней на фоне достигнутой питуитриновой гипертензии приводило к нормализации показателей АД. Так, у животных 2-й группы после курсового введения питуитрина в течение 30 дней АД составляло $82,5 \pm 6,3$ мм рт. ст., а у животных 3-й группы после курсового введения Славинорма — $54,4 \pm 2,6$ мм рт. ст., что достоверно не отличается от показателей у контрольных животных ($45,75 \pm 2,4$ мм рт. ст.).

Таким образом, внутримышечное введение Славинорма в терапевтической дозировке приводило к нивелированию симптомов гипертензии, вызванной введением питуитрина, что выражалось в нормализации массы тела животных, массы сердца и почек, показателей АД.

Таблица 1

Влияние Славинорма на уровень АД, массу сердца и почек при питуитриновой гипертензии у крыс

Параметр	Группа			
	1-я — контрольная	2-я — гипертензия	3-я — гипертензия + Славинорм внутримышечно 0,07 мг/кг	4-я — гипертензия + Славинорм внутривенно 0,7 мг/кг
Масса тела животных, г	198,0±6,7	107,1±8,9*	193,1±5,8**	191,5±5,0**
Масса сердца, г	0,76±0,03	1,1±0,07*	0,81±0,04**	0,83±0,09**
Масса почки, г	0,93±0,04	0,61±0,06*	0,88±0,04**	0,88±0,08**
АД, мм рт. ст.	45,75±2,4	82,5±6,3*	54,4±2,6**	57,7±4,6**

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p < 0,05$ по сравнению с показателем в контрольной группе; ** $p < 0,05$ по сравнению с показателем во 2-й группе

Влияние Славинорма на течение хлоркальциевой аритмии у крыс

Параметр	Контрольная группа	3-я — гипертензия + Славинорм внутримышечно 0,07 мг/кг	4-я — гипертензия + Славинорм внутривенно 0,7 мг/кг
Начальный период, с	4,42±0,02	8,41±0,01*	8,67±0,03*
Длительность аритмии, мин	6,52±0,05	5,23±0,04*	5,11±0,02
Частота возникновения аритмии (абс. число животных, %)	19 (95 %)	18 (90 %)	17 (85 %)
Частота фибрилляций желудочков (абс. число животных, %)	6 (30 %)	3 (15 %)	2 (10 %)
Частота асистолий (абс. число животных, %)	2 (10 %)	0	0
Восстановление синусового ритма (абс. число животных, %)	10 (50 %)	14 (70 %)	15 (75 %)
Летальность (абс. число животных, %)	8 (40 %)	5 (25 %)	5 (25 %)

2. Изучение антиаритмического действия Славинорма. Известно, что быстрое нарастание концентрации кальция в крови может приводить к развитию аритмии и даже фибрилляции сердца. Более того, гиперкальциевые растворы усиливают возбудимость сердечной мышцы в фазе реполяризации. При высокой концентрации кальция продолжительность потенциала действия уменьшается, что может вызывать развитие аритмии.

Результаты исследования антиаритмической активности Славинорма в экспериментальной модели хлоркальциевой аритмии у крыс представлены в табл. 2.

У животных контрольной группы в среднем через 4–5 с после введения хлорида кальция развивалась брадикардия и блокада атриовентрикулярного узла. Через 3–4 мин у многих крыс возникали предсердные (наджелудочковые) и желудочковые экстрасистолы, а в ряде случаев — фибрилляция желудочков (у 30 % крыс) и асистолия (у 10 % крыс), что в 40 % случаях приводило к гибели животных контрольной группы. Синусовый ритм восстанавливался у половины животных контрольной группы в среднем к 7-й минуте после введения препарата.

Введение хлорида кальция крысам вызывает следующие фазные изменения электрокардиограммы. Первая фаза — замедление частоты сердечных сокращений и развитие атриовентрикулярной блокады; эта фаза наблюдается в течение первых секунд после введения препарата. Вторая фаза — тахикардия, обусловленная повышением автоматизма с появлением одиночных или «залпа» экстрасистол. Третья фаза — фибрилляция желудочков или асистолия — может развиваться вскоре после инъекции хлорида кальция. Лишь у двух

животных в контрольной группе после введения хлорида кальция была зафиксирована асистолия на 13-й и 18-й минутах исследования.

Введение Славинорма за 2 мин до инъекций хлорида кальция значительно удлиняло момент наступления аритмии у крыс — практически в 2 раза: с 4,42±0,02 с в контрольной группе до 8,41±0,01 с у животных после внутримышечного введения препарата и до 8,67±0,03 с — при внутривенном введении.

Важно отметить, что введение Славинорма приводило к уменьшению длительности аритмии в среднем на 21,2 %. При этом восстановление синусового ритма удалось достигнуть у 75 % животных, в то время как в контрольной группе ритм нормализовался только у 50 % животных. Обращает на себя внимание также снижение летальности в подопытных группах на 15 % по сравнению с показателем в контрольной группе.

Выводы

Приведенные данные свидетельствуют о том, что Славинорм при внутримышечном применении в терапевтической дозе 0,07 мг/кг и при пероральном применении в дозе 0,7 мг/кг обладает способностью предотвращать развитие аритмии у крыс, вызываемой инъекцией хлорида кальция.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют сделать заключение об ангиопротекторном и антиаритмическом действии Славинорма и свидетельствуют о перспективности применения пептидного геропротектора на основе экстракта из аорты животных для профилактики и лечения возрастной патологии сосудистой системы.

Литература

1. Коркушко О. В. Сердечно-сосудистая система и возраст. М.: Медицина, 1983.
2. Шляхто Е. В., Моисеева О. М. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. 2002. Т. 8. № 2. С. 3–8.
3. Benetos A., Laurent S., Boutouyrie P., Safar M. Alteration in the carotid artery wall properties with aging and high blood pressure level // J. Hypertension. 1991. Vol. 9 (Suppl. 6). P. 112–113.
4. Boutouyrie P., Laurent S., Benetos A. et al. Opposing effect of aging on distal and proximal large arteries in hypertensives // J. Hypertension. 1992. Vol. 10 (Suppl. 6). P. 87–91.
5. Franklin S. S., Gustin W. 4th, Wong N. D. et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure // Circulation. 1997. Vol. 96. № 1. P. 308–315.
6. Korner P., Angus J. Structural determinants of vascular resistance properties in hypertension // J. Vasc. Res. 1992. Vol. 29. P. 293–312.
7. Li L., Mac-Mary S., Sainthillier J.M. et al. Age-related changes of the cutaneous microcirculation in vivo // Gerontology. 2006. Vol. 52. № 3. P. 142–153.
8. Marin J. Age-related changes in vascular responses: a review // Mech. Aging Dev. 1995. (Apr. 14). Vol. 79. № 2–3. P. 71–114.
9. Mulvany M. J., Baumbach G. L., Aalkjaer C. et al. Vascular remodeling // Hypertension. 1996. Vol. 28. P. 505–506.
10. Rizzoni D., Porteri E., Castellano M. et al. Vascular hypertrophy and remodeling in secondary hypertension // Hypertension. 1996. Vol. 28. P. 785–790.
11. Segers P., Stergiopoulos N., Westerhof N. Quantification of the contribution of cardiac and arterial remodeling to hypertension // Hypertension. 2000. Vol. 36. P. 760.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 356–359

A. P. Ryzhak¹, B. I. Kuznik², V. N. Rutkovskaya¹, G. A. Ryzhak¹, Yu. S. Titkov¹

THE NATURAL PEPTIDE GEROPROTECTOR ANTIARRHYTHMIC ACTION

¹Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110;
e-mail: galina@gerontology.ru; ²Chita State Medical Academy, 39a, ul. Gorkogo, Chita 672000

The research of biological activity of peptide geroprotector Slavinorm on the basis of calf aorta extract was conducted in experimental models of hypertension and chloride-calcium arrhythmia. The research results showed that in experimental model of arrhythmia in rats induced by pituitrin administration, intraventricular and intramuscular introduction of Slavinorm in therapeutic dose had caused to leveling of hypertension symptoms. That was expressed in normalization of blood pressure characteristics, body weight, heart and kidney weight. In the experimental model of chloride-calcium arrhythmia in rats intraventricular and intramuscular introduction of Slavinorm showed the ability to predict the arrhythmia development caused by the Calcium Chloride administration. The research results testify to availability of the medication research in the capacity of the medication for treatment of age related pathology conditioned by vessels impaired function.

Key words: peptide geroprotector, calf aorta extract, arrhythmia, arterial hypertension, age related pathology

Н. И. Чалисова, Е. А. Концевая, А. Н. Жекалов, Д. А. Синячкин

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАНИЙ АМИНОКИСЛОТ НА КЛЕТОЧНУЮ ПРОЛИФЕРАЦИЮ В КУЛЬТУРЕ ТКАНЕЙ СТАРЫХ КРЫС

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: ni_chalisova@mail.ru

В органотипической культуре исследовали влияние сочетаний стандартных аминокислот в эффективных концентрациях 0,05 нг/мл на развитие процессов клеточной пролиферации в эксплантатах тканей селезенки, миокарда, поджелудочной железы и коры головного мозга от старых (24-месячных) крыс. Сочетание двух аминокислот, одна из которых проявляет стимулирующую активность, а другая — угнетающую, вызывало стимулирующий клеточную пролиферацию эффект, который на 8–10% превосходил эффект изолированного действия стимулирующей аминокислоты. Полученные результаты являются базой для создания новых эффективных дипептидов, которые могут быть использованы для повышения регенерационных способностей тканей при старении.

Ключевые слова: органотипическая культура тканей, аминокислоты, старение

За последние десятилетия накопились данные о том, что аминокислоты являются не только пластическим материалом при построении белковых молекул, но сами могут модифицировать экспрессию генов-мишеней и, таким образом, играть роль сигнальных молекул. Было показано, что в культуре ткани слизистой оболочки кишечника, семенников, селезенки, почек ингибирующий эффект нейтральных аминокислот тем больше, чем длиннее их углеводородная боковая цепь. Пролин угнетал развитие ткани коры головного мозга и селезенки [9]. При исследовании показателей специфической и неспецифической резистентности выявлено, что лизин, аргинин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты, триптофан обладают разными иммуно- и фагоцитозстимулирующими и детоксицирующими свойствами [1]. Имеются данные о влиянии аргинина на процессы клеточной пролиферации и апоптоза. Показано апоптозиндуцирующее действие аргинина [11] в культуре клеток сетчатки постнатальных крыс. Гладкомышечные клетки сосудов также реагируют на аргинин, увеличивается экспрессия гена *Fas* [12]. При исследовании аминокислот с разветвленными боковыми цепями найдено, что лейцин в концентрации вызывал в культуре

гепатоцитов крыс усиление синтеза ДНК [10]. За последние годы, в связи с успехами в области молекулярной биологии, были выявлены гены, которые экспрессируются при дефиците аминокислот: это гены, кодирующие плазмомембранные транспортеры аминокислот; гены, кодирующие транскрипционные факторы; гены, кодирующие рибосомальные белки или гены, вовлеченные в сигнальные трансдукционные процессы [8].

В ряде наших предыдущих работ [3, 6–8] показано, что в культуре тканей различного генеза разные группы аминокислот являются активными, оказывающими стимулирующее или ингибирующее (за счет процессов апоптоза) влияние на клеточную пролиферацию. Оказалось, что в эксплантатах тканей от старых животных в 4 раза уменьшается количество активно действующих аминокислот, по сравнению с тканями от молодых животных. Но стимулирующее влияние на пролиферацию ряда дипептидов происходит как в тканях молодых, так и старых крыс [2, 4, 5]. При сравнительном анализе частоты влияния аминокислот и пептидов на клеточные процессы мы обнаружили [7], что наиболее эффективны те пептиды, в структуре которых присутствуют как стимулирующие, так и ингибирующие данную ткань аминокислоты.

В связи с этой целью работы было выявление в культуре тканей старых крыс таких сочетаний аминокислот, у которых суммарная активность была бы выше, чем действие изолированных стимулирующих аминокислот, что может явиться базой для создания новых геропротекторных пептидов.

Материалы и методы

Эксперименты проведены в органотипической культуре на 1400 эксплантатах селезенки, сердца, печени, поджелудочной железы, коры головного мозга старых (24-месячных) крыс линии *Wistar*. Отпрепарированные органы разделяли на фрагменты величиной около 1 мм³, которые помещали

в чашки Петри с коллагеновым покрытием дна. Питательная среда состояла из 35 % среды Игла, 35 % раствора Хенкса, 25 % фетальной телячьей сыворотки. В среду добавляли глюкозу (0,6 %), инсулин (0,5 ед/мл), гентамицин (100 ед/мл). Эффективные концентрации аминокислот, определенные при раститровке, составляли 0,05 нг/мл. В чашки Петри с экспериментальными эксплантатами добавляли 3 мл питательной среды с исследуемой аминокислотой, в чашки Петри с контрольными эксплантатами — 3 мл питательной среды. Таким образом, эксплантаты обеих групп развивались в одинаковых объемах питательной среды. Чашки Петри помещали в термостат при температуре 37 °С и через 3 сут просматривали под фазово-контрастным микроскопом. Определяли индекс площади (ИП), который рассчитывали в условных единицах как соотношение площади всего экспантата (вместе с зоной выселяющихся клеток) к площади центральной зоны экспантата. Для визуализации эксплантатов применяли микро-теленасадку для микроскопа (серия 10, МТН-13 «Альфа-Телеком», Россия). Для расчета ИП эксплантатов использовали программу PhotoM 1.2. Для каждого исследуемого вещества анализировали 20–25 экспериментальных эксплантатов и 20–23 — контрольных. Достоверность различий в ИП контрольных и экспериментальных эксплантатов оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При добавлении аминокислот в культуру ткани селезенки получены следующие результаты (таблица). Стимулирующее статистически достоверное влияние оказывал аргинин — ИП повышался на +23±3 % ($n=19$, $p<0,05$) по сравнению с контрольным ($n=21$). Ингибирующим пролиферацию был триптофан — ИП снижался на -28±5 % ($n=20$, $p<0,05$) по сравнению с контрольным ($n=22$). Совместное введение аргинина и триптофана в культуральную среду эксплантатов селезенки стимулировало рост эксплантатов и значения ИП достигали +32±6 % ($n=22$, $p<0,05$) по сравнению с контрольным ($n=20$).

При добавлении аминокислот в культуру ткани миокарда выявляется стимулирующее действие аргинина — ИП увеличивался на +21±3 % ($n=21$, $p<0,05$) по сравнению с контрольным ($n=22$), в то время как валин не оказывал влияния на развитие эксплантатов. В культуре ткани миокарда ни одна из аминокислот не оказывала ингибирующего влияния, поэтому нами использовался валин

Влияние аминокислот и их сочетаний на индекс площади эксплантатов тканей старых крыс, % по отношению к контрольным

Отдельная аминокислота	Сочетание аминокислот
<i>Селезенка</i>	
<i>Arg</i> +23±3* <i>Trp</i> -28±5*	+32±6*
<i>Миокард</i>	
<i>Arg</i> +21±3* <i>Val</i> -6±1	+29±3*
<i>Lys</i> +20±3* <i>Trp</i> -8±2	+29±3*
<i>Поджелудочная железа</i>	
<i>Asn</i> +22±2* <i>Lys</i> -19±4*	+32±3*
<i>Печень</i>	
<i>Arg</i> +19±3* <i>Leu</i> -24±5*	+27±4*
<i>Кора головного мозга</i>	
<i>Pro</i> +24±4* <i>Thr</i> -27±6*	+33±7*

* $p<0,05$ по сравнению с индексом площади контрольных эксплантатов

как не вызывающий стимулирующего эффекта. Совместное введение аргинина и валина в культуральную среду приводило к выраженной стимуляции роста эксплантатов миокарда — ИП увеличивался на +29±3 % ($n=23$, $p<0,05$) по сравнению с контрольным ($n=21$). При сочетании лизина, стимулирующего клеточную пролиферацию на +20±3 % ($n=20$, $p<0,05$) по сравнению с контрольным ($n=23$), и аминокислоты, не оказывающей воздействия на клеточную пролиферацию — триптофана, ИП возрастал на +29±3 % ($n=24$, $p<0,05$) по сравнению с контрольным ($n=23$).

При добавлении аминокислот в культуру ткани поджелудочной железы найдено, что стимулирующее статистически достоверное действие оказывал аспарагин — ИП повышался на +22±2 % ($n=25$, $p<0,05$) по сравнению с контрольным ($n=23$). Ингибирующим пролиферацию был лизин, который снижал ИП на -19±4 % ($n=21$, $p<0,05$) по сравнению с контрольным ($n=22$). Совместное введение аспарагина и лизина в культуральную среду стимулировало рост эксплантатов и значения ИП достигали +32±3 % ($n=24$, $p<0,05$) по сравнению с контрольным ($n=22$).

При культивировании эксплантатов печени найдено, что стимулирующее влияние оказывал аргинин, когда ИП увеличивался на +19±3 % ($n=21$, $p<0,05$) по сравнению с контрольным ($n=23$). Ингибировал пролиферацию лейцин, при его введении в культуральную среду ИП снижался на -24±5 % ($n=23$, $p<0,05$) по сравнению с контрольным ($n=25$). Совместное введение аргинина

и лейцина в культуральную среду эксплантатов печени стимулировало рост эксплантатов и значения ИП достигали $+27 \pm 4\%$ ($n=20$, $\rho < 0,05$) по сравнению с контрольным ($n=21$).

При добавлении аминокислот в культуру ткани коры головного мозга получены следующие результаты. Стимулирующее статистически достоверное влияние оказывал пролин — ИП повышался на $+24 \pm 4\%$ ($n=24$, $\rho < 0,05$) по сравнению с контрольным ($n=23$). Ингибирующим пролиферацию был треонин — ИП снижался на $-27 \pm 6\%$ ($n=25$, $\rho < 0,05$) по сравнению с контрольным ($n=22$). Совместное введение пролина и треонина в культуральную среду приводило к стимуляции роста эксплантатов и увеличению значений ИП до $+33 \pm 7\%$ ($n=21$, $\rho < 0,05$) по сравнению с контрольным ($n=22$).

В результате проведенных экспериментов при культивировании эксплантатов различных тканей старых крыс выявлены такие сочетания аминокислот, у которых суммарная активность на 8–10% выше, чем действие изолированных стимулирующих пролиферацию аминокислот. Для достижения этого стимулирующего клеточную пролиферацию эффекта необходимо сочетание аминокислот, осуществляющих разнонаправленную регуляцию основных клеточных процессов. Видимо, в таком случае происходит поддержание динамического баланса пролиферационных и апоптотических процессов, необходимых для развития тканей.

Выводы

Таким образом, полученные результаты являются базой для создания новых эффективных дипептидов, которые могут быть использованы для повышения регенерационных способностей тканей при старении. Создается база для целенаправленного выбора для каждой ткани организма сочета-

ния активных аминокислот и последующего синтеза на их основе коротких пептидов, обладающих геропротекторными свойствами.

Литература

1. Белокрылов Г. А., Деревнина О. Н., Попова О. Я. Различия в иммунном ответе, фагоцитозе и детоксицирующих свойствах под влиянием пептидных и аминокислотных препаратов // Бюл. exper. биол. 1995. Т. 118. № 2. С. 509–512.
2. Хавинсон В. Х. Итоги изучения и применения пептидных биорегуляторов в геронтологии // В кн.: Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма. СПб.: Наука, 1996. С. 84–85.
3. Хавинсон В. Х., Малинин В. В., Чалисова Н. И., Григорьев Е. И. Тканеспецифическое действие пептидов в культуре тканей крыс разного возраста // Успехи геронтол. 2002. Вып. 9. С. 95–100.
4. Чалисова Н. И., Пеннийнен В. А., Харитоновна Н. В., Ноздрачев А. Д. Динамика стимулирующих и ингибирующих эффектов в органотипической культуре нервной и лимфоидной ткани // Докл. АН. 2001. Т. 380. № 3. С. 418–421.
5. Чалисова Н. И., Пеннийнен В. А., Хаазе Г. Регулирующая роль некоторых аминокислот при развитии апоптоза в культуре нервной и лимфоидной ткани // Рос. физиол. журн. 2002. Т. 88. № 5. С. 627–633.
6. Чалисова Н. И., Закуцкий А. Н., Анискина А. И., Ноздрачев А. Д. Влияние аргинина и его метаболитов на миокард крыс в органотипической культуре ткани // Докл. РАН. 2007. Т. 415. № 2. С. 273–276.
7. Чалисова Н. И., Концевая Е. А., Войцеховская М. А., Комашня А. В. Регуляторное влияние кодируемых аминокислот на основные клеточные процессы у молодых и старых животных // Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 2. С. 189–197.
8. Bing W., Junbao D., Jianguang Q. et al. L-arginine impacts pulmonary vascular structure in rats with an aortocaval shunt // J. surg. Res. 2002. Vol. 108. № 1. P. 20–31.
9. Gerarde H. W., Jones M., Winnick T. Protein synthesis and amino acid turnover in tissue culture // J. biol. Chem. 1952. Vol. 1. P. 51–68.
10. Kimura M., Ogihara M. Effects of branched-chain amino acids on DNA synthesis and proliferation in primary cultures of adult rat hepatocytes // Europ. J. Pharmacol. 2005. Vol. 510. № 3. P. 167–180.
11. Philip R., Campbell E., Wheatley D. N. Arginine deprivation, growth inhibition and tumour cell death: 2. Enzymatic degradation of arginine in normal and malignant cell cultures // Brit. J. Cancer. 2003. Vol. 88. № 4. P. 613–623.
12. Trulsson L., Sandström P., Sundqvist T. The Influence of a load of L-arginine on serum amino acids and pancreatic apoptosis/proliferation and ATP levels in the rat // Pancreas. 2004. Vol. 29. № 4. P. 113–120.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 360–362

N. I. Chalisova, E. A. Kontsevaya, A. N. Zhekalov, D. A. Sinyachkin

THE EFFECT OF THE AMINO ACID COMBINATIONS ON CELL PROLIFERATION IN TISSUE CULTURES IN OLD RATS

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110;
e-mail: ni_chalisova@mail.ru

In organotypic tissue culture, the effect of the 20 coded amino acids combinations, in the effective concentration of 0,05 ng/ml, on the cell proliferation development in the spleen, myocardium, pancreas and brain cortex explants in 24 months rats was investigated. The combinations of two amino acids (stimulating and inhibiting proliferation) produced in the tissue culture the stimulating effect, exceeding by 8–10% as compared to the isolating effect of the stimulating amino acid. The results obtained form the base for the further synthesis of new effective dipeptides to be used to increase the regeneration of tissues when aging.

Key words: organotypic tissue culture, amino acids, aging