

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 2 2022
Том
Vol. 35

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

Долголетие: роль профессии
и здорового образа жизни

Нейродегенеративные
заболевания у пожилых:
патогенез, клиническая картина,
подходы к лечению
и профилактике

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ





ПЯТЬ ПРИНЦИПОВ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ

Многокомпонентные профилактические препараты, сложный и сбалансированный состав которых обеспечивает комплексное воздействие на организм.

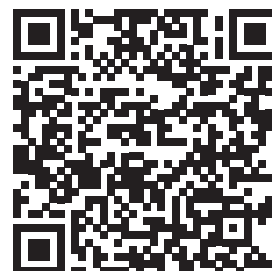
Компания Peptides – флагман в области антивозрастных технологий, пептидной и непептидной биорегуляции.

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



PEPTIDES
ПЕПТИДНАЯ КОМПАНИЯ № 1

www.peptidesco.com



УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ ADVANCES IN GERONTOLOGY



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

ADVANCES in GERONTOLOGY

V o l u m e 3 5, № 2

Editorial Board:

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

Editorial Advisory Board:

Biology of aging

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

Interventions in aging

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

Demography of aging

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

Social and behavior gerontology

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

Clinical gerontology

Ariev A. L. (St. Petersburg) — Section editor
Ballyzek M. F. (St. Petersburg)
Barbagallo M. (Palermo, Italy)
Benberin V. V. (Astana, Kazakhstan)
Cucinotta D. (Bologna, Italy)
Il'nitsky A. N. (Polotsk, Belorussia)
Kabanov M. Yu. (St. Petersburg)
Kozlov K. L. (St. Petersburg)
Medvedev N. V. (Kursk)
Myakotnikh V. S. (Ekaterinburg)
Proshchayeu K. I. (Moscow)
Soloviev A. G. (Arkhangelsk)
Tatarinova O. V. (Yakutsk)
Tkacheva O. N. (Moscow)
Vorobiev P. A. (Moscow)
Trofimova S. V. (St. Petersburg)

Published since 1997

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

St. PETERSBURG • 2022

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 3 5, № 2

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

Биология старения

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

Профилактика старения

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

Демография старения

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

Социальная и поведенческая геронтология

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

Клиническая геронтология

Арьев А. Л. (Санкт-Петербург) —
ответственный редактор
Баллюзек М. Ф. (Санкт-Петербург)
Барбагалло М. (Италия, Палермо)
Бенберин В. В. (Астана, Казахстан)
Воробьёв П. А. (Москва)
Ильницкий А. Н. (Полоцк, Белоруссия)
Кабанов М. Ю. (Санкт-Петербург)
Козлов К. Л. (Санкт-Петербург)
Кучинотта Д. (Болонья, Италия)
Медведев Н. В. (Курск)
Мякотных В. С. (Екатеринбург)
Прощаев К. И. (Москва)
Соловьёв А. Г. (Архангельск)
Татаринова О. В. (Якутск)
Ткачева О. Н. (Москва)
Трофимова С. В. (Санкт-Петербург)

Выходит с 1997 г.

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

Издатель: Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 2022. Т. 35. № 2. 154 с., ил.

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

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

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

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР В.Н. АНИСИМОВ

Заведующая редакцией О.В. Комарова

Корректор Н.Ю. Крамер

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

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

Подписано в печать 30.05.2022 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Усл. печ. л. 19,25.

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

<p>Голубев А.Г., Жаринов Г.М., Михальский А.И., Анисимов В.Н. Продолжительность жизни ученых различных специальностей по данным из разных источников: выводы и вызовы</p>	170	<p><i>Golubev A.G., Zharinov G.M., Mikhalsky A.I., Anisimov V.N.</i> The lifespans of scholars referred to different disciplines according to data from diverse sources: Inferences and challenges</p>
<p>Папанова Е.К., Воробьева Н.М., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Овчарова Л.Н., Селезнева Е.В. Ожидаемая продолжительность здоровой жизни лиц старше 65 лет по данным российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ</p>	180	<p><i>Papanova E.K., Vorobyeva N.M., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Ovcharova L.N., Selezneva E.V.</i> Healthy life expectancy of people over age 65: results of the Russian epidemiological study EVCALIPT</p>
<p>Лаптева Е.С., Арьев А.Л., Арьева Г.Т., Цуцунава М.Р., Дьячкова-Герцева Д.С. Роль гериатрической службы в диагностике и мониторинговании исходов постковидного синдрома (обзор)</p>	191	<p><i>Lapteva E.S., Ariev A.L., Arieva G.T., Tsutsunawa M.R., Diachkova-Gerceva D.C.</i> The role of geriatric services in the diagnosis and monitoring of outcomes of postcoital syndrome (review)</p>
<p>Бричагина А.С., Семёнова Н.В., Колесникова Л.И. Возрастная менопауза и карбонильный стресс</p>	206	<p><i>Brichagina A.S., Semenova N.V., Kolesnikova L.I.</i> Age-related menopause and carbonyl stress</p>
<p>Тополянская С.В., Елисеева Т.А., Санина А.И., Вакуленко О.Н., Дворецкий Л.И. Сравнительная характеристика расчетных методов измерения скорости клубочковой фильтрации у долгожителей с ишемической болезнью сердца</p>	214	<p><i>Topolyanskaya S.V., Eliseeva T.A., Sanina A.I., Vakulenko O.N., Dvoretzki L.I.</i> Glomerular filtration rate in centenarians with coronary artery disease</p>
<p>Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И., Кабалык М.А., Шекунова О.И., Багирова А.Э. Хроническая обструктивная болезнь легких как модель преждевременного старения: патогенетическая роль митохондрий</p>	222	<p><i>Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Geltser B.I., Kabalyk M.A., Shekunova O.I., Bagirova A.E.</i> Chronic obstructive pulmonary disease as a model of premature aging: the pathogenetic role of mitochondria</p>
<p>Флуд В.В., Шербук Ю.А., Шербук А.Ю., Леонов В.И., Аль-Сахли У.А. Неврологические осложнения и последствия новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов пожилого и старческого возраста (обзор литературы)</p>	231	<p><i>Flud V.V., Shcherbuk Yu.A., Shcherbuk A. Yu., Leonov V.I., Al-Sahli O.A.</i> Neurological complications and consequences of new coronavirus COVID-19 infection in elderly and old patients (literature review)</p>
<p>Один В.И., Юркина Е.А., Юркин А.К., Топорков М.М., Шварцман Г.И., Первова Е.М. Неврологические аспекты системной красной волчанки у лиц с поздним онтогенетическим дебютом</p>	243	<p><i>Odin V.I., Yurkina E.A., Yurkin A.K., Toporkov M.M., Shvartsman G.I., Pervova E.M.</i> Neurological aspects of systemic lupus erythematosus in individuals with late ontogenetic debut</p>
<p>Глушков Н.И., Беляев А.М., Горшенин Т.Л., Дулаева С.К. Мультидисциплинарный подход в лечении пациентов пожилого и старческого возраста с осложнениями рака ободочной кишки</p>	255	<p><i>Glushkov N.I., Belyaev A.M., Gorshenin T.L., Dulaeva S.K.</i> A multidisciplinary approach in the treatment of elderly and senile patients with complications of colon cancer</p>
<p>Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю. Новая парадигма развития нейродегенеративных заболеваний на примере болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона</p>	263	<p><i>Litvinenko I.V., Lobzin V. Yu.</i> A new paradigm for the development of neurodegenerative diseases on the example of Alzheimer's disease and Parkinson's disease</p>
<p>Барановский А.Ю., Круглова Н.А. Специализированный продукт лечебного питания — белковая композитная сухая смесь, обогащенная кальцием молочного происхождения, в послеоперационной реабилитации больных пожилого и старческого возраста</p>	274	<p><i>Baranovsky A.Yu., Kruglova N.A.</i> A specialized product of therapeutic nutrition is a dry protein composite mixture enriched with calcium of dairy origin, in the postoperative rehabilitation of elderly and senile patients</p>
<p>Васильева И.Н., Иванов С.Д. Влияние возраста пациентов с бронхолегочной патологией на концентрацию низкомолекулярной ДНК в плазме крови</p>	281	<p><i>Vasilyeva I.N., Ivanov S.D.</i> Influence of age of patients with bronchopulmonary pathology on low-molecular DNA concentration in blood plasma</p>
<p>Долгова В.И., Рокицкая Ю.А. Социально-когнитивные корреляты удовлетворенности жизнью у слушателей Народного университета в возрасте 55–80 лет</p>	287	<p><i>Dolgova V.I., Rokitskaya Yu.A.</i> Socio-cognitive correlates of life satisfaction of students of the National University aged 55–80 years</p>

<i>Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В.</i> Биоимпедансный анализ состава тела и фазовый угол в диагностике саркопении и старческой астении (обзор литературы)	294	<i>Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Treneva E.V.</i> Bioimpedance analysis of body composition and phase angle for the diagnosis of sarcopenia and frailty (<i>literature review</i>)
<i>Куколь Л.В., Обрезан А.Г., Пупышев А.В.</i> Мотивационное интервьюирование пожилых пациентов для участия в программах самоуправления при хронической обструктивной болезни легких	302	<i>Kukol L.V., Obrezan A.G., Pupyshv A.V.</i> Motivational interviewing of older patients to participate in self-management programs for chronic obstructive pulmonary disease
<i>Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Гаськова П.И.</i> Стареющий нос (<i>presbynasalís</i>) в практике оториноларинголога	308	<i>Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Gas'kova P.I.</i> Aging nose (<i>presbynasalís</i>) in the practice of an otorhinolaryngologist

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

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

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

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

1. Статья направляется в редакцию в электронном виде по e-mail на адреса: mmv_ag@mail.ru; aging@mail.ru
2. Статья может быть подана на русском или английском языке.
3. Размер статьи не должен превышать 12 стр., включая список литературы и резюме, обзора — 20 стр. Объем обзорных и общетеоретических статей согласовывается с редакцией журнала. Формат текста: шрифт Times New Roman, кегль 12, интервал 1,5, поля обычные (верхнее и нижнее 2 см, правое 3, левое 1,5 см). Список литературы к статье не должен превышать $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{8}$ объема статьи. В передовых статьях и обзорах цитируется не более 70 источников.
4. В статье и списке литературы не должны упоминаться неопубликованные работы, учебники, авторефераты диссертаций и тезисы конференций местного значения. Библиография, как правило, должна содержать литературу преимущественно за последние 5–7 лет.
5. На первой странице должны быть: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи; 3) название учреждения, которое представляет автор(ы); 4) почтовый адрес учреждения. В конце статьи — обязательно собственноручная подпись каждого автора и полностью фамилия, имя, отчество, точный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты.
6. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных исторических введений и повторений. При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны, руководствуясь «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», указывать вид, число использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления. Работы, в которых вышеупомянутые данные не приводятся, а также работы, при выполнении которых болезненные процедуры проводились без анестезии, к публикации не принимаются.
7. Статья должна быть тщательным образом проверена автором: химические формулы, таблицы, дозировки, цитаты. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректуре авторам не высылается, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
8. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным (до 7 рисунков). Фотографии должны быть контраст-

ными, рисунки — четкими. Файлы рисунков, фотографий, диаграмм и схем предоставляются вместе со статьей отдельными файлами в формате исходной программы. В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски (или импрегнации) препарата. Если рисунок дан в виде монтажа, фрагменты которого обозначены буквами, обязательно должна быть общая подпись к нему и пояснения к отдельным фрагментам. Рисунки должны быть также внедрены в текст статьи (в самый конец текста, один за другим, каждый со своей подписью).

9. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.
10. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.
11. Фамилии отечественных авторов в тексте пишут обязательно с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, в квадратных скобках должны стоять не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.
12. В соответствии с ГОСТ 7.0.5–2008, список литературы должен быть оформлен следующим образом:
 - а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (на первом месте фамилия, затем инициалы); сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных; работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов;
 - б) если цитируется несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке;
 - в) в статьях, написанных более чем четырьмя авторами, указывают фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.»; при четырех авторах указывают всех;
 - г) для периодических и продолжающихся изданий необходимо указать: автора(-ов), полное название статьи, две косые линейки (/), источник в стандартном сокращении, место издания, год, том (при необходимости), номер (выпуск), страницы (обозначаются буквой С.) от и до; все элементы выходных данных отделяют друг от друга точкой;
 - д) при ссылке на монографию или сборники необходимо указать название публикации, номер издания (если он есть), место и год издания;
 - е) в монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после названия книги через двоеточие указывают, с какого языка сделан перевод;
 - ж) если заглавие источника состоит из нескольких предположений, все они разделяются двоеточием;
 - з) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют друг от друга точкой с запятой (М.; Л.);
 - и) общее число страниц не указывают;
 - к) если ресурс электронный, необходимо указать его и дату обращения либо индикатор цифрового объекта (doi); автор несет ответственность за правильность библиографических данных.
13. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее основное содержание работы, размером не более половины страницы на русском и английском языках. Фамилии авторов, название статьи и учреждений с адресами даются также на двух языках. Резюме статьи на русском языке с выносом ключевых слов должно быть по-

мещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы; соответствующий текст на английском языке — после списка литературы.

14. В статье необходимо отразить следующую информацию в виде отдельных разделов: а) благодарности (общая информация о любой помощи в проведении работы и подготовке статьи); б) источники финансирования работы (информация о грантах и любой другой финансовой поддержке исследований); в) соблюдение этических стандартов (информация о соблюдении стандартов работы с животными; об исследованиях, где в качестве объектов выступали люди); г) ссылка на регистрацию клинических исследований; д) конфликт интересов.
15. В сопроводительном письме авторами должны быть предложены два возможных рецензента с указанием ФИО, должности, научного звания, места работы и адре-

са электронной почты рецензента. Кроме того, рекомендуется указать 1–2 фамилии рецензентов, кому нежелательно посылать статью.

16. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования присланных статей, а также, с согласия автора, помещения статей в виде рефератов или аннотаций; для связи с авторами редакция использует электронную почту.
17. Публикация статьи в журнале не влечет никаких финансовых отчислений автору.
18. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются; оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.
19. Примеры оформления статей — на сайте Геронтологического общества при РАН (www.gersociety.ru), где размещены полные электронные версии журнала в свободном доступе.

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

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

А.Г. Голубев¹, Г.М. Жаринов², А.И. Михальский³, В.Н. Анисимов¹

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ УЧЕНЫХ РАЗЛИЧНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ ПО ДАННЫМ ИЗ РАЗНЫХ ИСТОЧНИКОВ: ВЫВОДЫ И ВЫЗОВЫ*

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, e-mail: lxglbv@rambler.ru; ² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. А.М. Гранова, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70; ³ Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 65

Известно, что у людей продолжительность жизни положительно коррелирует с уровнем образования. В настоящей публикации проверено, существуют ли систематические различия по продолжительности жизни между теми, кого можно отнести к наиболее образованным слоям населения, а именно между учеными различных специальностей. Сделан обзор публикаций, где было проведено сравнение показателей продолжительности жизни ученых и в общих популяциях. Известные результаты были сопоставлены с оценками среднего возраста смерти (СВС) и ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ), сделанными при использовании записей в Базе данных личностей энциклопедии (БДЛЭ), которая развивается авторами с 2009 г. на основании биографических записей в Википедии. При всех оговорках относительно особенностей критериев и процедур включения биографий в Википедию, оценки, сделанные на основании записей в последней версии БДЛЭ, подтверждают выводы, опубликованные ранее и сделанные на основании других источников: СВС и ОПЖ ученых стабильно росли со средних веков до нашего времени и неизменно были выше, чем в популяциях в целом, причем наибольшими они были у представителей научных элит. Неожиданным оказалось то, что наибольшие ОПЖ и СВС свойственны экономистам, а наименьшие — математикам. Различия между этими крайними случаями в разные исторические периоды составляли примерно 3–5 лет. Дальнейшее исследование этих крайностей может выявить факторы, имеющие более широкое значение, но действующие в других случаях менее заметно.

Ключевые слова: ожидаемая продолжительность жизни, средний возраст смерти, Википедия, ученые, междисциплинарные различия, исторические тренды

Популяционными исследованиями на большом материале установлена положительная корреляция между уровнем образования и продолжитель-

ностью жизни [19, 25, 27]. В числе возможных факторов, обуславливающих эту корреляцию, значатся повышение социального статуса и/или материального уровня жизни [24, 27], изменения в поведении, снижающие подверженность факторам риска смерти [14], и даже структурно-функциональные изменения в ЦНС, связанные с получением дополнительной информации и ее обработкой, хранением и использованием [7, 22].

К числу тех, чей уровень образования считается наиболее высоким и задействованным в течение жизни, относятся представители высших политических, военных и предпринимательских кругов, преподаватели, деятели культуры и ученые. Различия по продолжительности жизни (ПЖ) между этими категориями населения и населением в целом были описаны в ряде публикаций [6, 9, 26]. Также известны и различия по ПЖ между представителями профессий, не требующих высшего образования, но подверженных действию относительно понятных факторов риска заболеваний и смерти [12, 13]. Например, меньше, чем в целом у населения, средняя ПЖ у водителей автобусов, грузовиков и такси. Различаются ли в этом смысле еще и отдельные специализации в пределах каждой из категорий обладателей высшего образования? Если да, то чем это обусловлено? Могут ли такие различия, пусть даже статистически достоверные, быть достаточными в количественном отношении для того, чтобы считаться с ними не только для исчисления страховых рисков, но и в науке, такой как геронтология? Ниже эти вопросы будут рассмотрены в проекции на ученых.

* Статья печатается в авторской редакции.

Ранняя история исследований продолжительности жизни ученых

Свидетельством потенциальной практической значимости исследований по ПЖ ученых может быть то, что, вероятно, первая из публикаций на эту тему вышла из лаборатории медицинских исследований подводного флота США [15]. Обоснование затрат денег налогоплательщиков на эту работу было таким: «Некоторое время назад было выдвинуто предположение о возможности того, что состояние здоровья подводников ухудшается избыточно в сравнении с остальным населением. Целью настоящего исследования было проверить, действительно ли могут существовать различия по средней продолжительности жизни между близко соотносящимися профессиональными группами». При этом именно ученые были выбраны как представляющие относительно гомогенный по условиям существования слой населения, что было сочтено сближающим его в этом смысле с командой подводной лодки.

На основании выявленных различий по среднему возрасту смерти (СВС) между представителями разных научных специальностей был сделан вывод, что возможны различия и между разными категориями служащих военно-морского флота США (а это уже дело нешуточное, и дальнейшие публикации на эту тему в открытом доступе отсутствуют).

Предпосылками для этого исследования были цитированные в статье данные статистических служб США: у врачей ПЖ больше, чем у населения в целом, у врачей она наибольшая у дантистов, а наименьшая — у фармацевтов, в последнем случае вероятно из-за относительно высокой частоты самоубийств. Также отмечена относительно низкая ПЖ у радиологов, что к подводникам имеет уже прямое отношение. Но данные государственной статистики об ученых были сочтены недостаточными, и материалом для исследования, проведенного для военно-морского флота США [15], послужили некрологи в журнале «Science» с 1958 по 1968 г.

Всего были найдены 2 224 записи, относящиеся к мужчинам, и 93 — к женщинам. Категоризация по специальностям потребовала множества оговорок, но в целом, как предложил автор на основании его результатов, показанных в табл. 1, среди ученых мужчин дольше всех живут те, кто работает преимущественно на свежем воздухе, а меньше всего те, на кого действует радиация и административная ответственность. Ограниченные данные о женщинах демонстрируют такие же соотношения.

Средний возраст смерти (СВС) мужчин-ученых в США в 1958–1968 гг. (по [15])

Специальность	Численность	Средний возраст смерти, лет ($M \pm m$)
Археологи	12	76,7±10,7
Астрономы	41	75,8±11,8
Антропологи	18	72,2±11,3
Инженеры	192	71,1±13,0
Социологи	23	71,0±12,0
Геологи / географы	109	69,6±14,6
Агрономы	130	68,9±13,2
Медики	493	68,8±12,9
Биологи	322	68,5±15,2
Преподаватели	96	67,5±11,3
Химики	179	66,0±13,6
Психиатры	47	65,9±10,5
Математики	51	65,5±13,5
Физики	176	64,4±16,0
Психологи	51	62,7±13,6
Фармакологи	34	62,3±13,9
Радиологи	33	61,8±14,2
Администраторы	180	61,8±12,4

В 1960-е гг. СВС ученых в США (67,7 года у мужчин и 68,1 года у женщин) оказался ниже (!), чем у популяции в целом (70,2 и 76,6 соответственно). Это плохо вяжется с положительной корреляцией между СВС и уровнем образования. Разве что у населения США в целом он был тогда высок настолько, что ученые до него не дотягивали. Это выглядит тем более примечательным, что автор уже тогда отметил важное обстоятельство, касающееся источника информации. Некрологи в «Science» обычно бывают о тех, кто получил достаточную известность. Это значит, что из выборки ученых исключены успевшие умереть, не достигнув такой известности. То есть из расчета СВС ученых исключены их младшие возрастные группы, и результат оказывается на самом деле завышенным. В таком случае и сравнение по разным специальностям следует проводить только в предположении, что такое искажение вносит во всех случаях одинаковый вклад. Но это может быть и не так. Например, математики часто становятся знаменитыми уже в молодом возрасте. Соответственно, в табл. 1 они оказываются в нижней части. Но обоснованность таких предположений остается неясной по сей день.

Оценки среднего возраста смерти (СВС) ученых мужчин, отнесенных к разным научным специальностям (по [2])

Специальность	Численность	Средний возраст смерти, лет	% проживших не менее 90 лет	% проживших не менее 100 лет
Экономика	2 593	74,6±0,26	10,26	0,96
Физика	8 831	73,6±0,14*	9,77	0,60
Химия	3 654	73,4±0,22*	10,21	0,57
Медицина и биология	14 351	71,7±0,12*	8,35	0,58
Гуманитарные науки	24 895	71,5±0,09*	7,75	0,74
Математика	4 925	71,2±0,21*	7,59	0,37

* Отличие от экономистов значимо при $p < 0,001$ (критерий Стьюдента).

Вывод о сравнительно низкой ПЖ математиков следует также из работы [2], в которой использованы данные из биографических справочников, в том числе Википедии, без разбивки по странам и историческому времени жизни. Иной была и привязка к специальностям (табл. 2). Также в этой работе было показано, что ученые, занимающиеся преподавательской деятельностью, живут в среднем на 1–1,5 года дольше коллег, не занятых в ней. Это соответствует наблюдению [15], что сотрудники университетов живут дольше тех, кто занимается научными исследованиями в иных условиях.

Биографические справочники и архивы как источники данных

О важности отмеченных выше особенностей выборок, использованных для исследования ПЖ, можно судить по работе [23], находящейся на противоположном конце по времени в ряду найденных

публикаций по особенностям ПЖ ученых. Авторы исследовали данные по ПЖ ученых в университетах на территории, соответствующей расположению Священной Римской империи, в период с XVI по начало XX в. с целью сопоставления с изменениями ПЖ в общей популяции.

Материалом для исследования [23] послужили записи в книгах учета профессорско-преподавательского состава в университетах и публикации на этой основе. Лакуны заполняли из дополнительных источников, в том числе Википедии, которая дала около 20% примерно из 30 тыс. записей. Определяли не СВС, а ОПЖ в 30 лет, которую рассчитывают по уровням смертности в последующих возрастных группах. (Подробнее о различиях между СВС и ОПЖ в применении к таким исследованиям см. в работах [5, 17].)

Среди прочего, было сделано сопоставление с результатами других исследований истори-

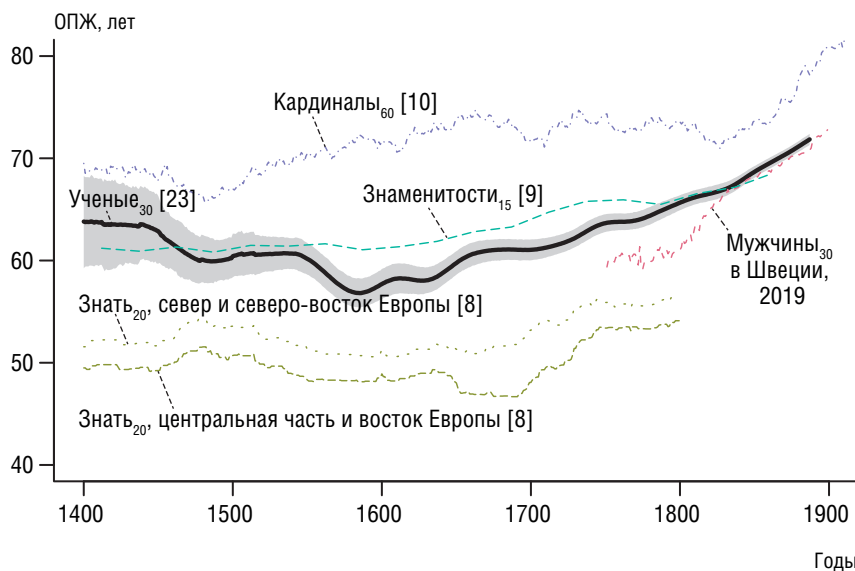


Рис. 1. Исторические тренды ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) в возрасте, обозначенном в подстрочном индексе, для разных категорий населения Европы. Серым фоном обозначен 95% ДИ. Ссылки на источники указаны в квадратных скобках. Воспроизведено из работы [23] с модификациями

ческой динамики ПЖ разных категорий населения (рис. 1).

Примечательным выглядит выравнивание изменений ПЖ ученых и других знаменитостей в Европе и просто мужчин в Швеции примерно после 1830 г. Выпадение кардиналов из этого тренда вверх можно объяснить тем, что кардиналами становятся поздно, так что у них смерть в молодом и даже среднем возрасте невозможна. Что до расположения знати ниже тренда, то это может быть связано как с высоким уровнем насильственной смертности в этой категории, так и с тем, что к знати, в отличие от высшего духовенства или профессуры, причисляют с рождения.

Также отмечено, что у медиков увеличение ПЖ началось позже, чем у других ученых. Вероятной причиной тому могла быть высокая подверженность медиков инфекциям в период, пока не было признано их микробное происхождение.

Главным своим выводом авторы считают такой: ПЖ ученых стала возрастать еще до начала индустриальной революции, и это вносило в нее существенный вклад постольку, поскольку возрастал пожизненный вклад каждого ученого в научно-технический прогресс.

Неясно, как это может работать сейчас, когда скорость научного прогресса стала несравненно более высокой, так что в позднем возрасте поспевать за ним становится все труднее, и долгий срок жизни ученых может становиться, скорее, тормозом, чем ускорителем прогресса. Такие соображения

и расчеты приведены в работе [18]. Это имеет прямое отношение к ПЖ современной научной элиты.

В исследовании [23] отмечено, что у академиков ПЖ была больше, чем у прочих ученых, однако это различие сходило на нет со 2-й половины XIX в. Но есть и другие оценки. В работе [6] сопоставлены оценки ОПЖ после 50 лет у членов Королевского общества Великобритании (КОВ), Российской академии наук (РАН) и в общих популяциях Великобритании и России. Отсечка на уровне 50 лет обусловлена средним возрастом попадания в КОВ и РАН. Результаты для периода от середины XVII до конца XX в. показаны на рис. 2.

То, что в России ПЖ академиков была и остается ниже, чем в Великобритании, в общем понятно. Здесь могут действовать те же факторы, из-за которых ПЖ академиков в ГДР была постоянно ниже, чем в ФРГ, возрастая в обеих государствах за время их существования по отдельности [29]. При этом надо учитывать и то, что разница между КОВ и РАН сохраняется, несмотря на повышение среднего возраста избрания в РАН и, соответственно, среднего текущего возраста. Эти показатели были самыми низкими при сравнении с другими академиями, включая британскую, в XVIII в., и выросли до самых высоких в мире к началу II тысячелетия [21].

Описанные в работе [6] подробности изменений ПЖ членов КОВ и РАН в последнее время показаны на рис. 3.

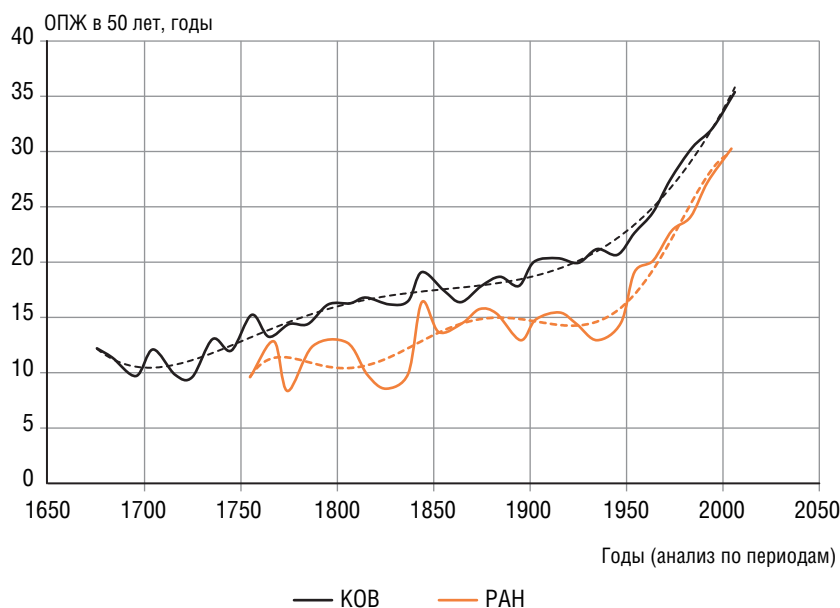


Рис. 2. Исторические тренды ожидаемой продолжительности жизни в 50 лет (ОПЖ) у мужчин-членов Королевского общества Великобритании (КОВ) и Российской академии наук (РАН). Построено по данным из работы [6]

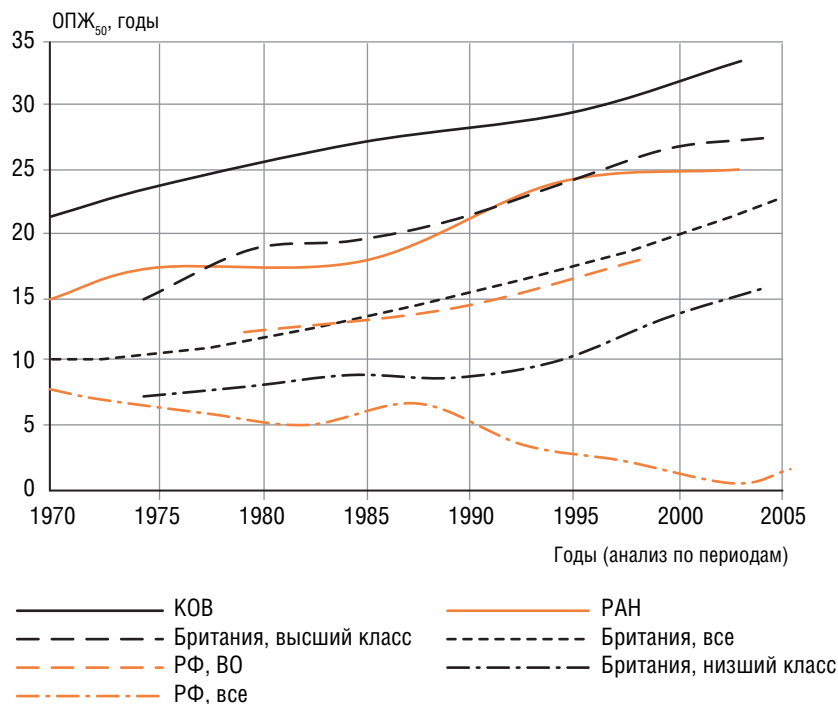


Рис. 3. Оценки ожидаемой продолжительности жизни в 50 лет ($ОПЖ_{50}$) по периодам у академиков Королевского общества Великобритании (КОВ) и РАН, а также у всего населения Великобритании и его высших и низших классов, а также у общего населения и обладателей высшего образования (ВО) в России (по данным работы [6])

ОПЖ академиков РАН и обладателей высшего образования в РФ увеличивалась, когда у всего остального населения РФ она снижалась. С учетом известных связей между материальной обеспеченностью и ОПЖ [11, 16, 20], можно сказать, что у академиков РАН эти показатели оставались, несмотря ни на что, на уровне верхних социальных слоев Великобритании.

Связь между более высоким положением в научной иерархии и большим долголетием подтверждается сообщением о том, что долголетие выше у президентов в сравнении с рядовыми членами КОВ [28]. В Швеции и Финляндии ПЖ докторов наук выше, чем у других обладателей высшего образования, причем свой вклад в этот эффект вносят различия по употреблению алкоголя и курению [14].

Важным обстоятельством, всплывающим при ознакомлении с вышеприведенными работами, является то, что исследования ПЖ ученых можно проводить на гораздо более длительных исторических интервалах, чем исследования ПЖ населения в целом. В последнем случае данные можно черпать из государственной демографической статистики, которую начали вести только с XVIII в. или позже, или из записей в приходских книгах, относительно которых есть свои вопросы и неясности. Данные об ученых можно получать из биографических источников и списков, которые издавна

ведутся в университетах, и т. п. То же относится и к другим носителям высшего образования.

Википедия

Сейчас к числу источников сведений о продолжительности жизни ученых добавилась Википедия. Запущенная в январе 2001 г., она стала самым крупным и популярным справочником в интернете. По объему сведений и тематическому охвату Википедия считается самой полной энциклопедией из когда-либо создававшихся за всю историю человечества. К началу 2022 г. общее число статей в ней на всех языках достигло примерно 60 млн, из них около $1/4$ — биографии (https://en.wikipedia.org/wiki/Wikipedia:Size_of_Wikipedia).

В 2008 г. одним из авторов этой статьи (Г.М. Жариновым) был начат систематический сбор биографической информации, содержащейся в Википедии, и в 2019 г. база данных «Личности Энциклопедии» (БДЛЭ) была зарегистрирована в Реестре баз данных РФ (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019620535). Объем БДЛЭ ежегодно возрастал на 60–100 тыс. человек и к началу 2022 г. превысил 725 тыс. записей. На основании записей в БДЛЭ были сделаны выводы о различиях по ПЖ между представителями разных музыкальных [1, 3] и литературных [4] жанров. Были выявлены

различия и между учеными разных специальностей [2] (см. табл. 2).

Опыт работы с БДЛЭ позволил уточнить ограничения на истолкование получаемых результатов, связанные с особенностями критериев и процедур включения библиографических сведений в Википедию [5, 17].

В табл. 3 приведены оценки СВС ученых разных специальностей, сделанные на основании данных, извлеченных из последней версии БДЛЭ. Видно, что показатели СВС у представителей всех специальностей увеличивались от более ранних периодов, для которых они были рассчитаны, к более поздним — в соответствии с данными об исторической динамике ПЖ ученых, опубликованными ранее (см. рис. 1, 2). С другой стороны, выполненная ранее детализация по срокам выявила возможность спадов и восстановления ПЖ в пределах периодов, указанных в табл. 3. Примером может служить рис. 4.

Особые оговорки требуются относительно результатов в табл. 3, относящихся к родившимся в 1900 г. и позже. В этот период происходили события — две мировые войны и пандемия испан-

ского гриппа, сопоставимые по масштабам с обозначенными на рис. 4.

Кроме того, как отмечено в работах [5, 17], у родившихся после срока, который позволяет дожить к настоящему времени до максимально возможного возраста, то есть после отстоящего от нынешнего времени примерно на 100 лет, рассчитанный СВС должен снижаться по мере приближения срока рождения к настоящему времени. Например, среди родившихся за 70 лет до 2022 г. никто не мог умереть в возрасте старше 70 лет, а за 50 лет — в возрасте старше 50 лет и т. д. По этой причине оценка СВС в период с 1900 г. по настоящее время оказывается заниженной. Если рассчитать СВС по периоду 1900–1919 гг., когда любой из родившихся мог дожить до максимально возможного срока, СВС мужчин окажется у математиков $77,2 \pm 0,4$ года, а у экономистов — $82,5 \pm 0,4$ года. Это на 3 года больше, чем значится в табл. 3. Тем не менее, различия между математиками и экономистами при этом сохраняются. Примерно такие же сдвиги получатся и у других специальностей, а оценки СВС после 1900 г. и без такой поправки будут наибольшими.

Таблица 3

Оценки среднего возраста смерти (СВС \pm стандартная ошибка среднего) учёных, родившихся в разные исторические периоды и включенных в Википедию по указанным специальностям*

Специальность	Период, н. э.									
	до 1699 г.		1700–1799 гг.		1800–1899 гг.		от 1900 г.		всего	
	<i>n</i>	СВС	<i>n</i>	СВС	<i>n</i>	СВС	<i>n</i>	СВС	<i>n</i>	СВС
<i>Мужчины</i>										
Экономика	321	69,8 \pm 0,7	1 095	73,8 \pm 0,4	4119	74,1 \pm 0,2	3 593	79,0 \pm 0,2	9 128	75,8 \pm 0,1
Химия	208	64,4 \pm 1,0	530	66,6 \pm 0,6	2813	71,5 \pm 0,3	3 303	77,8 \pm 0,2	6 854	73,9 \pm 0,2
Физика	1 116	65,5 \pm 0,4	2 440	68,5 \pm 0,3	10 984	71,1 \pm 0,1	12 377	76,6 \pm 0,1	26 917	73,1 \pm 0,1
Медицина и биология	1 355	65,5 \pm 0,4	4 025	67,5 \pm 0,2	17 089	70,6 \pm 0,1	10 541	77,2 \pm 0,1	33 010	72,1 \pm 0,1
Математика	713	65,4 \pm 0,5	692	66,6 \pm 0,5	2565	70,3 \pm 0,3	3 821	74,3 \pm 0,2	7 791	71,4 \pm 0,2
Гуманитарные науки	12 214	65,4 \pm 0,1	11 181	68,4 \pm 0,1	38 929	70,2 \pm 0,1	27 967	76,7 \pm 0,1	90 291	71,3 \pm 0,1
<i>Женщины</i>										
Экономика	12	73,3 \pm 2,7	15	77,5 \pm 2,5	122	79,9 \pm 1,2	238	79,3 \pm 1,1	387	79,2 \pm 0,8
Химия	7	60,0 \pm 8,0	9	80,9 \pm 2,6	157	76,3 \pm 1,3	325	79,4 \pm 0,8	498	78,2 \pm 0,7
Медицина и биология	20	66,8 \pm 3,9	88	66,5 \pm 1,7	1 545	76,2 \pm 0,4	1 668	78,8 \pm 0,4	3 321	77,2 \pm 0,3
Гуманитарные науки	133	61,2 \pm 1,5	188	67,5 \pm 1,1	2 426	76,5 \pm 0,3	4 653	77,9 \pm 0,2	7 400	76,9 \pm 0,2
Физика	14	61,5 \pm 5,4	25	65,4 \pm 4,1	282	77,3 \pm 0,8	496	77,5 \pm 0,7	817	76,8 \pm 0,5
Математика	4	63,2 \pm 13,1	18	65,7 \pm 4,4	138	76,4 \pm 1,3	261	77,0 \pm 1,0	421	76,2 \pm 0,8

* У мужчин различия по критериям Стьюдента и Манна—Уитни, благодаря размерам выборок, значимы при сравнении любых двух значений как по столбцам, так и по колонкам. У женщин не всегда значимые различия демонстрируют те же тенденции.

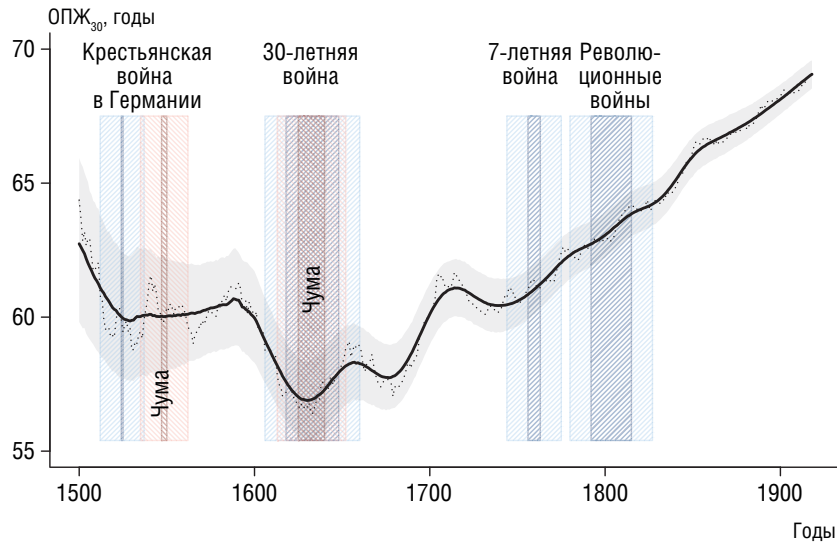


Рис. 4. Динамика ОПЖ в 30 лет (ОПЖ₃₀) у ученых, определенной по периодам, с привязкой к историческим событиям на территории Священной Римской империи. Черная линия — скользящее среднее по 25 годам. Серый фон — 95% ДИ. Области, заштрихованные слева-направо-вверх, соответствуют войнам, вниз — эпидемиям чумы. Более светлые участки обозначают результаты, на которые влияет усреднение по 25 годам (по работе [23])

Таким образом, при всех оговорках относительно абсолютных значений оценок СВС по данным БДЛЭ, соотношения между этими оценками могут сохраняться, и устойчивые паттерны таких соотношений могут служить основанием для определенных выводов [5, 17]. Например, обращает на себя внимание тот факт, что наибольшие различия по СВС практически неизменно выявляются между математиками и экономистами. А если среди математиков выделить тех, кто отмечен в Википедии и по математике, и по физике, то окажется, что СВС у таких ученых меньше, чем у «чистых» математиков и «чистых» физиков (табл. 4).

Одним из проявлений выявленных различий является то, что у экономистов в сравнении с другими учеными, особенно математиками, выше шансы становиться долгожителями (табл. 5).

Одной из причин различий по СВС могут быть разные вклады конкретных причин смерти, в том числе насильственных, таких как несчастные случаи и самоубийства. Этот фактор может быть существенным для различий по СВС между поэтами и прозаиками и между музыкантами, отнесенными

к классической и рок-культуре [3, 4]. Но в случае ученых систематические различия по частотам несчастных случаев и самоубийств отсутствуют, а сами частоты настолько малы, что их вклад в различия по СВС не может быть существенным (табл. 6).

Однако самоубийство, как фактор СВС ученых, приобретает значение, если к числу научных дисциплин отнести еще и философию (табл. 7).

Заключение

Исследование причин различий по продолжительности жизни между представителями различных научных дисциплин может выявить обстоятельства, имеющие значение и в более широком контексте. Наиболее сильные и устойчивые различия найдены между экономистами и математиками, что делает их наиболее удобными для такого исследования. Крайности могут обнажить обстоятельства, которые действуют и в других случаях, пусть даже менее заметно.

То, что экономисты в среднем живут дольше, а математики меньше представителей других научных специальностей, не означает, разумеется, что

Таблица 4

Средний возраст смерти (СВС) у мужчин физиков и математиков, родившихся после 1800 г.

Специальность	1800–1899 гг.		от 1900 г.		Всего	
	<i>n</i>	СВС	<i>n</i>	СВС	<i>n</i>	СВС
Физика	10 381	71,2±0,1	11 574	76,8± 0,1	24 884	73,3±0,1
Математика	1 962	70,7±0,3	3 018	74,4±0,3	5758	71,9±0,2
Физика + математика	603	69,3±0,6	803	73,8±0,5	2033	70,2±0,3

Таблица 5

Доли (%) долгожителей (90+, 100+) среди учёных разных специальностей, родившихся после 1800 г.

Специальность	Период времени, н. э.			
	1800–1899 гг.		от 1900 гг.	
	90+	100+	90+	100+
<i>Мужчины</i>				
Экономика	7,33	0,36	18,22	1,20
Химия	5,97	0,28	14,35	0,71
Физика	5,26	0,26	12,88	0,56
Медицина и биология	5,17	0,26	14,60	0,99
Математика	4,60	0,35	10,69	0,61
Гуманитарные науки	4,50	0,31	13,48	0,81
<i>Женщины</i>				
Экономика	22,13	2,46	27,48	2,70
Химия	19,74	4,46	19,81	1,28
Физика	17,38	2,12	20,08	2,07
Медицина и биология	15,08	1,55	20,90	2,29
Гуманитарные науки	14,88	1,73	18,84	1,77
Математика	13,77	0	21,14	2,44

любой экономист проживет на 3–5 лет больше любого математика. Но это делает разницу по СВС между этими специальностями большей, чем между любыми другими двумя, при том что общего между математиками и экономистами, казалось бы, должно быть больше, чем между математиками и гуманитариями, которые по СВС, тем не менее, оказываются ближе к математикам. Можно предложить несколько гипотез о причинах таких различий:

- экономисты попадают в Википедию в более позднем возрасте, чем математики;
- экономисты медленнее стареют;
- в экономисты охотней идут в силу врожденных психологических особенностей те, кому исходно свойственна коррелирующая с этими особенностями более высокая жизнеспособность, и этот более высокий уровень, пусть

Таблица 6

Доля случаев (%) смерти от несчастных случаев и самоубийств среди учёных разных специальностей, родившихся после 1800 г.

Специальность	Период времени, н. э.			
	1800–1899 гг.		от 1900 гг.	
	несчастные случаи	самоубийства	несчастные случаи	самоубийства
<i>Мужчины</i>				
Физика	3,8	0,6	2,6	0,4
Химия	2,7	0,6	1,6	0,4
Медицина и биология	2,6	0,6	2,9	0,5
Экономика	3,2	0,4	2,6	0,6
Математика	2,8	0,7	3,2	0,8
Гуманитарные науки	2,9	0,5	2,5	0,6
<i>Женщины</i>				
Физика	1,8	0,4	3,5	0,2
Химия	1,3	0,6	1,3	0
Медицина и биология	1,7	0,4	2,4	0,4
Экономика	2,5	0	4,5	0,9
Математика	4,3	0	2,4	0,8
Гуманитарные науки	1,9	0,8	1,9	0,7

даже снижающийся по мере старения, остается в среднем более высоким, чем у математиков, даже если они стареют с той же скоростью;

- но наиболее вероятным кажется то, что экономисты по условиям жизни менее математиков подвержены действию случайных, независимых от возраста, причин смерти.

Различать эти варианты можно в рамках определенных моделей, связывающих жизнеспособность, ее изменения с возрастом и продолжительность жизни. Критерии выбора таких моделей и методология их применения выходит за пределы того, что можно

Таблица 7

Частота самоубийств среди философов и учёных других специальностей, родившихся после 1800 г.

Категория учёных	1800–1899 гг. рождения		От 1900 г. рождения		Всего	
	<i>n</i>	% самоубийц	<i>n</i>	% самоубийц	<i>n</i>	% самоубийц
<i>Мужчины</i>						
Философы	2 033	2,02	2 056	1,80	5729	1,60
Другие учёные	68 783	0,46	52 882	0,58	152 445	0,44
<i>Женщины</i>						
Философы	87	2,30	135	2,20	271	1,84
Другие учёные	4 286	0,65	6 794	0,57	11 512	0,58

рассмотреть в настоящей публикации. Ее, однако, можно считать обоснованием целесообразности анализа, который станет предметом дальнейшей работы.

Авторы выражают глубокую признательность программисту А.С. Чиркову, создавшему систему извлечения и обработки информации, без которой выполнение этой работы было бы невозможным.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Анисимов В.Н., Жаринов Г.М. Продолжительность жизни и долгожительство у представителей творческих профессий // Успехи геронтол. 2013. Т. 26, № 3. С. 405–416.
2. Анисимов В.Н., Жаринов Г.М. Средний возраст смерти и долгожительство мужчин-учёных различных специальностей // Вестн. МГУ. Серия 16 («Биология»). 2016. № 4. С. 12–18.
3. Жаринов Г.М., Анисимов В.Н. Музыка и долголетие // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 284–290.
4. Жаринов Г.М., Анисимов В.Н. Продолжительность жизни, долгожительство и некоторые причины смерти у литераторов разных жанров // Успехи геронтол. 2016. Т. 29, № 2. С. 210–217.
5. Михальский А.И., Анисимов В.Н., Жаринов Г.М. Анализ продолжительности жизни человека в исторической перспективе // Вестн. МГУ. Серия 16 («Биология»). 2021. Т. 76, № 3. С. 118–125.
6. Andreev E.M., Jdanov D., Shkolnikov V.M., Leon D.A. Long-term trends in the longevity of scientific elites: Evidence from the British and the Russian academies of science // Populat. Stud. 2011. Vol. 65, № 3. P. 319–334.
7. Chan M.Y., Han L., Carreno C.A. et al. Long-term prognosis and educational determinants of brain network decline in older adult individuals // Nat. Aging. 2021. Vol. 1. P. 1053–1067.
8. Cummins N. Lifespans of the European Elite, 800–1800 // J. econ. Hist. 2017. Vol. 77. P. 406–439.
9. De la Croix D., Licandro O. The longevity of famous people from Hammurabi to Einstein // J. econ. Growth. 2015. Vol. 20. P. 263–303.
10. Fornasin A., Breschi M., Manfredini M. La mortalité des cardinaux (XVIe–XXe siècles) // Population. 2010. Vol. 65. P. 731–751.
11. Golubev A.G. Where Does the Preston Curve Lead Us? // Adv. Geront. 2019. Vol. 9. P. 115–125.
12. Jessop E. Mortality by occupation: the best basis for actionable results? // Lancet Publ. Hlth. 2017. Vol. 2, № 11. P. e486–e487.
13. Johnson N.J., Sorlie P.D., Backlund E. The impact of specific occupation on mortality in the U.S. National Longitudinal Mortality Study // Demography. 1999. Vol. 36. P. 355–367.
14. Junna L.M., Tarkiainen L., Östergren O. et al. Exploring the longevity advantage of doctorates in Finland and Sweden: The role of smoking- and alcohol-related causes of death // Scand. J. Publ. Hlth. 2021. Vol. 49. P. 419–422.
15. Luria S.M. Average age at death of scientists in various specialties // Publ. Hlth Rep. (Washington, D.C.). 1969. Vol. 84. P. 661–664.
16. Lutz W., Kebede E. Education and Health: Redrawing the Preston Curve // Populat. Develop. Rev. 2018. Vol. 44. P. 343–361.
17. Michalski A., Zharinov G., Anisimov V. Capacities and Limitations of the Use of Data from Wikipedia for Analysis of Human Life Expectancy // Adv. Geront. 2021. Vol. 11. C. 1–7.
18. Novák A.J., Feichtinger G. Accumulation and obsolescence of research knowledge // Central Europ. J. Operat. Res. 2021. <https://doi.org/10.1007/s10100-021-00755-4>
19. Permanyer I., Spijker J., Blanes A., Renteria E. Longevity and Lifespan Variation by Educational Attainment in Spain: 1960–2015 // Demography. 2018. Vol. 55. P. 2045–2070.
20. Preston S.H. The Changing Relation between Mortality and level of Economic Development // Populat. Stud. 1975. Vol. 29. P. 231–248.
21. Riosmena F., Winkler-Dworak M., Prskawetz A., Feichtinger G. The Impact of Policies Influencing the Demography of Age-Structured Populations: Lessons from Academies of Sciences // Genus. 2012. Vol. 68, № 2. P. 29–52.
22. Steffener J. Education and age-related differences in cortical thickness and volume across the lifespan // Neurobiol. Aging. 2021. Vol. 102. P. 102–110.
23. Stelter R., De la Croix D., Myrskylä M. Leaders and Laggards in Life Expectancy Among European Scholars From the Sixteenth to the Early Twentieth Century // Demography. 2021. Vol. 58. P. 111–135.
24. Steptoe A., Zaninotto P. Lower socioeconomic status and the acceleration of aging: An outcome-wide analysis // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2020. Vol. 117. P. 14911–14917.
25. Todd M.A., Shkolnikov V.M., Goldman N. Why are well-educated Muscovites more likely to survive? Understanding the biological pathways // Soc. Sci. Med. 2016. Vol. 157. P. 138–147.
26. Van Poppel F., Van de Kaa D.J., Bijwaard G.E. Life expectancy of artists in the Low Countries from the fifteenth to the twentieth century // Populat. Stud. 2013. Vol. 67. P. 275–292.
27. Wagg E., Blyth F.M., Cumming R.G., Khalatbari-Soltani S. Socioeconomic position and healthy ageing: a systematic review of cross-sectional and longitudinal studies // Ageing Res. Rev. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101365>. P. 101365
28. Wilson O.S., Huppert H.E. Presidents of Royal Society live long lives // Nature. 2021. Vol. 599. P. 372.
29. Winkler-Dworak M., Kaden H. The longevity of academicians: evidence from the Saxonian Academy of Sciences and Humanities in Leipzig // Vienna Yearbook Popul. Res. 2013. Vol. 11. P. 185–204.

Поступила в редакцию 20.02.2022

После доработки 20.02.2022

Принята к публикации 05.03.2022

Adv. geront. 2022. Vol. 35. № 2. P. 170–179

A.G. Golubev¹, G.M. Zharinov², A.I. Mikhalsky³, V.N. Anisimov¹

THE LIFESPANS OF SCHOLARS REFERRED TO DIFFERENT DISCIPLINES ACCORDING TO DATA FROM DIVERSE SOURCES: INFERENCES AND CHALLENGES

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochnyi, St. Petersburg 197758, e-mail: ixglbv@rambler.ru; ² A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, 70 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg 197758;

³ V.A. Trapeznikov Institute of Control Sciences, 65 Profsoyuznaya str., Moscow 117997

Human lifespan is known to correlate positively with education level. In the present paper, it is explored whether there are significant differences in lifespan among those whose education

may be reasonably rated as the highest possible, i.e. among scholars referred to different scientific disciplines. The publications where the lifespans of scholars were estimated against the general population are reviewed, and the estimates are compared with those derived from the Database of Persons Included in Encyclopedias (DBPE), which has been being developed by the authors since 2008 based on Wikipedia records. With all caveats associated with the peculiarities of the procedures of including biographic data in Wikipedia, the estimates derived from the latest version of DBPE correspond to earlier estimates and confirm the conclusions based on other data sources: scholars' mean age at death (MAD) and life expectancy (LE) steadily increased since the Medieval period up to the modern time, were higher than those of the general population, and where the highest among the scientific elite. An unexpected finding was that MAD and LE of economists were usually the highest, whereas those of the mathematicians were lowest compared with specialists in other research fields. The difference between the two extreme cases ranges from ca. 3 to 5 years in different historical periods. Further examination of the difference between the extremes may reveal what factors behind it may be at work generally, even though they manifest themselves less overtly in other cases.

Key words: *life expectancy, mean age at death, Wikipedia, scholars, interdisciplinary differences, historical trends*

Е.К. Папанова¹, Н.М. Воробьева¹, Ю.В. Котовская¹,
О.Н. Ткачева¹, Л.Н. Овчарова², Е.В. Селезнева²

ОЖИДАЕМАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЗДОРОВОЙ ЖИЗНИ ЛИЦ СТАРШЕ 65 ЛЕТ ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭВКАЛИПТ

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Российский геронтологический научно-клинический центр, 129226, Москва, 1-я ул. Леонова, 16, e-mail: papanova_ek@rgnkc.ru;
² Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», 101000, Москва, ул. Мясницкая, 20

Состояние здоровья населения является важным показателем не только общего благополучия населения, но имеет и практическую значимость, так как определяет расходы на обеспечение ухода за пожилыми людьми, социальную и медицинскую помощь. В исследовании представлена оценка ожидаемой продолжительности жизни лиц старше 65 лет и сопоставление полученных результатов с данными выборочных обследований населения в России и странах Европы. Также приводится оценка ожидаемой продолжительности жизни без ограничений базовой и инструментальной активности.

Ключевые слова: смертность, здоровье, ожидаемая продолжительность здоровой жизни, пожилой возраст, Россия

Ожидаемая продолжительность жизни, ОПЖ (при рождении или в любом другом возрасте) является интегральной характеристикой уровня смертности населения. Вместе с тем, по мере увеличения продолжительности жизни и старения населения необходимы дополнительные показатели, отражающие не только изменение смертности в отдельных возрастных группах, но и состояние здоровья населения, главным образом пожилого возраста [29]. Состояние здоровья населения является важным показателем не только его общего благополучия, но имеет и практическую значимость, так как определяет расходы на обеспечение ухода за пожилыми людьми, социальную и медицинскую помощь.

Показатель ожидаемой продолжительности здоровой жизни (ОПЗЖ) предусмотрен в указе президента РФ от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития РФ на период до 2024 года» (увеличение ОПЗЖ до 67 лет). Согласно утвержденной методике, оценка данного показателя производится с использованием информации о самооценке здоровья

населения по данным выборочного федерального статистического наблюдения состояния здоровья населения, проводимого Росстатом*. По опубликованным оценкам Росстата, ОПЗЖ при рождении составила 60,3 года в 2019 г. и 58,9 года в 2020 г.

Самооценка здоровья в целом широко используется для расчета интегральных показателей здоровья на популяционном уровне, таких как ОПЗЖ или потерянные годы жизни. Ряд исследований показывает значимую связь между плохой самооценкой здоровья и более высоким риском смерти в разных странах [23, 34]. Самооценка здоровья хорошо коррелирует с заболеваемостью и смертностью внутри групп населения, но эта корреляция не всегда прослеживается на популяционном уровне между населением разных стран и регионов [11].

В России для анализа состояния здоровья населения широко используются данные Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения НИУ ВШЭ (РМЭЗ), а также исследования «Родители и дети, мужчины и женщины в семье и обществе» (РидМиЖ) [3, 8, 10, 19, 35]. Так, было показано, что по уровню ОПЗЖ Россия уступает европейским странам, главным образом за счет высокой смертности мужчин в трудоспособном возрасте и плохого здоровья по самооценке пожилых женщин [1, 3, 8]. В возрасте старше 65 лет показатели ОПЗЖ, рассчитанные по данным о самооценке здоровья РМЭЗ, у мужчин выше, чем у женщин, за счет более низкой самооценки здоровья у пожилых женщин, несмотря на более высокую ОПЖ женщин по сравнению с мужчинами в целом [3, 4].

* Приказ Росстата от 25.02.2019 № 95 «Об утверждении методики расчета показателя „Ожидаемая продолжительность здоровой жизни“ (лет)».

Таким образом, самооценка здоровья — наиболее распространенный индикатор состояния здоровья населения, часто дополняющий ОПЖ. Вместе с тем, оценка состояния здоровья в старшем возрасте требует привлечения более объективных и содержательных показателей, в том числе с учетом ограничений в повседневной активности и потребности в помощи при самообслуживании. Как упоминалось выше, данные о самооценке здоровья населения в России представлены в нескольких обследованиях населения (РМЭЗ, РИДМИЖ, выборочное обследование Росстата), однако комплексная оценка состояния здоровья, особенно населения пожилого возраста, требует проведения специализированных обследований, направленных, в том числе, на получение объективных показателей состояния здоровья и функционального статуса. Для получения подобной информации в России было проведено крупное эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ (Эпидемиологическое исследование распространённости гериатрических синдромов и возраст-ассоциированных заболеваний у пожилых людей в регионах РФ с разными климатическими, экономическими и демографическими характеристиками), в котором была собрана информация о распространённости гериатрических синдромов и проведена оценка состояния здоровья лиц 65 лет и старше на основании результатов комплексной гериатрической оценки [2]. Это исследование было организовано в 2018 г. по инициативе Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Российского геронтологического научно-клинического центра в сотрудничестве с Национальным исследовательским университетом «Высшая школа экономики». Целью исследования являлось получение отечественных данных о распространённости возраст-ассоциированных и хронических неинфекционных заболеваний, старческой астении и других гериатрических синдромов у лиц 65 лет и старше, а также анализ вклада этих заболеваний и синдромов в показатели общего состояния здоровья и функционального статуса. Исследование имеет ограничения, которые заключаются в том, что особенности формирования выборки не позволяют считать ее репрезентативной для населения России. Более подробное описание исследования приведено в соответствующих публикациях [2].

Функциональный статус пожилых людей может снижаться из-за физиологических изменений в течение жизни, в результате чего они приобретают ограничения в базовой и инструментальной активности. Базовая повседневная актив-

ность — это действия по самообслуживанию, которые включают личную гигиену, прием пищи и т. д. Инструментальная повседневная активность — более сложные действия, требующие более высокого уровня автономности и когнитивной функции и необходимые для независимой жизни (использование транспорта, приготовление пищи, стирка и др.). Потребность в помощи или трудности в выполнении тех или иных повседневных действий рассматривается как наличие ограничений в базовой или инструментальной активности [17]. Использование информации о распространённости ограничений в повседневной активности для расчета ОПЖ без ограничений дает важную информацию о здоровье населения, которая может использоваться при планировании в системе здравоохранения и социальной помощи и при разработке соответствующих мер социальной и демографической политики [25, 28].

Целью данного исследования является оценка ОПЖ лиц 65 лет и старше и сопоставление полученных результатов с данными выборочных обследований населения в России и странах Европы, а также оценка соответствия результатов, полученных по данным ЭВКАЛИПТ, характеристикам самооценки здоровья генеральной совокупности (население России) по данным РМЭЗ. В работе проводится сравнение ОПЖ по самооценке лиц 65 лет и старше по данным исследования ЭВКАЛИПТ, населения России по данным РМЭЗ, а также проводится сравнение с европейскими странами по данным обследований ESS и SHARE. Дополнительно по данным ЭВКАЛИПТ и SHARE рассчитана ОПЖ с учетом функционального статуса опрошенных (наличие ограничений базовой и инструментальной активности).

Материалы и методы

Источником данных о самооценке здоровья и наличии ограничений базовой и инструментальной активности являются данные нескольких обследований населения в России и странах Европы. Для сравнения с данными ЭВКАЛИПТ о самооценке здоровья были использованы данные Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения НИУ–ВШЭ (РМЭЗ) 27-й волны (опросы проводили в 2018 г.). Общий объем выборки РМЭЗ [5] 27-й волны по РФ в возрасте 65 лет и старше — 2 283 человека, выборки ЭВКАЛИПТ — 4 308 человек, из них данные о самооценке здоровья указаны для 3 963 человек. Данные о самооценке здоровья в евро-

Список стран и численность выборок обследований населения, включенных в анализ

Страна, обследование	Страны	Мужчины	Женщины	Всего
Россия	Россия	1 163	2 800	3 963
ЭВКАЛИПТ				
РМЭЗ		671	1 612	2 283
Восточная Европа	Болгария, Чехия, Эстония, Хорватия, Венгрия, Литва, Латвия, Польша, Словения, Словакия	3 030	1 748	4 778
ESS				
SHARE		9 886	6 843	16 729
Западная Европа	Австрия, Бельгия, Швейцария, Германия, Испания, Франция, Великобритания, Ирландия, Исландия, Италия, Нидерланды, Португалия	3 096	2 806	5 902
ESS				
SHARE	Австрия, Бельгия, Швейцария, Германия, Испания, Франция, Италия, Португалия	9 621	8 087	17 708

пейских странах представлены по результатам 9-й волны The European Social Survey [20] и 7-й волны Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe* (SHARE) [13–15]. Также были использованы данные SHARE о наличии ограничений базовой и инструментальной активности. Список стран по данным указанных обследований и численность выборки представлены в табл. 1.

В исследовании ЭВКАЛИПТ для самооценки состояния здоровья использовали визуально-аналоговую шкалу [6] со значениями от 0 (очень плохое) до 10 (очень хорошее).

Базовую повседневную активность (индекс Бартел) оценивали по стандартной методике [6]. Обследуемым задавали 10 вопросов, касающихся возможности самостоятельно принимать пищу, обслуживать себя в быту, одеваться, посещать туалет, принимать ванну, контролировать мочеиспускание и дефекацию, подниматься по лестнице, передвигаться в пределах дома и вне его. За каждый ответ на вопрос начисляли баллы (0 — нуждается в помощи, полностью зависим от посторонней помощи; 5, 10 или 15 баллов в зависимости от вопроса — не нуждается или частично нуждается в помощи), полученные баллы суммировали.

* Сбор данных SHARE финансировался Европейской комиссией в рамках FP5 (QLK6-CT-2001-00360), FP6 (SHARE-I3: RII-CT-2006-062193, COMPARE: CIT5-CT-2005-028857, SHARELIFE: CIT4-CT-2006-028812), FP7 (SHARE-PREP: GA № 211909, SHARE-LEAP: GA № 227822, SHARE M4: GA № 261982, DASISH: GA № 283646) и Horizon 2020 (SHARE-DEV3: GA № 676536, SHARE-COHESION: GA № 870628, SERISS: GA № 654221, SSHOC: GA № 823782) и Главным управлением по вопросам занятости, социальных дел и интеграции Европейской комиссии. Дополнительное финансирование было получено от Министерства образования и исследований Германии, Общества Макса Планка по развитию науки, Национального института старения США (U01_AG09740-13S2, P01_AG005842, P01_AG08291, P30_AG12815, R21_AG025169, Y1-AG-4553-01, IAG_BSR06-11, OGHA_04-064, HHSN271201300071C) и из различных национальных источников финансирования.

Инструментальную повседневную активность оценивали по шкале Лоутона [6]. Опросник включает восемь вопросов, касающихся возможности самостоятельно пользоваться телефоном, принимать лекарства, распоряжаться финансами, готовить еду, ходить в магазин за продуктами, выполнять работу по дому, стирать белье, добираться до мест, расположенных вне привычных дистанций ходьбы. За каждый ответ на вопрос начисляли 0 или 1 балл (0 — не может; 1 — может самостоятельно или с посторонней помощью), полученные баллы суммировали.

Анализ проведен с использованием бинарных переменных по самооценке здоровья и наличию ограничений базовой и инструментальной повседневной активности. Формулировки вопросов и шкала оценки здоровья и наличия ограничений отличаются между использованными обследованиями (табл. 2). Следует отметить, что различия в формулировке вопросов могут влиять на сопоставимость полученных результатов по распространенности плохого здоровья [16]. Сравнение данных ЭВКАЛИПТ и данных SHARE по странам Европы по доле лиц без ограничений базовой и инструментальной активности приведено с учетом хотя бы одного ограничения, однако расчет ОПЖ без ограничений по данным ЭВКАЛИПТ основан на наличии выраженной зависимости, критерии которой также приведены в табл. 2. Данные о самооценке здоровья и других характеристиках респондентов с распределением по полу и возрасту были использованы для расчета возрастных показателей распространенности плохого здоровья и ограничений базовой и инструментальной активности.

Для расчета таблиц смертности для России были использованы данные Федеральной службы государственной статистики (Росстата) о распределении

Определение шкал по состоянию здоровья и наличию ограничений

Параметр	Плохое здоровье или наличие ограничений	Хорошее здоровье или отсутствие ограничений
Самооценка здоровья		
ЭВКАЛИПТ	0–5 баллов — плохое	6–10 баллов — хорошее
PMЭЗ	Плохое и очень плохое	Очень хорошее, хорошее и среднее
ESS	Плохое и очень плохое	Очень хорошее, хорошее и среднее
SHARE	Среднее и плохое	Отличное, очень хорошее, хорошее
ОПЗЖ ЭВКАЛИПТ		
ограничения базовой активности (шкала Бартел)	0–60 баллов — наличие ограничений, полная и выраженная зависимость	65–100 баллов — нет ограничений (умеренная, легкая зависимость и отсутствие зависимости)
ограничения инструментальной активности (шкала Лоутона)	0–3 балла у мужчин и 0–5 баллов у женщин — наличие ограничений, выраженная зависимость	4–8 баллов у мужчин и 6–8 баллов у женщин — нет ограничений (умеренная зависимость и отсутствие зависимости)
Сравнение со странами Европы		
ограничения базовой активности	ЭВКАЛИПТ: 0–90 баллов — наличие ограничений; SHARE — наличие одного и более ограничений	ЭВКАЛИПТ: 95–100 баллов — легкая зависимость и отсутствие зависимости; SHARE — отсутствие любых ограничений
ограничения инструментальной активности	ЭВКАЛИПТ: 0–7 баллов — наличие ограничений; SHARE — наличие одного и более ограничений	ЭВКАЛИПТ: 8 баллов — отсутствие ограничений; SHARE — отсутствие любых ограничений

Примечание. Здесь и в табл. 3, 5: ОПЖ — ожидаемая продолжительность жизни; ОПЗЖ — ожидаемая продолжительность здоровой жизни; ОПнЗЖ — ожидаемая продолжительность нездоровой жизни.

умерших и населения по полу и возрастным группам за 2018 г. (в соответствии с годом проведения основной части опросов ЭВКАЛИПТ). Для международных сравнений были также использованы данные о числе умерших и численности населения для ряда европейских стран с надежной статистической смертности из Базы данных по смертности человека (Human Mortality Database, HMD), которая является наиболее авторитетным источником данных о смертности [12, 22], за 2017–2018 гг. или последний доступный год для соответствующих стран.

Оценка ОПЗЖ/продолжительности жизни без ограничений была произведена по методу Салливана [36] с использованием кратких таблиц смертности для России и стран Восточной и Западной Европы. Метод Салливана заключается в том, что совокупность живущих в каждом возрастном интервале разделяется на имеющих плохое и хорошее здоровье, далее с учетом доли лиц с хорошим здоровьем рассчитываются показатели таблиц смертности (для условного поколения) для населения с хорошим здоровьем. ОПЗЖ представляет собой среднее число лет, которое предстоит прожить человеку в здоровом состоянии при условии, что на протяжении его жизни (в возрасте старше чем тот возраст, для которого рассчитывается показатель) сохраняются те же возрастные

коэффициенты смертности и доля населения с плохим здоровьем, что и в том году, для которого рассчитывается показатель. Таким образом, ОПЗЖ учитывает как уровень смертности, так и состояние здоровья.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлена доля респондентов с плохим здоровьем по самооценке по полу и возрасту по данным РМЭЗ и ЭВКАЛИПТ с указанием 95% доверительного интервала. Прежде всего следует отметить более высокую долю респондентов с плохим здоровьем в возрасте 65–69 лет у мужчин и 65–79 лет у женщин по данным обследования ЭВКАЛИПТ. Доля мужчин с плохим здоровьем по данным ЭВКАЛИПТ увеличивается с возрастом с 33,7% в возрасте 65–69 лет до 82,4% в возрасте 95 лет и старше, по данным РМЭЗ — с 19,5% в возрасте 65–69 лет до 75% в возрасте старше 90 лет; женщин — с 38,8 до 76% по данным ЭВКАЛИПТ и с 28,4 до 74% по данным РМЭЗ соответственно. Оценки по данным ЭВКАЛИПТ более устойчиво изменяются с возрастом, и в старших возрастных группах за счет большего размера выборки характеризуются меньшим доверительным интервалом по сравнению с данными РМЭЗ.

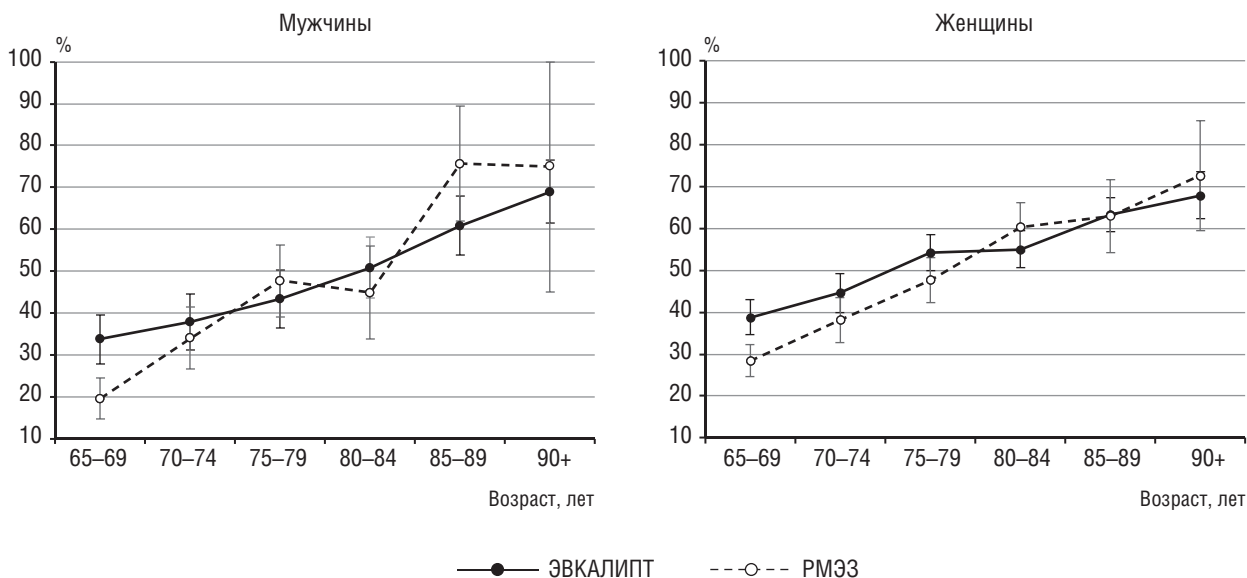


Рис. 1. Доля респондентов с плохим здоровьем по самооценке в России (по данным РМЭЗ и ЭВКАЛИПТ)

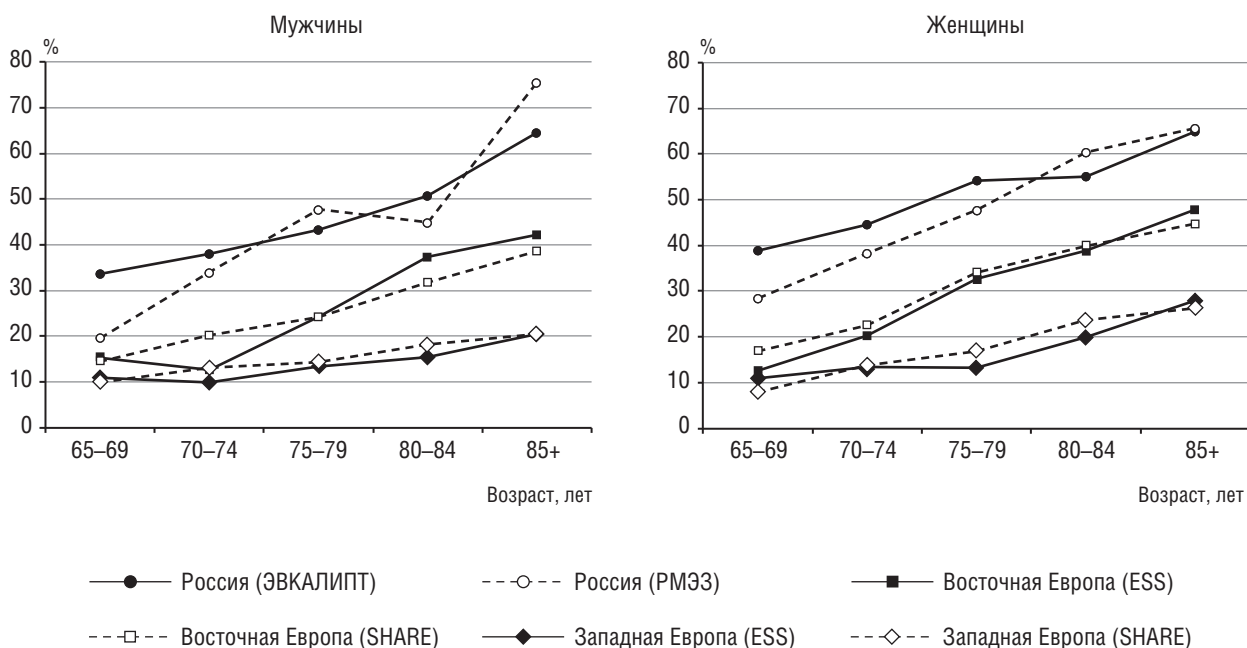


Рис. 2. Доля респондентов с плохим здоровьем по самооценке в России и странах Европы

Здоровье по самооценке в странах Восточной Европы и в России ухудшается с возрастом более быстрыми темпами по сравнению со странами Западной Европы. В возрасте 65–69 лет показатели в странах Европы, а также у российских мужчин по данным РМЭЗ сопоставимы друг с другом, с возрастом разрыв в доле респондентов с плохим здоровьем между Россией и странами Европы нарастает (рис. 2).

ОПЗЖ в возрасте 65 лет по данным ЭВКАЛИПТ у мужчин составила 8,1 года, что на 0,6 года ниже по сравнению с оценкой по данным РМЭЗ

(рис. 3), у женщин — 9,2 года (по данным РМЭЗ — 10 лет).

Разница в ОПЗЖ в возрасте 65 лет между Россией и Восточной Европой составляет, в зависимости от источника данных, 3,2–4 года у мужчин и 3,6–4,8 года у женщин. В Западной Европе в возрасте 65 лет мужчинам предстоит прожить с хорошим здоровьем на 7,4–8,5 лет больше по сравнению с Россией, женщинам — на 8,6–9,6 года. При этом разница в ОПЖ в целом в возрасте 65 лет между Россией и странами Западной Европы существенно ниже и составляет 5,2 года у мужчин и 4,7 года у женщин (табл. 3).

Россия опережает страны Европы по разнице в ОПЖ между мужчинами и женщинами, однако разница в ОПЗЖ между полами в России, напротив, минимальна, и составляет 1,1 года по данным ЭВКАЛИПТ и 1,3 года по данным РМЭЗ (в странах Восточной Европы — 1,7–2 года, в странах Западной Европы — 2,1–2,4 года).

Таким образом, данные ЭВКАЛИПТ показывают бóльшую долю лиц с плохим здоровьем по самооценке в более младших возрастных группах по сравнению с данными РМЭЗ, и более низкие, но сопоставимые оценки с ОПЗЖ.

Доля респондентов без ограничений инструментальной активности (учитывается наличие хотя бы одного ограничения) по данным обследования ЭВКАЛИПТ ниже, чем в странах Европы. У женщин показатели в странах Западной, Восточной Европы и в России по данным ЭВКАЛИПТ оказались более близкими, при этом сохраняется тенденция к отставанию стран Восточной Европы от стран Западной Европы и России от стран Западной и Восточной Европы (рис. 4).

По данным обследования ЭВКАЛИПТ, доля женщин 65–69 лет без ограничений инструментальной активности составляет 75,8% и к возрасту старше 90 лет снижается до 10,2% (в странах Западной Европы — с 87,6 до 20,1%, в странах Восточной Европы — с 83,2 до 16,7% соответственно).

Доля мужчин без ограничений инструментальной активности по данным обследования ЭВКАЛИПТ существенно ниже, чем в странах Европы, по данным SHARE, и также существенно ниже, чем показатели у женщин. Как показано в табл. 4, различия в доле лиц без ограничений инструментальной активности между мужчинами и женщинами по данным ЭВКАЛИПТ обусловлены прежде всего такими видами активности, как приготовление пищи, стирка, однако исключение данных видов активности из расчета показателей для мужчин мало влияет на представленные результаты.

Доля респондентов без ограничений базовой активности по данным обследования ЭВКАЛИПТ также ниже, чем в странах Европы. Разница между странами Восточной и Западной Европы относительно невелика (рис. 5), при этом у мужчин разница в показателях между выборкой ЭВКАЛИПТ и странами Европы по данным SHARE быстро увеличивается с возрастом, а у женщин заметное отставание наблюдается

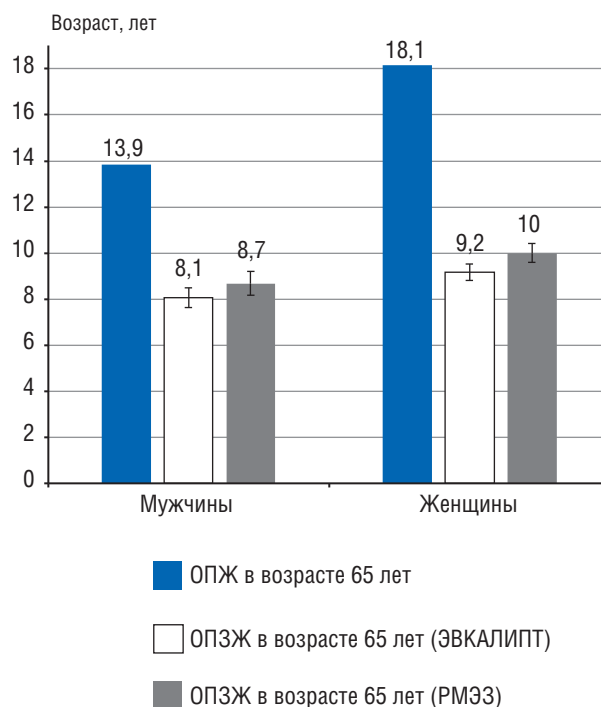


Рис. 3. Ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) и ожидаемая продолжительность здоровой жизни (ОПЗЖ) в России (по данным ЭВКАЛИПТ и РМЭЗ)

Таблица 3

Ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) и ожидаемая продолжительность здоровой жизни (ОПЗЖ) в России и странах Европы, лет

Страна, исследование	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	ОПЖ	ОПЗЖ	ОПЖ	ОПЗЖ	ОПЖ	ОПЗЖ
Россия						
ЭВКАЛИПТ	13,9	8,1	18,1	9,2	16,5	8,7
РМЭЗ	13,9	8,7	18,1	10	16,5	9,5
Восточная Европа						
SHARE	15,5	11,9	19,5	13,7	17,7	12,9
ESS	15,5	12	19,5	14	17,8	13,1
Западная Европа						
SHARE	19,1	16,3	22,8	18,7	21,1	17,6
ESS	19,1	16,6	22,5	18,6	20,9	17,7

уже с 65 лет. Так, по данным ЭВКАЛИПТ, доля мужчин 65–69 лет без ограничений базовой активности составляет 86,3%, к возрасту 85–89 лет снижается до 50,3%, а к возрасту старше 90 лет — до 24,2% (в странах Западной Европы — с 92,1 до 58,3%, в странах Восточной Европы — с 89,6 до 49,4% соответственно). Разница в доле лиц без ограничений базовой активности по данным ЭВКАЛИПТ и SHARE у женщин в рассматриваемом возрастном интервале составляет 10–20%.

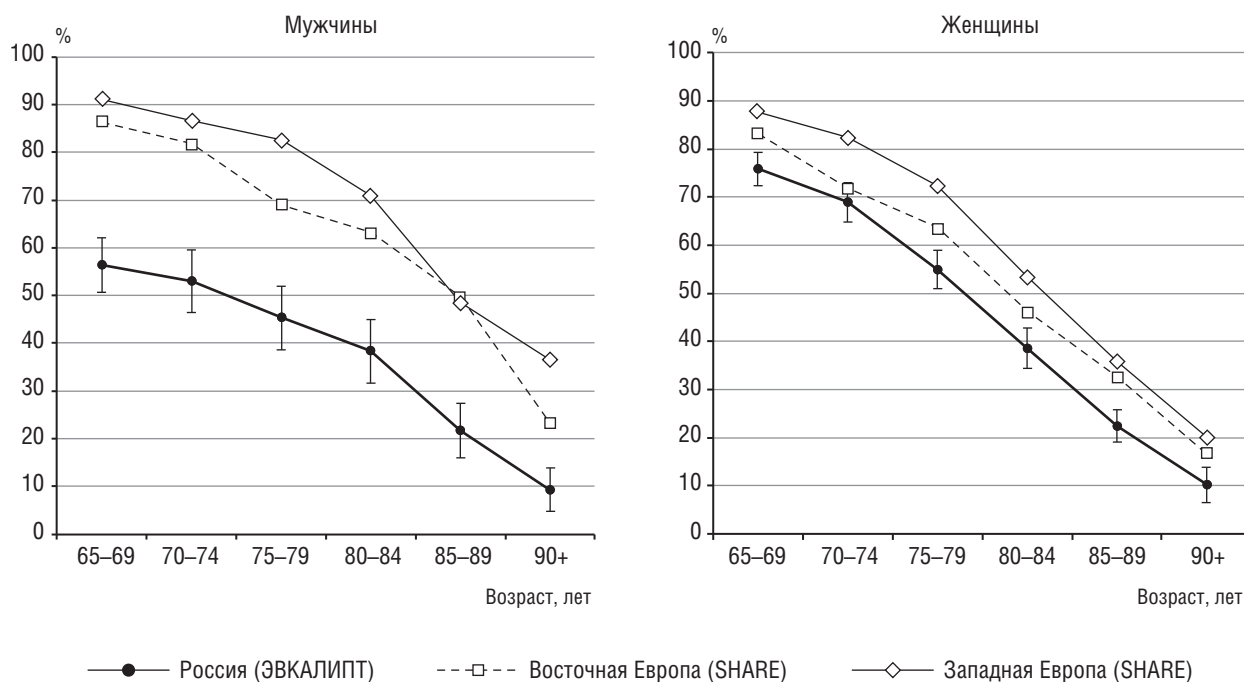


Рис. 4. Доля респондентов без ограничений инструментальной активности в России и странах Европы

Таблица 4

Доля респондентов без ограничений инструментальной активности по виду активности, полу и возрастным группам, %

Возраст, лет	Телефон	Покупки	Пища	Быт	Стирка	Транспорт	Лекарства	Финансы
<i>Женщины</i>								
65-69	99	81	88	99	93	91	96	98
70-74	100	72	82	99	92	88	94	98
75-79	98	61	71	96	84	79	90	95
80-84	97	47	63	94	81	70	82	93
85-89	92	27	44	87	72	51	72	84
90-94	88	15	27	78	56	35	61	75
95+	86	9	21	51	42	12	40	51
<i>Мужчины</i>								
65-69	97	74	67	90	72	89	82	95
70-74	97	71	65	90	71	86	87	95
75-79	98	60	56	92	70	85	83	96
80-84	95	59	55	92	64	79	83	95
85-89	87	33	34	80	54	59	60	88
90-94	85	17	25	73	47	35	52	80
95+	64	5	14	41	23	14	23	50

Субъективное ухудшение состояния здоровья наступает в среднем раньше, чем потребность в дополнительной помощи в повседневной активности и самообслуживании. Так, ОПЖ с плохим здоровьем по самооценке у женщин составляет около 9 лет, у мужчин — 5,8 года. Без ограничений в инструментальной активности (с учетом наличия

выраженных ограничений) в возрасте 65 лет опрошенным женщинам предстоит прожить в среднем 14,2 года, мужчинам — 12,3 года, без ограничений базовой активности — 17,2 и 13 лет соответственно (табл. 5).

ОПЖ с ограничениями базовой и инструментальной активности дает представление о том,

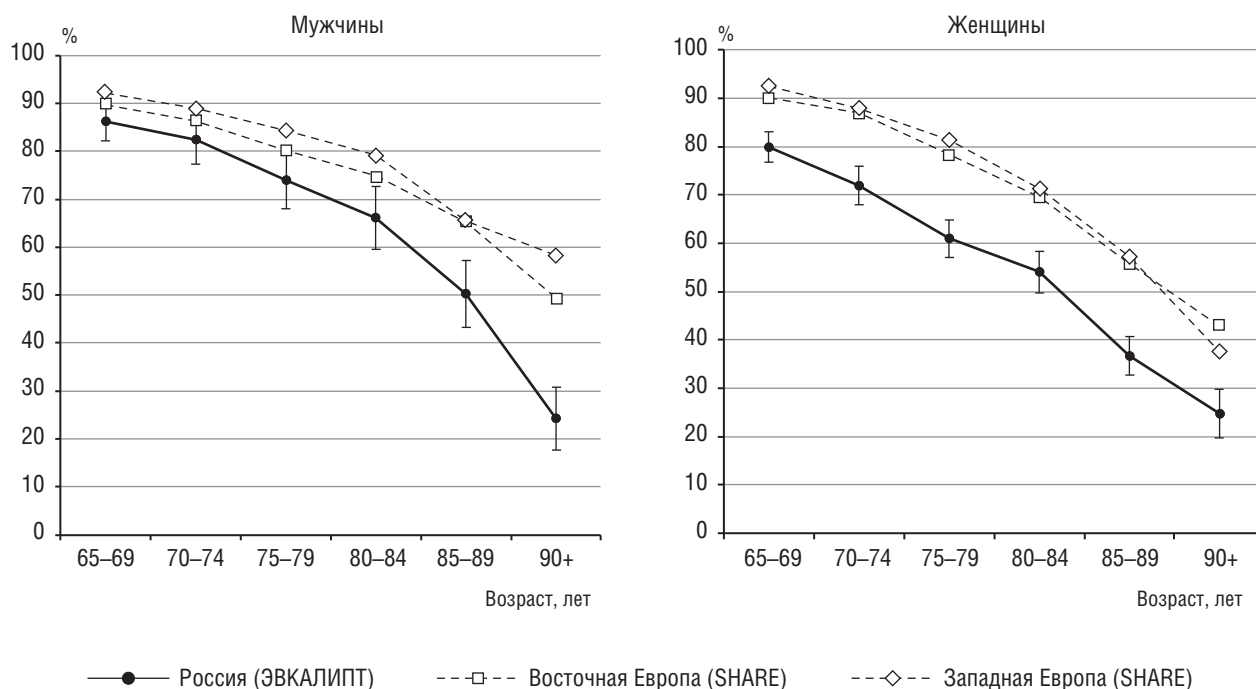


Рис. 5. Доля респондентов без ограничений базовой активности в России и странах Европы

Таблица 5

Ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) и ожидаемая продолжительность здоровой жизни (ОПЗЖ)/с ограничениями и без них активности в возрасте 65 лет, по данным ЭВКАЛИПТ

Показатель	ОПЖ	ОПЗЖ/ОПЖ без ограничений	ОПнЗЖ/ОПЖ с ограничениями
<i>Мужчины</i>			
Самооценка здоровья	13,9	8,1	5,8
Ограничения инструментальной активности	13,9	12,3	1,5
Ограничения базовой активности	13,9	13	0,9
<i>Женщины</i>			
Самооценка здоровья	18,1	9,2	9
Ограничения инструментальной активности	18,1	14,2	4
Ограничения базовой активности	18,1	17,2	0,9
<i>Оба пола</i>			
Самооценка здоровья	16,5	8,7	7,8
Ограничения инструментальной активности	16,5	13,4	3,0
Ограничения базовой активности	16,5	15,6	0,9

какую часть жизни пожилые люди в среднем нуждаются в дополнительном уходе или помощи в повседневной жизни. Предварительные результаты расчетов по данным исследования ЭВКАЛИПТ показывают, что пожилые люди 65 лет и старше в среднем живут с выраженными ограничениями в базовой повседневной активности (приеме пищи, личной гигиене и так далее), а значит и нуждаются в соответствующем уходе, на протяжении 0,9 года (см. табл. 5). Порядка

4 лет жизни у женщин и 1,5 лет у мужчин 65 лет и старше присутствуют ограничения в инструментальной активности (поход в магазин, приготовление пищи, ведение домашнего быта и т. д.).

Почти половина ОПЖ женщин приходится на период с плохим состоянием здоровья по самооценке (у мужчин — 42%), в том числе с ограничениями инструментальной активности — 22% у женщин и 11% у мужчин, с ограничениями базовой активности — 5 и 6,5% соответственно.

Заключение

Самооценка здоровья является одним из наиболее чувствительных индикаторов, предсказывающих риск смерти на индивидуальном уровне. Сильная взаимосвязь самооценки здоровья и смертности доказывается результатами исследований в других странах. При этом здоровье по самооценке в обследованиях населения России в среднем хуже по сравнению с англоязычными странами, что может указывать на объективные факторы, такие как высокий уровень заболеваемости и инвалидности, что отражается также и в высокой смертности в России по сравнению с другими странами. Однако различия в самооценке здоровья не всегда объясняют различия в уровне смертности и могут быть обусловлены в том числе субъективными факторами. Кроме того, использование показателей, основанных на самооценке здоровья, не позволяет выявить и оценить потребность населения в услугах по уходу за пожилыми лицами. Для планирования и разработки мер в системе здравоохранения и социальной помощи необходимо также привлечение объективных показателей здоровья и функционального статуса.

Один из подходов использования данных о функциональном статусе — расчет ожидаемой продолжительности «активной» жизни, которая представляет собой ожидаемое число лет жизни без ограничений в повседневной активности [24, 26, 28, 29], который используется в том числе для оценки расходов здравоохранения, связанных с изменением функционального статуса [21, 30]. Исследования, проведенные в ряде зарубежных стран, показывают тенденцию к постепенному снижению распространенности ограничений функциональной активности со временем [9, 17, 18, 29, 37].

Результаты обследования ЭВКАЛИПТ отражают известные для России закономерности в распространенности плохого здоровья по самооценке, однако показывают большую долю лиц с плохим здоровьем по самооценке в более младших возрастных группах и, соответственно, более низкие, но в целом сопоставимые оценки ожидаемой продолжительности здоровой жизни по сравнению с национально репрезентативными данными РМЭЗ.

Необходимо отметить ряд ограничений представленных результатов по данным ЭВКАЛИПТ. Так, представленная выборка не является репрезентативной для населения России, поскольку основана на данных о пациентах медицинских организаций в нескольких регионах России. В свя-

зи с этим, необходимо с осторожностью относиться к полученным результатам. В частности, более высокая доля лиц с плохим здоровьем в более младших возрастных группах (по сравнению с данными РМЭЗ) может являться результатом большей представленности в выборке лиц с проблемами со здоровьем.

По данным обследования ЭВКАЛИПТ, опрошенные пациенты 65 лет и старше в среднем около 1 года жизни нуждаются в уходе, связанном с ограничениями в базовой активности (прием пищи, личная гигиена). С ограничениями в инструментальной активности, не требующими постоянного ухода, женщинам в среднем предстоит прожить 4 года, мужчинам — 1,7 года. Исследования ожидаемой продолжительности здоровой жизни без ограничений показывают преимущество женщин перед мужчинами в ожидаемой продолжительности жизни в целом при большей доле продолжительности жизни с ограничениями функционального статуса [7, 17, 27, 28, 31–33], так называемый «male-female health-survival paradox». Оценки ожидаемой продолжительности здоровой жизни по данным ЭВКАЛИПТ также показывают, что доля ожидаемой продолжительности жизни с ограничениями по состоянию здоровья у женщин выше по сравнению с мужчинами и по самооценке здоровья, и по наличию ограничений инструментальной активности.

Следует также отметить необходимость разработки адаптированной методики оценки наличия ограничений в инструментальной активности для мужчин в России. Результаты оценки по шкале Лоутона, использованной в исследовании ЭВКАЛИПТ, вероятнее всего, завышают долю мужчин с ограничениями инструментальной активности по сравнению с женщинами, а также по сравнению с европейскими странами при сопоставимой доле лиц с ограничениями базовой активности.

Полученные результаты могут быть использованы в рамках геронтологической службы для оценки характеристик пациентов геронтологических клиник, в том числе для планирования ресурсов по оказанию медико-социальной помощи пожилым людям.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Андреев Е.М., Школьников В.М., МакКи М. Продолжительность здоровой жизни // *Вопр. статистики*. 2002. № 11. С. 16–21.
2. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В. и др. Российское эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ: протокол и базовые характеристики участников //

- Рос. журн. гериат. мед. 2021. № 1. С. 35–43. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-35-43>
3. Рамонов А.В. Ожидаемая продолжительность здоровой жизни как интегральная оценка здоровья россиян // Экон. журн. Высшей школы экономики. 2011. Т. 15, № 4. С. 497–518.
 4. Рамонов А.В. Анализ статуса здоровья населения России с использованием интегральных показателей // Соц. исследования. 2012. Т. 335, № 3. С. 104–116.
 5. Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения НИУ ВШЭ (RLMS HSE), проводимый Национальным исследовательским университетом Высшей школой экономики и ООО «Демоскоп» при участии Центра народонаселения Университета Северной Каролины в Чапел Хилле и Института социологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научно-исследовательского социологического центра РАН. (Сайты обследования RLMS-HSE: <http://www.hse.ru/rhms>, <http://www.crc.unc.edu/projects/rhms>).
 6. Качева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения» // Рос. журн. гериат. мед. 2020. № 1. С. 11–46. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>
 7. Alberts S.C., Archie E.A., Gesquiere L.R. et al. The Male-Female Health-Survival Paradox: A Comparative Perspective on Sex Differences in Aging and Mortality // Committee on Population; Division of Behavioral and Social Sciences and Education; National Research Council; Weinstein M., Lane M.A. (ed.). *Sociality, Hierarchy, Health: Comparative Biodemography: A Collection of Papers*. Washington (DC): National Academies Press (US), 2014. P. 339–363.
 8. Andreev E.M., McKee M., Shkolnikov V.M. Health Expectancy in the Russian Federation: A New Perspective on the Health Divide in Europe // Bull. Wld Hlth Org. 2003. № 81. P. 778–788.
 9. Angleman S.B., Santoni G., Von Strauss E., Fratiglioni L. Temporal Trends of Functional Dependence and Survival Among Older Adults From 1991 to 2010 in Sweden: Toward a Healthier Aging // J. Geront.: Series A. 2015. Vol. 70, № 6. P. 746–52. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu206>
 10. Brainerd E., Cutler D.M. Autopsy on an Empire: Understanding Mortality in Russia and the Former Soviet Union // J. Econ. Perspect. 2005. Vol. 19, № 1. P. 107–130. <https://doi.org/10.1257/0895330053147921>
 11. Babones S.J. The consistency of self-rated health in comparative perspective // Publ. Hlth. 2009. Vol. 123, № 2. P. 199–201. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2008.12.016>
 12. Barbieri M., Wilmoth J.R., Shkolnikov V.M. et al. Data Resource Profile: The Human Mortality Database (HMD) // Int. J. Epidemiol. 2015. Vol. 44, № 5. P. 1–8. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv105>
 13. Bergmann M.A. Scherpenzeel A. Börsch-Supan (Eds.). SHARE Wave 7 Methodology: Panel Innovations and Life Histories. Munich: MEA, Max Planck Institute for Social Law and Social Policy. 2019. URL: http://www.share-project.org/fileadmin/pdf_documentation/MFRB_Wave7/SHARE_Methodenband_A4_WEB.pdf (дата обращения 17.03.2021).
 14. Börsch-Supan A., Brandt M., Hunkler C. et al. Data Resource Profile: The Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE) // Int. J. Epidemiol. 2013. Vol. 42, № 4. P. 992–1001. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt088>
 15. Börsch-Supan A., Gruber S. easySHARE. Release version: 7.1.0. SHARE-ERIC. 2020. <https://doi.org/10.6103/SHARE.easy.710>
 16. Cambois E., Robine J.-M., Mormiche P. Did the Prevalence of Disability in France Really Fall in the 1990s? A Discussion of Questions Asked in the French Health Survey // Population-E. 2007. Vol. 62, № 2. P. 315–337. <https://doi.org/10.3917/popu.702.0361>
 17. Carmona-Torres J.M., Rodríguez-Borrego M.A., Laredo-Aguilera J.A. et al. Disability for basic and instrumental activities of daily living in older individuals // PLOS ONE. 2019. Vol. 14, № 7. e0220157. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220157>
 18. Christensen K., Thinggaard M., Oksuzyan A. et al. Physical and cognitive functioning of people older than 90 years: a comparison of two Danish cohorts born 10 years apart // Lancet. 2013. Vol. 382, № 9903. P. 1507–1513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60777-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60777-1)
 19. Denisova I. Adult Mortality in Russia: A Microanalysis // Econom. Transit. 2010. Vol. 18, № 2. P. 333–363. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-0351.2009.00384.x>
 20. ESS Round 9: European Social Survey Round 9 Data. Data file edition 3.1. NSD — Norwegian Centre for Research Data, Norway — Data Archive and distributor of ESS data for ESS ERIC. <https://doi.org/10.21338/NSD-ESS9-2018>
 21. Guralnik J.M., Alexich L., Branch L.G., Wiener J.M. Medical and long-term care costs when older persons become more dependent // Amer. J. Publ. Hlth. 2002. Vol. 92, № 8. P. 1244–1245. <https://doi.org/10.2105/ajph.92.8.1244>
 22. Human Mortality Database. University of California, Berkeley (USA), and Max Planck Institute for Demographic Research (Germany). URL: <http://www.mortality.org>
 23. Idler E., Benyamini Y. Self-Rated Health and Mortality: A Review of Twenty-Seven Community Studies // J. Hlth Soc. Behav. 1997. Vol. 38, № 1. P. 21–37.
 24. Jagger C., Goyder E., Clarke M. et al. Active life expectancy in people with and without diabetes // J. Publ. Hlth. 2003. Vol. 25, № 1. P. 42–46. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fgd009>
 25. Jagger C., Robine J.M. Healthy Life Expectancy // In: International Handbook of Adult Mortality. International Handbooks of Population. Rogers R., Crimmins E. (eds). Vol. 2. Dordrecht: Springer, 2011. https://doi.org/10.1007/978-90-481-9996-9_26
 26. Jia H., Lubetkin E.I. Life expectancy and active life expectancy by disability status in older U.S. adults // PLOS ONE. 2020. Vol. 15, № 9. e0238890. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238890>
 27. Jitapunkul S., Kunanusont C., Phoolcharoen W. et al. Disability-free life expectancy of elderly people in a population undergoing demographic and epidemiologic transition // Age Ageing. 2003. Vol. 32, № 4. P. 401–405. <https://doi.org/10.1093/ageing/32.4.401>
 28. Katz S., Branch L.G., Branson M.H. et al. Active life expectancy // New Engl. J. Med. 1983. Vol. 309, № 20. P. 1218–1224. <https://doi.org/10.1056/NEJM198311173092005>
 29. Keeler E., Guralnik J. M., Tian H. et al. The Impact of Functional Status on Life Expectancy in Older Persons // J. Geront.: Series A. 2010. Vol. 65A, № 7. P. 727–733. <https://doi.org/10.1093/gerona/gdq029>
 30. Lubitz J., Cai L., Kramarow E., Lentzner H. Health, life expectancy, and health care spending among the elderly // New Engl. J. Med. 2003. Vol. 349, № 11. P. 1048–1055. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa020614>
 31. Moreno X., Albala C., Lera L. et al. Gender, nutritional status and disability-free life expectancy among older people in Santiago, Chile // PLOS ONE. 2018. Vol. 13, № 3. e0194074. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194074>
 32. Oksuzyan A., Petersen I., Stovring H. et al. The male-female health-survival paradox: a survey and register study of the impact of sex-specific selection and information bias // Ann. Epidemiol. 2009. Vol. 19, № 7. P. 504–511. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2009.03.014>
 33. Oksuzyan A., Brønnum-Hansen H., Jeune B. Gender gap in health expectancy // Europ. J. Ageing. 2010. Vol. 7, № 4. P. 213–218. <https://doi.org/10.1007/s10433-010-0170-4>
 34. Perlman F., Bobak M. Determinants of self-rated health and mortality in Russia — are they the same? // Int. J. Equity Hlth. 2008. Vol. 7. Article number 19 (2008). <https://doi.org/10.1186/1475-9276-7-19>
 35. Permyakova N.V., Billingsley S. Men's health and co-residence with older generations in Russia: better or worse? // J. Epidemiol. Commun. Hlth. 2018. Vol. 72, № 3. P. 179–184. <http://dx.doi.org/10.1136/jech-2017-209896>

36. *Sullivan D.* A Single Index of Mortality and Morbidity // HSMHA Hlth Report. 1971. Vol. 86, № 4. P. 347–354.

37. *Zunzunegui M.V., Nunez O., Durban M. et al.* Decreasing prevalence of disability in activities of daily living, functional limita-

tions and poor self-rated health: a 6-year follow-up study in Spain // Aging Clin. Exp. Res. 2006. Vol. 18, № 5. P. 352–358. <https://doi.org/10.1007/BF03324830>

Поступила в редакцию 07.09.2021
После доработки 13.01.2022
Принята к публикации 16.01.2022

Adv. geront. 2022. Vol. 35. № 2. P. 180–190

*E.K. Papanova¹, N.M. Vorobyeva¹, Yu.V. Kotovskaya¹, O.N. Tkacheva¹,
L.N. Ovcharova², E.V. Selezneva²*

**HEALTHY LIFE EXPECTANCY OF PEOPLE OVER AGE 65:
RESULTS OF THE RUSSIAN EPIDEMIOLOGICAL STUDY EVCALIPT**

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Clinical Research Center, 16 str. 1st Leonov, Moscow 129226, e-mail: papanova_ek@rgnkc.ru; ² National Research University Higher School of Economics, 20 Myasnitskaya, Moscow 101000

Population health is an important indicator of the general well-being of the population, and it has its practical significance, as it determines the costs of providing care, social and medical assistance for the elderly. The study presents an assessment of healthy life expectancy indicators of people over age 65 based on the results of the Russian epidemiological study EVCALIPT and a comparison of this results with data from other surveys in Russia and European countries.

Key words: mortality, health, healthy life expectancy, old age, Russia

Е.С. Лаптева, А.Л. Арьев, Г.Т. Арьева, М.Р. Цуцунава, Д.С. Дьячкова-Герцева

РОЛЬ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИРОВАНИИ ИСХОДОВ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА (обзор)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 193015, Санкт-Петербург,
ул. Кирочная, 41, e-mail: alex.l.ariiev@gmail.com

Помимо быстрого и волнообразного распространения пандемии по всему земному шару, сегодня все более масштабной становится проблема, называемая «долгий COVID-19», — этим термином описываются долгосрочные последствия новой коронавирусной инфекции. Как протекает болезнь после «выздоровления», включая отдаленные физические и психологические последствия для здоровья, и будущее выживших после COVID-19 остается в значительной степени неясным. Особенно это касается контингента старших возрастных групп. В данной статье обобщается опыт зарубежных исследований, нацеленных на определение длительности и уточнения характера полиорганных осложнений после перенесенного COVID-19, а также пути долгосрочной реабилитации пациентов старших возрастных групп с постковидным синдромом.

Ключевые слова: *долгий COVID, постковидный синдром, пожилой и старческий возраст, гериатрия, гериатрическая служба, реабилитация*

Несмотря на то, что сейчас стало многое известно о клинической картине и ведении пациентов с острым COVID-19, проблема отдаленных последствий этого заболевания (сроках наступления, клинических проявлениях, факторах риска, тактике ведения и реабилитации) остается нерешенной. И хотя на сегодняшний день уже известны долгосрочные симптомы и проявления других коронавирусных инфекций, в том числе таких как тяжёлый острый респираторный синдром (ТОРС, англ. SARS) и ближневосточный респираторный синдром (ББРС, англ. Middle East respiratory syndrome, MERS) [58], знания о последствиях SARS-CoV-2 остаются неполными и требующими незамедлительного разрешения [27].

Наибольшее количество научных публикаций посвящено либо острому периоду заболевания, либо статистическим данным о пациентах, которые умерли или «выздоровели» от SARS-CoV-2 инфекции, и крайне мало публикаций, акцентирующих внимание на длительно сохраняющейся симптоматике

после перенесенного COVID-19. Как утверждают М. Mendelson и соавт., «необходимо помнить, что термин „выздоровевший” от COVID-19 может быть ошибочным и вводить в заблуждение публику, политиков и клиницистов» [37].

Как протекает болезнь после «выздоровления»

Большинство научных исследований о длительном COVID проведено на небольших когортах с коротким последующим сроком наблюдения. В одной из немногих публикаций, помещенных в наиболее авторитетном журнале «Lancet», L. Huang и соавт. [30] сообщают о проведении в течение 12 мес крупнейшего на сегодняшний день продольного когортного исследования, в котором принимали участие взрослые пациенты после перенесенного COVID-19 (средний возраст 59 лет), выписанных из больницы Цзинь Инь-тан в Ухане (Китай). Исследование подтверждает тот факт, что выжившие после COVID-19 через год еще имели большие проблемы с подвижностью, жаловались на боли или дискомфорт, а также ощущали состояние тревоги или депрессию, в отличие от участников контрольной группы (сопоставимые взрослые, проживающие в общинах без инфекции SARS-CoV-2). Усталость или мышечная слабость были наиболее частым симптомом как через 6, так и через 12 мес. Почти половина пациентов сообщала, что у них был по крайней мере один симптом спустя 12 мес. Чаще всего жаловались на трудности со сном, либо на учащенное сердцебиение, либо на боль в суставах или боль в груди. Исследование показало, что для многих пациентов полное выздоровление от COVID-19 может быть пролонгировано более чем на 1 год. Данная работа поднимает важные вопросы как для медицинских служб, так и для последующих научных исследований [29].

Второй важный аспект, который был озвучен в передовой статье журнала, — это программы профессиональной реабилитации пациентов с длительным COVID. Сообщается, что только 0,4% пациентов с долгим COVID-19 заявили, что они участвовали в программе профессиональной реабилитации. Причина такого низкого уровня использования реабилитационных услуг неясна. Одной из причин может быть недостаточное понимание или отсутствие признания синдрома «долгий COVID» и четких путей ведения таких пациентов. И это является актуальной и распространенной проблемой во всем мире. Во-вторых, влияние длительного COVID на психическое здоровье требует дальнейшего и долгосрочного исследования [65].

Симптомы «длительного ковида» включают усталость, кашель, одышку, потерю вкуса и запаха, мышечную слабость, боль в мышцах и суставах, головную боль, спутанность сознания, конъюнктивит, боль в груди, снижение подвижности и падения [36, 45].

Пациенты после тяжелой формы COVID-19, прошедшие госпитализацию, а также наблюдавшиеся амбулаторно с легкими клиническими формами заболевания, часто отмечают персистирующие неделями и месяцами усталость, одышку, разнообразные по интенсивности и локализации боли, кашель и другие респираторные и внелегочные симптомы. После выписки менее 13% пациентов чувствуют себя здоровыми, в то время как большинство продолжают испытывать до трех и более симптомов заболевания, в число которых не входит, как правило, только лихорадка [1]. В исследовании, проведенном в Италии, в котором оценивали персистенцию симптомов COVID-19 у 143 пациентов, выписанных из больницы, только у 18 (12,6%) полностью отсутствовали какие-либо симптомы, связанные с COVID-19, в среднем через 60 дней после появления первых симптомов [10]. Число лиц ≥ 50 лет, длительно испытывающих проблемы со здоровьем, выросло до 47%. Кроме того, выяснено, что, независимо от возраста, чем больше число существовавших ранее хронических состояний, тем больше вероятность того, что разрешение симптомов будет отложено [60].

Как долго протекает болезнь после «выздоровления», включая отдаленные физические и психологические последствия для здоровья, а также будущее выживших после COVID-19 остается в значительной степени неясным [53].

Терминология патологического состояния после перенесенного COVID-19

Пандемия коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) привела к росту популяции людей с широким спектром стойких симптомов после перенесенной острой инфекции SARS-CoV-2 [59]. Поскольку этот коронавирус является новым вирусом, существует очень мало информации о долгосрочных последствиях заболевания. Нет даже реального консенсуса относительно того, как назвать долгосрочное состояние, связанное с COVID-19.

Несколько терминов были использованы для описания сохраняющихся симптомов после болезни COVID-19: «постковидные состояния» (post-COVID conditions), «длительный COVID» (long-COVID), «постострые последствия инфекции SARS-CoV-2 (PASC)», «постострый COVID-19» (post-acute COVID-19), «хронический COVID-19» (chronic COVID-19) и «постковидный синдром» (post-COVID syndrome).

Термин «долгий COVID» (long COVID) был введен пациентами и закрепился в традиционных СМИ и социальных сетях. Elisa Perego из Ломбардии была первой, кто использовал термин LongCovid в Твиттере для описания своей длительной болезни, резюмируя собственные симптомы. В июне этот термин перешел из социальных сетей в печать с описанием того, как доктор Jake Suett присоединился к группе поддержки пациентов [8].

Национальный институт здоровья и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence — NICE) в соглашении с Шотландской межколлегияльной сетью рекомендаций и Королевским колледжем врачей общей практики (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, The Royal College of General Practitioners) в своих рекомендациях 30 октября 2020 г. впервые описали следующие формы COVID-19:

- острый COVID-19 (acute COVID-19) — жалобы и симптомы COVID-19 продолжительностью до 4 нед;
- продолжающийся симптоматический COVID-19 (ongoing symptomatic COVID-19) — жалобы и симптомы COVID-19 продолжительностью 4–12 нед;
- постковидный синдром (post-COVID-19 syndrome) — жалобы и симптомы, которые развиваются во время или после COVID-19, длятся >12 нед и не являются результатом другого диагноза [13].

Т. Greenhalgh и соавт. предложили следующее разделение [22]:

- длительный *COVID-19* (extended *COVID-19*) — для случаев, когда симптомы сохраняются >3–4 нед с момента манифестации инфекции;
- хронический *COVID-19* (chronic *COVID-19*) — если симптомы сохраняются >12 нед после появления первых симптомов.

В конце февраля 2021 г. для разделения понятий «длительно протекающий *COVID-19*» и «постковидный синдром» Э. Фаучи (США) предложено использование вместо «long *COVID-19*» нового акронима — PASC (post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection/*COVID-19* — постострые последствия *COVID-19*) [17].

Хотя ВОЗ сообщает, что 80% случаев заражения *COVID* протекает в «легкой или бессимптомной форме» и большинство пациентов выздоравливают через 1–2 нед, тысячи людей сейчас говорят, что справляются с серьезными симптомами в течение 1–3 мес или дольше. В онлайн-группах поддержки эти люди называют себя «long-haulers», что переводится как «дальнобойщики». В русскоязычной научной литературе до сих пор дословного аналога этого слова нет. Однако под термином «long-haulers» подразумевается пациент с долго-

играющими симптомами коронавирусной инфекции, или пациент с длительным течением заболевания, или пациенты с длительным восстановлением после *COVID-19*. Термин «long-haulers» сегодня переключался и в научную медицинскую литературу. Постковидный синдром, или long-covid, уже внесен в МКБ-10 в формулировке «Состояние после *COVID-19*» («Post *COVID-19* condition»), и ученые со всего мира до сих пор собирают данные о его проявлениях и продолжительности. По инициативе российских терапевтов в МКБ-10 появился отдельный код для описания постковидного синдрома — U09.9 Состояние после *COVID-19*.

ВОЗ свидетельствует, что восстановление после легкого течения *COVID-19* занимает около 2 нед, в то время как тяжелое может быть пролонгировано до 3–6 нед. Однако поскольку *COVID-19* — это новое, мало изученное инфекционное заболевание, не представляется возможным достоверно говорить об отдаленных последствиях перенесенного заболевания — свыше 6 мес и более. Также неясно, представляет ли сохраняющаяся совокупность симптомов после перенесенного заболевания какой-то новый синдром, уникальный только для *COVID-19*, или же существует совпадение с выздоровлением от аналогичных заболеваний.

Варианты, вызывающие озабоченность или находящиеся на стадии исследования (данные до 24 ноября 2021 г.)

Штамм (наименование ВОЗ)	Другие названия, под которыми может быть известен этот штамм (первое обнаружение)	Классификация PANGO	Общее число подтвержденных (секвенирование) и вероятных (генотипирование) случаев, тыс. чел
Alpha	VOC-20DEC-01	B.1.1.7	277,585
Beta	VOC-20DEC-02	B.1.351	1,106
Gamma	VOC-21JAN-02	P.1	291
Delta	VOC-21APR-02	B.1.617.2 AY.1 AY.2	1,370,519
VUI-21OCT-01	VUI-21OCT-01	A.Y 4.2	53,630
Zeta	VUI-21JAN-01	P.2	57
Eta	VUI-21FEB-03	B.1.525 (ранее обозначенный UK1188)	514
VUI-21FEB-04	VUI-21FEB-04	B.1.1.318	367
Theta	VUI-21MAR-02	P.3	10
Kappa	VUI-21APR-01	B.1.617.1	520
VUI-21APR-03	VUI-21APR-03	B.1.617.3	18
VUI-21MAY-01	VUI-21MAY-01	AV.1	185
VUI-21MAY-02	VUI-21MAY-02	C.36.3	158
Lambda	VUI-21JUN-01	C.37	8
Mu	VUI-21JUL-01	B.1.621	57
Omicron	VUI-21NOV-01	B.1.1.529	>100

Примечание. Классификация PANGO (Phylogenetic assignment of Named Global OLINeages) — динамическая номенклатура, представляет собой систему для идентификации генетических линий SARS-CoV-2, имеющих эпидемиологическое значение [63].

Отдаленные последствия при разных вариантах COVID-19

Отдаленные последствия при разных штаммах COVID-19 еще неизвестны [12]. С начала пандемии появилось несколько вариантов COVID-19, которые обладают повышенной трансмиссивностью и могут приводить к более тяжелым острым заболеваниям. В Великобритании одним из первых появившихся штаммов, вызывающих беспокойство, был так называемый «вариант Кент» из линии B.1.1.7, который сейчас называется вариантом Альфа. Этот вариант обладает примерно на 50% повышенной трансмиссивностью [14] и, вероятно, увеличивает тяжесть острого заболевания [62]. По состоянию на 30 июня 2021 г. вариант Альфа был подтвержден более чем в 275 тыс. случаев в Великобритании и распространился по меньшей мере в 136 странах мира [64].

В Великобритании, помимо штамма Альфа, ведутся исследования и других выявленных штаммов COVID-19 [65]. Центр по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention — CDC) и сайт правительства Великобритании [28] сообщают о появлении штаммов, вызывающих научный интерес как в США, так и в Великобритании (таблица).

Новые штаммы COVID-19 будут продолжать появляться и распространяться по мере развития пандемии, например, возникли варианты Эта и Дельта, причем более 161 тыс. случаев быстро распространяющегося штамма Дельта подтверждено в Великобритании по состоянию на 30 июня 2021 г. Недавно появились штаммы Лямбда и Омикрон, которые потребуют тщательного мониторинга. Необходимо полностью изучить способность этих вирусных штаммов вызывать долгосрочные осложнения. Можно предположить, что один из вариантов вызывает более разрушительные долгосрочные последствия, чем другие, и поэтому пациентам, инфицированным таким вариантом, у которых в дальнейшем развиваются длительные ковидные симптомы, может потребоваться дополнительная поддержка, а также более быстрые и интенсивные стратегии лечения для борьбы с долгосрочными симптомами.

Как считают Н. Crook и соавт. [12], в настоящее время понимание что такое «длительный COVID» остается загадкой, и поскольку вопрос о влиянии новых вариантов COVID-19 на частоту и тяжесть длительного COVID все еще остается открытым, важно, чтобы исследования по его изучению продолжались. Необходимо понять, что

такое синдром после перенесенного COVID-19. Более глубокое понимание патогенеза, факторов риска, симптомов и методов лечения длительного COVID в первую очередь требуется для снижения нагрузки на систему здравоохранения [12].

Отдаленные последствия: есть ли параллели COVID-19 с предшествующими коронавирусами

Некоторые авторы в поиске ответов на вопросы о возможных отдаленных последствиях COVID обратились к предыдущим аналогичным коронавирусам (то есть SARS-CoV-1 и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома [MERS-CoV]) в сочетании с известными последствиями для здоровья инфекции SARS-CoV-2 для прогнозирования потенциальных долгосрочных последствий COVID-19, включая проявления со стороны легких, сердечно-сосудистой, кроветворной систем, почек, ЦНС, желудочно-кишечные и психосоциальные, в дополнение к хорошо известному синдрому после интенсивной терапии [27, 57].

Также хорошо известна концепция вирусного заболевания, которое приводит к развитию поствирусного синдрома, обычно сопровождающегося хронической усталостью [26]. Так, в исследовании, в котором пациентов наблюдали после одного из трех вирусных заболеваний [вирус Эпштейна—Барр, коксиелла Бернета (возбудитель Ку-лихорадки) или вирус лихорадки Росс-Ривер], у 12% был обнаружен специфический синдром в течение 6 мес или более. Острые рецидивы заболевания наблюдали в первые 3 мес, а хронические колеблющиеся симптомы включали усталость, когнитивные нарушения, дисфорию, беспокойство и боли в мышцах. Этот синдром также был назван миалгическим энцефаломиелитом [61].

При анализе эпидемиологических данных пандемии атипичной пневмонии 2002—2004 гг. выявлены миалгия, мышечная дисфункция, остеопороз и остеонекроз как частые последствия у пациентов со средними и тяжелыми формами этого заболевания. Ранние исследования показали, что у некоторых пациентов с COVID-19 также наблюдается значительная скелетно-мышечная дисфункция, хотя долгосрочные последующие исследования еще не проводились [15].

При этом остается вопрос: применимы ли уроки SARS к COVID-19? Возникают и другие опасения: вызывает ли острый COVID-19 диабет [27]? Или другие нарушения обмена веществ? Разовьется ли у пациентов интерстициальное забо-

ление легких.³ Тщательная регистрация симптомов и обследование пациента должны позволить понять, какая часть последствий является общей для всех тяжелых инфекций, какие симптомы могут быть объяснены тревогой, вызванной новым заболеванием и изоляцией, и какие симптомы являются вторичными по сравнению с осложненным заболеванием. Если COVID-19 действительно вызывает отдаленные последствия, то являются ли механизмы, лежащие в основе долгосрочных последствий, иммунными?³ Или они вызваны новым или рецидивирующим воспалением, продолжающейся инфекцией или побочными эффектами иммуномодулирующего лечения?³ Такие данные могут указывать на стратегии управления кандидатами, которые будут проверены в ходе испытаний [66].

В целом выжившие после вирусной пневмонии подвергаются риску психологических и физических осложнений самого заболевания, а также связанных с лечением повреждений легких и других органов. Хотя большинство выживших могут вернуться к работе и нормальной жизни, у значительного числа из них будут обнаружены нарушения со стороны вентиляции и диффузии газов в крови [53]. После выздоровления пациенты остаются в группе риска заболевания легких, сердечных заболеваний, слабости и психических расстройств. Также могут быть отдаленные последствия нежелательных явлений, которые развиваются в ходе COVID-19 и его лечения [32].

Симптоматика постковидного синдрома

COVID-19 может воздействовать практически на любой орган в организме, поскольку он проникает в клетки через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) 2 [5]. Возможные поражения различных органов и систем организма и ассоциированные жалобы пациентов представлены на рис. 1.

В ретроспективном когортном исследовании М. Taquet и соавт. [58] было показано, что частота «любых» признаков или симптомов длительного COVID варьировала от 46,42% в возрастной группе 10–21 год и до 61,05% в возрасте старше 65 лет, при этом первоначально 63,64% пациентов были госпитализированы, а 73,22% из их числа были помещены в палату интенсивной терапии. В постковидном периоде женщины значительно чаще страдали головной болью, абдоминальными симптомами и тревогой/депрессией, в то время как мужчины значительно чаще испытывали трудности с дыханием и когнитивные симптомы. Перечень

основных симптомов и их нарастающих взаимосвязей на протяжении 1–180 дней после постановки диагноза COVID-19 представлен на рис. 2 [58].

По данным С. Huang и соавт., наиболее частыми симптомами после острого COVID-19 являются усталость и одышка. Работа этих авторов показала, что через 6 мес после острой инфекции выжившие после COVID-19 в основном страдали от усталости или мышечной слабости, а также проблем со сном, тревоги или депрессии. У пациентов, состояние которых было тяжелым во время пребывания в больнице, были более серьезные нарушения диффузионной способности легких и аномальные проявления визуализации грудной клетки. Эти пациенты являются основной целевой группой населения для долгосрочного восстановления [29]. К другим общим симптомам относятся боль в суставах и боль в груди [10]. Помимо этих общих симптомов, сообщалось о дисфункции конкретных органов, в первую очередь сердца, легких, почек и мозга [48].

Сердечно-сосудистая система

Повреждение миокарда, определяемое повышенным уровнем тропонина, было описано у пациентов с тяжелым острым COVID-19, наряду с тромбоэмболической болезнью. Воспаление миокарда и миокардит, а также сердечные аритмии были описаны после инфекции SARS-CoV-2. В немецком исследовании с участием 100 пациентов, недавно выздоровевших от COVID-19, МРТ сердца (выполненная в среднем через 71 день после диагностики COVID-19) выявила поражение сердца у 78% и продолжающееся воспаление миокарда у 60% [50].

Наличие хронических сопутствующих заболеваний, продолжительность и тяжесть острого заболевания COVID-19, а также время с момента постановки первоначального диагноза не коррелировали с этими данными. Однако выборка не была случайной и, вероятно, смещена в сторону пациентов с сердечными заболеваниями. Тем не менее, из 26 соревнующихся атлетов колледжей, которым был поставлен диагноз COVID-19 и ни один из которых не нуждался в госпитализации, а большинство не сообщали о симптомах, у 12 (46%) были доказательства миокардита или предшествующего повреждения со стороны сердца. Повышение частоты сердечной недостаточности как основного последствия COVID-19 вызывает озабоченность по поводу значительных потенциальных последствий для населения пожилого возраста с мульти-

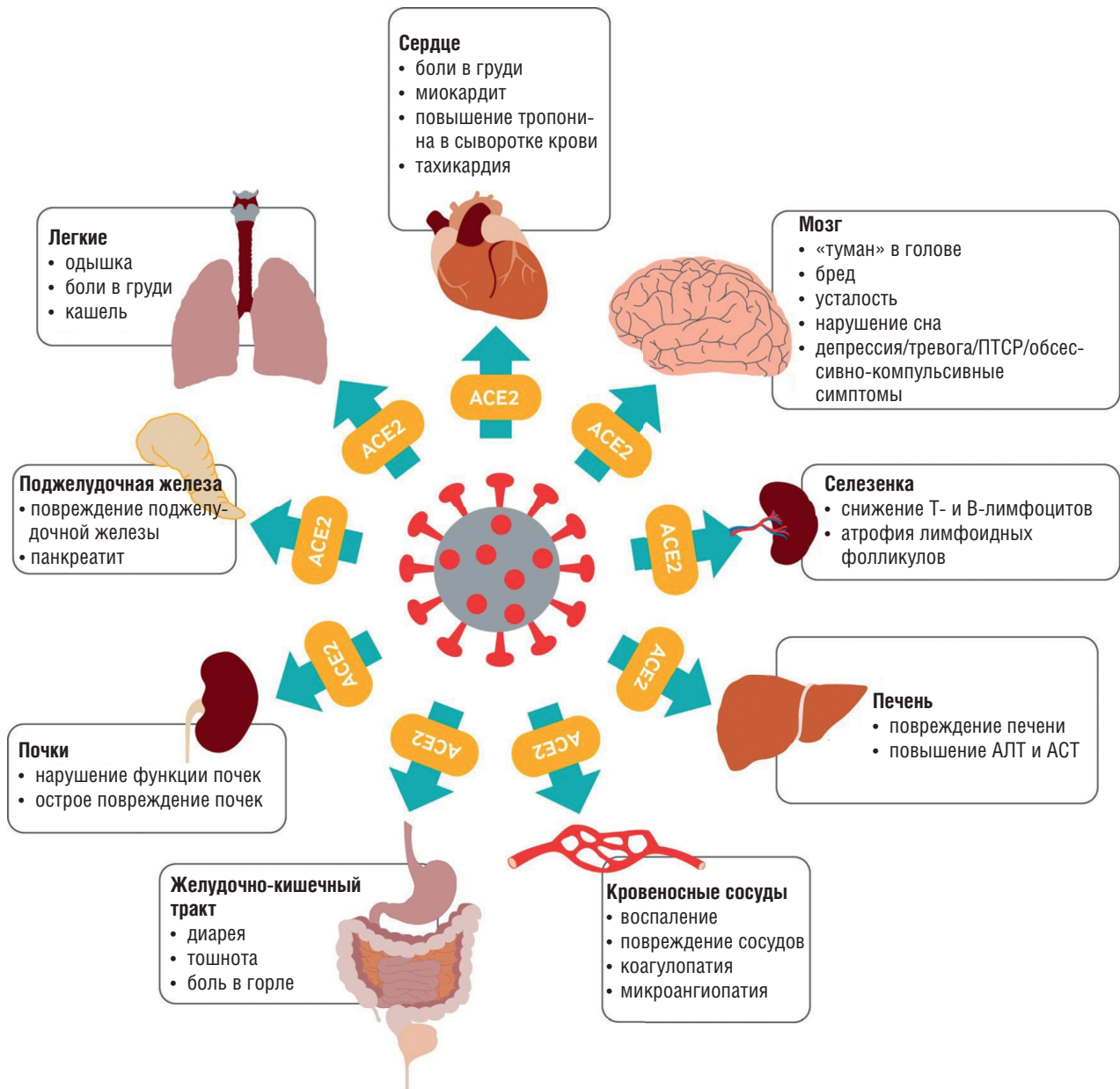


Рис. 1. Мультиорганные осложнения COVID-19 и долгого COVID через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [12] (ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство)

морбидностью, а также для более молодых, ранее здоровых пациентов, включая спортсменов.

Легкие

Остается нерешенным вопрос долгосрочного влияния COVID-19 на паренхиму и функцию легких. Хотя еще слишком рано давать исчерпывающий ответ на этот вопрос, ограниченные наблюдения демонстрируют значительные последствия болезни для легких у некоторых выживших.

При обследовании 55 пациентов с COVID-19 через 3 мес после выписки, у 35 (64%) наблюдали стойкие симптомы, а у 39 (71%) — отклонения при лучевом исследовании, соответствующие легочной дисфункции, такие как утолщение интер-

стициальной ткани и признаки фиброза [67]. Через 3 мес после выписки у 25% пациентов снизилась способность к диффузии оксида углерода. В другом исследовании у 57 пациентов в результатах теста функции легких, полученных через 30 дней после выписки, включая снижение диффузионной способности для монооксида углерода и снижение силы дыхательных мышц, аномалии были обычными и встречались у 30 (53%) и 28 (49%) соответственно [28]. Если усугубить сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, которая возникла ранее или в результате COVID-19, то стойкое снижение функции легких может иметь серьезные неблагоприятные последствия для сердечно-легочной системы.

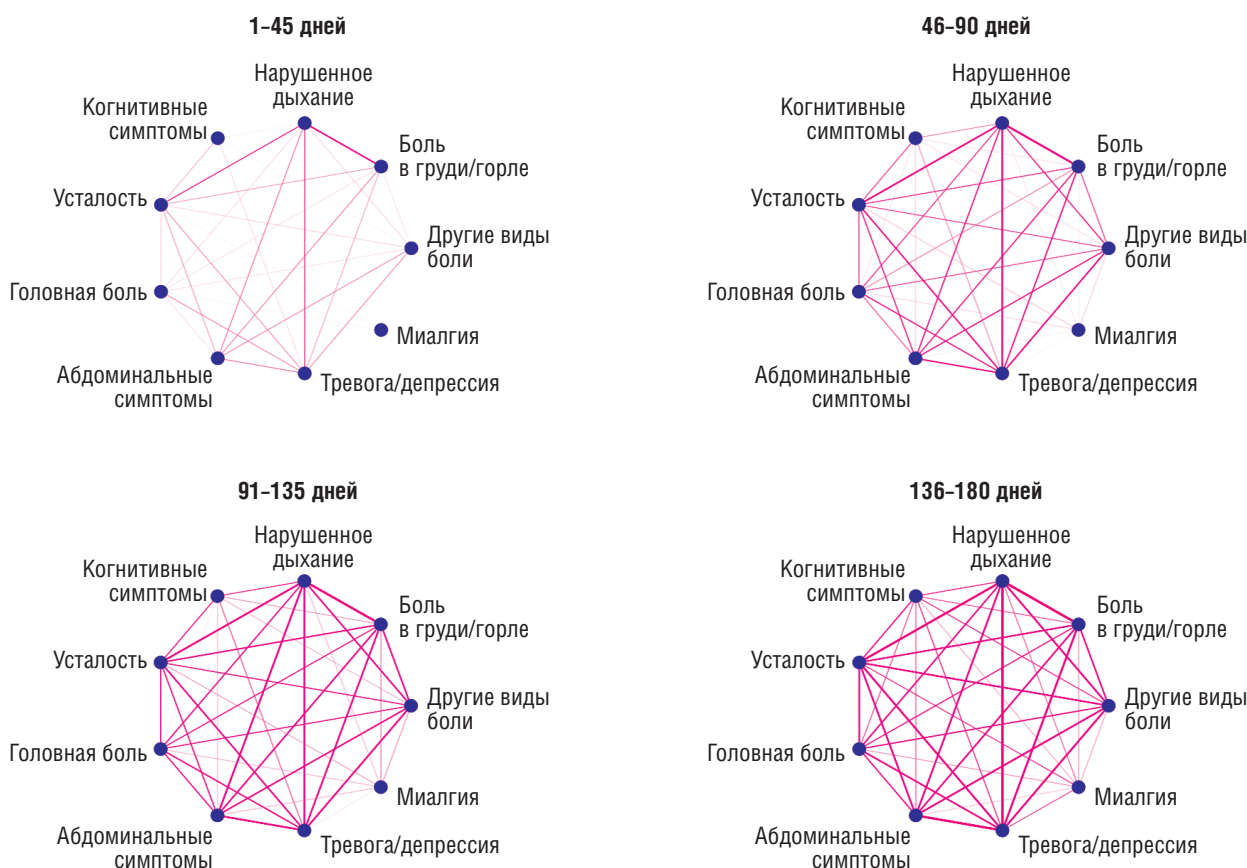


Рис. 2. Частота, взаимосвязи и эволюция симптомов длительного COVID: 6-месячное ретроспективное когортное исследование 273 618 выживших после COVID-19 [58]

Важно понимать, что пациентам, перенесшим тяжелую пневмонию, вызванную COVID-19, может потребоваться 6 мес или более для восстановления нормального дыхания и что это связано со снижением подвижности. Повышенный уровень *D*-димера является прогностическим признаком дисфункции легких через 3 мес [67].

Центральная нервная система

SARS-CoV-2 может проникать в ткань мозга путем вiremии, а также прямым проникновением в обонятельный нерв, что приводит к anosмии. На сегодняшний день наиболее распространенными долгосрочными неврологическими симптомами после COVID-19 являются головная боль, головокружение и дисфункция химиосенсоров (например, anosмия и агевзия).

Несмотря на то что инсульт является серьезным, хоть и редким, последствием острого COVID-19, энцефалит, судороги и другие состояния, такие как резкие перепады настроения и «мозговой туман», были зарегистрированы в течение 2–3 мес после начала заболевания [68]. Тем не менее, из-за увеличения частоты развития коагулопатии люди с долгим COVID подвержены

рisku инсульта [55]. Этим пациентам требуется нейрореабилитация в той же степени, что и другим лицам с сосудистыми поражениями головного мозга [56].

Прошлые пандемии, вызванные вирусными патогенами (такими как SARS-CoV-1, коронавирус ближневосточного респираторного синдрома [MERS] и грипп), имели нейропсихиатрические последствия, которые иногда сохранялись в течение месяцев у «выздоровевших» пациентов, что могло серьезно угрожать когнитивному здоровью в целом. Снижение когнитивных функций в постковидном периоде может быть обусловлено проводимой пациентам в остром периоде тяжелого течения COVID-19 вспомогательной вентиляции легких, а также высоким уровнем провоспалительных цитокинов и острой респираторной дисфункцией [25].

Как предполагают O. Sinanović и соавт., у выживших после COVID-19 в ближайшие годы и десятилетия воспалительный системный процесс и/или воспалительный процесс в головном мозге может запустить долгосрочные механизмы, которые обычно приводят к увеличению неврологических и нейродегенеративных расстройств [56].

В последнее время появляется все больше публикаций о развитии когнитивных нарушений на фоне и в отдаленном периоде *COVID-19*. В обзоре Т.М. Остроумовой и соавт. детально анализируется эта проблема и подчеркивается, что факторы риска тяжелого течения *COVID-19* и когнитивных нарушений во многом сочетаются и включают пожилую возраст, ожирение и наличие коморбидных заболеваний, таких как артериальная гипертензия и сахарный диабет 2-го типа. Такие пациенты потенциально находятся в группе высокого риска развития когнитивных нарушений [3]. В данном обзоре также упоминается работа С. Sasannejad и соавт. [53], в которой было показано, что когнитивные нарушения у некоторых пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) сохранялись в течение 5 лет после перенесенного заболевания. Данное исследование можно экстраполировать и на *COVID-19*. Более того, авторы предлагают использовать батарею тестов для выявления когнитивных нарушений у данного контингента пациентов как в остром, так и в отдаленном периоде болезни.

Важным в цитируемой работе следует признать тезис о необходимости использования индексных показателей для дифференциации различных типов и временных масштабов когнитивных нарушений. С. Sasannejad и соавт. [53] свидетельствуют о том, что установление истинного когнитивного воздействия ОРДС требует проведения различия между пациентами с когнитивными нарушениями до ОРДС и пациентами, у которых развиваются новые когнитивные симптомы после ОРДС. Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) выявляет общее нарушение памяти на текущий момент, однако в отделениях интенсивной терапии возникают два ограничения ее использования: тяжесть пациентов и неспособность различать бред и деменцию или одновременное их присутствие. Эти ограничения привели к разработке инструментов, более чувствительных к дифференциации различных типов и временных масштабов когнитивных нарушений:

- метод оценки спутанности сознания в отделении реанимации и интенсивной терапии, МОСС-ОРИТ (CAM-ICU, Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit) — алгоритм диагностики делирия; метод демонстрирует высокую чувствительность и специфичность в выявлении делирия у пациентов с механической вентиляцией, включая вопросы, касающиеся

начала изменения психического статуса, невнимательности, неорганизованного мышления и изменений уровня сознания пациента [11];

- модифицированная шкала оценки деменции (Modified Blessed Dementia Rating Scale — mBDRS);
- информационный опросник о снижении когнитивных способностей у пожилых людей — Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE);
- краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) для скрининга постковидных пациентов.

Эндокринная система

В ближайшие месяцы после *COVID-19* могут возникнуть долгосрочные последствия для эндокринной системы. Данная гипотеза была выдвинута с учетом того, что известно о коронавирусе тяжелого острого респираторного синдрома (*SARS-CoV*), который вызвал SARS в 2003 г. Пациенты, инфицированные *COVID-19*, могут быть подвержены вирусному поражению поджелудочной железы, что приводит к развитию диабета. Если это состояние возникает, необходимо долгосрочное наблюдение, чтобы понять, будет ли диабет постоянным или *SARS-CoV-2* вызвал переходный период гипергликемии, который исчезнет с выздоровлением от инфекции [39].

Желудочно-кишечный тракт и микробиом человека

Поражение ЖКТ при *COVID-19* также связано с рецепторами АПФ2. Рецепторы присутствуют в железистых клетках кишечника, и белки вирусного капсида обнаруживали в эпителии желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки, а также в железистых энтероцитах [33, 66]. Вызванное вирусом изменение кишечного микробиома может способствовать развитию желудочно-кишечных симптомов [2, 34].

Частота осложнений *COVID-19* со стороны ЖКТ колеблется в пределах 12–61% [49]. Симптомы со стороны ЖКТ связаны лишь с более продолжительным течением заболевания, но не со смертностью [9, 35, 47]. Согласно недавнему метаанализу 29 исследований (большинство из которых было проведено в Китае), вызванные инфекцией нарушения функции ЖКТ включают анорексию (21–35%), тошноту и/или рвоту (7–26%), диарею (9–33%), боли в животе (3% и более).

Таким образом, пандемия *COVID-19* может повлиять на микробиом человека у инфицированных людей, оказывая существенное влияние на здоровье в долгосрочной перспективе. Хотя многое остается неопределенным или неизвестным о вирусе и его последствиях, внедрение методов борьбы с пандемией может существенно повлиять на микробиом [18].

Последствия гиподинамии

Люди пожилого и старческого возраста подверглись длительной изоляции в связи с пандемией *COVID-19* и, естественно, значительно снизили свою физическую активность, что привело к развитию саркопении в той или иной степени. Как отмечают Т.О. Flatharta и соавт., к сожалению, за этот период медицинские работники и специалисты общественного здравоохранения не смогли повысить осведомленность общественности и найти способы уменьшения развития саркопении и слабости [19].

Кроме того, заметное увеличение воспалительных цитокинов при *COVID-19* приводит к ускорению разрушения мышц и кахексии [41]. Потеря мышечной массы может быть еще более усугублена иммобилизацией во время госпитализации при нахождении пациентов в палатах интенсивной терапии для проведения ИВЛ. У всех людей, перенесших *COVID-19*, должно быть проведено исследование для выявления дефицита витамина *D*, так как во время длительной изоляции недостаток солнечного света мог заметно снизить его содержание [16].

В дополнение к потере мышечной массы при длительном *COVID*, долгий постельный режим может привести к постуральной гипотензии [11].

Кроме того, васкулит во время *COVID-19* может привести к повреждению барорецепторов, приводящему к вегетативной дисрегуляции [6]. Повышение уровня цитокинов может привести к повреждению вегетативной нервной системы. Постуральную ортостатическую тахикардию также наблюдали при длительном *COVID*.

Все перечисленные факторы могут привести к увеличению частоты синдрома падений. У людей, которые часто падают или неустойчивы, вероятно, разовьется и «страх падения» [39].

Эмоциональное здоровье и благополучие, социальные последствия

Долгосрочные психологические последствия, связанные как с самой вирусной инфекцией, так и с ограничительной политикой, принятой для про-

тиводействия ей, остаются неопределенными [31]. Однако появляется все больше сообщений о высоком уровне психологического стресса и симптомах посттравматического стрессового расстройства как в остром периоде *COVID-19*, так и в отдаленном.

Вспышка *COVID-19* в Китае привела к почти мгновенному усилению негативных эмоций (например, тревожности, депрессии и негодования) в тандеме с уменьшением положительных эмоций и удовлетворенности жизнью у населения в целом. Кроме того, психологический стресс в условиях карантина оказался отрицательно связан с рекомендуемым поведением в отношении здоровья (например, вентиляция жилых помещений, социальное дистанцирование) для снижения риска заражения и положительно — с нерекондуемым поведением (то есть витаминные таблетки или экономические меры, противоречащие национальным рекомендациям по возвращению к нормальной деятельности после снижения риска пандемии) [43]. Представляется необходимым психологическое вмешательство для противодействия краткосрочным и долгосрочным психопатологическим эффектам, вызванным пандемией *COVID-19* [20].

Психосоциальные последствия, а также последствия для психического здоровья значительны как для населения в целом, так и особенно для медицинских работников всех профилей [42, 56]. СМИ сигнализируют о резких изменениях процесса сна, физической активности и питания, об употреблении психоактивных веществ, что впоследствии может сказаться на психическом здоровье [4]. Рост психических расстройств предполагается в связи с возможным снижением уровня витамина *D*, а также установленной связью с экономическим кризисом. Психическое здоровье должно стать ключевой задачей в борьбе с пандемией [51].

Влияние на поведение, связанное с приемом пищи и физическими упражнениями, в настоящее время неизвестно. В австралийском исследовании в общей популяции сообщалось об увеличении ограничительного поведения и переизбытка, однако респонденты сообщили о снижении физической активности по сравнению с периодом до пандемии [47].

Диагноз *COVID-19* и последующая потребность в физическом дистанцировании были связаны с чувством изоляции и одиночества [21]. Увеличивается количество сообщений о длительном недомогании и истощении, сходных с синдромом хронической усталости, которые могут привести к физической слабости и эмоциональным расстройствам. В дополнение к психологическим по-

следствиям пандемии для населения, люди, выздоравливающие от COVID-19, могут подвергаться еще большему риску депрессии, тревоги, посттравматического стрессового расстройства и расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ. Эти комбинированные эффекты могут привести к глобальному кризису в области здравоохранения, учитывая огромное количество случаев COVID-19 во всем мире.

На ранних этапах пандемии COVID-19 основное внимание уделялось сдерживанию инфекции SARS-CoV-2 и определению стратегий лечения. Хотя борьба с этим инфекционным заболеванием имеет первостепенное значение, долгосрочное воздействие на людей с неинфекционными заболеваниями является значительным. Хотя некоторые неинфекционные заболевания, по-видимому, усугубляют течение COVID-19 и увеличивают риск летального исхода, инфекция SARS-CoV-2 у выживших с неинфекционными заболеваниями также может влиять на прогрессирование их ранее существовавших клинических состояний. Многие страны внесли изменения в рутинное ведение пациентов с неинфекционными заболеваниями, например отменили несрочные амбулаторные посещения, что будет иметь важные последствия для ведения и диагностики новых неинфекционных заболеваний, соблюдения режима лечения и их прогрессирования [46].

Предлагаемые инструменты для мониторинга пациентов пожилого и старческого возраста в отдаленном периоде после перенесенного COVID-19

Помимо обязательного общеклинического обследования, пациентам в отдаленном периоде после перенесенного COVID-19 необходимо проведение специализированных гериатрических тестов [38].

J.E. Morley [41], ссылаясь на уже имеющиеся научные работы, предлагает при выписке из стационара, через 3 мес после выписки и в дальнейшем по показаниям всем пациентам, перенесшим COVID-19, проходить обследование с использованием следующих тестов на:

- «хрупкость» — шкала FRAIL для выявления старческой астении в широкой клинической практике;
- саркопению — опросник SARC-F (Sluggishness, Assistance in walking, Rise from a Chair, climb stairs, Falls — сила, помощь при ходьбе, вставании со стула, подъеме по лестнице и падениях);

- анорексию — SNAQ (Simplified Nutritional Assessment Questionnaire — упрощенный вопросник для оценки питания) — для определения статуса питания и диагностики синдрома недостаточности питания;
- когнитивную недостаточность — Rapid Cognitive Screen (RCS) — экспресс-оценка когнитивных способностей.

Все эти тесты объединяются в ЭКСПРЕСС-гериатрическую оценку (RAPID Geriatric Assessment) — быструю гериатрическую оценку — аналог комплексной гериатрической оценки, используемой в РФ. Данное обследование позволяет детализировать маршрутизацию пациентов к профильным специалистам [40].

Пути долгосрочной реабилитации пациентов старших возрастных групп с постковидным синдромом

Гериатрическая реабилитация является многомерным подходом диагностических и терапевтических вмешательств, направленных на оптимизацию (сохранение, поддержание, восстановление) функциональных возможностей, сохранение функционального резерва и социального участия пожилых и старых людей для достижения их независимости, улучшения качества жизни и эмоционального благополучия [23].

Медицинская помощь, включая реабилитацию после перенесенного COVID-19 для пациентов в особенности пожилого и старческого возраста, является крайне актуальным аспектом во многих странах [44].

Члены группы Special Interest Group for Geriatric Rehabilitation of the European Geriatric Medical Society (EUGMS) в настоящее время проводят исследование, целью которого является получение представления о ходе функционального и медицинского восстановления пожилых людей, пострадавших от SARS-CoV-2, получающих гериатрическую реабилитацию по всей Европе [24].

Однако до настоящего времени не разработаны единые подходы в мониторинговании и реабилитации пациентов старших возрастных групп, перенесших COVID-19.

В бюллетене Института Пастера от июля 2021 г. было образно сказано, что «COVID-19 — это новое заболевание с уникальным созвездием симптомов, влияющих на несколько систем организма [52]. Мы не знаем, каким будет курс выздоровления для пациентов или какие подходы к лечению принесут лучшие результаты. Мы знаем

из раннего опыта в Италии, что процесс реабилитации сложный и курс капризный» [7, 37].

Тем не менее, уже сейчас Российская гериатрическая школа, опираясь на существующие разработки зарубежных партнеров в ведении постковидных пациентов старших возрастных групп, должна представить свою «дорожную карту» мониторингования, курации и реабилитации данного контингента.

Подобная работа уже ведется. Как сообщает пресс-служба Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга, с начала пандемии постковидную реабилитацию прошли более 12 тыс. пациентов, из них в стационарных условиях — более 4 тыс. Реабилитация проводится в стационарных и амбулаторных условиях, а также в дневных стационарах. Для организации медицинской реабилитации создана маршрутизация пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, нуждающихся в медицинской реабилитации. Для определения показаний для медицинской реабилитации и условий ее проведения применяется шкала реабилитационной маршрутизации (ШРМ).

В соответствии с маршрутизацией, пациенты, завершившие лечение, получившие медицинскую помощь по реабилитации на первом или втором этапе и имеющие показатель ШРМ 4–5 баллов, направляются на второй этап медицинской реабилитации в медицинские организации второй, третьей групп. Пациенты, нуждающиеся в медицинской реабилитации, получившие помощь на первом или втором этапе медицинской реабилитации и имеющие показатель ШРМ 2–3 балла, направляются на третий этап медицинской реабилитации в медицинские организации первой, второй групп.

«Маршрутизация также предусматривает направление пациентов, осуществляющих трудовую деятельность, на долечивание в санаторно-курортные организации. С этой целью разработано техническое задание и заключены государственные контракты на долечивание таких пациентов в условиях санатория сразу после завершения стационарного лечения. Пациенты, имеющие заболевания, параллельно протекающие с коронавирусной инфекцией, направляются на долечивание в санатории по приоритетному заболеванию (например, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет и другие)», — отмечают в ведомстве. *К сожалению, отдельно выделенной группы пациентов пожилого и старческого возраста нет.*

Во временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (последняя версия № 11 утверждена Министерством здравоохранения РФ 7 мая 2021 г.) в разделе «Маршрутизация пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на этапы медицинской реабилитации» четко сказано, что рекомендуется внести коррективы в региональные системы организации реабилитационной помощи для адаптации к появлению потока пациентов, перенесших COVID, чтобы обеспечить *всем пациентам доступность* медицинской помощи по медицинской реабилитации и *персонализированный маршрут* на этапы в зависимости от тяжести состояния к моменту выписки из отделения первичной неотложной медицинской помощи. *Однако коррективы в региональные системы организации реабилитационной помощи для пациентов пожилого и старческого возраста не внесены до сих пор.*

Тем не менее, большим достижением следует считать, что в клинические рекомендации по лечению COVID и реабилитации после него Минздравом внесены поправки и появился раздел «Пожилой возраст». Однако данный раздел касается лишь первого и второго этапов реабилитации, то есть на госпитальном этапе в остром и подостром периодах заболевания.

В интернете стали в большом количестве появляться рекламные предложения коммерческих медицинских клиник и пансионатов по проведению реабилитации для пожилых. Однако, во-первых, это за деньги, а во-вторых — отсутствует комплексный, мультидисциплинарный подход. Все это должно делаться на государственном уровне. Комплексную программу реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста нужно проводить под контролем профессионалов, то есть специализированными учреждениями гериатрического профиля.

К. Sathanandan, член Британского общества гериатров, категорично высказал свою точку зрения на этот счет: «Учитывая, что пожилые люди с большей вероятностью будут иметь отсроченное выздоровление после перенесенного COVID-19, привлечение гериатров к влиянию на структуру реабилитационных программ *имеет жизненно важное значение*»; «Во время этой пандемии гериатры неоднократно были вынуждены продвигаться вперед, выступая за справедливый доступ к медицинской помощи и ресурсам для своих уязвимых

групп пациентов» [54]. К сожалению, в РФ роль гериатра в решении проблем мониторинга, курации и реабилитации пациентов старших возрастных групп, перенесших COVID-19, до настоящего времени еще не определена.

На основании представленных в обзоре данных нам представляется необходимым проведение следующих последовательных мероприятий для создания персонализированного маршрута и индивидуальных программ ведения и реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших COVID-19:

- разработка долговременной программы реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших COVID-19;
- создание регистра пациентов пожилого и старческого возраста, переболевших COVID-19 и с постковидным синдромом;
- проведение у пациентов, переболевших COVID-19, комплексной гериатрической оценки и оценки коморбидного статуса врачами-гериатрами в поликлинике по месту жительства и в гериатрических центрах;
- мониторинг результатов комплексной гериатрической оценки и коморбидного статуса через 3 мес, полгода и 1 год после перенесенного COVID-19 (в дальнейшем по показаниям);
- проведение реабилитационных мер в стационарах и в амбулаторных условиях, а также в дневных стационарах персонально для пациентов пожилого и старческого возраста под контролем врача-гериатра;
- расширение коечного фонда гериатрических центров;
- выделение дополнительных коек в гериатрических центрах для коррекции терапии соматической патологии и полноценных реабилитационных мер, включающих как медицинский, так и психологический аспект;
- дистанционное мониторинг состояния здоровья пациентов посредством телефонии и IT-технологий;
- подключение пациентов к «тревожной кнопке» гериатрического центра по показаниям.

Заключение

Резюмируя изложенное, можно утверждать, что еще много вопросов остается нерешенными. Нет окончательной четкой терминологии, особенно это касается отдаленных последствий после перенесенного COVID-19. Отсутствует понимание, яв-

ляется ли отдаленная полиорганная симптоматика (в особенности в контингенте старших возрастных групп) проявлением самой вирусной патологии или это самостоятельная патология. Отсюда вытекают следующие вопросы: как рубрифицировать эту патологию? Как бороться с отдаленными последствиями после перенесенного COVID-19, особенно у пациентов старших возрастных групп? Проблемы ведения, реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста до сих пор остаются открытыми.

Пандемия коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) представляет собой глобальную угрозу здоровью с особым риском тяжелых заболеваний и смерти у людей пожилого и старческого возраста, особенно при наличии коморбидной патологии (с возрастными метаболическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями и др.).

Эффективные меры общественного здравоохранения и социально-экономические меры по борьбе с пандемией должны основываться на научном понимании COVID-19.

Наибольший акцент научных исследований сегодня должен быть сделан на отсроченных последствиях перенесенного COVID-19, в особенности у пациентов старших возрастных групп.

Постострый COVID-19 (длительный COVID), по-видимому, является мультисистемным заболеванием, возникающим даже после относительно легкого течения заболевания.

Крайне важно, чтобы курация наиболее уязвимой группы — пациентов пожилого и старческого возраста — основывалась на междисциплинарном подходе с продуманно интегрированной программой клинично-лабораторного и инструментального обследования, чтобы избежать фрагментации оказания медицинской помощи и обеспечить всестороннее изучение отдаленных последствий COVID-19 на все системы организма в целом. Более того, такой подход даст возможность эффективно и систематически проводить необходимые терапевтические вмешательства для смягчения или устранения неблагоприятных последствий для физического и психического здоровья сотен тысяч, если не миллионов людей, «выздоровливающих» от COVID-19.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П. и др. Долгий COVID-19 // *Consilium medicum*. 2021. № 3. С. 261–268. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dolgiy-covid-19> (дата обращения 01.11.2021).

2. *Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б.* Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Сообщение 1 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020. Т. 12, № 1. С. 7–21. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21>
3. *Остроумова Т.М., Черноусов П.А., Кузнецов И.В.* Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021. Т. 13, № 1. С. 126–130. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-126-130>
4. *Arora T., Grey I.* Health behaviour changes during COVID-19 and the potential consequences: A mini-review // J. Hlth. Psychol. 2020. Vol. 25, № 9. P. 1155–1163. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32551944/> (дата обращения 11.11.21).
5. *Bahat G.* Covid-19 and the Renin Angiotensin System: Implications for the older adults // J. Nutr. Hlth. Aging. 2020. Vol. 24. P. 699–704. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32744564/> (дата обращения 11.11.21).
6. *Becker R.C.* Anticipating the long-term cardiovascular effects of COVID-19 // J. Thromb. Thrombolys. 2020. Vol. 50, № 3. P. 512–524. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02266-6>
7. *Brugliera L., Spina A., Castellazzi P. et al.* Rehabilitation of COVID-19 patients // J. Rehab. Med. 2020. 15. Vol. 52, № 4. jrm00046. <https://doi.org/10.2340/16501977-2678>
8. *Callard F., Perego E.* How and why patients made Long Covid // Soc. Sci. Med. 2021. Vol. 268. P. 113426. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113426>.
9. *Cao B., Wang Y., Wen D. et al.* A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19 // New Engl. J. Med. 2020. Vol. 382, № 19. P. 1787–1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
10. *Carfi A., Bernabei R., Landi F.* Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 // J.A.M.A. 2020. Vol. 324, № 6. P. 603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
11. *Chen T., Hanna J., Walsh E.E. et al.* Syncope, near syncope, or nonmechanical falls as a presenting feature of COVID-19 // Ann. Emerg. Med. 2020. Vol. 76. P. 115–117. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.04.037>
12. *Crook H., Raza S., Nowell J. et al.* Long covid-mechanisms, risk factors, and management // Brit. med. J. 2021. Vol. 374. P. n1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>
13. *Datta S.D., Talwar A., Lee J.T.* A Proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications // J.A.M.A. 2020. Vol. 324, № 22. P. 2251–2252. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22717>
14. *Davies N.G., Abbott S., Barnard R.C. et al.* Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England // Science. 2021. Vol. 372. P. eabg3055. <https://doi.org/10.1126/science.abg3055>
15. *Disser N.P., De Micheli A.J., Schonk M.M. et al.* Musculoskeletal Consequences of COVID-19 // J. Bone Joint Surg. Amer. 2020. Vol. 102, № 14. P. 1197–1204. <https://doi.org/10.2106/JBJS.20.00847>
16. *Dos Santos R.N., Maeda S.S., Jardim J.R., Lazaretti-Castro M.* Reasons to avoid vitamin D deficiency during COVID-19 pandemic // Arch. Endocr. Metab. 2021. Vol. 64, № 5. P. 498–506. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000291>
17. *Fauci Introduces New Acronym for Long COVID at White House Briefing* // Medscape. 2021 [Electronic resource]. <https://www.medscape.com/viewarticle/946419> (дата обращения 10.08.2021).
18. *Finlay B.B., Amato K.R., Azad M. et al.* The hygiene hypothesis, the COVID pandemic, and consequences for the human microbiome // Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. 2021. Vol. 118, № 6. P. e2010217118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010217118>
19. *Flatharta T.O., Mulkrin E.C.* Back to basics: Giant challenges to addressing Isaac's «Geriatric Giants» post COVID-19 crisis // J. Nutr. Hlth. Aging. 2020. Vol. 24. P. 705–707.
20. *Forte G., Favieri F., Tambelli R., Casagrande M.* COVID-19 Pandemic in the Italian Population: Validation of a Post-Traumatic Stress Disorder Questionnaire and Prevalence of PTSD Symptomatology // Int. J. Environm. Res. Publ. Hlth. 2020. Vol. 17, № 11. P. 4151. <https://doi.org/10.3390/ijerph17114151>
21. *Galea S., Merchant R.M., Lurie N.* The mental health consequences of COVID-19 and physical distancing: the need for prevention and early intervention // J.A.M.A. Intern. Med. 2020. Vol. 180, № 6. P. 817–818. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.1562>
22. *Greenhalgh T., Knight M., A'Court C. et al.* Management of post-acute covid-19 in primary care // Brit. med. J. 2020. Vol. 370. P. m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
23. *Grund S., Gordon A.L., Van Balen R. et al.* European consensus on core principles and future priorities for geriatric rehabilitation: consensus statement // Europ. Geriat. Med. 2020. Vol. 11, № 2. P. 233–238. <https://doi.org/10.1007/s41999-019-00274-1>
24. *Grund S., Caljouw M.A.A., Haaksma M.L. et al.* Pan-European Study on Functional and Medical Recovery and Geriatric Rehabilitation Services of Post-COVID-19 Patients: Protocol of the EU-COGER Study // J. Nutr. Hlth. Aging. 2021. Vol. 25, № 5. P. 668–674. <https://doi.org/10.1007/s12603-021-1607-5>
25. *Heneka M.T., Golenbock D., Latz E. et al.* Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease // Alzheimers. Res. Ther. 2020. Vol. 12, № 1. P. 69. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3>
26. *Hickie I., Davenport T., Wakefield D. et al.* Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: Prospective cohort study // Brit. med. J. 2006. Vol. 333. P. 575 <https://doi.org/10.1136/bmj38933.585764.AW>
27. *Higgins V., Sohaei D., Diamandis E.P., Prassas I.* COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2021. Vol. 58, № 5. P. 297–310. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1860895>
28. *Huang Y., Tan C., Wu J. et al.* Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase // Respir. Res. 2020. Vol. 21, № 1. P. 163. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6>
29. *Huang C., Huang L., Wang Y. et al.* 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // Lancet. 2021. Vol. 397, № 10270. P. 220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
30. *Huang L., Yao Q., Gu X. et al.* 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study // Lancet. 2021. Vol. 398, № 10302. P. 747–758. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4)
31. *Jiang D.H., McCoy R.G.* Planning for the Post-COVID Syndrome: How Payers Can Mitigate Long-Term Complications of the Pandemic // J. Gen. Intern. Med. 2020. Vol. 35, № 10. P. 3036–3039. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06042-3>
32. *Lamers M.M., Beumer J., Van der Vaart J. et al.* SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes // Science. 2020. Vol. 369, № 6499. P. 50–54. <https://doi.org/10.1126/science.abc1669>
33. *Lui R.N., Wong S.H., Sánchez-Luna S.A. et al.* Overview of guidance for endoscopy during the coronavirus disease 2019 pandemic // J. Gastroenterol. Hepatol. 2020. Vol. 35, № 5. P. 749–759.
34. *Mao R., Qiu Y., He J.S. et al.* Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID19: a systematic review and meta-analysis // Lancet. Gastroenterol. Hepatol. 2020. Vol. 5. P. 667–678. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6)
35. *Marshall M.* The lasting misery of coronavirus long-haulers. Nature (News feature) // Nature. 2020. Vol. 585, № 7825. P. 339–341. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02598-6>
36. *Masiero S., Zampieri D., Del Felice A.* The Place of Early Rehabilitation in Intensive Care Unit for COVID19 // Amer. J. Phys. Med. Rehab. 2020. Vol. 99, № 8. P. 677–678. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001478>
37. *Mendelson M., Nel J., Blumberg L. et al.* Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact // S. Afr. Med. J.

2021. Vol. 111, № 1. P. 10–12. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2020.v111i1.15433>
38. Merchant R.A., Chen M.Z., Wong B.L.L. et al. Relationship between fear of falling, fear-related activity restriction, frailty, and sarcopenia // *J. Amer. Geriatr. Soc.* 2020 Nov. Vol. 68, № 11. P. 2602–2608. <https://doi.org/10.1111/jgs.16719>
39. Mongioi L.M., Barbagallo F., Condorelli R.A. et al. Possible long-term endocrine-metabolic complications in COVID-19: lesson from the SARS model // *Endocrine.* 2020. Vol. 68, № 3. P. 467–470. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02349-7>
40. Morley J.E., Kalantar-Zadeh K., Anker S.D. COVID-19: A major cause of cachexia and sarcopenia? // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020. Vol. № 4. P. 11. P. 863–865. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12589>
41. Morley J.E. COVID-19 — The Long Road to Recovery // *J. Nutr. Hlth. Aging.* 2020. Vol. 24, № 9. P. 917–919. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1473-6>
42. Mukaetova-Ladinska E.B., Kronenberg G. Psychological and neuropsychiatric implications of COVID-19 // *Europ. Arch. Psychiat. Clin. Neurosci.* 2021. Vol. 271, № 2. P. 235–248. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01210-2>
43. Negri S., Ferrero G., Kiekens C., Boldrini P. Facing in real time the challenges of the Covid-19 epidemic for rehabilitation // *Europ. J. Phys. Rehab. Med.* 2020. Vol. 56, № 3. P. 313–315. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06286-3>
44. Paice J.A., Dahlin C., Wholihan D. et al. Palliative care for people with COVID-19-related symptoms // *J. Hosp. Palliat. Nurs.* 2020. Vol. 22, № 6. P. 421–427. <https://doi.org/10.1097/NJH.0000000000000692>
45. Palmer K., Monaco A., Kivipelto M. et al. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with non-communicable diseases in Europe: consequences for healthy ageing // *Aging. Clin. Exp. Res.* 2020. Vol. 32, № 7. P. 1189–1194. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01601-4>
46. Pan L., Mu M., Yang P. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study // *Amer. J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 115, № 5. P. 766–773. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>
47. Phillipou A., Meyer D., Neill E. et al. Eating and exercise behaviors in eating disorders and the general population during the COVID-19 pandemic in Australia: Initial results from the COLLATE project // *Int. J. Eat. Disord.* 2020. Vol. 53, № 7. P. 1158–1165. <https://doi.org/10.1002/eat.23317>
48. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindemeyer M.T. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2 // *New Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383, № 6. P. 590–592. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
49. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *J.A.M.A. Cardiol.* 2020. Vol. 5, № 11. P. 1265–1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
50. Riedel-Heller S., Richter D. COVID-19-Pandemie trifft auf Psyche der Bevölkerung: Gibt es einen Tsunami psychischer Störungen? [COVID-19 Pandemic and Mental Health of the General Public: Is there a Tsunami of Mental Disorders?] // *Psychiat. Prax.* 2020. Vol. 47, № 8. P. 452–456. <https://doi.org/10.1055/a-1290-3469>
51. RKI — Coronavirus SARS-CoV-2 — SARS-CoV-2 Steckbrief zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID19), Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Stand: 14.7.2021. Robert Koch Institut: [site]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html (дата обращения 2021).
52. Salehi S., Reddy S., Gholamrezanezhad A. Long-term Pulmonary Consequences of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What We Know and What to Expect // *J. Thorac. Imaging.* 2020. Vol. 35, № 4. P. W87–W89. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000534>
53. Sasannejad C., Ely E.W., Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms // *Crit. Care.* 2019. Vol. 23, № 1. P. 352. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2626-z>
54. Sathanandan K. Long Covid: An Age-old concept? BGS: [site]. URL: <https://www.bgs.org.uk/blog/long-covid-an-age-old-concept> (дата обращения 2021).
55. Siepmann T., Sedghi A., Simon E. et al. Increased risk of acute stroke among patient with severe COVID-19: A multicenter study and meta-analysis // *Europ. J. Neurol.* 2021. Vol. 28, № 1. P. 238–247. <https://doi.org/10.1111/ene.14535>
56. Sinanović O., Muftić M., Sinanović S. COVID-19 Pandemia: Neuropsychiatric Comorbidity and Consequences // *Psychiat. Danub.* 2020. Vol. 32, № 2. P. 236–244. <https://doi.org/10.24869/psyd.2020.236>
57. Sullivan O.O. Long-term sequelae following previous coronavirus epidemics // *Clin. Med. (Northfield. Ill.)*. 2021. Vol. 21. P. 68–70. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020>
58. Taquet M., Dercon Q., Luciano S., Geddes J.R. et al. (2021) Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19 // *PLoS Med.* 2021. Vol. 18, № 9. P. e1003773. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003773>
59. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J. et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States, March–June 2020 // *MMWR.* 2020. Vol. 69, № 30. P. 993–998. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>
60. Twisk F. Myalgic encephalomyelitis (ME) or what? An operational definition // *Diagnostics (Basel)*. 2018. Vol. 8, № 3. P. 64. <https://doi.org/10.3390/diagnostics8030064>
61. UK Government. NERVTAG: update note on B.1.1.7 severity, 11 February 2021: [site]. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/nervtag-update-note-on-b117-severity-11-february-2021> (дата обращения 2021).
62. UK Government. Variants: distribution of cases data. 2021: [site]. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-variants-genomically-confirmed-case-numbers/variants-distribution-of-cases-data> (дата обращения 2021).
63. UK Health Security Agency: [site]. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-variants-genomically-confirmed-case-numbers/variants-distribution-of-case-data-26-november-2021>
64. Understanding long COVID: a modern medical challenge // *Lancet.* 2021. Editorial. Vol. 398. Is. 10302. P. 725. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01900-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01900-0)
65. Yelin D., Wirtheim E., Vetter P. et al. Long-term consequences of COVID-19: research needs // *Lancet Infect. Dis.* 2020. Vol. 20, № 10. P. 1115–1117. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30701-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30701-5)
66. Zhang H. Kang Z., Gong H. et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process // *Gut.* 2020. Vol. 69. P. 1010–1018. <https://gut.bmj.com/content/69/6/1010> (дата обращения 2021).
67. Zhao Y.-M., Shang Y.-M., Song W.-B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery // *EClinical Med.* 2020. Vol. 25. P. 100463. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463>
68. Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T. et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review // *J.A.M.A. Neurol.* 2020. Vol. 77, № 8. P. 1018–1027. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>

Поступила в редакцию 29.12.2021
 После доработки 04.03.2022
 Принята к публикации 07.03.2022

E.S. Lapteva, A.L. Arieu, G.T. Arieva, M.R. Tsutsunawa, D.C. Diachkova-Gerceva

THE ROLE OF GERIATRIC SERVICES IN THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF OUTCOMES OF POSTCOITAL SYNDROME (review)

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 193015,
e-mail: alex.l.ariiev@gmail.com

In addition to the rapid and rippling spread of the pandemic across the globe today, there is a growing problem called «long-*COVID-19*», a term that describes the long-term effects of a new coronavirus infection *COVID-19*. How the disease proceeds after «recovery», including the long-term physical and psychological health consequences, the future of *COVID-19* survivors remains largely unclear. This is especially true for the contingent older age groups. This article summarizes the experience of foreign studies aimed at determining the duration and clarifying the nature of multi-organ complications after undergoing *COVID-19*, as well as ways of long-term rehabilitation of patients in older age groups with post-*COVID* syndrome.

Key words: *long-*COVID-19*, post-*COVID* syndrome, elderly and senile age, geriatrics, geriatric service, rehabilitation*

А.С. Бричагина, Н.В. Семёнова, Л.И. Колесникова

ВОЗРАСТНАЯ МЕНОПАУЗА И КАРБОНИЛЬНЫЙ СТРЕСС

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16,
e-mail: natkor_84@mail.ru

В обзоре проанализированы данные литературы некоторых исследований редокс-гомеостаза у женщин с возрастной физиологической менопаузой. Несмотря на неоднозначность представленных результатов по окислительной модификации липидов, белков, углеводов, большинство исследований позволяет рассматривать данный возрастной период как один из факторов развития карбонильного стресса, являющегося неотъемлемой частью старения. Наличие гипергликемии и свободнорадикальной патологии представлены как основные причины развития карбонильного стресса, возрастной дефицит эстрогенов с учетом их антиоксидантных свойств рассматривается в качестве одного из пусковых механизмов развития данного состояния, а система глутатиона определена как один из его основных ингибиторов.

Ключевые слова: менопауза, старение, карбонильный стресс, свободнорадикальное окисление

Согласно одной из возрастных периодизаций, биологический возраст делится на несколько составляющих, среди которых вследствие гормональных сдвигов в организме выделяют несколько критических периодов, в том числе второй период зрелого возраста, переходящего в пожилую [22]. Именно в данном периоде у женщин начинаются возрастные нейроэндокринные изменения, сопровождающиеся дефицитом эстрогенов, что свидетельствует о наступлении менопаузы. Наступившая после 45 лет менопауза является возрастной физиологической и состоит из перименопаузы и постменопаузы. Последний период в большинстве случаев является составной частью пожилого возраста [44]. Именно возрастной дефицит половых стероидов рассматривают в качестве причины развития метаболических нарушений, включая окислительный стресс, в данном периоде жизни [63].

Под окислительным стрессом подразумевают состояние, при котором на фоне снижения активности антиоксидантной системы увеличивается окислительная нагрузка на организм, что приводит к окислительному повреждению молекулярных и клеточных структур и накоплению карбонильных

продуктов окисления [18]. В свою очередь, избыток карбонильных производных формирует карбонильный стресс, являющийся одним из звеньев патогенеза различных заболеваний, в том числе затрагивающих репродуктивную систему женского организма [14]. Актуальность изучения карбонильного стресса и путей детоксикации карбонильных продуктов в период менопаузы, а также участия половых стероидов в развитии карбонильного стресса определяется, прежде всего, необходимостью разработки профилактических мер, способных предотвратить развитие различных патологических процессов в данном возрастном периоде.

Современные представления о карбонильном стрессе

Впервые в конце XX в. J.W. Wayne на примере диабета отметил, что в результате отклонений в процессах метаболизма может происходить накопление карбонильных продуктов, получившее название карбонильный стресс [35]. Его особенность заключается в том, что он является следствием интенсификации окисления углеводов и липидов и представляет собой разновидность окислительного стресса.

Химизм реакций ПОЛ достаточно хорошо изучен, и в настоящий момент не вызывает сомнений то, что среди промежуточных продуктов ПОЛ имеется ряд карбонильных производных, таких как МДА, кротоновый альдегид, 4-гидроксиноненаль (4-HNE), акролеин и др. [27]. Промежуточные продукты ПОЛ по цепи окисления преобразуются в конечные продукты липопероксидации (основания Шиффа), распад которых сопровождается образованием карбонильных соединений (глицеральдегид, 3-дезоксиглюкозон) [12]. Из этого следует, что интенсификация окисления липидов и пролонгация цепи их окисления продуцирует разнообразие карбонильных продуктов, а тесная причинно-следственная связь отражает прямую зависимость

развития карбонильного стресса от уровня липопероксидации [9].

Карбонильные продукты метаболизма считаются относительно долгоживущим видом молекул (в отличие от свободных радикалов), поэтому они способны негативно воздействовать на достаточно дальние расстояния от мест их образования, что может нести масштабные молекулярные повреждения, ведь большинство из них обладает мутагенным и канцерогенным действием [27].

Возможной причиной интенсификации процессов окисления липидов может быть увеличение количества свободных радикалов, однако в условиях свободнорадикальной патологии образование карбонильных соединений может происходить не только через процессы липопероксидации. Как известно, большинство свободных радикалов кислорода и азота образуется в процессе дыхания как побочный продукт дыхательной цепи митохондрий. Они обладают высокой реакционной способностью, поэтому часто повреждают близлежащие структуры, в данном случае сами митохондрии [19]. В результате нарушаются процессы дыхания, количество АФК растёт, а скорость синтеза АТФ снижается. Тогда активируются процессы гликолиза как в аэробных, так и в анаэробных условиях [33].

В процессе гликолиза при окислении углеводов образуется новый ряд карбонильных производных: глиоксаль, метиоглиоксаль, активные карбонильные формы глюкозы и другие, которые повышают шанс развития карбонильного стресса. Стоит отметить, что гликолиз и ПОЛ являются процессами, в которых образуется большая часть эндогенных карбониллов [19].

Иные пути образования карбонильных продуктов могут запускаться в условиях гипергликемии. При этом активируются альтернативные пути окисления глюкозы — полиоловый, гексозаминовый и гликирование (неферментативное гликозилирование) [3].

Окисление по полиоловому и гексозаминовому пути определяется как модификационные пути метаболизма глюкозы. Полиоловый путь превращения глюкозы приводит к образованию вторичных полиоловых продуктов, которые могут инициировать образование АФК и, соответственно, усиливать свободнорадикальное окисление. Но окисляется по этому пути не более 1% глюкозы [31]. Активация гексозаминового пути приводит к образованию его конечного продукта — уридинфосфат-N-ацетилглюкозамина, который может принимать

участие в регуляции инсулиновых рецепторов, нарушении передачи гормонального сигнала в клетку и в гликировании белков [10].

Под гликированием понимают реакции связывания окисленных углеводов с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами. Такой тип реакции сопровождается образованием АФК. Предполагается, что данные процессы ответственны за старение клеток, поскольку в результате этих взаимодействий образуются конечные продукты гликирования (Advanced Glycation end products — AGEs), имеющие негативное влияние на организм [67]. AGEs могут действовать как ключевые медиаторы при различных заболеваниях, усиливать воспалительные реакции, а также приводить к потенциальному повреждению генома, протеома и липидома [62]. Также в процессах метаболизма молекулы AGEs связываются с рецепторами RAGE, что сопровождается выделением АФК [54].

Кроме того, в условиях гипергликемии к образованию дикарбонильных углеводов (метилглиоксаль и 3-дезоксиглюкозона) может привести активация аутоокисления глюкозы и её метаболитических интермедиатов (глюкозо-6-фосфата и фруктозо-6-фосфата). Аналогично, как и в других путях её утилизации в процессе аутоокисления происходит образование АФК, тем самым усиливая системный окислительный стресс [12].

Интерес представляет и то, что образовавшиеся активные карбонильные соединения сами способны инициировать развитие карбонильной патологии. Проявляется это в том, что в первую очередь при системном окислительном стрессе окислению подвергаются не липидные, а белковые структуры [7]. В дальнейшем окисленные протеины модифицируются карбонильными соединениями с образованием конечных продуктов окисления белков, в числе которых имеется ряд карбонильных производных [20].

Таким образом, основными причинами развития карбонильного стресса являются наличие гипергликемии и свободнорадикальной патологии, а участие АФК в путях метаболизма карбонильных соединений указывает на тесную взаимосвязь окислительного и карбонильного стресса, что можно расценивать как синдром взаимного отягощения [13].

Глутатионовая система как один из основных механизмов защиты от карбонильного стресса

Так как накопление карбонильных продуктов прямо пропорционально развитию окислительного

стресса, то первой линией защиты от карбонильного стресса выступает антиоксидантная система, которая способна ингибировать гиперактивацию процессов свободнорадикального окисления в организме и замедлять образование карбонильных производных. Механизм защитного действия антиоксидантной системы осуществляется с помощью ферментативных (СОД, каталаза, фосфолипаза и другие) и неферментативных (ретинол, α -токоферол, аскорбиновая кислота и другие) её компонентов, тормозящих окисление липидов, углеводов и белков. Неоднократно подтверждено, что активность и концентрация компонентов антиоксидантной системы могут снижаться с возрастом [47, 59].

Основными путями катаболизма карбонильных производных непосредственно являются те, что направлены на прямую утилизацию карбонильных продуктов. В основе этих путей лежит три типа реакций. Первый тип — окисление, которое осуществляют ферменты группы альдегиддегидрогеназы, альдегидоксидаза и система цитохрома P450. В результате окисления карбонильных соединений образуются карбоновые кислоты — глиоксиловая и щавелевая (при окислении глиоксаля), токсичные для ЦНС [23].

Второй тип реакций — восстановление, которое могут осуществлять ферменты класса редуказ (альдегидредуктазы, альдозоредуказы) и дегидрогеназ (алкогольдегидрогеназа). Конечными продуктами второго типа реакций являются спирты. Активность этих ферментов может меняться в процессах онтогенеза и увеличивается при старении, что было установлено в экспериментах на крысах [6].

Третий тип реакции — конъюгация с глутатионом — является наиболее эффективным путём детоксикации, поскольку может утилизироваться до 60% всех карбонильных производных [8]. Данный тип реакции осуществляется с помощью фермента глутатион-S-трансферазы (GST), активность которого зависит от полиморфных вариантов соответствующих генов. Следовательно, в зависимости от характеристик генома разные люди могут иметь устойчивость или повышенную чувствительность к действию повреждающих факторов [41]. В настоящее время известно, что семейство глутатион-S-трансфераз объединяет 13 классов, в том числе GSTT и GSTM, которые участвуют в метаболизме многих химических веществ и катализируют детоксикацию реактивного кислорода и продуктов ПОЛ [69].

Для активной конъюгации карбонильных продуктов по третьему типу реакции важно поддержание оптимального уровня восстановленного глутатиона. Поддерживается необходимый уровень с помощью фермента глутатионредуктазы, способного восстанавливать окисленный глутатион. Снижение активности данного фермента наряду с дефицитом глутатиона отмечается у женщин в менопаузальном периоде [28]. Наряду с этим показано, что такие метаболические нарушения, как гипергликемия и активация полиольного пути окисления, развивающиеся в том числе и в менопаузе, сопровождаются снижением уровня восстановленного глутатиона и активности ферментативного звена глутатионовой системы [13].

Стоит отметить, что при интенсивном окислении глутатиона в организме накапливается его окисленная форма, которая может вступать в реакцию с группами цистеина в составе белков. Реакция S-глутатионирования белков является обратимой и в случае необходимости оберегает белковую структуру от окислительного повреждения. К тому же, если реакция протекает с белками из группы ферментов, то их активность снижается, как и образование АФК [24]. Следовательно, в зависимости от молекулярной формы глутатиона, трипептид может по-разному реализовывать свои защитные функции, что делает его ключевым звеном в антирадикальной защите.

Третьим ферментом, реализующим функции глутатиона, является глутатионпероксидаза, которая восстанавливает гидропероксиды до воды, прерывая цепочку пероксидации липидов, тем самым не позволяя образовываться карбонильным продуктам липопероксидации. В свою очередь, карбонильные продукты сами могут изменять кинетические характеристики глутатионпероксидазы [49]. Генетическая изменчивость семейства глутатионпероксидаз лежит в основе межиндивидуальной вариабельности метаболизма высокотоксичных продуктов свободнорадикального окисления [16]. Известны и другие факторы, оказывающие влияние на кинетику данного фермента, например уровень восстановленного глутатиона в клетке, снижение концентрации которого по принципу обратной связи приводит к снижению активности фермента [18]. Также регулирующим фактором может выступать гормон мелатонин, способный вызывать индукцию глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, СОД, каталазы [2, 65], а также самостоятельно проявлять антиоксидантные свой-

ства [25]. Не оставляет сомнений тот факт, что концентрация мелатонина снижается с возрастом и совпадает с наступлением климактерического периода у женщин, поэтому предполагается, что снижение данного гормона вносит существенный вклад в развитие окислительного стресса в климактерии [21, 46].

Экспериментально было подтверждено, что изменение активности глутатионпероксидазы может иметь и физиологический характер. Например, у крыс в молодом возрасте активность фермента высокая, во взрослом периоде практически не меняется и только в позднем онтогенезе (при старении особей) активность фермента снижается [26]. Возможным триггером снижения активности глутатионпероксидазы может быть возрастное изменение уровня восстановленного глутатиона, выявляемое в основном у женщин [17, 43].

Менопауза как фактор риска развития карбонильного стресса

Отличительной особенностью климактерического периода является выраженный дефицит эстрогенов, запускающий адаптационные изменения метаболизма. По химической структуре и характеру физиологического действия природа эстрогенов такова, что позволяет им принимать участие не только в спектре репродуктивных функций, но и влиять на сердечно-сосудистую [61] и костную системы [37], быть значимым звеном в регуляции АД [45], воспалении [52], углеводном метаболизме [60] и развитии метаболического синдрома [53], тяжесть которых нарастает по мере прогрессирования климактерия [42]. В числе эффектов эстрогенов активно изучают влияние их дефицита на редокс-гомеостаз, выражаемое через развитие окислительного стресса, который в свою очередь является спутником не только патологических процессов, но и некоторых физиологических состояний, включающих климактерический период со свойственной ему гипоэстрогенией [28, 40, 55].

Структурной особенностью эстрогенов является наличие в их молекуле фенольной гидроксильной группы, которая является активным донором электронов и наделяет стероиды восстановительной функцией [1]. Данный механизм окислительно-восстановительных реакций эстрогенов можно наблюдать при ингибировании окисления мембранных фосфолипидов. В этом случае обрыв цепи происходит за счёт инактивации пероксидов и радикалов RO_2 , инициирующих цепи окисления. В этом

заключается прямой антиоксидантный эффект эстрогенов [36].

Немаловажным свойством эстрогенов является возможность воздействовать на экспрессию генов, в том числе ферментов антиоксидантного звена. Это биологическое явление, модулируемое на геномном уровне, широко известно как геномное действие эстрогенов [39]. Таким образом, эстрогены могут снижать активность НАДФН-оксидазы (NOX), что приводит к сокращению продукции супероксидного анион-радикала, основного предшественника остальных АФК [15]. Воздействуя на геномном уровне, можно ингибировать не только НАДФН-зависимые системы, но и регуляторно повышать уровень каталазы, активности СОД и других антиоксидантных ферментов, поддерживающих окислительно-восстановительный баланс [5]. Аналогично эстрогены могут ингибировать 8-гидроксилирование гуанина. Это служит молекулярной защитой генома и предотвращает окисление азотистого основания [34].

Эстрогены могут принимать и опосредованное участие в защите от окислительного стресса. Оно основано на контроле образования «истинных» антиоксидантов, например тиоредоксина. Такой механизм позволяет использовать молекулы эндогенных антиоксидантов как посредников для реализации антиоксидантного действия эстрогенов [48].

Интересно, что не только эстрогены, но и некоторые модифицированные их формы, образованные в результате метаболизма стероидов, обладают антиоксидантно-подобными свойствами. Среди них представляют интерес стероиды, в ароматическом кольце которых отсутствуют сопряжённые двойные связи. Также эффективны и модификации стероидов без фенольной гидроксильной группы [1].

С другой стороны, существуют определенные условия, при которых эстрогены могут принимать участие в редокс-гомеостазе с позиции прооксидантов. Одно из условий — это трансформация в катехол-эстрогены в процессе метаболизма путём гидроксирования ароматического кольца эстрогенов по С-2. Метаболиты эстрогенов, имеющие в составе катехол, являются наиболее изученными гормоноподобными веществами с прооксидантными свойствами [34]. К тому же, нарушение метаболизма эстрогенов может приводить к образованию проканцерогенных метаболитов, способных встраиваться между азотистыми основаниями с образованием эстроген-ДНК-аддуктов (например, эстрадиол-аденин-гуанин). В дальнейшем

эстроген-ДНК-аддукты вырезаются из основной цепи ДНК, оставляя после себя депурированные участки, которые активно подвергаются репарационным ошибкам и мутациям [32]. Другим условием является активация окислительно-восстановительного цикла эстрадиола, в результате которого образуются побочные продукты метаболизма — АФК. Кислородные радикалы инициируют образование других видов радикальных молекул, запуская цепочку окислительных процессов и образуя системный окислительный стресс. В таком случае, если перечисленные условия соблюдаются в течение длительного периода времени, то в организме накапливается достаточное количество мутаций [11]. При исследовании влияния менопаузальной гормональной терапии на женский организм выявлено, что у женщин, принимающих данную терапию, чаще развивались гормонозависимые формы рака [4]. Таким образом, представленная функциональная бивалентность эстрогенов подчеркивает их отношение как к антиоксидантному, так и к прооксидантному звену.

При определении концентрации карбонильных продуктов, образующихся при окислении липидов у женщин в постменопаузе, было показано увеличение уровня МДА по сравнению с репродуктивным [17, 57] и перименопаузальным [71] периодами, однако разницу между группами климактерия удалось обнаружить не всем исследователям [68]. Также установлено, что концентрация активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК-АП) в разных фазах климактерия зависит от этнической принадлежности. Так, у европеоидов данный показатель имеет значимые различия между фазами климактерия, а у монголоидов таких различий не обнаружено [29]. Кроме того, результаты недавних исследований показали зависимость уровня ТБК-АП от тяжести приливов в постменопаузе [64].

Помимо интенсификации процессов свободно-радикального окисления, поводом для увеличения концентрации карбонильных соединений в климактерии служит повышение уровня глюкозы и активация процессов гликирования, возникающие по причине климактерической гипоестрогении [51]. Ввиду того, что интенсификация реакций гликирования приводит к накоплению AGEs, то этот вид карбонильных продуктов вполне может быть одним из маркеров карбонильного стресса в данном периоде. К этому склоняет и то, что концентрация AGEs может увеличиваться не только при гипергликемии, воспалении и окислительном стрессе,

но также и в процессе старения, которым обусловлен климактерический период [50, 70].

Интересно то, что первой процессам старения подвергается именно репродуктивная система женского организма. По версии зарубежных коллег, причиной данного феномена может быть аккумуляция AGEs в фолликулах яичников [58]. С другой стороны, экспериментально установлено, что эстрогены регулируют клеточные сигнальные пути, происходящие с участием рецепторов AGE, RAGE и оси AGE-RAGE. Вследствие эстрогенного дефицита данная регуляция нарушается, что способствует активному старению яичников [56, 66]. В этом случае гипоестрогения служит пусковым механизмом накопления AGE и приводит к нарушению данного пути метаболизма. Описанный механизм может проецироваться и в климактерии, поэтому вопрос о первопричине инволюции репродуктивной системы женского организма пока остаётся дискуссионным. Также сопутствующим механизмом, приближающим репродуктивное старение, может выступать нарушение детоксикации метилглиоксала, предшественника AGEs. Известно, что накопление данного метаболита приводит к протеомному повреждению яичников [58].

Свой вклад в развитие карбонильного стресса вносят не только продукты метаболизма углеводов, но и белков, в числе которых встречаются карбонильные производные. Однозначных результатов по содержанию конечных продуктов окисления белков в зависимости от фазы климактерия нет. Так, в одних работах отмечено увеличение их содержания в постменопаузальном периоде по сравнению с перименопаузой [30, 38], в то время как другими исследованиями показано отсутствие разницы данного показателя между фазами климактерического периода [64, 68]. Другим показателем, отражающим окислительное повреждение белков, является окисление их аминокислотных остатков с образованием карбонильных групп. Измерение уровня карбонильных групп белков показало их большую концентрацию в постменопаузе по сравнению с репродуктивным возрастом [57], что может свидетельствовать о более активном окислении белков в поздней стадии климактерия, способствуя развитию карбонильного стресса в данном возрастном периоде.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ данных литературы свидетельствует об актуальности из-

учения окислительных процессов у женщин в менопаузальном периоде, поскольку представленные в настоящее время результаты исследований не имеют однозначных выводов. В то же время, избыточное накопление продуктов свободнорадикального окисления рассматривается в качестве одного из звеньев патогенеза многих заболеваний, в том числе возникающих в результате возрастных изменений в репродуктивной системе женщин.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Антимонова О.И., Галкина О.В., Морозкина С.Н., Шавва А.Г. Стероидные эстрогены как антиоксиданты // Вест. СПбГУ. Физика и химия. 2012. № 3. С. 79–95.
2. Арушанян Э.Б., Наумов С.С., Щетинин Е.В. Мелатонин и нейродегенеративные процессы в головном мозге // Экспер. и клин. фармакол. 2019. Т. 82, № 2. С. 32–37.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Применение убихинона (коэнзима Q) в комплексной терапии сахарного диабета и его сосудистых осложнений // Сахарный диабет. 2007. Т. 10, № 4. С. 37–42.
4. Бахидзе Е.В., Беляева А.В., Берлев И.В и др. Менопаузальная гормональная терапия и рак молочной железы // Успехи геронтол. 2021. Т. 34, № 2. С. 277–286.
5. Гайнетдинова Д.Д., Семенов В.В., Исмагилов М.Ф., Харитонов В.С. Кластогенные, анеугенные прооксидантные и антиоксидантные свойства некоторых нейротропных препаратов // Экспер. и клин. фармакол. 2006. Т. 69, № 3. С. 58–62.
6. Грабовецкая Е.Р., Давыдов В.В. Возрастная динамика активности ферментов метаболизма альдегидов в сердце крыс // Украинский биохим. журн. 2009. № 1. С. 24–27.
7. Губский Ю.И., Беленичев И.Ф., Левицкий Е.Л. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) // Современные пробл. токсикол. 2005. Т. 8, № 3. С. 20.
8. Давыдов В.В., Божков А.И. Метаболизм эндогенных альдегидов: участие в реализации повреждающего действия оксидативного стресса и его возрастные аспекты // Биомед. химия. 2003. Т. 49, № 4. С. 374–387.
9. Давыдов В.В., Божков А.И. Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза (обзор литературы и собственных исследований) // Журн. НАМН України. 2014. Т. 20, № 1. С. 25–34.
10. Данилова Л.А. Гликированные протеины // Педиатр. 2019. Т. 10, № 5. С. 79–86.
11. Дронь А.Н., Карпова И.А., Чернова А.М. Эффекты половых стероидов на свободнорадикальное окисление липидов у женщин // Мед. наука и образование Урала. 2013. Т. 14, № 1. С. 177–180.
12. Емельянов В.В. Гликирование, антигликирование и дегликирование: роль в механизмах старения и геропротекции // Успехи геронтол. 2016. Т. 29, № 3. С. 407–416.
13. Занозина О.В., Боровков Н.Н., Щербатюк Т.Г. Свободнорадикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности // Современные технол. мед. 2010. № 3. С. 104–112.
14. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Роль окислительного стресса в развитии гинекологических заболеваний // Акуш. и гин. 2021. Т. 2. С. 150–156.
15. Карева Е.Н., Олейникова О.М., Панов В.О. и др. Эстрогены и головной мозг // Вестн. Рос. акад. мед. наук. 2012. Т. 67, № 2. С. 48–59.
16. Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Первушина О.А. Гены ферментов антиоксидантной системы // Вестн. Рос. акад. мед. наук. 2013. Т. 68, № 12. С. 83–88.
17. Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семёнова Н.В. и др. Гендерные особенности процессов свободнорадикального окисления липидов при возрастных гормонально-дефицитных состояниях // Вестн. Рос. акад. мед. наук. 2016. Т. 71, № 3. С. 248–254.
18. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога // Бюл. сибирской мед. 2017. Т. 16, № 4. С. 16–29.
19. Космачевская О.В., Шумаев К.Б., Топунов А.Ф. Электрофильная сигнализация: роль активных карбонильных соединений // Успехи биол. химии. 2019. № 59. С. 419–454.
20. Лысенко В.И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органических повреждений (обзор литературы и собственных исследований) // МНС. 2020. Т. 16, № 1. С. 24–35.
21. Мальцева А.Е., Федорова О.И. Экофизиологическая роль фотопериода в активности женской репродуктивной системы в ходе онтогенеза // Бюл. мед. науки. 2020. № 3 (19). С. 16–20.
22. Маркосян А.А. Вопросы возрастной физиологии. М.: Просвещение, 1974.
23. Никонов В.В., Курсов С.В., Белецкий А.В. Дикарбонильный стресс: гипотеза клеточного повреждения в условиях гипоксии. Пусковой механизм развития мультиорганной дисфункции // МНС. 2017. № 4 (83). С. 78–84.
24. Орлов Д.С., Степовая Е.А., Рязанцева Н.В. и др. Глутатионилирование белков в опухолевых клетках линии P19 при моделировании гипоксии in vitro // Междунар. журн. эксперим. образования. 2015. № 8–1. С. 130–130.
25. Петров Ю.А., Шелемех К.Е., Купина А.Д. Влияние мелатонина на репродуктивную систему в разные периоды жизни женщины // МиД. 2021. № 2 (85). С. 26–31.
26. Разыграев А.В., Петросян М.А., Тимасова З.Н. и др. Изменение активности глутатионпероксидазы в плазме и сыворотке крови крыс при постнатальном развитии и старении // Успехи геронтол. 2019. Т. 32, № 1–2. С. 38–44.
27. Саркисян В.А., Кочеткова А.А., Бессонов В.В., Глазкова И.В. Токсикологическая характеристика основных продуктов окисления липидов // Вопр. питания. 2016. Т. 85, № 6. С. 80–85.
28. Семёнова Н.В. Окислительный стресс и менопауза (обзор литературы) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2014. № 2 (96). С. 120–125.
29. Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Даренская М.А., Колесникова Л.И. Процессы липопероксидации и система антиоксидантной защиты у женщин в менопаузе в зависимости от этнической принадлежности // Экология человека. 2019. № 6. С. 30–38.
30. Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Бричагина А.С., Колесникова Л.И. Уровень продуктов окисления белков в плазме крови при инсомнии у женщин в пери- и постменопаузе // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomed. J.). 2021. Т. 6, № 1. С. 69–74.
31. Худякова Н.В., Иванов Н.В., Пчелин И.Ю. и др. Диабетическая нейропатия: молекулярные механизмы развития и возможности патогенетической терапии // Juv. Sci. 2019. № 4. С. 8–12.
32. Чагай Н.Б., Мкртумян А.М. Метаболизм эстрогенов, приобретенные нарушения процесса метилирования и рак молочной железы // Пробл. эндокринол. 2019. Т. 65, № 3. С. 161–173.
33. Юрьева Э.А., Новикова Н.Н., Длин В.В., Воздвиженская Е.С. Молекулярный стресс и хронические нарушения об-

- мена веществ // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2020. Т. 65, № 5. С. 12–22.
34. *Amrita J., Mahajan M., Bhanwer A.J., Mohan G.* Oxidative Stress: An Effective Prognostic Tool for an Early Detection of Cardiovascular Disease in Menopausal Women // *Biochem. Res. Int.* 2016. Vol. 2016. P. 1–7. ID 6157605.
 35. *Baynes J.W.* Role of oxidative stress in development of complications in diabetes // *Diabetes.* 1991. Vol. 40, № 4. P. 405–412.
 36. *Bednarek-Tupikowska G.* Antioxidant properties of estrogens // *Ginekol. Pol.* 2002. Vol. 73, № 1. P. 61–67.
 37. *Bonaccorsi G., Piva I., Greco P., Cervellati C.* Oxidative stress as a possible pathogenic cofactor of post-menopausal osteoporosis: Existing evidence in support of the axis oestrogen deficiency-redox imbalance-bone loss // *Indian. J. Med. Res.* 2018. Vol. 147, № 4. P. 341–351.
 38. *Cakir T., Goktas B., Mutlu M.F. et al.* Advanced oxidation protein products and malondialdehyde — the new biological markers of oxidative stress — are elevated in postmenopausal women // *Ginekol. Pol.* 2016. Vol. 87, № 5. P. 321–325.
 39. *Cervellati C.* Oxidative stress as a possible pathogenic cofactor of post-menopausal osteoporosis: Existing evidence in support of the axis oestrogen deficiency-redox imbalance-bone loss // *Indian. J. Med. Res.* 2018. Vol. 147, № 4. P. 341–351.
 40. *Chainy G.B.N., Sahoo D.K.* Hormones and oxidative stress: an overview // *Free Radic. Res.* 2020. Vol. 54, № 1. P. 1–26.
 41. *Deponte M.* Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. Vol. 1830, № 5. C. 3217–3266.
 42. *Doshi S.B., Agarwal A.* The role of oxidative stress in menopause // *J. Midlife Hlth.* 2013. Vol. 4, № 3. P. 140–146.
 43. *Flagg E.W., Coates R.J., Jones D.P. et al.* Plasma total glutathione in humans and its association with demographic and health-related factors // *Brit. J. Nutr.* 1993. Vol. 70, № 3. C. 797–808.
 44. *Gracia C.R., Freeman E.W.* Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms // *Obstet. Gynec. Clin. North Amer.* 2018. Vol. 45, № 4. P. 585–597.
 45. *Brahmbhatt Y., Gupta M., Hamrahian S.* Hypertension in Premenopausal and Postmenopausal Women // *Curr. Hypertens. Rep.* 2019. Vol. 21 № 10. P. 74.
 46. *Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Semenova N.V. et al.* Pathogenic role of melatonin in sleep disorders in menopausal women // *Bull. exper. biol. Med.* 2013. Vol. 156, № 1. C. 104–106.
 47. *Kolesnikova L.I., Semenova N.V., Madaeva I.M. et al.* Antioxidant status in peri- and postmenopausal women // *Maturitas.* 2015. Vol. 81, № 1. P. 83–87.
 48. *Kumar S., Lata K., Mukhopadhyay S., Mukherjee T.K.* Role of estrogen receptors in pro-oxidative and anti-oxidative actions of estrogens: a perspective // *Biochim. Biophys. Acta.* 2010. Vol. 1800, № 10. P. 1127–1135.
 49. *Lankin V.Z., Shumaev K.B., Tikhaze A.K., Kurganov B.I.* Influence of dicarbonyls on kinetic characteristics of glutathione peroxidase // *Dokl. Biochem. Biophys.* 2017. Vol. 475, № 1. P. 287–290.
 50. *Mattina G.F., Van Lieshout R.J., Steiner M.* Inflammation, depression and cardiovascular disease in women: the role of the immune system across critical reproductive events // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2019. Vol. 13. P. 1–26.
 51. *Mauvais-Jarvis F.* Menopause, Estrogens, and Glucose Homeostasis in Women // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017. Vol. 1043. P. 217–225.
 52. *McCarthy M., Raval A.P.* The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease // *J. Neuroinflam.* 2020. Vol. 17, № 1. P. 1–14.
 53. *Meirelles R.M.* Menopause and metabolic syndrome // *Arq. Bras. Endocr. Metab.* 2014. Vol. 58, № 2. P. 91–96.
 54. *Merhi Z.* Advanced glycation end-products: pathway of potentially significant pathophysiological and therapeutic relevance for metabolic syndrome in menopausal women // *J. clin. Endocr. Metab.* 2014. Vol. 99, № 4. P. 1146–1148.
 55. *Arias-Loza P.A., Muehlfelder M., Pelzer T.* Estrogen and estrogen receptors in cardiovascular oxidative stress // *Pflugers Arch.* 2013. Vol. 465, № 5. P. 739–746.
 56. *Moldogazieva N.T., Mokhosoev I.M., Mel'nikova T.I. et al.* Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019. Vol. 2019. P. 1–14. ID 3085756.
 57. *Montoya-Estrada A., Velázquez-Yescas K.G., Veruete-Bedolla D.B. et al.* Parameters of Oxidative Stress in Reproductive and Postmenopausal Mexican Women // *Int. J. Environm. Res. Publ. Hlth.* 2020. Vol. 17, № 5. P. 1–11. ID 1492.
 58. *Pertynska-Marczewska M., Diamanti-Kandarakis E.* Aging ovary and the role for advanced glycation end products // *Menopause.* 2017. Vol. 24, № 3. P. 345–351.
 59. *Ramírez-Expósito M.J., Sánchez-López E., Cueto-Ureña C. et al.* Circulating oxidative stress parameters in pre- and post-menopausal healthy women and in women suffering from breast cancer treated or not with neoadjuvant chemotherapy // *Exp. Geront.* 2014. Vol. 58. P. 34–42.
 60. *Rettberg J.R., Yao J., Brinton R.D.* Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body // *Front. Neuroendocr.* 2014. Vol. 35, № 1. P. 8–30.
 61. *Newson L.* Menopause and cardiovascular disease // *Post. Reprod. Hlth.* 2018. Vol. 24 №1. P. 44–49.
 62. *Saeed M., Kausar M.A., Singh R. et al.* The Role of Glyoxalase in Glycation and Carbonyl Stress Induced Metabolic Disorders // *Curr. Protein. Pept. Sci.* 2020. Vol. 21, № 9. P. 846–859.
 63. *Sánchez-Rodríguez M.A., Zacarías-Flores M., Arronte-Rosales A. et al.* Menopause as risk factor for oxidative stress // *Menopause.* 2012. Vol. 19, № 3. P. 361–367.
 64. *Sanchez-Rodriguez M.A., Zacarias-Flores M., Arronte-Rosales A., Mendoza-Nunez V.M.* Association between hot flashes severity and oxidative stress among Mexican postmenopausal women: A cross-sectional study // *PLoS. One.* 2019. Vol. 14, № 9. P. 1–13. e0214264.
 65. *Sharafati-Chaleshtori R., Shirzad H., Rafieian-Kopaei M., Soltani A.* Melatonin and human mitochondrial diseases // *J. Res. Med. Sci.* 2017. Vol. 22, № 2. P. 1–8.
 66. *Stensen M.H., Tanbo T., Storeng R., Fedorcsak P.* Advanced glycation end products and their receptor contribute to ovarian ageing // *Hum. Reprod.* 2014. Vol. 29, № 1. P. 125–134.
 67. *Szafarowska M., Jerzak M.* Ovarian aging and infertility // *Ginekol. Pol.* 2013. Vol. 84, № 4. P. 298–304.
 68. *Victorino V.J., Panis C., Campos F.C. et al.* Decreased oxidant profile and increased antioxidant capacity in naturally postmenopausal women // *Age (Dordr).* 2013. Vol. 35, № 4. P. 1411–1421.
 69. *Wang L., Ahn Y.J., Asmis R.* Sexual dimorphism in glutathione metabolism and glutathione-dependent responses // *Redox Biol.* 2020. Vol. 31. C. 101410.
 70. *Yamagishi S., Fukami K., Matsui T.* Evaluation of tissue accumulation levels of advanced glycation end products by skin autofluorescence: A novel marker of vascular complications in high-risk patients for cardiovascular disease // *Int. J. Cardiol.* 2015. Vol. 15, № 185. P. 263–268.
 71. *Zovari F., Parsian H., Bijani A. et al.* Evaluation of Salivary and Serum Total Antioxidant Capacity and Lipid Peroxidation in Postmenopausal Women // *Int. J. Dent.* 2020. Vol. 17, № 2020. P. 1–5. ID 8860467.

Поступила в редакцию 21.01.2022
 После доработки 16.02.2022
 Принята к публикации 02.03.2022

A.S. Brichagina, N.V. Semenova, L.I. Kolesnikova

AGE-RELATED MENOPAUSE AND CARBONYL STRESS

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 16 Timiryazeva str.,
Irkutsk 664003, e-mail: natkor_84@mail.ru

The review analyzes the literature data on studies of redox homeostasis in women with age-related physiological menopause. Despite the ambiguity of the presented results on the lipids, proteins, carbohydrates oxidative modification, most studies allow us to consider this age period as one of the factors in the carbonyl stress development, which is an integral part of aging. The presence of hyperglycemia and free radical pathology are presented as the main causes of the carbonyl stress development, age-related estrogen deficiency, taking into account their antioxidant properties, is considered as one of the triggers for this condition development, and the glutathione system is identified as one of its main inhibitors.

Key words: *menopause, aging, carbonyl stress, free radical oxidation*

С.В. Тополянская¹, Т.А. Елисеева², А.И. Санина², О.Н. Вакуленко², Л.И. Дворецкий¹

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАСЧЕТНЫХ МЕТОДОВ ИЗМЕРЕНИЯ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

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

Цель исследования — сравнение методов расчета по формулам СКД-ЕРІ, MDRD, BIS1 и Кокрофта—Голта для расчета СКФ, а также анализ различных взаимосвязей СКФ и клинических и лабораторных параметров у долгожителей с ИБС. Данная работа — одномоментное (поперечное) исследование, в которое были включены 270 пациентов 90–106 лет, госпитализированных с диагнозом ИБС. Средняя СКФ по формуле СКД-ЕРІ составила $51,4 \pm 14,2$ мл/мин, MDRD — $50,9 \pm 13,4$, BIS1 — $38,4 \pm 7,7$, Кокрофта—Голта — $40,6 \pm 12,6$. Лишь у 75 (27,8 %) пациентов СКФ была ≥ 60 мл/мин. Чаще всего регистрировали IIIA стадию ХБП, тогда как V стадию не наблюдали ни у одного больного. Результаты определения стадии ХБП, рассчитанные с использованием формул MDRD и СКД-ЕРІ, были аналогичными. Однако при использовании формулы BIS1, СКФ >60 мл/мин не зарегистрировали ни у одного пациента, а подавляющее большинство больных (64,1 %) имели ХБП IIIB стадии. При высоком уровне креатинина не было значительных различий между показателями СКФ, рассчитанными с помощью разных формул, в то время как при низких и средних значениях креатинина наблюдали существенные различия в СКФ, оцененной с помощью формул СКД-ЕРІ и MDRD, с одной стороны, и BIS1 и Кокрофта—Голта — с другой. Максимальные различия достигали 21 мл/мин.

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек, креатинин, долгожители

Определение функции почек было и остается сложной клинической задачей. Диагностика ХБП у лиц пожилого и старческого возраста недостаточно точна, несмотря на возрастающую ее распространенность в этой популяции [7]. Возможность клинически оценить функцию почек неинвазивным методом имеет решающее значение для тактики ведения подобных больных. Существует два вида оценки СКФ — измеренная и расчетная. Измеренную СКФ получают посредством

прямого определения одного из маркеров фильтрации, в частности клиренса инулина, скорости клиренса йогексола или оценки изотопных нефрограмм. Несмотря на значительную точность данной СКФ, определить ее порой довольно сложно и трудоемко, поэтому данную методику применяют в рутинной клинической практике достаточно редко [6]. Напротив, для расчетной СКФ используют определенные формулы, полученные на основе содержания креатинина в крови; они удобны для практики, хотя остается необходимость сравнения точности этих уравнений.

Первая формула оценки СКФ, предложенная в 1976 г., известна как формула Кокрофта—Голта [2]. Позднее были предложены разные формулы, связанные, однако, с определенными ограничениями. Различные исследователи продолжают разрабатывать новые методики расчета СКФ. В настоящее время используют чаще всего формулы, рекомендованные Исследованием модификации диеты при почечных заболеваниях (MDRD) [11] и Сотрудничеством по эпидемиологии хронических заболеваний почек (СКД-ЕРІ) [12]. Формула СКД-ЕРІ рекомендована специально для оценки СКФ в соответствии с Руководством по улучшению глобальных исходов при заболеваниях почек (KDIGO) [1]. Недавно разработана формула исследования Берлинской инициативы (BIS) [20].

Все упомянутые формулы для расчетной СКФ изначально не учитывали возможность большой выборки долгожителей, поэтому некоторые авторы испытывают сомнения в целесообразности их применения для прогнозирования СКФ при ХБП у долгожителей [23]. Так, при использовании двух «классических» формул (MDRD и СКД-ЕРІ) переоценивается СКФ у лиц старше 70 лет с ХБП III

стадии по сравнению с изотопным методом ^{99m}Tc -ДТРА [14]. Более точной сравнительно с формулой СКД-ЕРІ у пожилых людей считают формулу BIS1, специально предложенную для оценки СКФ в пожилом возрасте [18, 21]. Однако некоторые исследователи не считают достаточно точной и ее. Не исключено, что различные формулы могут создавать условия для переоценки или недооценки истинной СКФ.

Между тем, СКФ представляет собой не только чувствительный индекс для оценки функции почек и диагностики ХБП, но и важный инструмент для подбора доз лекарственных средств [5, 6]. Оптимальная формула для расчета СКФ у лиц старческого возраста и долгожителей пока еще не найдена, а несоответствия между различными формулами в отношении их точности прогнозирования СКФ имеет, безусловно, практическое значение [6]. В связи с этим необходимо найти наиболее подходящую формулу для определения расчетной СКФ у долгожителей.

Цель исследования — сравнение формул СКД-ЕРІ, MDRD, BIS1 и Кокрофта—Голта для расчета СКФ, оценка клинической значимости расхождений между ними, а также анализ различных взаимосвязей СКФ и клинических и лабораторных параметров у долгожителей с ИБС.

Материалы и методы

Данная работа представляет собой одномоментное (поперечное, cross-sectional) исследование, выполненное на клинической базе Госпиталя для ветеранов войн (ГВВ) № 3 (Москва). В исследование включены мужчины и женщины старше 90 лет, находившиеся на стационарном лечении с диагнозом ИБС. Для оценки состояния использовали стандартные клинические методы обследования лиц, страдающих ИБС и артериальной гипертензией, а также эхо-КГ. Определяли массу тела и рост пациентов и рассчитывали ИМТ. Оценивали стандартные лабораторные показатели общего и биохимического анализов крови и анализов мочи. Определяли содержание глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПВП, ЛПНП, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего белка и альбумина в крови. СКФ рассчитывали по формулам СКД-ЕРІ, MDRD, BIS1 и Кокрофта—Голта. Для скрининговой диагностики синдрома старческой астении использовали опросник «Возраст не помеха».

Настоящее исследование было проведено в соответствии с международными и российскими

этическими стандартами, а также в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Данное исследование, как часть большого научного проекта, было одобрено 14.06.2017 г. независимым этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (постановление № 05-2017).

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

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 270 пациентов старше 90 лет, госпитализированных с диагнозом ИБС. Большинство больных (66,7%) составили женщины. Возраст пациентов варьировал от 90 до 106 лет, составляя в среднем $92,9 \pm 2,3$ года. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, помимо ИБС и артериальной гипертензии, включенные в исследование долгожители отличались множественной коморбидной патологией. У всех включенных в исследование пациентов обнаружены признаки старческой астении. Среднее значение опросника «Возраст не помеха» составляло $4,6 \pm 1,1$ балла (3–7 баллов). СКФ приведена в табл. 2.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика долгожителей с ИБС

Параметр	Количество больных	
	абс. число	%
Мужчины	90	33,3
Женщины	180	66,7
ИБС	248	91,8
Инфаркт миокарда в анамнезе	73	27,0
ХСН (III–IV ФК)	52	19,2
Фибрилляция предсердий	99	36,7
ОНМК в анамнезе	46	17,0
Сахарный диабет	58	21,5
Артериальная гипертензия	270	100

Таблица 2

СКФ, рассчитанная у должников с ИБС по разным формулам, мл/мин

Формула	Среднее \pm стандартное отклонение	Min–Max
Кокрофта—Голта	40,6 \pm 12,6	16–75
СКД-ЕРІ	51,4 \pm 14,2	15–80
MDRD	50,9 \pm 13,4	16–90
BIS1	38,4 \pm 7,7	16–58

Только у 75 (27,8%) больных СКФ по методу СКД-ЕРІ превышала или была равна 60 мл/мин. Медиана и мода СКФ составила 51 мл/мин. Распределение стадий ХБП в соответствии с расчетной СКФ, оцененной с помощью формул MDRD, СКД-ЕРІ, BIS1 и Кокрофта—Голта, показано на рис. 1. Чаще всего встречалась IIIA стадия ХБП, тогда как IV наблюдали реже, V стадия не встречалась совсем. Результаты определения стадии ХБП, рассчитанные с использованием формул MDRD и СКД-ЕРІ, были похожи. Однако при использовании формулы BIS1, СКФ >60 мл/мин не отмечена ни у одного пациента, а у абсолютного большинства больных (64,1%) зарегистрирована IIIB стадия ХБП, еще у 13% — IV стадия. При использовании формулы Кокрофта—Голта, у 64,9% больных отмечены наиболее выраженные IIIB–IV стадии ХБП, а частота IV стадии была максимальной по сравнению с использованием других формул (21,8%). Категории альбуминурии при различных стадиях ХБП в зависимости от метода расчета представлены на рис. 2. Следует отметить, что в изученной группе больных наблюдали только 1-ю и 2-ю категории альбуминурии, 3-я зарегистрирована лишь у 2 человек.

Результаты оценки СКФ в зависимости от уровня креатинина в квартилях представлены на рис. 3. Как видно из данных рисунка, при высоком уровне креатинина (125 мкмоль/л и выше) выраженных различий между СКФ по разным формулам не получено, тогда как при низких и средних значениях креатинина отмечали выраженные различия в СКФ, оцененной с помощью формул СКД-ЕРІ и MDRD, с одной стороны, и BIS1 и Кокрофта—Голта — с другой. Максимальные различия достигали 21 мл/мин. При анализе различий в СКФ, полученных при использовании различных формул, было обнаружено следующее. Среднее различие между СКФ по Кокрофту—Голту и по СКД-ЕРІ составило 11,7 \pm 7,9 мл/мин (0–43), между СКД-ЕРІ и MDRD — 1,5 \pm 1,3 (0–10), между MDRD и BIS1 — 12,9 \pm 6,5 (1–25). Выраженность различий между СКФ, посчитанной с помощью разных формул, не зависела от каких-либо других клинических и лабораторных факторов, кроме содержания креатинина.

Значимых различий в СКФ, оцененной с помощью разных формул, в подгруппах больных с инфарктом миокарда в анамнезе, клинически значимой ХСН, фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом не обнаружено. Наблюдали тенденцию к уменьшению показателя СКФ в группе больных с ожирением, однако эти различия не достигали степени статистической достоверности: $\rho=0,07$ для СКФ СКД-ЕРІ, $\rho=0,05$ — для MDRD, $\rho=0,06$ — для BIS1. Наряду с этим не установлено каких-либо значимых взаимосвязей показателей СКФ и индекса массы тела больных. Вместе с тем, при корреляционном анализе обнаружены высоко достоверные корреляции между массой тела и ростом больных и показателями СКФ по мето-

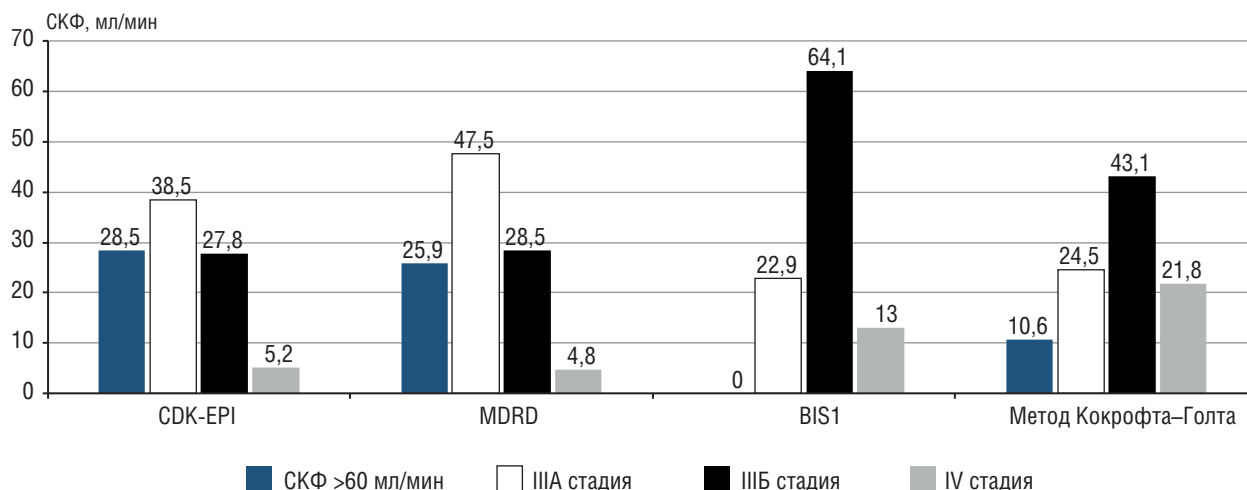


Рис. 1. Стадии ХБП в зависимости от метода расчета СКФ

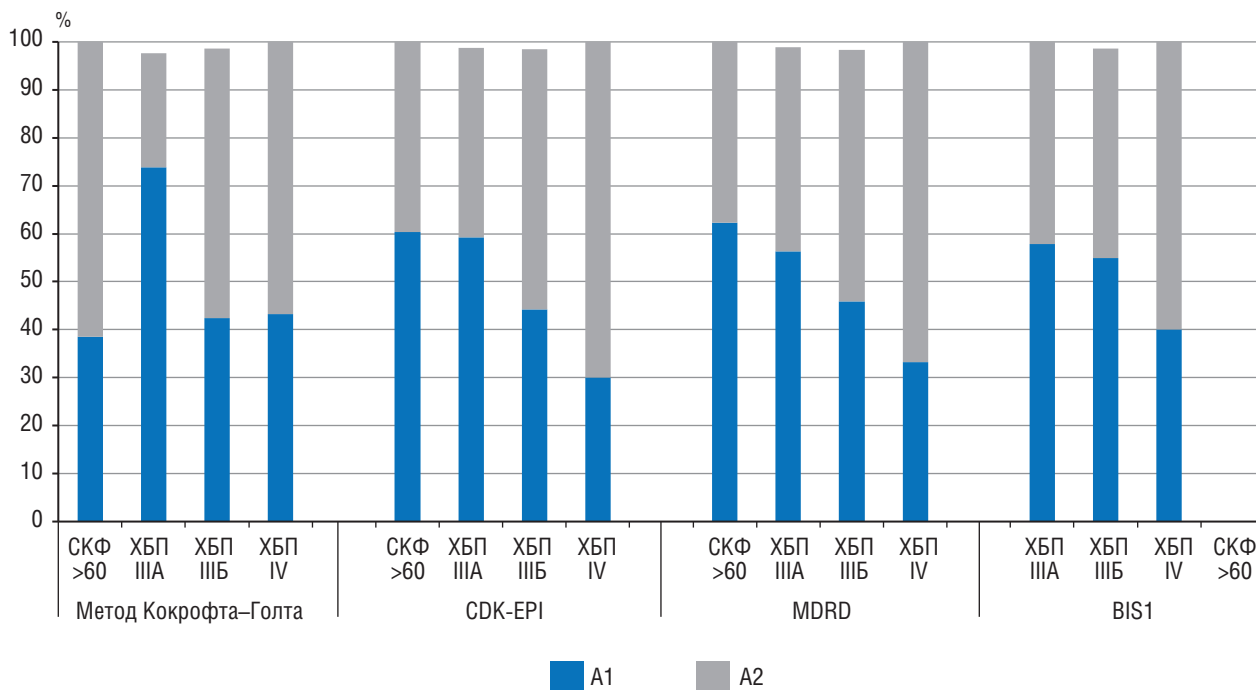


Рис. 2. Категории альбуминурии при различных стадиях ХБП в зависимости от метода расчета СКФ

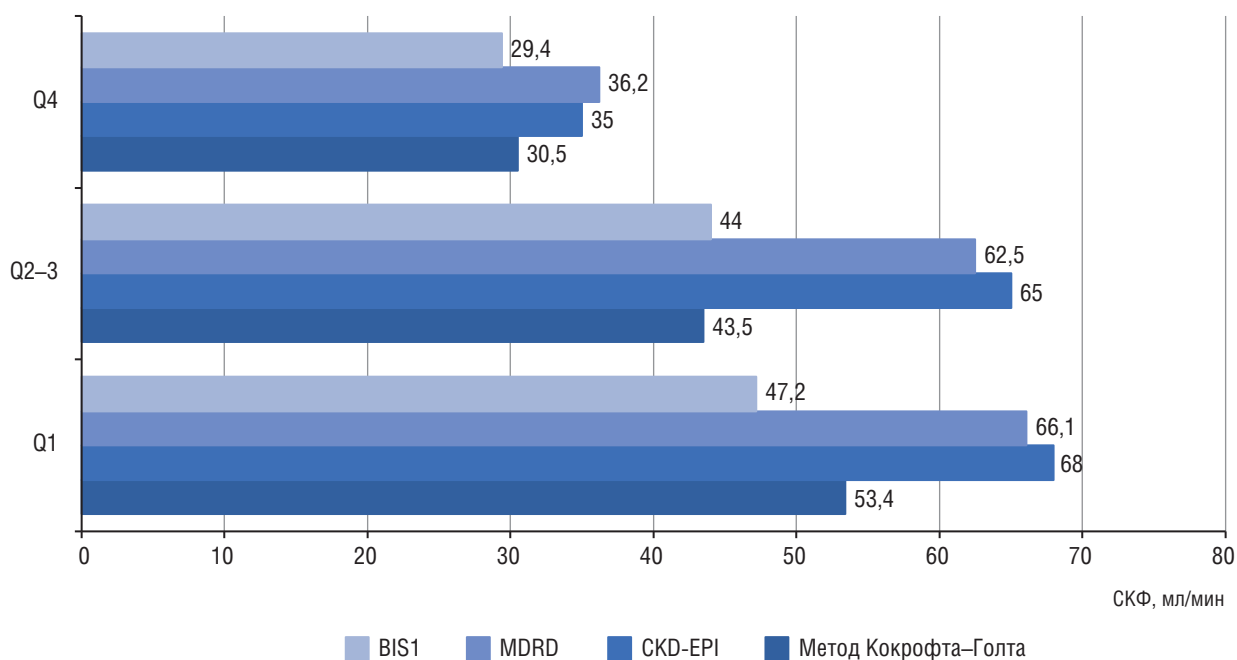


Рис. 3. СКФ, оцененная с помощью различных формул, в зависимости от уровня креатинина

ду Кокрофта—Голта: $r=0,41$, $p=0,000002$ — для массы тела; $r=-0,35$, $p=0,00005$ — для роста; для СКФ, рассчитанной по другим формулам, никаких значимых взаимосвязей не получено.

Были установлены высоко достоверные корреляции мочевой кислоты и СКФ: для метода Кокрофта—Голта — $r=-0,33$, $p=0,000005$; для СКД-EPI — $r=-0,50$, $p<0,0000001$; для

MDRD — $r=-0,49$, $p<0,0000001$; для BIS1 — $r=-0,50$; $p<0,0000001$. Кроме того, найдены достоверные корреляции СКФ и уровня мочевины ($r=-0,60$; $p=0,0000001$), калия крови ($r=-0,18$; $p=0,005$), эритроцитурии ($r=-0,20$; $p=0,003$), лейкоцитурии ($r=-0,17$; $p=0,04$) и протеинурии ($r=-0,20$; $p=0,01$). Никаких значимых взаимосвязей СКФ и уровня гликемии как у больных са-

харным диабетом, так и с нормальным углеводным обменом не обнаружено.

В возрастных группах долгожителей 90–95 лет и старше заметных различий по уровню СКФ не выявлено: $\rho=0,68$ — для СКФ по методу Кокрофта—Голта, $\rho=0,39$ — для СКД-ЕРІ, $\rho=0,69$ — для MDRD, $\rho=0,09$ — для BIS1. При корреляционном анализе обнаружена только слабая корреляция СКФ, оцененной по формуле BIS1, и возраста больных — $r=-0,14$, $\rho=0,02$. Выявлена достоверная обратная корреляция выраженности старческой астении и СКФ, оцененной по формуле Кокрофта—Голта: $r=-0,28$; $\rho=0,002$; для СКФ по другим формулам никаких достоверных взаимосвязей не найдено ($\rho=0,75$). Каких-либо других значимых взаимосвязей клинических, лабораторных, эхо-КГ параметров и СКФ, а также различий в СКФ в зависимости от терапии не установлено.

При анализе различных параметров в зависимости от использования для диагностики ХБП порогового значения СКФ 60 или 50 мл/мин было установлено следующее. При применении порогового значения 50 мл/мин, у больных с СКФ $>$ и $<$ 50 мл/мин наблюдали более существенные различия в концентрации креатинина, мочевины и уровне эритроцитурии по сравнению с использованием порога 60 мл/мин (рис. 4). В группе больных с СКФ $<$ 50 мл/мин повышение уровня креатинина зарегистрировано в 91,3% случаев,

тогда как при СКФ $<$ 60 мл/мин — в 62,2% ($\rho<0,0001$). Концентрация мочевины была повышена у 55% больных с СКФ $<$ 50 мл/мин и у 43,1% с СКФ $<$ 60 мл/мин ($\rho=0,05$).

Следует отметить, что диагностика ХБП у лиц пожилого и старческого возраста до сих пор остается предметом дискуссий. Так, была поставлена под сомнение уместность порогового значения расчетной СКФ $<$ 60 мл/мин для диагностики ХБП без поправки на физиологическое снижение расчетной СКФ с возрастом [5].

Согласно современным представлениям, лишь у очень небольшого числа пожилых людей СКФ соответствует нормальным показателям. Однако лица преклонного возраста с СКФ $<$ 60 мл/мин заметно отличаются от таких же пациентов, но более молодого возраста [4]. У этих пожилых людей (особенно у долгожителей) наблюдается обычно более медленное прогрессирование ХБП, возможно из-за физиологического снижения функции почек, но не в результате какой-либо нефропатии. Патологический порог СКФ может быть, следовательно, ниже у пожилых пациентов по сравнению с более молодыми. В исследовании F. Lattanzio и соавт. это значение составило 45 мл/мин [9].

В настоящей работе, проведенной на выборке долгожителей с ИБС, мы обнаружили, что средняя СКФ, медиана и мода данного показателя (по формулам СКД-ЕРІ и MDRD) составляет 51 мл/мин. Следует отметить, что число боль-

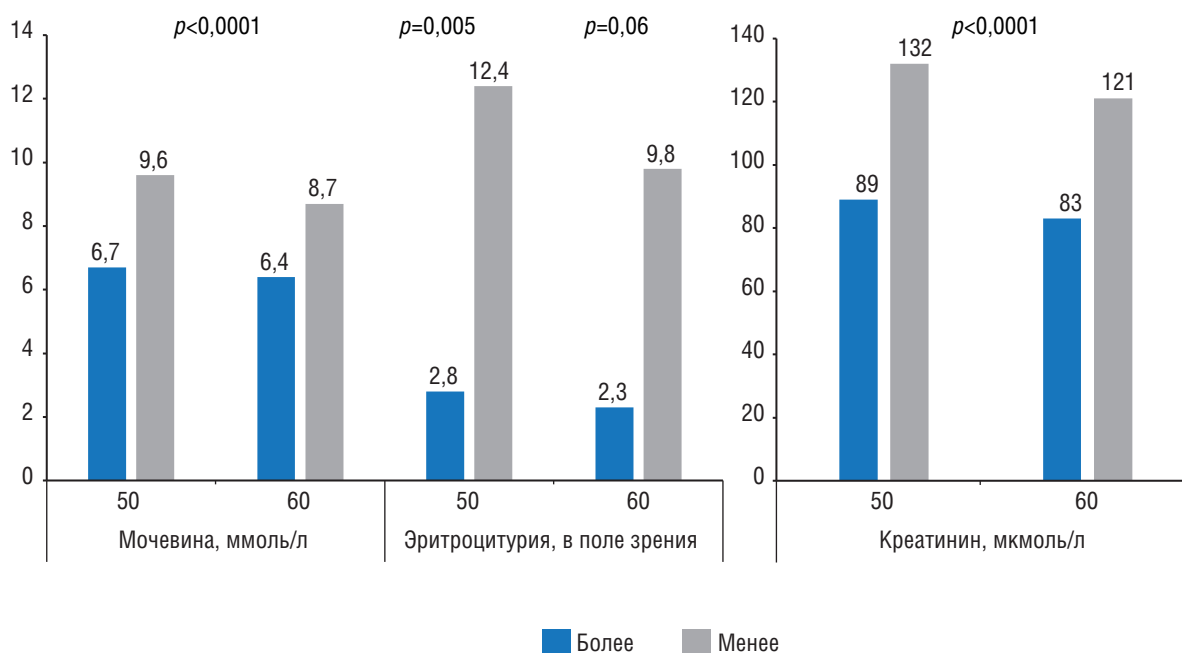


Рис. 4. Средние значения креатинина, мочевины и эритроцитурии у больных с пороговым значением СКФ 50 или 60 мл/мин

ных с СКФ ≥ 60 мл/мин колебалось от 0 до 27% в зависимости от используемой формулы расчета. Так, при использовании формулы BIS1 не было ни одного больного с СКФ 60 мл/мин и более; при анализе с помощью формулы СКД-ЕРІ у 27% пациентов СКФ составила ≥ 60 мл/мин; при использовании MDRD таких больных было 23,3%, а с помощью формулы Кокрофта—Голта — лишь 9,5%. Несмотря на большое число больных с III—IV стадией ХБП, ни в одном из наших наблюдений не обнаружено никаких проявлений клинически значимой почечной недостаточности. На основании анализа своих и данных литературы наиболее оптимальной СКФ для диагностики ХБП у долгожителей, по нашему мнению, могло бы быть значение ≤ 50 мл/мин.

По нашим данным, СКФ, определенная по формулам СКД-ЕРІ и MDRD, сопоставима между собой и наиболее точно оценивает функцию почек. Однако в некоторых исследованиях сообщается, что как при расчете по формуле MDRD, так и, в меньшей степени, по формуле СКД-ЕРІ переоценивают СКФ у лиц старше 70 лет с ХБП [8, 16, 17]. В отличие от исследования X. Lengnan и соавт., которые отдали предпочтение формуле BIS1, а СКД-ЕРІ и MDRD признали не подходящими в связи с завышающими оценками СКФ, в нашей работе результаты оценки СКФ при использовании уравнений СКД-ЕРІ и MDRD были сопоставимы и наилучшим образом отражали СКФ [10]. В отличие от вышеуказанного исследования с участием здоровых людей, в нашей работе принимали участие пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями и множественной коморбидной патологией, что могло оказать влияние на выявленные различия. Наши результаты показали также, что формулу MDRD можно использовать у долгожителей, поскольку она дает абсолютно сопоставимый результат с «золотым стандартом» расчета СКФ — формулой СКД-ЕРІ, в отличие от иных исследований, которые свидетельствовали о более высоких значениях СКФ при применении формулы MDRD, чем других [8, 13].

У наших больных использование формулы BIS1 заметно занижало показатели СКФ, особенно в группе с III стадией ХБП. По данным других авторов, формула BIS1 может недооценивать расчетную СКФ и чаще других приводит к неправильной диагностике ХБП. В целом точность формулы BIS1 уступает показателям, полученным для исходной популяции больных, при анализе которой была выведена эта формула [20]. Напротив,

результаты других исследований свидетельствуют о большей точности формулы BIS1 сравнительно с СКД-ЕРІ. Так, M. V. Lopes и соавт. продемонстрировали, что формула BIS1 превосходит по точности MDRD и СКД-ЕРІ [13]. Примечательно, что в вышеуказанном исследовании формула BIS1 отличалась более высокой точностью по сравнению с двумя другими при сниженных значениях СКФ, но дала существенное занижение в группе с расчетной СКФ ≥ 60 мл/мин. Аналогично этим результатам, в нашем исследовании формула BIS1 максимально занижала СКФ у больных с нормальной СКФ. Среди участников других исследований обнаружено несколько отличий по сравнению с нашей группой: отсутствие долгожителей, более высокая доля мужчин. Кроме того, у всех пациентов было установлено доказанное или предположительное заболевание почек.

В данном исследовании нами проанализированы изменения креатинина сыворотки в популяции долгожителей с ИБС и обнаружено, что у 44,4% долгожителей был повышенный уровень креатинина, что соответствовало известным данным об увеличении с возрастом содержания креатинина в крови [19]. В подгруппах долгожителей, стратифицированных по уровню креатинина, значительные различия между формулами СКД-ЕРІ и BIS1, СКД-ЕРІ и Кокрофта—Голта наблюдали у пациентов с концентрацией креатинина сыворотки крови < 90 мкмоль/л, эти различия уменьшались с увеличением содержания креатинина. Обнаружена также обратная корреляция дельты различий СКФ по разным формулам и уровня креатинина, максимально выраженная взаимосвязь отмечена для различий СКФ по СКД-ЕРІ и BIS1 ($r = -0,9; p < 0,0000001$). Иными словами, в нашей группе больных чем выше был уровень креатинина, тем менее существенные различия регистрировали между СКФ, оцененной с помощью разных формул. Возможное объяснение этого феномена заключается в том, что у многих пожилых людей развиваются саркопения и множество сопутствующих заболеваний, вызывающих потерю мышечной массы и поэтому низкий уровень креатинина в крови [22]. Однако в нашем исследовании ни у кого не было очень низкой концентрации креатинина, а минимальный показатель составил 65 мкмоль/л при нижней границе нормы 44 мкмоль/л для женщин и 62 мкмоль/л — для мужчин. Вместе с тем, все формулы для расчета СКФ были разработаны при анализе групп больных, не включавших долгожителей, и при небольшом числе участников с нор-

мальными показателями креатинина, что возможно привело к меньшей точности расчета СКФ у долгожителей с более низким уровнем креатинина.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у долгожителей с низким содержанием креатинина расчетную СКФ, как правило, легче переоценить при использовании формул СКД-ЕРІ и MDRD по сравнению с BIS1 и Кокрофта—Голта. Однако это менее важно, чем при более высокой концентрации креатинина, потому что тактика ведения больных существенно не меняется при низком (нормальном) уровне креатинина и высокой СКФ.

В нашей работе не отмечено значимых гендерных различий между СКФ, рассчитанной с помощью различных формул ($\rho=0,2-1$), хотя в других исследованиях различия по этим формулам были больше у женщин, чем у мужчин [3]. Повышение уровня креатинина было отмечено у 51,1% женщин и 31,1% мужчин, а средняя СКФ по всем формулам у женщин была несколько ниже, чем у мужчин, достигая высокой достоверности при использовании формулы MDRD ($\rho=0,009$). Рядом исследователей также было показано, что у пожилых женщин часто наблюдается скрытая почечная недостаточность и снижение СКФ [15].

Несмотря на значимые результаты, полученные нами в особой группе больных ИБС — долгожителей, в данном исследовании есть ряд ограничений. Прежде всего, в настоящей работе не проводили прямое измерение СКФ с помощью клиренсовых методов в связи с отсутствием технических возможностей для выполнения данного исследования, являющегося «золотым стандартом». В связи с этим трудно использовать полученные данные для определения наилучшей из существующих формул или построения новой формулы для расчета СКФ у долгожителей. Во-вторых, все участники исследования имели множественную коморбидную патологию, которая могла повлиять на результаты исследования.

Заключение

Все описанные выше формулы для расчета СКФ (СКД-ЕРІ, MDRD, BIS1 и Кокрофта—Голта) можно использовать у долгожителей, особенно при повышенном содержании креатинина в сыворотке крови. Однако эти формулы не всегда взаимозаменяемы, и результаты расчета по разным формулам могут значительно различаться, особенно в диапазоне значений СКФ, соответствующих III стадии ХБП. Данные различия могут суще-

ственно влиять на тактику принятия клинических решений, в частности дозирования лекарственных препаратов. Уровень сывороточного креатинина должен учитываться при рассмотрении того, какую формулу желательнее использовать, чтобы избежать переоценки или недооценки СКФ. В целом для расчета СКФ при всех клинических ситуациях у долгожителей, равно как у более молодых пациентов, оптимально использовать формулы СКД-ЕРІ и MDRD. Необходимы дальнейшие исследования для нахождения наиболее точной формулы для оценки СКФ у российских долгожителей.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Andrassy K.M.* Comments on «KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease» // *Kidney Int.* 2013. Vol. 84. P. 622–623. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.243>
2. *Cockcroft D.W., Gault M.H.* Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // *Nephron.* 1976. Vol. 16. P. 31–41. <https://doi.org/10.1159/000180580>
3. *Corsonello A., Pedone C., Bandinelli S. et al.* Epidemiological Collaboration Agreement between Chronic Kidney Disease and Berlin Initiative Study equations for estimating glomerular filtration rate in older people: the Invecchiare in Chianti (aging in Chianti region) study // *Geriatr. Geront. Int.* 2017. Vol. 17. P. 1559–1567. <https://doi.org/10.1111/ggi.12932>
4. *Esposito C., Torreggiani M., Arazzi M. et al.* Loss of renal function in the elderly Italians: a physiologic or pathologic process? // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2012. Vol. 67, № 12. P. 1387–1393. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls182>
5. *Farrington K., Covic A., Nistor I. et al.* Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR<45 mL/min/1.73 m²): a summary document from the European Renal Best Practice Group // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017. Vol. 32. P. 9–16. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw411>
6. *Han Q., Zhang D., Zhao Y., et al.* The practicality of different eGFR equations in centenarians and near-centenarians: which equation should we choose? // *Peer. J.* 2020. Vol. 8. P. e8636. <https://doi.org/10.7717/peerj.8636>
7. *He Y., Zhao Y., Yao Y. et al.* Cohort profile: the China Hainan centenarian cohort study (CHCCS) // *Int. J. Epidemiol.* 2018. Vol. 47. P. 694–695. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy017>
8. *Kilbride H.S., Stevens P.E., Eaglestone G. et al.* Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly // *Amer. J. Kidney Dis.* 2013. Vol. 61. P. 57–66.
9. *Lattanzio F., Corsonello A., Montesanto A. et al.* Disentangling the impact of chronic kidney disease, anemia, and mobility limitation on mortality in older patients discharged from hospital // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2015. Vol. 70, № 9. P. 1120–1127. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv068>
10. *Lengnan X., Aiqun C., Ying S. et al.* The effects of aging on the renal function of a healthy population in Beijing and an evaluation of a range of estimation equations for glomerular filtration rate // *Aging.* 2021. Vol. 13, № 5. P. 6904–6917.
11. *Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // *Ann. intern. Med.* 1999. Vol. 130. P. 461–470. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002>

12. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. and CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann. intern. Med.* 2009. Vol. 150. P. 604–612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
13. Lopes M.B., Araújo L.Q., Passos M.T. et al. Estimation of glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C in octogenarians and nonagenarians // *BMC Nephrol.* 2013. Vol. 14. P. 265. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-265>
14. Maioli C., Cozzolino M., Gallieni M. et al. Evaluation of renal function in elderly patients: performance of creatinine-based formulae versus the isotopic method using ^{99m}Tc-diethylene triamine pentaacetic acid // *Nucl. Med. Commun.* 2014. Vol. 35. P. 416–422. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000066>
15. Malmgren L., McGuigan F.E., Berglundh S. et al. Declining estimated glomerular filtration rate and its association with mortality and comorbidity over 10 years in elderly women // *Nephron.* 2015. Vol. 130. P. 245–255. <https://doi.org/10.1159/000435790>
16. Murata K., Baumann N.A., Saenger A.K. et al. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations // *Clin. J. Amer. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 6. P. 1963–1972.
17. Nyman U., Grubb A., Sterner G., Bjork J. The CKD-EPI and MDRD equations to estimate GFR. Validation in the Swedish Lund-Malmö Study cohort // *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 2011. Vol. 71. P. 129–138.
18. Oscanoa T.J., Amado J.P., Romero-Ortuno R., Hidalgo J.A. Estimation of the glomerular filtration rate in older individuals with serum creatinine-based equations: a systematic comparison between CKD-EPI and BIS1 // *Arch. Geront. Geriatr.* 2018. Vol. 75. P. 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2017.12.007>
19. Pottel H., Vrydags N., Mahieu B. et al. Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods // *Clin. Chim. Acta.* 2008. Vol. 396. P. 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.06.017>
20. Schaeffner E.S., Ebert N., Delanaye P. et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older // *Ann. intern. Med.* 2012. Vol. 157. P. 471–481. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00003>
21. Schaeffner E.S., Martus P., Ebert N. External validation of the Berlin initiative equations // *Amer. J. Kidney Dis.* 2014. Vol. 64. P. 658–659. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.04.037>
22. Tap L., Bove N.D.A., Hartholt K.A. et al. Association of estimated glomerular filtration rate with muscle function in older persons who have fallen // *Age Ageing.* 2018. Vol. 47, № 2. P. 269–274. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx180>
23. Ungar A., Iacomelli I., Giordano A. et al. Evaluation of renal function in the elderly, not as easy as it seems: a review // *Aging Clin. Exp. Res.* 2015. Vol. 27. P. 397–401. <https://doi.org/10.1007/s40520-014-0311-2>

Поступила в редакцию 30.09.2021

После доработки 08.01.2022

Принята к публикации 16.01.2022

Adv. geront. 2022. Vol. 35. № 2. P. 214–221

S.V. Topolyanskaya¹, T.A. Eliseeva², A.I. Sanina², O.N. Vakulenko², L.I. Dvoretzki¹

GLOMERULAR FILTRATION RATE IN CENTENARIANS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

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

The study objective was to compare the CKD-EPI, MDRD, BIS1, and Cockcroft—Gault equations for calculating GFR, and analyze the various relationships between the glomerular filtration rate and clinical and laboratory parameters in long-living patients with coronary artery disease (CAD). A cross-sectional study of 270 patients from 90 to 106 years old, hospitalized with CAD diagnosis, was performed. The mean estimated GFR according to CKD-EPI was 51,4±14,2 ml/min, MDRD — 50,9±13,4, BIS1 — 38,4±7,7, Cockcroft—Gault — 40,6±12,6 ml/min. Only 75 patients (27,8%) had CKD-EPI eGFR greater than or equal to 60 ml/min. The most common stage of chronic kidney disease was stage 3A, while stage CKD 5 did not occur at all. CKD staging results calculated using the MDRD and CKD-EPI equations were similar. However, when using the BIS1 equation, eGFR of more than 60 ml/min was not observed in any patient, and the vast majority of patients (64,1%) had stage 3B CKD. At high creatinine levels, there were no considerable differences between eGFR according to different equations, while at low and medium creatinine values, there were significant differences in eGFR, assessed using the CKD-EPI and MDRD equations on the one hand and BIS1 and Cockcroft—Gault on the other. The maximum differences reached 21 ml/min.

Key words: glomerular filtration rate, chronic kidney disease, creatinine, centenarians

Т.А. Бродская^{1,2}, В.А. Невзорова¹, Б.И. Гельцер², М.А. Кабалык¹,
О.И. Шекунова², А.Э. Багирова¹

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЁГКИХ КАК МОДЕЛЬ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МИТОХОНДРИЙ*

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, 690002, Дальневосточный федеральный округ, Приморский край, Владивосток, пр. Острякова, 2, e-mail: brodskaya@mail.ru; ² Дальневосточный федеральный университет, 690922, Дальневосточный федеральный округ, Приморский край, Владивосток, п. Аякс, 10

Накопленные данные позволяют отнести ХОБЛ к заболеваниям с типичными чертами преждевременного старения. Современные теории патогенеза ХОБЛ включают ряд взаимосвязанных концепций, доминирующих в различные временные периоды. В данной работе на основании анализа результатов собственных и опубликованных научных исследований продемонстрировано, что митохондриально-опосредованный компонент представляется связующим звеном большинства признанных теорий патогенеза ХОБЛ как модели раннего преждевременного старения. Вопросы участия митохондрий в патогенезе ХОБЛ активно исследуются, но до конца не изучены и не всегда имеют однозначное толкование. В работе систематизированы сведения о вкладе дисфункции митохондрий в различные аспекты патогенеза ХОБЛ, включая взаимосвязи процессов воспаления, гипоксии, окислительного стресса, протеазного дисбаланса, повреждения тканевого и клеточного дифферона с перепрограммированием метаболизма и накоплением пула клеток с «состаренным» фенотипом. Наблюдения свидетельствуют, что митохондриальная дисфункция может быть ключевым фактором, способствующим инициации и прогрессированию ХОБЛ, накоплению системных эффектов, формированию коморбидности и преждевременному старению. Аргументирование данной концепции обеспечивает доказательную основу для разработки перспективных, патогенетически обоснованных таргетных стратегий профилактики и контроля ХОБЛ на топическом и системном уровне.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, митохондриальная дисфункция, митохондрия, старение, коморбидность

В ряду хронических неинфекционных заболеваний человека, связанных с опережением биологического возраста и преждевременной смертностью, одно из лидирующих мест занимает ХОБЛ [23, 58]. Согласно прогнозным исследованиям Всемирного банка, в общей структуре смертности

населения большинства стран со средним и выше уровнем дохода населения к 2030 г. лидирующую позицию будут занимать хронические неинфекционные заболевания со схожими факторами риска, а именно сердечно-сосудистые заболевания и ХОБЛ [51]. Присутствие системного воспаления с неконтролируемыми процессами оксидативного стресса, протеолиза, тканевой и клеточной гипоксии патогенетически обуславливают каскад локальных и системных проявлений ХОБЛ [23, 30, 43]. Изучение фундаментальных механизмов системных проявлений и традиционных коморбидностей ХОБЛ привлекает внимание исследователей, передовые инновационные технологии позволяют получать новые данные и обновлять теории, однако эта сфера до сих пор до конца не изучена [2, 23, 30, 43].

По ряду закономерностей можно отнести ХОБЛ к заболеванию с преждевременным старением. Старение определяется как зависящая от времени прогрессирующая утрата физиологической и анатомической целостности, приводящая к нарушению функций, повышенной уязвимости к смерти [34]. Регуляция механизмов естественного и преждевременного старения сложна и многофакторна, сформулированы патогенетические теории, описаны различные метаболические и клеточные маркеры старения [26, 34]. В экспериментальных и клинических исследованиях активно изучаются экзогенные (физические, химические и биологические агенты) и эндогенные факторы (ошибки репликации ДНК, оксидативный стресс, неполноценные механизмы восстановления ДНК и другие), вызывающие ускоренное старение [42]. Изучению маркеров и механизмов старения у пациентов с ХОБЛ по-

* Работа поддержана Тихоокеанским государственным медицинским университетом.

священ целый ряд исследований [15, 19, 29, 36, 41]. Представлены данные о наличии ранних нарушений одного из признанных суррогатных клинических маркеров биологического возраста, жесткости аорты [40], у пациентов с ХОБЛ [13, 22, 30]. Доказаны вовлеченность нейрогуморальной системы, гормональной, включая ренин-ангиотензин-альдостероновый каскад и обмен инсулина, ослабление иммунного контроля над процессами воспаления и др. В крупном исследовании MARK-AGE взаимосвязь ХОБЛ и старения была подтверждена с использованием комплекса «классических» кандидатов на биологические маркеры старения, таких как объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и форсированная ЖЁЛ, маркеры системного воспаления и окислительного стресса [14].

Современные теории патогенеза ХОБЛ включают ряд взаимосвязанных концепций, доминирующих в различные временные периоды. Это теории протеазно-антипротеазного дисбаланса, неконтролируемого воспаления и клеточной гибели, повреждения АФК, а также ускоренного митохондриального старения, которой сегодня уделяется особое внимание, причем прочие базовые теории не противоречат, а логично сосуществуют с ней [9, 19]. Известно, что митохондрии являются энергетической станцией живой клетки, обеспечивающей целый ряд метаболических процессов, включая цитратный цикл (пируватдегидрогеназнокатализируемая конверсия пирувата в ацетил-КоА), дыхательную цепь, окислительное фосфорилирование, синтез АТФ, расщепление жирных кислот и частично цикл мочевины. Митохондрии также участвуют в механизмах гибели клеток, включая апоптоз, некроз/некроптоз, пироптоз, регуляции пролиферации и дифференцировки клеток, в иммунном и окислительно-восстановительном гомеостазе [10, 44]. Альтерация метаболических функций митохондрий доказана при естественных процессах старения, а воздействие факторов риска способно усугублять митохондриальную дисфункцию, приводить к акселерации процессов биологического старения, прогрессированию хронических неинфекционных заболеваний. Так называемый «состаренный» фенотип клеток характеризуется уменьшением числа собственно митохондрий, копий митохондриальной ДНК (мтДНК), потерей митохондриального белка в тканях, ослаблением активности их функций, что обуславливает проявления естественного и патологического старения [43, 44]. Опыт собственных исследований и данные литературы позволяют говорить о важной роли

митохондриальной дисфункции на разных стадиях патогенеза ХОБЛ, обосновывая концепцию данного заболевания как модели преждевременного старения.

Дисфункция митохондрий и табакокурение

Вдыхание поллютантов, прежде всего сигаретного дыма, является доказанным фактором инициации и прогрессирования ХОБЛ [23, 39]. Известно, что сигаретный дым повреждает ткани бронхов и легких, провоцируя окислительный стресс [23, 43], митохондрии же являются основными внутриклеточными мишенями и одновременно активными участниками его реализации [15, 36, 39]. Показано, что клетки бронхиального эпителия у пациентов с ХОБЛ характеризуются митохондриальными аномалиями с истощением микроструктур, повышенной экспрессией маркера митохондриального стресса PINK1 (PTEN-индуцированная киназа-1) и стойким повреждением митохондрий [4, 25]. Длительное состояние оксидативного стресса под воздействием курения приводит к митохондриальной дисфункции и повреждению клеток, активному синтезу цитокинов, активации и рекрутированию нейтрофилов с дальнейшими эффектами [28, 37]. У пациентов с ХОБЛ IV стадии по GOLD, у курильщиков в тканях эпителия бронхов описано значительное увеличение уровня АФК, а также белка V F1 α по сравнению с некурящими, доказывая выраженный окислительный стресс, дисфункцию митохондрий [24]. Получены данные о роли в патогенезе ХОБЛ белков семейства сиртуинов (Silent Information Regulator proteins, sirtuins, SIRT 1-7), пулы которых отличаются локализацией и функцией. Например, Sirtuin-6 (SIRT6) участвует в репарации ДНК, регуляции функции теломераз, стабильности генома и старении клеток [16, 32]. Показано, что сверхэкспрессия SIRT6 ингибирует вызванное курением старение эпителиальных клеток бронхов человека, а в легких пациентов с ХОБЛ экспрессия SIRT6 достоверно снижена [47]. SIRT6 контролируется ингибитором активатора плазминогена-1 (PAI-1), экспрессируемым воспалительными клетками тканей и влияющим на их миграцию и активацию. PAI-1 считают маркерной молекулой старения и широко используют в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [47, 49]. Показано повышение уровня PAI-1 у пациентов с ХОБЛ, связанное с активацией NF- κ B под воздействием табачного дыма через пути воспаления и оксидативного стресса [49].

Дисфункция митохондрий и воспаление

Воспаление бронхов является основополагающим компонентом патогенетического каскада при ХОБЛ [23, 37, 43]. Снижение легочных функций и возникновение сначала бессимптомных, а затем и клинически значимых проявлений ХОБЛ наблюдается у пожилых людей и тесно связано с системным хроническим воспалением низкой градации. Воспаление при ХОБЛ носит системный характер, является неотъемлемым механизмом ее проявлений и коморбидности [23, 54]. Основными признаками воспаления при ХОБЛ являются медленное прогрессирование, усиление провоспалительного потенциала и возрастзависимая интенсификация этих процессов [7, 54]. Воспаление сопряжено с клеточным старением, сопровождается каскадом персистирующих патофизиологических реакций, повреждающих паренхиму легкого, при активном многофакторном участии митохондрий. В норме активация воспалительных процессов завершается разрешением инфекции или воспаления и способствует восстановлению тканевого гомеостаза и репаративным процессам, однако при ХОБЛ постоянная вялотекущая активация приводит к хроническим метаболическим и энергетическим нарушениям [27, 45].

Митохондрии принимают участие в регуляции врожденных и приобретенных иммунных реакций при ХОБЛ [27]. Митохондриальная передача сигналов контролирует механизмы приобретенного иммунитета, в частности дифференцировку рецепторов CD8+ и CD4+ Т-клеток, образование Т-клеток памяти, значение которых при ХОБЛ обсуждается [10, 21, 35, 52]. Инфламмосомы — белковые комплексы, регулируемые функцией митохондрий, в состав которых могут входить белки каспаза-1, каспаза-5, PYCARD (апоптоз-ассоциированный Speck-подобный белок), NLRP (нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации, богатый лейцином и пирином), участвуют в механизмах врожденного иммунитета и воспалительного ответа [45], в том числе в экскреции провоспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-18), а также программируемой гибели клеток [10, 45]. Активированные и дисфункциональные митохондрии вызывают активацию воспалительных процессов в макрофагах и Т-клетках, расщепление про-IL-1 β и IL-18 до их активных форм, что приводит к пироптозу, или воспалительному типу гибели клеток [10, 27].

Показан повышенный уровень АТФ, коррелирующий с тканевой нейтрофилией, в легких

мышей с моделью ХОБЛ [18]. Недавние исследования показали, что в патогенезе ХОБЛ имеют значение пути, связанные с MAVS-белком (белком митохондриальной передачи сигналов естественного иммунитета) [27, 57]. Описано вовлечение митохондрий в активацию воспаления при ХОБЛ через стимуляцию оси inflammasome-caspase-1-IL-1 beta/IL-18 [56], а также путь передачи сигналов NLRX1/MAVS [31], однако полученные данные пока неоднородны. NLRX1, вероятно, ингибирует индуцированное табакокурением воспаление легких, регулируя MAVS [56, 57]. Показано, что в патогенезе ХОБЛ через контроль воспалительных каскадов участвуют аденилат-уридилат богатые элементы (AU-богатые элементы, ARES), факторы, способные контролировать старение, определяющие стабильность РНК в клетках, восстановление теломеразы [55]. Агент PAI-1 может контролировать SIRT6-путь хронического воспаления при ХОБЛ: PAI-1 активируется NF- κ B и участвует в поддержании локального и системного воспаления, стимулирует старение тканей [49]. SIRT6 замедляет процесс формирования ХОБЛ, а PAI-1, ингибируя SIRT6, способен активировать патофизиологический каскад ХОБЛ [49]. Важно, что большинство механизмов патогенеза ХОБЛ связано с хроническим системным и тканевым воспалением.

Дисфункция митохондрий и окислительный стресс

Доказана тесная связь между окислительным стрессом, воспалением и старением. Окислительный стресс рассматривается как иницирующий, катализирующий, поддерживающий и отягчающий фактор воспалительных процессов [50, 55]. Теория свободнорадикального окисления как ведущая концепция ускоренного старения была провозглашена D. Harman еще в 1956 г. [3, 10] и нашла подтверждение в дальнейших исследованиях [33, 46]. В свою очередь доказано, что оксидантно-антиоксидантный дисбаланс — важный участник патогенеза легочных изменений при ХОБЛ [2, 23, 43], ее системных эффектов и коморбидных состояний [2, 7, 19, 23, 43], включая сосудистое старение [22, 40, 58]. Один из основных эндогенных источников АФК — митохондрии [3]. Продукция O₂⁻ и H₂O₂ митохондриями увеличивается с возрастом и обратно коррелирует с продолжительностью жизни многих видов животных [7, 21, 33]. Чрезмерная продукция митохондриями АФК и/или снижение антиоксидантной способности со-

провождается окислительным повреждением, дисфункцией дыхательной цепи, потерей мембранного потенциала митохондрий и индукцией путей гибели клеток. Избыточное накопление АФК опосредует нарушение проницаемости наружной мембраны митохондрий и активацию внутренних апоптозных путей [1, 21, 55]. Теломеразная митохондриальная модель старения [32] объясняет биологическое старение именно прогрессирующим накоплением окислительного повреждения АФК и мутаций в митохондриальном геноме разных тканей, приводящим к укорочению теломер, нестабильности ядерной ДНК [32, 49]. Показано, что при ХОБЛ старение митохондрий проявляется уменьшением активности дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования, нарушением синтеза АТФ, а также нарушением способности к репарации ДНК [8, 17].

Получены данные, что окислительный стресс может влиять на структуру и функции митохондрий через медиаторы, активируемые сигаретным дымом, в качестве которых рассматриваются РТЕН-киназа (фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, продукт РТЕН-гена), убиквитин лигаза, фактор транскрипции-4 и некоторые другие [4, 5, 8]. Сигаретный дым может также активировать оксидативный стресс через провокацию воспаления, индуцируя гомологичный белок С/ЕВР (СНОР) в первичных малых дыхательных путях [5]. Сами митохондрии также подвержены окислительному повреждению, приводящему к дальнейшему нарушению их функции [21, 33]. Понимание патофизиологической роли митохондриально-зависимых оксидативных процессов при ХОБЛ все еще неполное: доказана повреждающая роль митохондриальных АФК и связанных с ними пагубных эффектов, но также получены данные об их роли в адаптивных физиологических реакциях [54].

Дисфункция митохондрий и гипоксия

Тканевая и клеточная гипоксия является приоритетным патогенетическим механизмом ХОБЛ с нарастанием актуальности по мере ее прогрессирования и увеличения частоты обострений. Митохондрии являются органеллами, наиболее зависимыми от постоянной доступности кислорода, на них приходится до 90% его клеточного потребления [4]. При ХОБЛ клеткам неизбежно требуется адаптация к гипоксии для поддержания биоэнергетического гомеостаза, минимизации не-

благоприятных эффектов пониженной оксигенации, прежде всего избыточного образования АФК. Механизмы адаптации непосредственно затрагивают митохондриальные метаболические пути [12, 48]. Базовые молекулярные механизмы адаптации к гипоксии универсальны, играют важную как физиологическую, так и патофизиологическую роль, связаны с функцией первичных регуляторов транскрипции ответа на снижение уровня кислорода — индуцируемых гипоксией факторов (hypoxia-inducible factor — HIF) [14, 56].

В недавнем обзоре систематизирована взаимосвязь регулируемых HIF-зависимых сигнальных путей и функций митохондрий [48]. Показано, что целью HIF-опосредованной адаптации к гипоксии является снижение митохондриальной активности и, следовательно, зависимости клетки от кислорода для выживания, что включает динамические изменения в морфологической структуре, числе, распределении и внутриклеточной локализации митохондрий [4, 12, 48]. Важно, что между HIF-зависимыми сигнальными путями и митохондриями существует реципрокный характер взаимодействия: митохондрии способны реализовывать многочисленные метаболические процессы по HIF-зависимым путям, а HIF одновременно реагируют на нарушения биохимических реакций и функции митохондрий [4, 32].

Дисфункция митохондрий и апоптоз

Роль митохондрий в регуляции гибели клеток известна: они являются точкой начала ряда индуцирующих гибель клеток сигналов у млекопитающих, а именно высвобождают проапоптозные белки, участвующие в протеолизе, нуклеолизе и захвате клеток [1, 9, 44]. Кроме того, именно митохондрии специфически выявляют некоторые нарушения внутриклеточного гомеостаза, вовлекая их в инициацию апоптоза [44]. Дисбаланс АФК, потеря мембранного потенциала митохондрий могут опосредовать повышение проницаемости наружной мембраны митохондрий и активацию внутренних апоптозных путей [4, 20, 32]. АФК способствуют укорочению теломер и нестабильности ядерной ДНК, что является известным активатором апоптоза в так называемой теломер-р53-митохондриальной модели старения [15, 16, 32].

Одной из наиболее полноценных теорий, объясняющих потерю целостности альвеол с формированием эмфиземы при ХОБЛ, рассматривается апоптозный путь. В качестве триггеров собственно

апоптоза при ХОБЛ рассматривают митотические aberrации, снижение концентрации фактора роста, дисметаболические нарушения внеклеточного матрикса, прямую индукцию иммунными клетками, активацию рецепторов гибели различными лигандами, включая оксидативные, гипоксические, воспалительные [17, 25, 37]. Все эти стимулы могут активировать апоптоз через так называемые внешние и внутренние пути, приводящие к фрагментации ДНК и гибели клеток. Внешний путь запускается «лигандами смерти», такими как TNF, лиганд FasL и связанный с TNF апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL), через соответствующие рецепторы [4, 44]. Внутренний путь связан с активацией собственных рецепторов различными молекулами, например Fas-ассоциированный домен смерти (FADD), каспазный каскад (каспаза-3, 6, 7), а также с нарушением антиапоптозной защиты [клеточный FLICE-подобный ингибирующий белок (сFLIP)] с передачей апоптозного сигнала в ядро или митохондрии клеток [22, 25]. Независимо от того, как индуцируется апоптоз и какой путь его активирует, окончательные результаты будут выражены повышением проницаемости мембран, фрагментацией ДНК и образованием апоптозных тел, их распознаванием клетками-поглотителями и эффективным фагоцитозом [5, 8, 15].

Многokrатно показано, что в легком человека с эмфиземой при ХОБЛ наблюдается высокий уровень апоптоза, и его выраженность связана с уменьшением площади альвеолярной поверхности [4, 27]. Показано *in vivo* и *in vitro*, что выраженность апоптоза связана с увеличением пролиферации альвеолярных клеток, следовательно, процессы регенерации при эмфиземе могут быть регулированы перекрестными механизмами [5]. При ХОБЛ на избыточные процессы альвеолярного апоптоза влияют протеазно-антипротеазный дисбаланс, окислительный стресс, снижение концентрации VEGF, цитокиновый сдвиг и другие факторы. Взаимодействие данных механизмов неоднократно обсуждалось исследователями, предложены модели, интегрирующие разные механизмы для более полного понимания апоптозных событий, наблюдаемых при эмфиземе [38, 53].

Дисфункция митохондрий и протеазно-антипротеазный дисбаланс

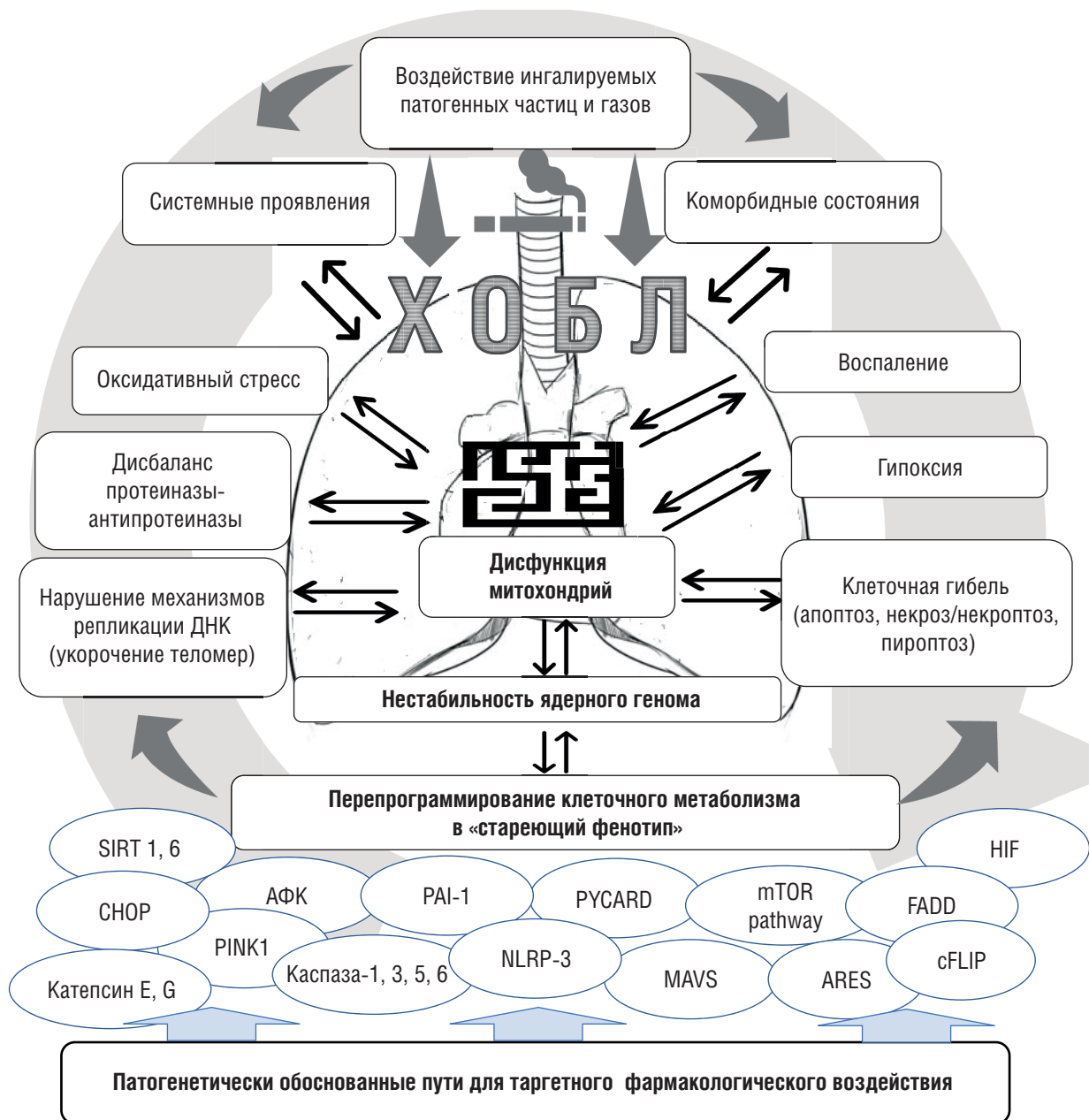
Дисбаланс протеазы-антипротеазы играет одну из центральных ролей в патогенезе эмфиземы, вызванной табакокурением [2, 23, 43]. Продемонстрировано изменение активности ми-

тохондриальной ААА+ протеазы на фоне антиоксидантного вмешательства с восстановлением протеолитической активности, снижение активности протеазы ААА + было тесно связано со снижением белкового обмена и повышенным окислительным повреждением в цепи переноса электронов, что приводило к дефициту митохондриального дыхания [6, 8]. Одной из разновидностей протеаз, участвующих в патогенезе ХОБЛ, являются катепсины, цистеиновые (K, L и S) или сериновые (G) протеазы, секретируемые нейтрофилами и макрофагами [11]. Один из них, катепсин E, может напрямую быть связан с функцией митохондрий. Морфологические срезы тканей легких у пациентов с ХОБЛ показали повышенную экспрессию катепсина E при люминесцентной микроскопии [11]. Помимо протеолитической активности, катепсин G, взаимодействуя с другими цитокинами, активирует продукцию АФК [8, 11].

Заключение

Современные теории патогенеза ХОБЛ сосуществуют во взаимосвязанном единстве, и ни одна из них не рассматривается изолированно. Одной из первых обоснованных теорий с середины XX в. была гипотеза *протеазно-антипротеазного дисбаланса*. Согласно ей, в качестве основных факторов эмфиземы при ХОБЛ рассматривается наличие в легких курильщиков высокого уровня нейтрофилов и макрофагов, а также связанный с ними протеазный дисбаланс, в то время как в норме легкое защищено так называемым антипротеазным «экраном», своевременно нейтрализующим функцию протеолитических ферментов [27, 36]. Наравне с ней доминировала концепция неконтролируемого *воспаления*. В текущем определении [23] ХОБЛ подчеркивается, что развитие и прогрессирование ограничения воздушного потока связано с хроническим воспалительным ответом в дыхательных путях и легких. Воспаление дыхательных путей начинается на ранних стадиях ХОБЛ, за много лет до появления клинических симптомов, протеазный дисбаланс и прочие патогенетические пути непосредственно связаны с локальными и системными проявлениями хронического воспаления [2, 7, 23, 43].

Долго считалось, что избыточная продукция АФК и вызванное ими окислительное повреждение тканей является главным событием в патогенезе ХОБЛ (*окислительная теория*). Согласно ей, оксидативный стресс приводит агрессивному воздействию на ткани из-за избыточного количе-



ХОБЛ как модель преждевременного старения: патогенетическая роль митохондрий (объяснение в тексте).

PINK1 — *PTEN*-индуцированная киназа-1; каспаза-1,3,5,6 — белки в составе инфламмасом;

MAVS — белок митохондриальной передачи сигналов естественного иммунитета;

PYCARD — апоптоз-ассоциированный *Speck*-подобный белок; *PAI-1* — ингибитор активатора плазминогена-1;

NLRP-3 — нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации, богатый лейцином и пирином; *mTOR pathway* — внутриклеточный сигнальный путь, включающий киназы *AKT* и *mTOR*; *ARES* — AU-богатые элементы; *SIRT 1, 6* — сиртуины (*Silent Information Regulator proteins, sirtuins*) 1,6; *CHOP* — гомологичный белок *C/EBP*;

HIF — индуцируемые гипоксией факторы (*hypoxia-inducible factor*); *FADD* — *Fas*-ассоциированный домен смерти; катепсин *E, G* — протеазы; *cFLIP* — клеточный *FLICE*-подобный ингибирующий белок

ства АФК, а также из-за снижения активности антиоксидантных механизмов. Оксидативный стресс является важной особенностью патогенеза ХОБЛ и связан с вдыханием сигаретного дыма, воспалением, гипоксией и др. [23, 27, 43]. Гипотеза неконтролируемой клеточной гибели основным событием в патогенезе ХОБЛ призна-

ет повреждение клеточного и тканевого дифферона в результате несбалансированных процессов апоптоза, некроза/некроптоза, пироптоза. В норме процессы гибели и обновления клеток строго регулируются физиологическими механизмами, чрезмерная их индукция и/или угнетение клеточной регенерации приводит к многокомпонентному

тканевому ремоделированию при ХОБЛ [7, 27]. И наконец, теория ускоренного клеточного старения объясняет патогенез ХОБЛ дегенеративными процессами, вызванными накопленными повреждениями, клеточной дисфункцией [36]. Биологическое старение бронхолегочной системы связано со структурными изменениями и прогрессирующим снижением функции. Признаки старения, включая укорочение теломер, нестабильность генома, эпигенетические изменения, потерю протеостаза, митохондриальную дисфункцию, нарушение регуляции чувствительности к питательным веществам и истощение стволовых клеток, являются типичными патофизиологическими паттернами при ХОБЛ [19, 36].

Как продемонстрировано в данном обзоре на основании собственных исследований и опубликованных научных данных, митохондриально-опосредованный компонент может выступать связующим звеном многочисленных теорий патогенеза ХОБЛ и обосновывать концепцию данного заболевания как модели раннего преждевременного старения (рисунок). ХОБЛ сегодня признается патологией, для которой характерны системные эффекты и коморбидность, что имеет важное клиническое и прогностическое значение. Вопросы участия митохондрий в патогенезе ХОБЛ активно исследуются, но до конца не изучены. Систематизируются сведения о вкладе дисфункции митохондрий в разные аспекты патогенеза ХОБЛ, включая взаимосвязи процессов воспаления, гипоксии, окислительного стресса, протеазного дисбаланса и преждевременного клеточного старения. Наблюдения свидетельствуют, что митохондриальная дисфункция может быть ключевым фактором, способствующим инициации и прогрессированию ХОБЛ, а также действующим началом преждевременного старения при этом заболевании. Аргументируя данную концепцию, исследователи обеспечивают доказательную основу для разработки новых, патогенетически обоснованных целевых стратегий профилактики и контроля ХОБЛ на локальном и системном уровне.

Авторы выражают благодарность редакции журнала «Успехи геронтологии», рецензентам за плодотворное сотрудничество и проявленный интерес к работе.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Авдеев С.Н., Невзорова В.А., Киняйкин М.Ф. и др. Возможности диагностики обострений хронической обструктивной болезни легких в клинической практике: заключение

совета экспертов Дальневосточного и Сибирского федеральных округов // Тихоокеанский мед. журн. 2017. № 4. С. 25–30.

2. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Васильева М.С., Лавренко В.В. Нейроопосредованные и эндотелийзависимые механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких // Тер. арх. 2020. Т. 92, № 3. С. 116–124.

3. Кытикова О. Ю. Окислительное повреждение ДНК в патогенезе хронической обструктивной болезни легких у больных старшего возраста // Успехи геронтол. 2016. Т. 29, № 5. С. 784–787.

4. Aghapour M., Remels A.H.V., Pouwels S.D. et al. Mitochondria: at the crossroads of regulating lung epithelial cell function in chronic obstructive pulmonary disease // Amer. J. Physiol. Lung. Cell Molec. Physiol. 2020. Vol. 318, № 1. P. 149–164.

5. Antunes M.A., Lopes-Pacheco M., Rocco P.R.M. Oxidative Stress-Derived Mitochondrial Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Concise Review // Oxid. Med. Cell Longev. 2021 Vol. 2021. P. 11.

6. Banoth B., Cassel S.L. Mitochondria in innate immune signaling // Transl. Res. 2018. Vol. 2020. P. 52–68.

7. Barnes P.J. Senescence in COPD and Its Comorbidities // Ann. Rev. Physiol. 2017. Vol. 79. P. 517–539.

8. Białas A.J., Sitarek P., Miłkowska-Dymanowska J. et al. The Role of Mitochondria and Oxidative/Antioxidative Imbalance in Pathobiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Oxid. Med. Cell Longev. 2016. Vol. 2016. P. 7808576.

9. Bratic A., Larsson N.G. The role of mitochondria in aging // J. clin. Invest. 2013. Vol. 123, № 3. P. 951–957.

10. Breda de S., Davanzo G.G., Basso P.J. et al. Mitochondria as central hub of the immune system // Redox Biol. 2019. Vol. 26. P. 101255.

11. Brehm A., Geraghty P., Campos M. Cathepsin G degradation of phospholipid transfer protein (PLTP) augments pulmonary inflammation // FASEB J. 2014. Vol. 28, № 5. P. 2318–2331.

12. Briston T., Yang J., Ashcroft M. HIF-1alpha localization with mitochondria: a new role for an old favorite? // Cell Cycle. 2011. Vol. 10, № 23. P. 4170–4171.

13. Brodskaya T., Nevzorova V., Zakcharchuk N., Repina N. Aortic stiffness and polymorphisms of collagen-1 type 1a gene in COPD patients // J. Pulmon. Resp. Dis. 2018. Vol. 5, № 3. P. 81–85.

14. Bürkle A., Moreno-Villanueva M., Bernhard J. et al. MARK-AGE biomarkers of ageing // Mech. Ageing Dev. 2015. № 151. P. 2–12.

15. Casas-Recasens S., Mendoza N., López-Giraldo A. et al. Telomere Length but Not Mitochondrial DNA Copy Number Is Altered in Both Young and Old COPD // Front. Med. (Lausanne). 2021. № 8. P. 761767.

16. Chen Y., Sun T., Wu J. et al. Icaritin intervenes in cardiac inflammaging through upregulation of SIRT6 enzyme activity and inhibition of the NF-kappa B pathway // Biomed. Res. Int. 2015. Vol. 2015. P. 895976.

17. Chilosi M., Carloni A., Rossi A., Poletti V. Premature lung aging and cellular senescence in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and COPD/emphysema // Transl. Res. 2013. Vol. 162, № 3. P. 156–173.

18. Cicko S., Lucattelli M., Müller T. et al. Purinergic Receptor Inhibition Prevents the Development of Smoke-Induced Lung Injury and Emphysema // J. Immunol. 2010. Vol. 185, № 1. P. 688–697.

19. Cloonan S.M., Kim K., Esteves P. et al. Mitochondrial dysfunction in lung ageing and disease // Europ. Resp. Rev. 2020. № 29. P. 200165.

20. El-Hattab A.W., Zarante A.M., Almannai M., Scaglia F. Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials // Molec. Genet. Metab. 2017. Vol. 122, № 3. P. 1–9.

21. Fuente M., Miquel J. An update of the oxidation-inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging // Curr. Pharm. Des. 2009. Vol. 15, № 26. P. 3003–3026.

22. Gale N.S., Albarrati A.M., Munnery M.M. et al. Aortic Pulse Wave Velocity as a Measure of Cardiovascular Risk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Two-Year Follow-Up Data from the ARCADE Study // *Medicina* (Kaunas). 2019. Vol. 55, № 4. P. 89.
23. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2020. URL: <http://www.goldcopd.org/> (дата обращения 25.01.2022).
24. Hoffmann R.F., Zarrintan S., Brandenburg S.M. et al. Prolonged cigarette smoke exposure alters mitochondrial structure and function in airway epithelial cells // *Resp. Res.* 2013. Vol. 14, № 1. P. 97.
25. Hoffmann, R.F., Jonker, M.R., Brandenburg, S.M. et al. Mitochondrial dysfunction increases pro-inflammatory cytokine production and impairs repair and corticosteroid responsiveness in lung epithelium // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, № 1. P. 15047.
26. Johnson A.A., Shokhirev M.N., Shoshitaishvili B. Revamping the evolutionary theories of aging // *Ageing Res. Rev.* 2019. № 55. P. 100947.
27. Kang M.J., Shadel G.S. A Mitochondrial Perspective of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Pathogenesis // *Tuberc. Resp. Dis. (Seoul)*. 2016. Vol. 79, № 4. P. 207–213.
28. Kapetanaki M.G., Mora A.L., Rojas M. Influence of age on wound healing and fibrosis // *J. Pathol.* 2013. Vol. 229, № 2. P. 310–322.
29. Karametos I., Tsiboli P., Togousidis I. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Main Factor of Premature Aging // *Int. J. Environm. Res. Publ. Hlth.* 2019. Vol. 16, № 4. P. 540.
30. Khanji M.Y., Stone I.S., Boubertakh R. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Predictor of Cardiovascular Risk: A Case-Control Study // *COPD*. 2020. Vol. 17, № 1. P. 81–89.
31. Kim S.H., Shin H.J., Yoon C.M. et al. PINK1 Inhibits Multimeric Aggregation and Signaling of MAVS and MAVS-Dependent Lung Pathology // *Amer. J. Resp. Cell. Molec. Biol.* 2021. Vol. 64, № 5. P. 592–603.
32. Liao C.Y., Kennedy B.K. SIRT6, oxidative stress, and aging // *Cell Res.* 2016. Vol. 26, № 2. P. 143–144.
33. Liguori I., Russo G., Curcio F. et al. Oxidative stress, aging, and diseases // *Clin. Interv. Aging.* 2018. Vol. 13. P. 757–772.
34. Lopez-Otin C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging // *Cell.* 2013. № 153. P. 1194–1217.
35. McGrath J.J.C., Stampfli M.R. The immune system as a victim and aggressor in chronic obstructive pulmonary disease // *J. Thorac. Dis.* 2018. Vol. 10. Suppl. 17. P. 2011–2017.
36. Mercado N., Ito K., Barnes P.J. Accelerated ageing of the lung in COPD: New concepts // *Thorax*. 2015. № 70. P. 482–489.
37. Moodie F.M., Marwick J.A., Anderson C.S. et al. Oxidative stress and cigarette smoke alter chromatin remodeling but differentially regulate NF-kappaB activation and proinflammatory cytokine release in alveolar epithelial cells // *FASEB J.* 2004. Vol. 18, № 15. P. 1897–1899.
38. Morissette M.C., Parent J., Milot J. Alveolar epithelial and endothelial cell apoptosis in emphysema: what we know and what we need to know // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009. Vol. 4. P. 19–31.
39. Nevzorova V., Brodskaya T., Gilifanov E. Smoking and COPD: Endothelium-Related and Neuro-mediated Emphysema Mechanisms // In: *Respiratory Disease Update*, M. Adonis (ed.). IntechOpen, 2019.
40. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37, № 29. P. 2315–2381.
41. Fan N., Pang Z., Gu Y. et al. An Updated Overview of Metabolomic Profile Changes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Metabolites*. 2019. Vol. 9, № 6. P. 111.
42. Rejeski W.J., Fanning J. Models and theories of health behavior and clinical interventions in aging: a contemporary, integrative approach // *Clin. Interv. Aging.* 2019. № 14. P. 1007–1019.
43. Rodrigues S. de O., Da Cunha C.M.C., Soares G.M.V. et al. Mechanisms, Pathophysiology and Currently Proposed Treatments of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021. Vol. 14, № 10. P. 979.
44. Son J.M., Lee C. Aging: All roads lead to mitochondria // *Seminars Cell Dev. Biol.* 2021. Vol. 116. P. 160–168.
45. Strowig T., Henao-Mejia J., Elinav E., Flavell R. Inflammasomes in health and disease // *Nature*. 2012. Vol. 481. P. 278–286.
46. Su B., Liu T., Fan H. et al. Inflammatory Markers and the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, № 4. P. e0150586.
47. Takasaka N., Araya J., Hara H. et al. Autophagy induction by SIRT6 through attenuation of insulin-like growth factor signaling is involved in the regulation of human bronchial epithelial cell senescence // *J. Immunol.* 2014. Vol. 192, № 3. P. 958–968.
48. Thomas L.W., Ashcroft M. Exploring the molecular interface between hypoxia-inducible factor signalling and mitochondria // *Cell. Molec. Life Sci.* 2019. Vol. 76, № 9. P. 1759–1777.
49. To M., Takagi D., Akashi K. et al. Sputum plasminogen activator inhibitor-1 elevation by oxidative stress-dependent nuclear factor-kB activation in COPD // *Chest*. 2013. Vol. 144, № 2. P. 515–521.
50. Tokuchi R., Hishikawa, N., Sato K. et al. Age-dependent cognitive and affective differences in Alzheimer's and Parkinson's diseases in relation to MRI findings // *J. Neurol. Sci.* 2016. № 365. P. 3–8.
51. *United Nations*, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). *World Population Prospects 2019: Data Booklet (ST/ESA/SER.A/424)*. 25 p. URL: <https://nonews.co/wp-content/uploads/2021/01/WPP2019DB.pdf> (дата обращения 25.01.2022).
52. Weinberg S.E., Sena L.A., Chandel N.S. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity // *Immunity*. 2015. Vol. 42, № 3. P. 406–417.
53. Wiegman C.H., Li F., Ryffel B. et al. Oxidative Stress in Ozone-Induced Chronic Lung Inflammation and Emphysema: A Facet of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 1957.
54. Xia S., Zhang X., Zheng S. et al. An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment // *J. Immunol.* 2016. Vol. 2016. P. 8426874.
55. Xia S., Zhou C., Kalionis B. et al. Combined Antioxidant, Anti-inflammatory and Mesenchymal Stem Cell Treatment: A Possible Therapeutic Direction in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Aging Dis.* 2020. Vol. 11, № 1. P. 129–140.
56. Xu F., Wen Z., Shi X., Fan J. Inflammasome in the Pathogenesis of Pulmonary Diseases // *Exp. Suppl.* 2018. Vol. 108. P. 111–151.
57. Yoon C.M., Nam M., Oh Y.M. et al. Mitochondrial Regulation of Inflammasome Activation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *J. Innate. Immunol.* 2016. Vol. 8, № 2. P. 121–128.
58. Zakcharchuk N., Nevzorova V., Brodskaya T., Gonchar E. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Comorbidity // *J. Pulmon. Resp. Dis.* 2018. Vol. 5, № 1. P. 00153.

Поступила в редакцию 07.02.2022
 После доработки 07.02.2022
 Принята к публикации 07.03.2022

T.A. Brodskaya^{1,2}, *V.A. Nevzorova*¹, *B.I. Geltser*², *M.A. Kabalyk*¹, *O.I. Shekunova*²,
*A.E. Bagirova*¹

**CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AS A MODEL
OF PREMATURE AGING: THE PATHOGENETIC ROLE OF MITOCHONDRIA**

¹ Pacific State Medical University, 2 pr. Ostryakova, Vladivostok 690002, Primorsky Krai,
Far Eastern Federal District, e-mail: brodskaya@mail.ru; ² Far Eastern Federal University,
10 p. Ajax, Vladivostok 690922, Primorsky Krai, Far Eastern Federal District

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease with typical features of premature aging. Modern theories of the pathogenesis of COPD include a number of interrelated concepts that dominate in different time periods. In this work, based on the analysis of the results of our own and published scientific studies, it is demonstrated that the mitochondria-mediated component seems to be the link of most of the recognized theories of the pathogenesis of COPD as a model of early premature aging. The issues of mitochondrial involvement in the pathogenesis of COPD are actively studied, but are not fully understood and do not always have an unambiguous interpretation. The paper systematizes information on the contribution of mitochondrial dysfunction to various aspects of the pathogenesis of COPD, including the relationship between inflammation, hypoxia, oxidative stress, protease imbalance, damage to tissue and cellular phenotype with reprogramming of metabolism and accumulation of a pool of cells with an «aged» phenotype. Observations suggest that mitochondrial dysfunction may be a key factor contributing to the initiation and progression of COPD, the accumulation of systemic effects, the formation of comorbidity, and premature aging. The argumentation of this concept provides an evidence-based basis for the development of promising, pathogenetically substantiated targeted strategies for the prevention and control of COPD at the topical and systemic levels.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, mitochondrial dysfunction, mitochondria, aging, comorbidity*



80
лет



Основан в 1937

САМСОН-МЕД

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

Эволюционные решения на службе здоровья

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



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

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

8 (800) 1000-554
(ЗВОНОК БЕСПЛАТНЫЙ)

vk.com/samsonmed

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

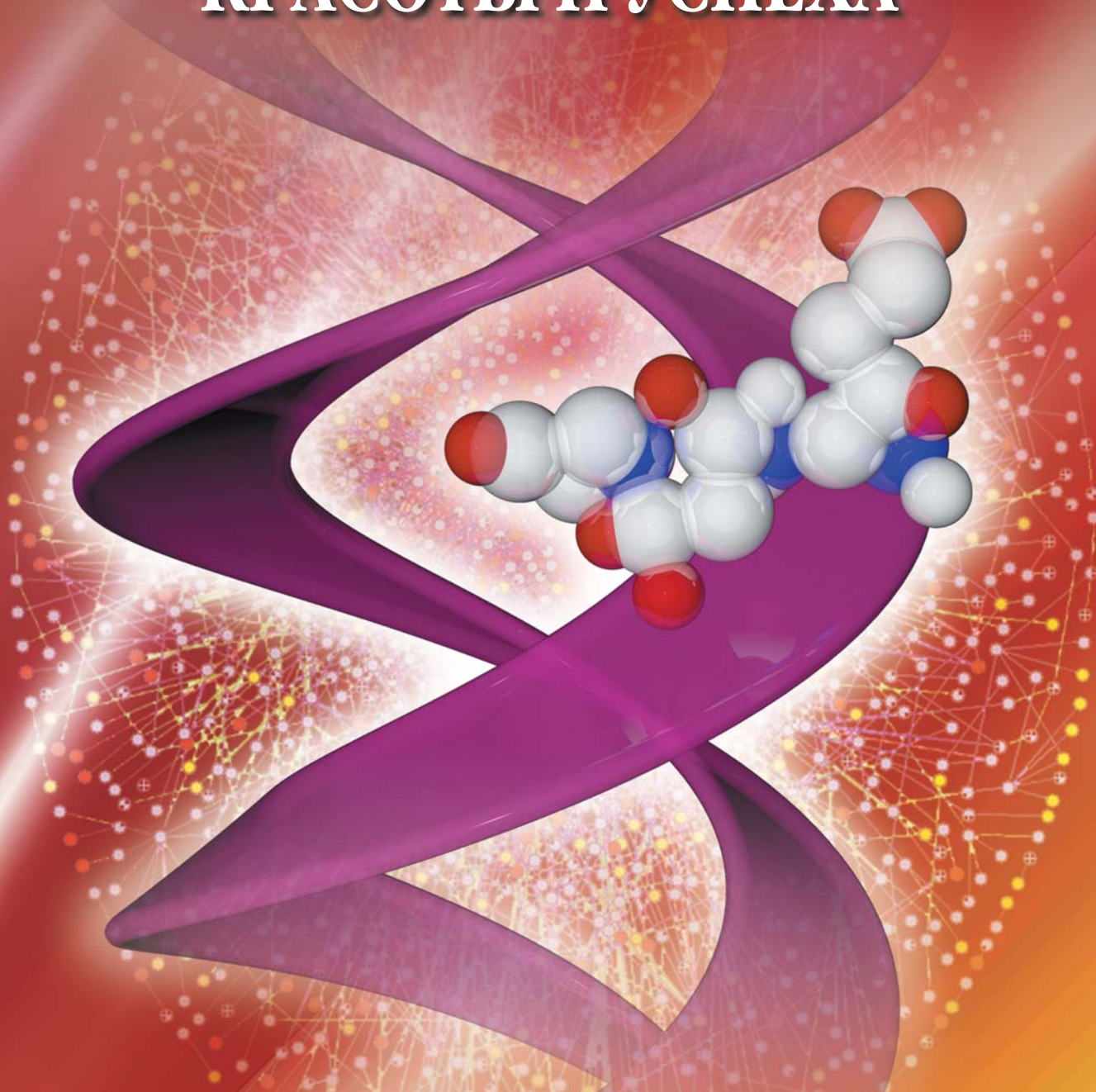
[samson.med](https://www.instagram.com/samson.med)

samsonmed.ru



GARMONIA, Ltd.

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



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

В.В. Флуд, Ю.А. Щербук, А.Ю. Щербук, В.И. Леонов, У.А. Аль-Сахли

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ПОСЛЕДСТВИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА (обзор литературы)

Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9,
e-mail: fludvictor@gmail.com

Цель работы — на основании имеющихся публикаций систематизировать сведения о некоторых формах поражения ЦНС при COVID-19, оценить их значение в исходах заболевания у пациентов пожилого и старческого возраста. В работе применяли различные методы исследования: метод сбора фактов, статистическое наблюдение, метод анализа и синтеза, системный подход, метод сравнения и др. В статье на основании имеющихся публикаций систематизированы сведения о некоторых формах поражения ЦНС, их патогенезе и клинических проявлениях при COVID-19. Обсуждаются факторы риска, механизмы развития, диагностический подход, возрастные особенности пациентов с неврологическими осложнениями COVID-19. Специфические механизмы нейроинвазивности и нейровирулентности вируса SARS-CoV-2, независимо от возраста больных и наличия у них факторов риска, приводят к системному поражению эндотелия сосудов мелкого калибра, генерализованному тромбоваскулиту и возрастанию риска развития ишемического и геморрагического инсульта. При этом наиболее уязвимой категорией являются пациенты пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми и метаболическими расстройствами (артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет), резко ухудшающими исходы лечения. Клинический опыт, накопленный в период пандемии COVID-19, свидетельствует о развитии у больных, преимущественно пожилого и старческого возраста, следующих наиболее частых постковидных неврологических осложнений и последствий: краниальная мононейропатия, хемосенсорная дисфункция, энцефалопатия, инсомния, инсульт, острый менингоэнцефалит, острый диссеминированный энцефаломиелит, синдром острой полинейропатии Гийена—Барре, поперечный миелит. Преимущества вакцинации от COVID-19 намного превышают риски возможных поствакцинальных неврологических осложнений и последствий, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, COVID-19-ассоциированные неврологические осложнения и последствия, пациенты пожилого и старческого возраста

Практически сразу после объявления ВОЗ пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 стали появляться публикации, подтверждающие развитие постковидных расстройств, сохраняющихся в течение нескольких недель, месяцев и более, преимущественно у пациентов пожилого и старческого возраста. Для обозначения комплекса патологических состояний у переболевших COVID-19 была введена новая дефиниция «лонг-ковид — постковидный синдром». В резолюции Совета экспертов неврологов и реабилитологов Минздрава России, опубликованной в июне 2021 г., отмечено, что неврологические проявления COVID-19 с каждым днем нарастают, становятся все злокачественнее, тяжелее и выявляются практически у 99% пациентов, перенесших вирусную инфекцию [7].

Особенности строения вириона SARS-CoV-2 обуславливают возможное сродство к ряду рецепторов, экспрессируемых на мембране нервных клеток. На фоне коронавирусной инфекции COVID-19 страдают преимущественно лица пожилого и старческого возраста с факторами риска, но по мере появления новых мутаций возбудителя неврологические осложнения все чаще фиксируются и у молодых людей. Механизмы вирусной инвазии приводят к провоспалительному и повреждающему органы эффекту, усиливают поражение легких, а также ухудшают функцию эндотелия в таких органах, как сердце, печень, почки, головной и спинной мозг, периферические нервы, тем самым увеличивая риск развития различной неврологической патологии. Это может объяснить отмеченную в период пандемии COVID-19 более высокую смертность людей пожилого и старческого возраста, и особенно мужчин [4, 29].

Выдвигаются предположения о наличии двух вероятных патогенных механизмов, приводящих

к развитию различных неврологических осложнений: прямая инвазия вируса в нервную ткань и неадаптивная воспалительная реакция [52, 63]. Кроме того, поражение нервной системы может происходить из-за гипоксии, сепсиса, мультиорганного поражения и гипервоспалительного ответа иммунной системы — так называемого цитокинового шторма — неконтролируемого системного воспалительного ответа. Последний приводит к освобождению иммунными эффекторными клетками большого количества провоспалительных цитокинов (IFN- α , IL-6, IL-12, IL-18, IL-23, TNF- α , TNF- β и других) и хемокинов (CCL-2, CCL-3, CCL-5, CXCL-8, CXCL-9 и др.) [11].

Цитокиновый шторм в свою очередь может приводить к синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания, развитию гиперкоагуляции и усиливающейся коагулопатии потребления. Следствием нарушения прокоагулянтно-антикоагулянтного баланса в конечном счете становятся внутрисосудистая коагуляция, множественные микротромбозы и одновременно нарастающая активация плазминогена с повышением риска кровоизлияния [31].

В ряде научных исследований, опубликованных в 2020 г., отмечалось, что в период начала пандемии, помимо нарушения функции респираторной системы, у 30–35% больных выявляли признаки поражения нервной системы, наиболее частыми из которых являются цереброваскулярные расстройства [6, 37]. В целом развитие неврологической симптоматики является плохим прогностическим маркером, свидетельствующим об утяжелении состояния больного вплоть до летального исхода [11]. В патологический процесс могут вовлекаться церебральные сосуды, оболочки и паренхима мозга. Клеточные реакции, возникающие под воздействием вирусного агента, проникшего в ЦНС через гематоэнцефалический барьер, в зависимости от состояния Т- и В-клеточного иммунитета заболевшего могут протекать бессимптомно, моносимптомно или вызывать клинические проявления менингита, энцефалита, энцефалопатии. Поражение черепных, периферических нервов, скелетных мышц проявляется моно- и полинейропатией, мышечной утомляемостью, миалгией, рабдомиолизом [2].

По данным О.А. Громовой и соавт., острое и хроническое воспаление, активация процессов тромбообразования вносят известный вклад в патофизиологию хронической ишемии мозга, связанной с атеросклерозом и кальцинозом артерий. Эти

процессы повышают риск развития сосудистой деменции и сердечно-сосудистых патологий, преимущественно у пациентов пожилого и старческого возраста. Кроме того, острое и хроническое воспаление, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2, способствует демиелинизации, полинейропатии и, в целом, ускорению течения нейродегенеративных патологий, включая болезнь Альцгеймера и дегенеративную болезнь нервной системы [5].

Все встречающиеся в практике поражения нервной системы, вызванные COVID-19, можно разделить на три группы: 1) патологические расстройства ЦНС (головная боль, головокружение, инсомния, ОНМК, энцефалопатия, острый менингоэнцефалит, острый диссеминированный энцефаломиелит, острый поперечный миелит); 2) поражение периферической нервной системы (хемосенсорная дисфункция, синдром острой полинейропатии Гийена—Барре); 3) поражение скелетных мышц [10].

Охарактеризуем наиболее важные и часто встречающиеся в клинической практике неврологические осложнения и последствия коронавирусной инфекции COVID-19.

Острое нарушение мозгового кровообращения

Заболевание COVID-19 является значимым фактором риска возникновения цереброваскулярных осложнений. Причинами развития инсульта при COVID-19 являются гипертоническая болезнь, нарушения сердечного ритма, воспаление миокарда, нарушения реологии и свертывающей системы крови, возникающие у больных с тяжелой пневмонией или с острым респираторным дистресс-синдромом. Разнообразие патогенетических механизмов определяет гетерогенность клинических форм инсульта. Предрасполагающие факторы — пожилой и старческий возраст, патология сердца, интубация, ИВЛ, нестабильность системной гемодинамики, возрастание уровня сердечных тропонинов, D-димера, фибрина, наличие атеросклеротических бляшек, стеноза магистральных артерий головы и шеи [36, 61].

В некоторых обсервационных исследованиях ишемический инсульт (ИИ) считается криптогенным более чем в 50–65% случаев [46]. В мета-анализе, включающем 18 исследований и 70 тыс. пациентов, криптогенный ИИ чаще встречался у госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19, чем у неинфицированных контрольной группы [51]. Хотя этот высокий показатель

может отражать неполную диагностическую оценку состояния некоторых пациентов, он предполагает, что COVID-19 может вызвать инсульт с помощью атипичных или новых механизмов, включая гиперкоагуляцию и провоспалительное состояние, связанное с новой коронавирусной инфекцией.

По данным L. Мао и соавт., инсульт на фоне COVID-19 встречается относительно редко. Частота ИИ, связанного с COVID-19, у госпитализированных пациентов колеблется от 0,4 до 2,7%, а частота внутримозговых кровоизлияний — 0,2–0,9% [46]. Риск развития инсульта может варьировать в зависимости от тяжести COVID-19. Для пациентов с легкой формой заболевания риск составляет менее 1%, в то время как для больных, находящихся в отделении интенсивной терапии, риск может достигать 6% [46].

По данным S. Fridman и соавт., средний возраст пациентов с COVID-19 и инсультом примерно такой же, как и у больных без COVID-19. В систематическом анализе 10 исследований, в которых участвовали 160 пациентов с COVID-19 и ИИ, средний возраст составил 65 лет [26].

В ряде исследований было обнаружено, что средний возраст больных с ИИ из-за окклюзии крупных сосудов, связанной с COVID-19, меньше, чем у пациентов без COVID-19, включая молодых людей без традиционных факторов риска [32, 57]. Более молодые пациенты без факторов риска, по-видимому, составляют меньшинство случаев инсульта, связанных с COVID-19.

В ретроспективном исследовании, проведенном в Китае и включающем 221 пациента, у 11 человек (5% от всех пациентов выборки) развился ИИ, у одного больного — тромбоз венозного синуса и еще у одного пациента — кровоизлияние в головной мозг [43]. В другом проспективном исследовании из 288 больных у 9 (2,5% от общего числа наблюдаемых) был диагностирован ИИ [44]. В девяти опубликованных работах суммарно описан 21 пациент (16 мужчин и 5 женщин), средний возраст которых составил 59,8 года (мужчины — 63,1 года, женщины — 49,8 года). Большинство инсультов (19 из 21) были ишемическими, хотя 3 пациента перенесли геморрагическую трансформацию ИИ, а в двух случаях выявлен геморрагический инсульт. Из описанных 19 пациентов с ИИ 4 умерли, 6 человек продолжали лечение в блоке интенсивной терапии, 3 больных были переведены в отделение реабилитации, 5 пациентов быстро восстановились, судьба одного больного неизвестна. Интересно, что в 14 случаях был зарегистриро-

ван значительно повышенный уровень D-димера, из них 9 пациентов имели переменные результаты тестов на антикардиолипидные антитела [65].

В опубликованном в 2020 г. исследовании, включавшем 121 пациента Городской многопрофильной больницы № 2 Санкт-Петербурга, проанализированы клинические особенности инсульта на фоне внебольничной пневмонии, вызванной COVID-19 [1]. Сформированы две группы в зависимости от поражения легких. Основную группу составили 84 больных с клинически и инструментально установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции в сочетании с инсультом. В контрольную группу включены 37 человек — случаи ишемического и геморрагического инсульта без признаков SARS-CoV-2. Средний возраст больных составил 73,5 лет. У пациентов с церебральным инсультом на фоне COVID-19 отмечено преобладание случаев ИИ (86,4%), в том числе по неуточненному (41,4%) и кардиоэмболическому (35,7%) патогенетическим подтипам (по TOAST), с локализацией в каротидном бассейне (89,7%). В контрольной группе распределение больных с вариантами подтипов инсульта отличалось и было следующим: доля случаев атеротромботического инсульта — 32%, кардиоэмболического — 40%, неуточненного — 24%. Тяжесть переносимого инсульта по шкале Национального института здравоохранения (NIHSS) составила в основной группе в среднем 13,2 (8,8) балла, что меньше, чем в контрольной группе, — 23,1 (9,7) балла. Параметры общей тяжести поражения головного мозга по шкале комы Глазго при поступлении в основную группу в среднем составили 14 (12; 15) — больше, чем в контрольной группе, — 10 (5; 15). Признаки пневмонии выявлены в 91,2% случаев у пациентов основной группы и только у 18,9% — в контрольной группе. При оценке лабораторных показателей были установлены следующие особенности: в основной группе отмечен более значимый показатель С-РБ — 11,1 (10,2) мг/л, в контрольной группе — 10,15 (8) мг/л; более выраженные показатели глюкозы крови натощак: в основной группе — 8,65 (6,85; 10,45) ммоль/л, в контрольной — 7,30 (6,20; 8,95) ммоль/л. Достоверного повышения случаев клинически значимых проявлений системной и органной гиперкоагуляции не выявлено [1].

В отчете одной из больниц Нью-Йорка средний балл по шкале NIHSS был выше у пациентов с инсультом и COVID-19 по сравнению с контрольной группой больных с инсультом, но без

COVID-19 (оценка NIHSS 19 против 8) [64]. В другом исследовании с объединенной выборкой больных с *COVID-19* из 28 центров в 16 странах мира оценка NIHSS была выше у 174 пациентов с инсультом и *COVID-19* по сравнению с больными с инсультом без *COVID-19* (оценка NIHSS 10 против 6) [54]. Кроме того, показатели смертности и инвалидности после ИИ были выше у пациентов с *COVID-19*, чем без него [55].

По данным S. Fridman и соавт., госпитальная летальность у 160 пациентов с *COVID-19* и инсультом составила 34% [26]. Этот результат может отражать бóльшую тяжесть инсульта и/или разнообразную сопутствующую патологию в виде респираторных и других системных осложнений *COVID-19* [54, 64].

Анализ клинических данных показывает, что больные переносят инсульт в остром периоде новой коронавирусной инфекции на фоне гипертермии и, часто, пневмонии. Для инсульта характерно крупноочаговое повреждение в каротидном сосудистом бассейне, больше похожее на синдром тромботической окклюзии крупной артерии. Существенным отличием *COVID*-зависимого от атеротромботического ИИ, по мнению D. McNamara, является отсутствие связи тромба с атеросклеротической бляшкой и наличие признаков воспаления сосудистой стенки [48]. Важно отметить, что воспаление и отек артерий сосудистого бассейна, в котором развивается инфаркт мозга, можно расценивать как острый васкулит [48].

Следует ли считать, что существует особый патогенетический подтип ИИ — *COVID-19*-зависимый инсульт? Вероятно, да. Это ОНМК, обусловленное острой воспалительной ангиопатией и тромбозом крупных артерий головного мозга. Признание нового подтипа ИИ не исключает развития у больных *COVID-19* и других вариантов ОНМК. Гиперкоагуляционный статус больных с новой коронавирусной инфекцией — это другой важный фактор изменения стабильного течения заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом [12]. В инициации геморрагических осложнений, в частности геморрагического инсульта, первостепенное значение отводится нарушениям гемостаза, проницаемости гемовазального барьера при воспалительной васкулопатии и неконтролируемой артериальной гипертензии [18, 58]. Особенностью клинических проявлений интрацеребрального кровоизлияния, геморрагического инфаркта при тромбозе внутримозговых синусов является преобладание обще мозговых симптомов над очаговыми [29].

Описаны случаи спонтанного паренхиматозного и кортикального субарахноидального кровоизлияния при коагулопатии и антикоагуляции [41]. Некоторые из этих кровоизлияний могут представлять собой нераспознанные ишемические события с последующей геморрагической конверсией. В отчете S. Dogra и соавт., обобщивших опыт лечения 3 824 пациентов с *COVID-19*, внутримозговое кровоизлияние было зарегистрировано у 33 человек (0,9%) [23]. Основываясь на рентгенологических данных, исследователи пришли к выводу, что примерно $\frac{3}{4}$ из них могли быть результатом геморрагической трансформации ИИ. В публикации E. Lin и соавт. описаны результаты лечения 278 пациентов с *COVID-19*, которым была проведена нейровизуализация. Авторы сообщили о внутримозговом кровоизлиянии, выявленном у 10 (3,6%) пациентов. В обоих отчетах большинство пациентов получали антикоагулянтную терапию в полной дозе [23, 41].

Энцефалопатия

Характеризуя механизмы развития энцефалопатии, следует отметить, что неврологические расстройства при вирусных инфекциях могут быть различными. С одной стороны, острая энцефалопатия представляет собой обратимую мозговую дисфункцию вследствие системной токсемии, метаболических нарушений и гипоксемии, в то время как вирусный энцефалит связан с воспалительными паренхиматозными нарушениями, вызванными вирусом, который обнаруживается в спинномозговой жидкости или тканях. Пациенты с *COVID-19* часто страдают от тяжелой гипоксии, вследствие которой могут возникнуть неврологические расстройства в виде нарушения уровня сознания вплоть до комы. В связи с нарушением газообмена в альвеолах, отеком и воспалением легких развивается гипоксия ЦНС, митохондрии клеток головного мозга увеличивают анаэробный метаболизм, накопление молочной кислоты приводит к расширению сосудов, клеточному и интерстициальному отеку, обструкции кровотока, ишемии и застойным явлениям в тканях. В результате, если не остановить гипоксию, произойдет увеличение внутричерепного давления.

В исследовании M. Kennedy и соавт. из 817 пациентов пожилого и старческого возраста (средний возраст — 78 лет) с подтвержденной *COVID-19* энцефалопатия присутствовала у 229 (28%). У 37% из этих пациентов отсутствовали типичные симптомы *COVID-19*, такие как лихорадка или

одышка. Факторы риска энцефалопатии включали пожилую возраст, нарушение зрения, болезнь Паркинсона или инсульт в анамнезе, а также предшествующее употребление психоактивных препаратов [34].

Отличительной чертой токсико-метаболической энцефалопатии является нарушение внимания и возбуждение, сопровождающееся спутанностью, вялостью, делирием или комой. Распространенными факторами риска, которые предрасполагают пациентов к делирию, является пожилой возраст, деменция или когнитивные нарушения, множественные сопутствующие заболевания, инфекция, недоедание [15].

При COVID-19 возможно развитие острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии. У больных с клиническими признаками инфицирования верхних дыхательных путей (кашель, одышка) возникают головная боль, поведенческие нарушения (дезориентировка, двигательное беспокойство, непонимание и игнорирование речи окружающих), потеря сознания, судороги, гиперкинезы. Очаговые и оболочечные симптомы присутствуют не всегда. При нейровизуализации (КТ, МРТ головного мозга) выявляется симметричное распространение или ограниченное поражение белого вещества височной доли, островка, базальных ганглиев, таламуса с признаками кровоизлияния, размягчения мозга, что типично для некротической энцефалопатии. Реже страдает ствол мозга, мозжечок [2].

Китайские специалисты Т. Chen и соавт. в ретроспективном исследовании клинических характеристик 113 больных с COVID-19 выявили гипоксическую энцефалопатию у 20 (17,7%) пациентов [19]. L. Мао и соавт. сообщили о появлении головной боли и гипоксической энцефалопатии у 40% пациентов с новой коронавирусной инфекцией, но при этом не использовали детальные данные и общепринятые диагностические критерии [46].

Тяжелая гипоксемия, распространенная у пациентов с COVID-19, вероятно, играет роль во многих случаях, так же как и метаболические нарушения, из-за органной недостаточности и воздействия лекарственных средств. Нейрохимические свидетельства астроцитарного и нейронального повреждения, зарегистрированные в плазме крови пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, не подтверждают конкретных сведений о патогенезе энцефалопатии. Этиология энцефалопатии у пациентов с COVID-19 часто бывает многофакторной. В серии аутопсий 18 умерших

от COVID-19 больных с энцефалопатией было выявлено острое гипоксическое повреждение у всех пациентов и хроническая патология нервной системы (артериосклероз, болезнь Альцгеймера) — у большинства из них [40].

Синдром Гийена—Барре

Синдром Гийена—Барре (СГБ) — это острое аутоиммунное поражение периферической нервной системы, которое проявляется слабостью мышц и нарушением чувствительности. С начала пандемии были зарегистрированы более 90 пациентов с СГБ, который мог быть связан с SARS-CoV-2 [22, 24]. Однако остается неясным, является ли SARS-CoV-2 еще одним потенциальным возбудителем инфекции или зарегистрированные феномены случайны.

В международном проспективном когортном исследовании L. W. G. Luijten и соавт. были изучены 49 пациентов с СГБ из Китая, Дании, Франции, Италии, Нидерландов, Испании, Швейцарии и Великобритании [45]. Из них только в Швейцарии наблюдали увеличение числа таких пациентов (6 по сравнению со средним значением 1–3 в месяц за год до пандемии). Пациенты были классифицированы на три группы: «возможные» — если у них был хотя бы один клинический признак инфекции SARS-CoV-2; «вероятные» — если у них были отклонения на рентгенологических изображениях, подозрительные на инфекцию SARS-CoV-2, или если у них были оба клинических признака; «подтвержденные» — если было лабораторное подтверждение инфекции SARS-CoV-2. Средний возраст «подтвержденных» пациентов составил 63 года, средний возраст «вероятных» — 53 года. У большинства «подтвержденных» больных был сенсомоторный вариант СГБ, и все пациенты имели тяжелую форму болезни. Общими ранними неврологическими особенностями были парезы лицевой мускулатуры, сенсорный дефицит и вегетативная дисфункция. Из «подтвержденных» пациентов 55% необходимо было госпитализировать в отделение интенсивной терапии, 36% потребовалась ИВЛ. У всех больных, поступивших в отделение интенсивной терапии, были осложнения, связанные с инфекцией SARS-CoV-2 (пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, тромбоэмболия легочной артерии), а у 5 пациентов был тяжелый тетрапарез, у 4 из них выявлено поражение черепных нервов. Все «подтвержденные» получали иммуномодулирующее лечение — иммуноглобулины и плазмафе-

рез. Трое пациентов умерли — двое от пневмонии, один от тромбоэмболии легочной артерии. Таким образом, авторы пришли к выводу, что ожидаемый клинический и электрофизиологический фенотип СГБ, связанного с вирусом SARS-CoV-2, не свидетельствует об их причинной связи, несмотря на присутствие коронавируса COVID-19 у подавляющего большинства пациентов. Если SARS-CoV-2 действительно может вызвать СГБ, то это связано с механизмом постинфекционного заболевания, а не с прямой вирусной инвазией, поскольку время между появлением симптомов SARS-CoV-2 и СГБ составляло 2,5–3,5 нед [45].

Авторы нескольких других недавно опубликованных исследований, в которых определялась взаимосвязь SARS-CoV-2 и СГБ, пришли к различным выводам [24, 25]. Ретроспективное многоцентровое исследование, проведенное в Италии, показало увеличение заболеваемости СГБ (30 пациентов) в марте и апреле 2020 г. по сравнению с тем же периодом 2019 г. (17 пациентов) [24]. На основании полученных данных сделан вывод о том, что уровень заболеваемости СГБ составляет 47,9 на 100 тыс. случаев заражения SARS-CoV-2. Однако этот показатель, скорее всего, завышен из-за недооценки общего числа заболевших COVID-19.

Ретроспективное исследование «случай—контроль» у пациентов в отделениях неотложной помощи медицинских клиник Испании показало, что в течение марта и апреля 2020 г. у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 вероятность развития СГБ была в 6 раз выше, чем у пациентов без COVID-19. Однако в этом исследовании общее количество случаев СГБ было на самом деле ниже, чем за тот же период прошлого года [25].

Хотя эти результаты предполагают возможную связь СГБ и COVID-19, сами по себе они не могут достоверно свидетельствовать о причинно-следственной связи этих заболеваний. В обоих исследованиях было небольшое количество пациентов, они проводились за короткий период времени и имеют множество потенциальных факторов [24].

Обзор 37 случаев СГБ при COVID-19, опубликованный А.А. Pinto и соавт., показал, что среднее время от появления симптомов новой коронавирусной инфекции до развития острого полирадикулоневрита составило 11 сут [56]. В 50% случаев у пациентов с СГБ наблюдали признаки демиелинизации. У 76% пациентов в цереброспинальной жидкости были выявлены нарушения уровня альбумина, соответствующие поражению

гематоэнцефалического барьера. Несмотря на это, тест образцов цереброспинальной жидкости на РНК SARS-CoV-2 был отрицательным у всех обследованных. Антиганглиозидные антитела в сыворотке крови отсутствовали у 15 из 17 обследованных пациентов. Больные получали однократный курс внутривенного введения иммуноглобулина G, и в большинстве случаев улучшение их состояния было отмечено в течение первых 8 нед [56].

Отечественные авторы С.А. Бондарь и соавт. представили два клинических наблюдения развития СГБ у мужчин 58 лет. Интервал от первых проявлений COVID-19 до манифестации СГБ составлял 5 и 13 дней соответственно. В описанных случаях СГБ протекал тяжело, обоим пациентам потребовалась инвазивная вентиляция легких, у обоих развились сепсис и острое повреждение почек, приведшее к смерти одного из них. Антитела к ганглиозидам определяли только у одного пациента, но выявить их не удалось [3].

Инсомния

Распространенность нарушений сна в период пандемии COVID-19 широко варьировала в разных группах обследованных — от 3 до 88%. Причем наиболее пострадавшей группой были пациенты с COVID-19 (74,8%), за которыми следовали медицинские работники (36%) и население в целом (32,3%). Пациенты с COVID-19 испытывали трудности со сном, депрессию и беспокойство через 6 мес после острой коронавирусной инфекции [53]. В период пандемии все чаще стали появляться публикации, посвященные нарушениям сна при COVID-19 [8, 13, 21, 27, 28, 40, 47, 49, 50, 53, 60].

В работе R. Gupta и соавт. было доказано, что цитокиновый шторм, являющийся иммунной реакцией при COVID-19, приводит к воспалению и повреждению ЦНС. Вирус SARS-CoV-2 преимущественно поражает префронтальную кору, базальные ганглии, гипоталамус, то есть те области, которые участвуют в регуляции сна, обеспечении когнитивных процессов [28]. Следует учитывать, что сама ситуация пандемии COVID-19 как таковая вызвала значительный стресс, «косвенную травматизацию», «коронафобию» и беспокойство по поводу здоровья, социальной изолированности, изменения в занятости, финансовом благополучии, а также проблемы совмещения работы и семейных обязанностей, адаптации к новому образу и ритму жизни. Такое крупное стрессовое жизненное событие при определенных психологических особенностях че-

ловека приводило к нарушению сна и циркадных ритмов, мешало гибко адаптироваться к кризису и увеличило неуверенность в будущем [13].

В исследовании М. Lauriola и соавт. подтверждено наличие двунаправленной связи между одиночеством и бессонницей. Авторами доказано, что беспокойство по поводу заражения коронавирусом *COVID-19* напрямую связано с бессонницей. Наличие тревоги ожидания вызывает когнитивное возбуждение и поэтому влияет на сон. Субъективное чувство одиночества также связано с симптомами бессонницы [39]. Одиночество может вызывать усиление чувства уязвимости, когнитивное и поведенческое гипервозбуждение, тревожный и поверхностный сон. Наоборот, сниженная удовлетворенность качеством сна усиливает разочарование, связанное с чувством изоляции, и может мешать контакту с другими людьми, например из-за нарушенного графика сна—бодрствования [27].

В исследовании А. Abdelhady показано, что основными нарушениями сна у людей, заболевших *COVID-19*, является бессонница (пресомнические нарушения, сопровождающиеся эмоциональной и когнитивной мобилизацией) и «вторичный» синдром беспокойных ног. Это может быть непосредственно связано с инфекцией, гипоксией и психическим состоянием. Плохое качество и более длительная латентность сна (трудности засыпания), беспокойный, поверхностный сон с обильными сновидениями и кошмарами являются основными симптомами бессонницы. Они наблюдаются во время острой коронавирусной инфекции, а в период реабилитации связаны с иммунными процессами, способствующими появлению патологических форм нарушения сна. Возможно, что высокую распространённость нарушений сна, отмеченную во время пандемии *COVID-19*, можно отнести к бессимптомному инфицированию вирусом [13].

Кроме того, в исследовании А. Abdelhady установлено, что у пациентов с ПЦР-подтвержденной инфекцией *COVID-19* усиливаются соматические явления (тахикардия, тошнота и другие) как форма стрессовой регрессии, продолжительность сна уменьшается во время инкубации и возрастает во время симптоматической фазы, что получило название *COVID*-ассоциированные нарушения сна (*COVID-19-associated sleep disorders*). В то же время комбинированный подход, включающий соматотропную терапию, психофармакотерапию (по необходимости) и когнитивно-поведенческую терапию инсомнии (cognitive behavioral

therapy for insomnia), как очную, так и дистанционную (digital cognitive behavioral therapy), восстанавливал нормальный режим сна, улучшал общее состояние у пациентов с *COVID-19* [13].

В работе G. Das и соавт. отмечено, что при получении эффективного лечения наблюдается быстрое возвращение к исходной продолжительности сна [21]. В публикации P. Markku показано, что в то время как сон подавляет активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ось реакции на стресс), которая опосредует несколько аспектов реакций на большинство стрессов, некоторые стрессоры, психологические факторы подавляют сон и увеличивают время бодрствования за счет создания когнитивного (поток мыслей «а вдруг...», «если... то») и поведенческого гипервозбуждения (перестраховочное поведение, суетливость, поисковое поведение для улучшения сна) [47].

Ряд авторов отметили, что в реабилитационный период после перенесенной пациентом *COVID-19* также наблюдаются симптомы бессонницы, которые могут быть вызваны тревогой ожидания рецидива. Однако клинический опыт показал, что, несмотря на снижение у больных системного воспаления и гипоксемии, сон оставался нарушенным даже после выздоровления. Это говорит о наличии постковидного стрессового расстройства (post-covid stress disorder). Выявлено отсутствие связи между заболеваемостью, смертностью от *COVID-19* и бессонницей [21, 28, 47, 59].

Важным оказался и выявленный в доковидный период гендерный фактор, свидетельствующий о том, что в период эпидемий женщины более склонны к нарушениям сна. Этот вывод совместим с доказательствами того, что женщины более склонны к патологии, связанной со стрессом, таким как посттравматическое стрессовое расстройство и тревожный спектр расстройств [16, 42].

Наиболее высокому риску бессонницы во время пандемии *COVID-19* подвергаются медицинские работники бригад скорой медицинской помощи и «красных зон» стационаров. Повышенная нагрузка, посменная круглосуточная работа, страх заразиться коронавирусом стали для них значительными факторами риска. Это привело к более высокому психосоциальному стрессу и эмоциональному выгоранию, в том числе в связи с нарушениями сна [30].

Отечественный исследователь А.И. Мелехин описал специфику форм нарушения сна в период пандемии *COVID-19*, которая включает спектр изменений во сне от бессонницы, синдрома бес-

покойных ног до расстройства поведения во время фазы быстрого сна. Автор показал различное влияние коронавируса, COVID-ассоциированного стресса на нарушения сна пациентов и их психоневрологический статус; описал диагностические специфические клиничко-психологические проявления COVID-ассоциированных нарушений сна; представил модели связи между COVID-ассоциированной тревогой, восприятием ситуаций как стресса, бессонницей, суицидальным мышлением, тревожным спектром расстройств и депрессией; доказал, что прогнозируемая бессонница во время пандемии COVID-19 складывается из наличия у пациента интолерантности к неопределенности, COVID-ассоциированной тревоги, чувства одиночества, наличие ранее и на данный момент симптомов депрессии, тревоги [8].

А.И. Мелехин в результате исследования, включающего 920 находившихся в 10-дневной изоляции жителей Москвы и Санкт-Петербурга (75,3% женщин и 24,8% мужчин 18–37 лет), впервые в России описал общую тактику психологического обследования инфицированного или перенесшего COVID-19 пациента при наличии инсомнии и изменений в психическом состоянии. Автором сделаны следующие выводы [8].

- Вопрос о связи между коронавирусом (вирусной нагрузкой) и нарушениями сна по сей день является открытым. У заболевшего и восстанавливающегося после COVID-19 могут наблюдаться COVID-ассоциированные нарушения сна (хроническая бессонница, «вторичный» синдром беспокойных ног). При этом возможно возникновение тревожного спектра расстройств с ожиданием повторного заражения, приводящих к хронической бессоннице. Сама пандемия COVID-19 при определенных психологических особенностях человека (высоком невротизме, склонности к катастрофизации мышления) также может привести к нарушению сна и циркадных ритмов.
- Феномен COVID-сомнии включает целый спектр изменений во сне: специфические кошмары, бессонницу (пре-, интрасомнические нарушения), синдром беспокойных ног, апноэ во сне, ночной террор, ночные панические атаки, материнскую инсомнию и расстройства поведения во время фазы быстрого сна.
- К факторам, влияющим на нарушения сна в период пандемии COVID-19, относят: изменения толерантности к неопределенности, COVID-ассоциированную тревогу, восприятие

ситуаций как стрессовых, субъективное чувство одиночества, симптомы тревоги, депрессии. Женщины и люди пожилого возраста (55+) более склонны к инсомнии во время пандемии.

- Психологическое обследование пациента с постковидным нарушением сна должен осуществлять клиничский психолог, использующий оценку симптомов инсомнии (ISI) и дневной сонливости (ESS), дисфункциональных убеждений о сне (DBAS-16). Следует уделять внимание оценке общей тревоги о здоровье, COVID-ассоциированной тревоги, оценке симптомов депрессии с учетом риска суицидальности, киберипохондрических проявлений, толерантности к неопределенности и изменений в эмоциональной регуляции. Дополнительно обследуется специфика восприятия пациентами ситуаций как стрессовых, наличие проблемно-ориентированного личностного типа и COVID-ассоциированной виктимности.
- При COVID-ассоциированных нарушениях сна (хроническая инсомния, синдром беспокойных ног) и коронафобии, сопровождающихся эпизодами бессонницы, рекомендуется применять протокол краткосрочной дистанционной когнитивно-поведенческой терапии тревоги и инсомнии, связанных с пандемией COVID-19. Необходимо уделять внимание киберипохондрическим проявлениям у пациента с минимизацией чрезмерного негативного информационного поиска, тревоги о здоровье с избегающими и перестраховочными формами поведения.

Поствакцинальные осложнения

Первоначальные рандомизированные исследования показали высокую эффективность вакцин в отношении новой коронавирусной инфекции COVID-19. Помимо обеспечения прямой защиты от заболевания COVID-19, доступные вакцины существенно снижают передачу, отчасти за счёт защиты как от симптоматической, так и от бессимптомной инфекции. Однако основная цель вакцин против COVID-19 — защита от тяжелого заболевания, а не от инфекции. Многочисленные исследования показали устойчивую эффективность вакцины против тяжелого заболевания COVID-19 для большинства взрослых [20, 35].

В то же время существуют краткосрочные побочные эффекты и возможны потенциальные среднесрочные и долгосрочные неблагоприятные осложнения вакцинации, которые не могут быть

выявлены из-за отсутствия результатов исследования. Для долгосрочных исследований безопасности вакцин (например, в отношении потенциальной инициации новообразований или болезни Альцгеймера), для получения заслуживающих доверия результатов могут потребоваться десятилетия. Таким образом, существует несовместимость между ускоренными сроками разработки и выпуска вакцин, к которым стремится правительство и промышленность, и необходимым временем для валидации мер контроля, обеспечивающих безопасность вакцины [35].

По данным L. Adeline и соавт., осенью 2020 г. у 2 пациентов после использования вакцины Oxford/AstraZeneca развился поперечный миелит [14]. В публикации A. Allen и соавт. описан один случай поствакцинального поперечного миелита у больного с ранее выявленным рассеянным склерозом. Связь поперечного миелита с вакцинацией оценена как маловероятная, тогда как другой случай миелита был назван иммуноопосредованным [17].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) пришло к выводу, что частота паралича Белла после вакцинации у населения в целом оказалась выше, чем ожидалось [62].

По данным H. Ledford, в ходе испытания вакцины Johnson & Johnson на основе ДНК у одного пациента в группе вакцинированных и плацебо развился СГБ [38].

В публикации S. Keddie и соавт. отмечено, что по состоянию на март 2021 г. в США было введено 51 755 447 доз вакцины и сообщено в систему учета побочных эффектов вакцины VAERS о 9 442 случаях побочных поствакцинальных реакций [33]. Наиболее частые неврологические симптомы включали головокружение, головную боль, мышечные спазмы, миалгию и парестезию, которые возникали как острые преходящие эффекты вакцинации. Сообщалось о редких случаях тремора, дисфонии, судорог и опоясывающего герпеса. В базе данных VAERS также зафиксировано 17 случаев инсульта, 32 случая СГБ, 190 случаев лицевого паралича, девять случаев поперечного миелита и шесть случаев острого диссеминированного энцефаломиелита [62]. Компания «Harvard Pilgrim Healthcare Inc» (США) опубликовала данные о менее 1% побочных эффектов вакцинации. Другими словами, фактическое число неблагоприятных событий после вакцинации на один-два порядка выше тех, о которых сообщили в VAERS [14]. Однако это

не всегда объясняет причинную связь с вакцинацией. Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) представил более подробный анализ этой базы с первого месяца вакцинации и не обнаружил никаких проблем с безопасностью. Кроме того, из-за большого числа вакцинированных пациентов и фонового уровня неврологических состояний в популяции возможно случайное возникновение некоторого числа случаев после вакцинации.

В 2021 г. Г.Е. Ройтбергом и соавт. описан случай СГБ, выявленного у пациента одной из больниц Москвы спустя 18 дней после введения вакцины Спутник-V. Больной поступил в стационар с жалобами на слабость в ногах, запоры и затруднение мочеиспускания. После курса лечения выписан в удовлетворительном состоянии. Данное клиническое наблюдение стало одним из первых в России наблюдений пациента с развитием неврологических осложнений после вакцинации от COVID-19 [9].

Таким образом, проблема постковидных неврологических осложнений и последствий, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, становится все более важной и актуальной. В связи с этим Совет экспертов неврологов и реабилитологов Минздрава России, обобщив значительный практический опыт и новейшие научные данные, выработал и опубликовал в июне 2021 г. унифицированные подходы, определяющие тактику ведения пациентов с неврологическими осложнениями и последствиями новой коронавирусной инфекции, дал обоснование важности и целесообразности разработки и внедрения специальной программы диспансеризации больных, перенесших COVID-19. Важнейшей составной частью этой программы является клинический осмотр с подробной оценкой когнитивных функций для раннего выявления возможного постковидного синдрома, нейродегенеративного процесса, а также определения оптимальной тактики последующего реабилитационно-восстановительного лечения [7].

Выводы

Специфические механизмы нейроинвазивности и нейровирулентности вируса SARS-CoV-2, независимо от возраста больных и наличия у них факторов риска, приводят к системному поражению эндотелия сосудов мелкого калибра, генерализованному тромбоваскулиту и возрастанию риска развития ишемического и геморрагического инсульта. При этом наиболее уязвимой категорией являются пациенты пожилого и старческого воз-

раста с сердечно-сосудистыми и метаболическими расстройствами (артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет), резко ухудшающими исходы лечения.

Клинический опыт, накопленный в период пандемии COVID-19, свидетельствует о развитии у больных преимущественно пожилого и старческого возраста следующих наиболее частых постковидных неврологических осложнений и последствий: краниальные мононейропатии, хемосенсорная дисфункция, энцефалопатия, инсомния, инсульт, острый менингоэнцефалит, острый диссеминированный энцефаломиелит, синдром острой полинейропатии Гийена—Барре, поперечный миелит.

Частая связь ОНМК при COVID-19 с типичными сосудистыми факторами риска и традиционными механизмами инсульта определяет необходимость диагностического подхода, общепринятого для пациентов с подозрением на инсульт, включающего визуализацию головного мозга и сердечно-сосудистой системы. Наличие COVID-19 у пациентов с инсультом имеет значение для основного механизма его возникновения, риска рецидива и выбора оптимальной тактики лечения в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

Согласно имеющимся экспериментальным и клиническим данным, патогенез синдрома Гийена—Барре обусловлен, вероятно, не прямым нейропатическим действием инфекционного агента, а аутоиммунным ответом на предшествующую коронавирусную инфекцию COVID-19.

У заболевших и перенесших новую коронавирусную инфекцию могут наблюдаться COVID-ассоциированные нарушения сна. При этом возможно возникновение тревожного спектра расстройств с ожиданием повторного заражения, приводящих к хронической бессоннице. Во время пандемии COVID-19 наиболее склонны к развитию инсомнии женщины, а также люди пожилого и старческого возраста без гендерных различий.

Преимущества вакцинации от COVID-19 намного превышают риски возможных поствакцинальных неврологических осложнений и последствий, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Андреев В.В., Подунов А.Ю., Лапин Д.С. и др. Клинико-патогенетические особенности церебрального инсульта у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020. Т. 19, № 3. С. 46–56.
2. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19 // Клиническая практика. 2020. Т. 11, № 2. С. 60–80.
3. Бондарь С.А., Маслянский А.Л., Смирнова А.Ю. и др. Синдром Гийена—Барре и COVID-19: клинические наблюдения // Рос. мед. журн. 2021. № 5 С. 60–64.
4. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Москва, 2021. Версия-13 (14.10.2021)» С. 5. https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V13.pdf COVID-19_v13
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Семенов В.А. и др. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19 // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120, № 11. С. 11–21.
6. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120, № 6. С. 7–16.
7. Иванова Г.Е., Боголепова А.Н., Левин О.С. и др. Основные направления лечения и реабилитации неврологических проявлений COVID-19. Резолюция совета экспертов // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121, № 6. С. 145–151.
8. Мелехин А.И. Нарушения сна в период пандемии COVID-19: специфика, психологическое обследование и психотерапия // Вестн. Удмуртского ун-та. 2021. Т. 31, № 1. С. 22–37.
9. Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Кондратова Н.В., Чудинская Г.Н. Клиническое наблюдение пациента с синдромом Гийена—Барре после вакцинации от COVID-19 // Рос. науч. мед. общ-во терапевтов. 2021. № 2. С. 131–137.
10. Терновых И. К., Топузова М. П., Чайковская А. Д. и др. Неврологическое проявление и осложнение у пациентов с COVID-19 // Трансляционная мед. 2020. Т. 7, № 3. С. 21–29.
11. Шелелева И.И., Чернышева А.А., Кирьянова Е.М. и др. COVID-19: поражение нервной системы и психолого-психиатрические осложнения // Соц. и клин. психиатр. 2020. Т. 30, № 4. С. 76–82.
12. Широков Е.А. COVID-ассоциированный ишемический инсульт // Клиническая медицина. 2020. Т. 98, № 5. С. 375–377.
13. Abdelhady A. COVID-19-associated sleep disorders: A case report // Neurobiol. Sleep Circad. Rhythms. 2020. Vol. 9, № 2. P. 21–37.
14. Adeline L. Goss M.D., Rohini D. et al. ANA Investigates: Neurological Complications of COVID-19 Vaccines // Ann. Neurol. 2021. Vol. 89, № 5. P. 856–857.
15. Ahmed S., Leurent B., Sampson E.L. Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis // Age Ageing. 2014. Vol. 43, № 3. P. 326–333.
16. Albert P.R. Why is depression more prevalent in women? // J. Psychiat. Neurosci. 2015. Vol. 1, № 3. P. 10–27.
17. Allen A., Szabo L. Kaiser Health News. NIH «Very Concerned» about Serious Side Effect in Coronavirus Vaccine Trial [Internet]. Scientific American 2020. Available at: <https://www.scientificamerican.com/article/nih-very-concerned-about-serious-side-effect-in-coronavirus-vaccine-trial/> (Accessed February 27, 2021).
18. Cardona G.C., Quintana Pajaro L.D., Quintero Marzola G.C. et al. Neurotropism of SARS-CoV-2: mechanisms and manifestations // J. Neurol. Sci. 2020. Vol. 412. P. 116824. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116824>
19. Chen T., Wu D., Chen H. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study // Brit. med. J. 2020. Vol. 31, № 368. m1295. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217556/>

20. COVID-19 vaccination: evidence of waning immunity is overstated // *Brit. med. J.* 2021. 374. n2320. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2320>
21. Das G., Mukherjee N., Ghosh S. Neurological insights of COVID-19 pandemic // *ACS Chem. Neurosci.* 2020. Vol. 11, № 2. P. 1206–1209.
22. De Sanctis P., Doneddu P.E., Viganò L. et al. Guillain Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. A systematic review // *Europ. J. Neurol.* 2020. Vol. 27, № 11. P. 2361–2370.
23. Dogra S., Jain R., Cao M. et al. Hemorrhagic stroke and anticoagulation in COVID-19 // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020. Vol. 29, № 8. P. 104984.
24. Filosto M., Cotti Piccinelli S., Gazzina S. et al. Guillain-Barré syndrome and COVID-19: An observational multicentre study from two Italian hotspot regions // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2021. Vol. 92, № 7. P. 751–756.
25. Fragiel M., Miró Ò., Llorens P. et al. SIESTA (Spanish Investigators in Emergency Situations Team) network. Incidence, clinical, risk factors and outcomes of Guillain-Barré in COVID-19 // *Ann. Neurol.* 2021. Vol. 89, № 3. P. 598–603.
26. Fridman S., Bres Bullrich M., Jimenez-Ruiz A. et al. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: Systematic review and newly reported cases // *Neurology.* 2020. Vol. 95, № 24. P. 3373–3385.
27. Griffin S.C., Williams A.B. Reciprocal effects between loneliness and sleep disturbance in older Americans // *J. Aging Hlth.* 2019. Vol. 9, № 2. P. 10–19.
28. Gupta R., Seithikurippu R. COVID Somnia: How the Pandemic Affects Sleep/Wake Regulation and How to Deal with it? // *Sleep Vigilance.* 2020. Vol. 4. P. 51–53.
29. Hess D.C., Eldahshan W., Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke // *Transl. Stroke Res.* 2020. Vol. 11, № 3. P. 322–325. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00818-9>
30. Hossain M., Sultana A. Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review // *F1000 Res.* 2020. Vol. 9. P. 6–36.
31. Jose R.J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation // *Lancet Resp. Med.* 2020. Vol. 8, № 6. P. 46–47.
32. Katz J.M., Libman R.B., Wang J.J. et al. Cerebrovascular Complications of COVID-19 // *Stroke.* 2020. Vol. 51, № 9. P. 227–231. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031265>
33. Keddie S., Pakpoor J., Mousele C. et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome // *Brain.* 2021. Vol. 144, № 2. P. 682–693.
34. Kennedy M., Helfand B.K.I., Gou R.Y. et al. Delirium in Older Patients With COVID-19 Presenting to the Emergency Department // *J.A.M.A. Netw Open.* 2020. Vol. 3, № 11. e2029540.
35. Kostoff R.N., Kanduc D., Porter A.L. et al. Tsatsakis Vaccine- and natural infection- induced mechanisms that could modulate vaccine safety // *Toxicol. Rep.* 2020. Vol. 7. P. 1448–1458.
36. Lai C.-C., Liu Y.H., Wang C.-Yi. et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): facts and myths // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020. Vol. 53, № 3. P. 404–412.
37. Lai C.C., Shin T.P., Ko W.C. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. Vol. 55, № 3. P. 105924.
38. Ledford H. US authorization of first COVID vaccine marks new phase in safety monitoring // *Nature.* 2020. Vol. 588, № 7838. P. 377–378.
39. Lauriola M., Carleton R.N., Tempesta D. A correlational analysis of the relationships among intolerance of uncertainty, anxiety sensitivity, subjective sleep quality, and insomnia symptoms // *Int. J. Environm. Res. Publ. Hlth.* 2019. Vol. 16. P. 7–19.
40. Lei Y., Zhang J., Schiavon C.R. et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2 // *Circ. Res.* 2021. Vol. 128, № 9. P. 1323–1326.
41. Lin E., Lantos J.E., Strauss S.B. et al. Brain Imaging of Patients with COVID-19: Findings at an Academic Institution during the Height of the Outbreak in New York City // *Amer. J. Neuroradiol.* 2020. Vol. 41, № 11. P. 2001–2008.
42. Li S.H., Graham B.M. Why are women so vulnerable to anxiety, trauma-related and stress-related disorders? The potential role of sex hormones // *Lancet Psychiat.* 2017. № 4. P. 73–82.
43. Li Y., Li M., Wang M. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study // *Stroke Vasc. Neurol.* 2020. Vol. 5, № 3. P. 279–284.
44. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy // *Thromb. Res.* 2020. Vol. 191. P. 9–14.
45. Luijten L.W.G., Leonhard S.E., Van der Eijk A.A. et al. Guillain-Barré syndrome after SARS-CoV-2 infection in an international prospective cohort study // *Brain.* 2021. Vol. 144, № 11. P. 3392–3404. <https://doi.org/10.1093/brain/awab279>
46. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *J.A.M.A. Neurol.* 2020. Vol. 77, № 6. P. 683–690.
47. Markku P. COVID-19-related sleep disorders // *Lancet.* 2020. Vol. 20, № 1. P. 15–17.
48. McNamara D. COVID-19 Linked to Large Vessel Stroke in Young Adults // *Medscape.* 2020. Published online: https://www.medscape.com/viewarticle/929345?src=wnl_edit_tpal&uac=2
49. Melehin A.I. Covid-Somnia: Specifics and Psychological Diagnostic // *Pract. Neurol.* 2021. Vol. 3, № 1. P. 7–17.
50. Melehin A.I. Sleep Disorders During the Covid-19 Pandemic: Specifics and Psychological Diagnostic // *Arch. Neurol. Neurosci.* 2021. Vol. 9, № 5. P. 17–25.
51. Mirzaee S.M.M., Gonçalves F.G., Mohammadifard M. et al. Focal Cerebral Arteriopathy in a Pediatric Patient with COVID-19 // *Radiology.* 2020. Vol. 297, № 2. P. 274–275.
52. Montalvan V., Lee J., Bueso T. et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020. Vol. 194. P. 105921. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro>
53. Morin C.M., Carrier J. The acute effects of the COVID-19 pandemic on insomnia and psychological symptoms // *Sleep Med.* 2020. Vol. 20, № 3. P. 1389–1399.
54. Ntaios G., Michel P., Georgiopoulos G. et al. Characteristics and Outcomes in Patients With COVID-19 and Acute Ischemic Stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry // *Stroke.* 2020. Vol. 51, № 9. P. 254–258.
55. Perry R.J., Smith C.J., Roffe C. et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 associated stroke: a UK multicentre case-control study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2021. Vol. 92, № 3. P. 242–248.
56. Pinto A.A., Carroll L.S., Nar V. et al. CNS inflammatory vasculopathy with antimyelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in COVID-19 // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020. Vol. 7, № 5. P. e813.
57. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // *Lancet Psychiat.* 2020. Vol. 7, № 7. P. 611–627.
58. Sharifi-Razavi A., Karimi N., Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? // *New Microbes. New Infect.* 2020. Vol. 35. P. 100669. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100669>
59. Sharma V.K., Jinadatha C. Environmental chemistry is most relevant to study coronavirus pandemics // *Environm. Chem. Lett.* 2020. Vol. 8, № 2. P. 1–19.

60. *Tasnim S., Rahman M.* Epidemiology of sleep disorders during COVID-19 pandemic: A systematic scoping review // *OSF Home*. 2020. Vol. 3 № 1. P. 19–33.

61. *Tu W.J., Cao J., Yu L. et al.* Clinicolaboratory study of 25 fatal cases of COVID-19 in Wuhan // *Intensive Care Med*. 2020. Vol. 46, № 6. P. 1117–1120.

62. *Voysey M., Clemens S.A.C., Madhi S.A. et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK // *Lancet*. 2021. Vol. 397, № 10269. P. 99–111.

63. *Wang L., Shen Y., Li M. et al.* Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis // *J. Neurol*. 2020. Vol. 267, № 10. P. 2777–2789.

64. *Yaghi S., Ishida K., Torres J. et al.* SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System // *Stroke*. 2020. Vol. 51, № 7. P. 2002–2011.

65. *Zhang Y., Xiao M., Zhang S. et al.* Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with COVID-19 // *New Engl. J. Med*. 2020. Vol. 382, № 17. P. 38.

Поступила в редакцию 24.11.2021

После доработки 20.01.2022

Принята к публикации 26.01.2022

Adv. geront. 2022. Vol. 35. № 2. P. 231–242

V.V. Flud, Yu.A. Shcherbuk, A.Yu. Shcherbuk, V.I. Leonov, O.A. Al-Sahli

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS AND CONSEQUENCES OF NEW CORONAVIRUS COVID-19 INFECTION IN ELDERLY AND OLD PATIENTS (*literature review*)

Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya emb., St. Petersburg 199034,
e-mail: fludvictor@gmail.com

Based on the available publications, the article systematizes information about some forms of lesions of the central nervous system (CNS), their pathogenesis, and clinical manifestations in *COVID-19*. Risk factors, developmental mechanisms, diagnostic approach, age characteristics of patients with neurological complications of *COVID-19* are discussed. The specific mechanisms of the neuroinvasiveness and neurovirulence of the SARS-CoV-2 virus, regardless of the age of patients and the presence of risk factors, lead to systemic damage to the endothelium of small-caliber vessels, generalized thrombovasculitis, and an increased risk of ischemic and hemorrhagic strokes. At the same time, the most vulnerable category is elderly and senile patients with cardiovascular and metabolic disorders (arterial hypertension, obesity, diabetes mellitus), which sharply worsen treatment outcomes. The clinical experience accumulated during the *COVID-19* pandemic indicates the development of the following most frequent post-covid neurological complications and consequences in mainly elderly and senile patients: cranial mononeuropathies, chemosensory dysfunction, encephalopathy, insomnia, stroke, acute meningoencephalitis, acute disseminated encephalomyelitis syndrome acute polyneuropathy Guillain-Barré, transverse myelitis. The benefits of vaccination against *COVID-19* far outweigh the risks of possible post-vaccination neurological complications and consequences, especially in elderly and senile patients.

Key words: *novel coronavirus infection COVID-19, COVID-19 associated neurological complications and consequences, elderly and senile patients*

В.И. Один¹, Е.А. Юркина², А.К. Юркин¹, М.М. Топорков¹,
Г.И. Шварцман², Е.М. Первова²

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ У ЛИЦ С ПОЗДНИМ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИМ ДЕБЮТОМ

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, e-mail: odinvitali@mail.ru; ² Северо-Западный государственный университет им. И.И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

В обзоре представлен анализ публикаций об особенностях манифестации системной красной волчанки (СКВ) у лиц старших возрастных групп. В статье отражены вероятные причины и механизмы развития неврологических проявлений заболевания. Подробно описывается клиническая картина у пожилых пациентов, отмечаются особенности иммунных показателей. В данной статье рассматриваются различные варианты поражений нервной системы при СКВ, которые отличаются широким спектром клинических проявлений. Нейропсихические нарушения при СКВ являются одними из наименее изученных аспектов и могут быть как проявлением основного заболевания, в том числе совпадающими с процессами иммуностарения, так и нежелательными явлениями на фоне лечения. В то же время, знания особенностей неврологических проявлений при СКВ с дебютом в позднем онтогенезе в сопоставлении с данными лабораторных и инструментальных методов обследования позволяют проводить раннюю диагностику и своевременно назначать адекватную терапию пожилым пациентам.

Ключевые слова: системная красная волчанка, поздний дебют, онтогенез, клиническая картина, диагностика, аутоиммунные заболевания, судороги, психоз, миелит, когнитивная дисфункция

Иммуновоспалительные ревматические заболевания имеют важное медицинское и социально-экономическое значение, обусловленное высокими показателями летальности и инвалидизации пациентов, значительными затратами на лечение, связанными с развитием и прогрессированием данной патологии [6]. Одним из таких тяжелых аутоиммунных ревматических заболеваний является системная красная волчанка (СКВ), поражающая преимущественно женщин фертильного возраста. Согласно данным исследований за последние годы, она встречается гораздо чаще, чем предполагали ранее: 50–130 человек на 100 тыс. населения [47]. При этом пик заболеваемости более чем

в 70% случаев приходится на возраст 14–40 лет [63]. Однако в последние годы отмечается увеличение средней продолжительности жизни человека и, соответственно, происходит увеличение относительной численности пожилых людей в общемировой популяции [7]. В связи с этим люди старших возрастных групп сталкиваются с заболеваниями, традиционно считающимися характерными для молодых пациентов, что становится все более важной медико-социальной проблемой [19].

В когортных исследованиях было продемонстрировано, что у 2–20% пациентов клиническая манифестация СКВ приходится на 5–6-е десятилетие жизни [67]. Дебют данной патологии в пожилом возрасте характеризуется определенной картиной заболевания, что привело к понятию «СКВ с поздним началом». К СКВ с поздним дебютом относят пациентов с возрастом начала заболевания или в случае диагностирования им этой патологии старше 50 лет [64]. Установлено, что при СКВ, помимо вовлечения в патологический процесс кожи, суставов, внутренних органов, могут обнаруживаться симптомы поражения как центральной, так и периферической нервной системы [11]. Несмотря на то, что нейропсихические симптомы при СКВ встречаются в 10–95% случаев, они являются наименее изученными, поскольку отличаются значительным клиническим полиморфизмом, затрудняющим их диагностику на ранних этапах [26, 62, 63]. Следует отметить, что неврологические расстройства при СКВ могут быть как проявлением основного заболевания, так и нежелательными явлениями от проводимого лечения (глюкокортикостероидами, цитостатическими препаратами), что требует участия различных специалистов для проведения тщательной дифференциальной диагностики.

Этиология и патогенез системной красной волчанки

Этиология во многом неизвестна, предполагается участие вирусов, токсических веществ, половых гормонов, генетических факторов [11, 39, 64]. Существует гипотеза, что появление СКВ в старших возрастных группах может иметь генетическую и этническую детерминированность [39]. S. Stefanidou и соавт., обследовав 551 пациента (греков по национальности) с СКВ, верифицировали высокую частоту встречаемости данной патологии у лиц старше 50 лет — в 20,4% случаев, что можно объяснить, по мнению исследователей, этнической принадлежностью [64]. В научной литературе встречаются публикации о том, что и для европейской популяции в целом характерен дебют СКВ в среднем и пожилом возрасте [19, 64].

Участие генетических факторов в развитии заболевания подтверждает высокая конкордантность по СКВ у монозиготных близнецов [11]. Интересными являются результаты крупномасштабного исследования, проведенного С.-Ф. Куо и соавт. с участием жителей Тайваня: риск развития СКВ у родственников пациентов в 17 раз выше, чем в популяции [45]. Хорошо известна ассоциация СКВ с антигенами главного комплекса гистосовместимости, преимущественно HLA-DR2 и HLA-DR3, ответственными за гиперпродукцию аутоантител [36]. Так, E. Penaranda-Parada и соавт. у пациентов с поздней манифестацией СКВ чаще выявляли HLA-DR17 (DR3), чем в группе сравнения (лица, не имеющие аутоиммунных заболеваний) [57]. Все вышеизложенное позволяет предположить, что и дебют заболевания может быть генетически детерминирован и, соответственно, пациенты разных возрастных групп будут реагировать на различные триггерные механизмы [64]. В связи с немногочисленными исследованиями, представленными в научной литературе, целесообразно дальнейшее изучение в этом направлении.

Как известно, определенную роль в развитии СКВ играют половые гормоны. Еще в 1944 г. E. Rose и соавт., изучая взаимосвязь функции яичников и активности заболевания, пришли к выводам, что в условиях эстрогенного дефицита (вследствие наступления периода менопаузы либо экстирпации матки и яичников) наблюдается уменьшение выраженности симптомов, снижение активности СКВ [61]. Кроме того, во многих публикациях отмечено более низкое соотношение женщин и мужчин у пациентов с поздней манифестацией СКВ [15, 24, 39]. Более высокий процент

мужчин при позднем дебюте СКВ объясняется, возможно, уменьшением с возрастом уровня андрогенов, обладающих иммуносупрессивной активностью, и повышением уровня пролактина, стимулирующего иммунный ответ [53].

В целом СКВ с поздним онтогенетическим дебютом укладывается в представление о возникновении аутоиммунных заболеваний как «нормальных болезней», по терминологии профессора В.М. Дильмана, то есть закономерно возникающих в процессе старения, как проявление аутометаболического варианта аутоиммунной патологии вследствие метаболической иммуносупрессии Т-лимфоцитов, угнетения клеток ретикуло-эндотелиальной системы и дисметаболического гиперкортизолизма [2].

Современные авторы находят много общего между иммунопатогенезом СКВ и иммуностарением. Так, во врожденном иммунитете определяют в обоих случаях наличие феномена инфламейджинга, нарушение фагоцитоза, снижение функции НК-клеток и экспрессии антигенов HLA-DR на моноцитах, а в адаптивном иммунитете в обоих случаях находят снижение числа наивных Т-клеток, повышение числа Т-клеток памяти, увеличение числа CD28+ Т-клеток и снижение продукции IL-2 Т-клетками [70]. Данные изменения объясняют общими молекулярными механизмами, наблюдаемыми в обоих случаях, в том числе феноменом аутофагии, повреждениями ДНК и нарушениями ее репарации, оксидативным стрессом и повышением активности mTOR.

По современным представлениям, при неврологических расстройствах при СКВ возникают разнообразные нарушения иммунорегуляции, приводящие к формированию аутоантител к собственным клеткам, их компонентам и возникновению иммунокомплексного воспаления с активацией системы комплемента по классическому пути и отложением в сосудах мозга C1q, C4d, C5b-9 и ЦИК [8, 26].

Потенциальными мишенями для аутоиммунной атаки могут быть различные антигены нервной ткани, при этом возможно как непосредственное повреждение нейронов или глии (ЦИК либо комплекс-опосредованное), так и иммунообусловленная эндотелиопатия в микроваскулярном русле [8, 26, 62]. Приблизительно в 20–70% случаев у пациентов с СКВ, в том числе в старших возрастных группах, обнаруживают антифосфолипидные антитела, играющие несомненную роль в развитии тромботической ангиопатии [11, 18, 63, 65].

Согласно гипотезе «двойного удара» (two-hit hypothesis), антифосфолипидные антитела сами по себе не могут привести к клинически значимым нарушениям гемостаза, они создают только благоприятные условия для гиперкоагуляции, нанося так называемый «первый удар». При этом «вторым ударом» для формирования тромба выступают дополнительные факторы, усиливающие каскад свертывания крови [5]. Кроме того, предполагают, что антифосфолипидные антитела могут вызывать непосредственное повреждение нейронов и глиальных клеток. В частности, в эксперименте, выполненном на культуре клеток мозга крыс, К.Н. Sun и соавт. продемонстрировали, что антитела к кардиолипину ингибируют пролиферацию астроцитов [65]. Некоторые исследователи полагают, что антифосфолипидные антитела могут оказывать влияние на целостность гематоэнцефалического барьера при СКВ с последующим доступом цитотоксических антител к мозговой ткани [8, 44, 65].

У большинства больных СКВ с неврологическими проявлениями обнаруживаются сывороточные антитела к нейрональным и глиальным антигенам, антилимфоцитарные антитела, антитела к рибосомальному протеину Р. По данным ряда авторов, существует прямая взаимосвязь между поражением нервной системы и выявлением этих антител [8, 22, 29, 40, 68]. Как известно, циркулирующие антифосфолипидные антитела приводят к невоспалительной тромботической васкулопатии, затрагивающей сосуды разного калибра, что обуславливает разнообразие клинических проявлений при антифосфолипидном синдроме. При некоторых психоневрологических нарушениях СКВ патогенез либо неясен, либо является многофакторным. Предполагается, что в поражении нервной системы ведущими механизмами являются ишемия, геморагия, изменения белого вещества по типу демиелинизации, нейрональная дисфункция [8]. Формированию ишемических изменений вещества мозга способствуют стенозирующие и окклюзирующие изменения сосудов различного калибра, основную роль в развитии которых отводят раннему атеросклерозу вследствие дислипидемии, терапии глюкокортикостероидами, персистенции в крови антифосфолипидных антител, тромбозу, реже — васкулиту [8, 63].

Клинико-неврологические проявления системной красной волчанки

Согласно данным литературы, у пациентов с поздним дебютом наблюдается атипичное тече-

ние болезни, отличающееся от так называемого «классического» варианта по ряду критериев [21, 35, 39, 56, 64, 67]. У больных старших возрастных групп манифестация заболевания менее яркая, преобладают конституциональные симптомы (лихорадка, слабость, потеря массы тела, анорексия), поэтому, как правило, отмечается более продолжительный период времени до установления диагноза — 2,5–5 лет [34, 64]. СКВ с дебютом в пожилом возрасте имеет ряд клинических особенностей. По мнению большинства исследователей, для начала заболевания, как правило, характерно похудение, субфебрильная лихорадка, артралгия, миалгия и повышенная утомляемость [21, 34, 35, 67, 71]. J.L. Medin и соавт. проанализировали у большой когорты лиц поражение кожи при СКВ и пришли к выводу, что эритематозный дерматит, алоpecia, фотосенсибилизация статистически реже встречались у лиц с поздним дебютом СКВ [50]. J. Boddaert и соавт. было показано, что достоверно реже верифицировали артрит и почечную патологию у лиц пожилого возраста, в то же время авторы отметили у них более высокую частоту встречаемости серозита и поражения легких, чем у молодых больных (36,7 против 28,6% и 21,2 против 11,3% соответственно) [21].

Аналогичные наблюдения можно встретить и в работах других исследователей [3, 57, 64]. J. Font и соавт., обследовав 250 человек с СКВ, выявили в 20% случаев у пожилых пациентов поражение мышц в форме миозита, который может быть ошибочно расценен как ревматическая полимиалгия [34]. Было описано два клинических паттерна дебюта СКВ в старших возрастных группах: в первом — симптомы представлены миалгией, артралгией, потерей массы тела, во втором — симптомами плеврита и/или перикардита [71]. Некоторые авторы полагают, что клиническая картина СКВ с поздней манифестацией очень напоминает симптоматику лекарственно-индуцированной волчанки [21, 34, 71]. Анализ научных публикаций позволил прийти к выводу, что в целом волчаночный нефрит и артрит, кожные проявления (фотосенсибилизация, алоpecia, эритематозный дерматит, дискоидное поражение кожи) встречаются реже у пожилых пациентов [15, 21, 39, 46, 64, 67].

Установлено, что активность СКВ у пациентов старших возрастных групп в целом более низкая, чем у молодых [14, 19, 21, 56]. В ряде работ отмечена ассоциация позднего дебюта с повышенным уровнем ревматоидного фактора, не-

которые исследователи отмечали более высокую частоту встречаемости гипокомplementемии С3, С4 и анти-Sm-антител [14, 19, 21, 39, 57, 71]. В научных публикациях сообщалось о более высоких показателях индекса повреждения (SLICC/ACR SDI) и частоты коморбидных заболеваний [14, 19, 46, 67]. У молодых пациентов среди причин смерти доминирующие позиции занимают, наряду с активностью основного заболевания, инфекции, атеросклеротическое поражение сосудистого русла, а в старших возрастных группах — перфорация язвы, инфекции, кардиоваскулярные осложнения, неоплазии [13, 21]. Поэтому, несмотря на кажущийся относительно легкий вариант течения заболевания, меньшую частоту обострений в пожилом возрасте, по мнению некоторых исследователей, прогноз в целом неблагоприятный вследствие накопления органных повреждений и наличия коморбидных состояний [14, 19, 46, 56, 67]. Стоит отметить, что позиции ученых в этом отношении противоречивы [21, 30, 39]. Кроме того, следует учитывать, что хотя этой категории больных требовались более низкие дозы глюкокортикостероидов и цитотоксических препаратов, нежелательные явления на фоне их приема были более выраженными, чем у молодых [14, 21, 46, 67].

Таблица 1

Частота нейропсихических проявлений при системной красной волчанке у лиц старших возрастных групп (по данным литературы)

Авторы, год, библиографическая ссылка	Число больных в исследовании	Частота нейропсихических нарушений, %
J. Dimant и соавт., 1979 [30]	16	19
S.B. Baker и соавт., 1979 [17]	31	26
D.M. Gossat и соавт., 1982 [35]	14	35,7
J. Font и соавт., 1991 [34]	40	13
I. Domenech и соавт., 1992 [31]	15	20
J. Boddaert и соавт., 2004 [21]	47	14,9
S. Appenzeller и соавт., 2008 [14]	16	31,3
T.-L. Chen и соавт., 2009 [25]	19	15,8
S. Lalani и соавт., 2010 [46]	161	3,7
S. Stefanidou и соавт., 2013 [64]	121	14,9
A. Tomic-Lucic и соавт., 2013 [67]	30	6,6
D. Nikolopoulos и соавт., 2020 [56]	135	17,1

Известно, что вовлечение в патологический процесс не только почек, но и ЦНС является фактором риска неблагоприятного исхода, что делает изучаемую тему особенно актуальной. Поражение нервной системы характеризуется разнообразными клиническими проявлениями, которые могут быть как очевидными (эпилептические приступы, поперечный миелит, психоз, инсульт), так и сложно верифицируемыми (когнитивная дисфункция, расстройства настроения, субклинически протекающая миопатия, полинейропатия), что требует определенных знаний не только у неврологов, но и у врачей других специальностей. Следует отметить, что в 39–50% случаев симптомы поражения нервной системы могут возникнуть даже на фоне низкой иммунной активности СКВ [63]. Болезнь может дебютировать с нейропсихических нарушений при отсутствии вовлечения других органов и систем [10].

Неврологические проявления СКВ отличаются значительной вариабельностью вследствие вовлечения в патологический процесс различных структур как центральной (по данным J.G. Hanly и соавт. — 92%), так и периферической нервной системы (по данным J.G. Hanly и соавт. — 8%), а также вегетативной нервной системы [10, 26, 37, 62]. Данные литературы демонстрируют неоднозначность мнений исследователей по вопросу частоты встречаемости поражения нервной системы в случаях дебюта СКВ в пожилом возрасте (табл. 1).

Впервые в 1999 г. были систематизированы неврологические и психические нарушения при СКВ Комитетом по научным исследованиям Американской коллегии ревматологов, на основании чего выделено 19 синдромов, которые представлены в табл. 2.

СКВ, вероятно чаще, чем любые другие аутоиммунные заболевания, может клинически проявляться различными психическими нарушениями (15–75%), варьирующими от эмоционально-личностных расстройств до острого психоза [12, 52]. При этом психические проявления могут быть вызваны как непосредственным поражением ЦНС, так и развившимися нежелательными явлениями проводимой терапии (например, стероидный психоз), осложнениями основного заболевания (эндокринные, вторичные метаболические нарушения) или возникшими психогенными реакциями вследствие длительно существующего бремени хронического заболевания [32]. Для многих активно работающих пожилых людей диагностирование им

Клинические проявления системной красной волчанки при поражении нервной системы

Поражение ЦНС	Неврологические проявления: асептический менингит, демиелинизирующий синдром, цереброваскулярные заболевания, головная боль (включая мигрень и идиопатическую внутричерепную гипертензию), гиперкинезы (хорея), судороги, миелопатия Психические проявления: делирий, тревожное расстройство, когнитивная дисфункция, нарушения настроения, психоз
Поражение периферической нервной системы	Острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулопатия (синдром Гийена—Барре), вегетативные нарушения, поражение черепных нервов, моно- или полинейропатия, миастения, плексопатия

такого тяжелого инвалидизирующего заболевания, как СКВ, само по себе является пусковым моментом для развития невротического расстройства. И для молодых, и для людей старших возрастных групп в этой ситуации ограничения в трудоустройстве и восстановлении своего социального статуса в будущем, страх возможного наступления преждевременной смерти вследствие самого заболевания либо его осложнений могут оказывать влияние на формирование психических нарушений.

Чаще всего у пациентов диагностируют аффективные расстройства. Согласно результатам исследования Т.А. Лисицыной и соавт., у 83% пациентов с СКВ преобладали расстройства тревожно-депрессивного спектра. При этом на депрессивные эпизоды различной выраженности приходилось 40% случаев, на расстройство адаптации — 24%, генерализованное тревожное расстройство — 10%, дистимию — 9%. Авторы обратили внимание на высокую встречаемость нарушений сна при СКВ, приближающуюся к 90%, однако они указали, что в 66% случаев эти нарушения были вызваны тревожно-депрессивными расстройствами и нивелировались на фоне терапии антидепрессантами [4]. D.M. Gossat и соавт. диагностировали депрессию разной степени выраженности (1 пациент погиб вследствие суицида) у 28,5% пациентов с поздним дебютом СКВ [35].

Согласно отечественным и зарубежным данным литературы, психоз встречается менее чем в 5% случаев [4, 32]. Он может быть индуцирован как приемом стероидов, так и возникать в период высокой активности заболевания. По данным S.B. Vaker и соавт., почти $\frac{2}{3}$ пожилых больных СКВ имели психотические эпизоды [17]. При ретроспективном исследовании в университете Сан-Пауло историй болезни 85 пациентов, поступивших в клинику экстренной помощи в связи с первым эпизодом психоза, с помощью определения АНА у 2 больных был подтвержден диагноз СКВ с нейропсихическими расстройствами [54].

Делирий диагностируют редко (в исследовании Т.А. Лисицыной и соавт. — в 0,9%), вероятно, он является либо следствием высокой активности основного заболевания, либо возникает из-за различных коморбидных состояний. В ряде научных работ была обнаружена прямая взаимосвязь наличия в крови повышенного титра антител к рибосомальному протеину Р и нейропсихических проявлений СКВ (в частности, психоза) [22, 68].

S.M. Mirsattari и соавт. описали у женщины 88 лет дебют СКВ с нейропсихических нарушений на фоне развившегося синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона [51]. В течение полугода на фоне полного благополучия она заметила эритему на щеках и переносице, затем появились немотивированная общая слабость, диссомния, миалгия, артралгия, похудение вследствие снижения аппетита, присоединились когнитивные нарушения. При обследовании обращали на себя внимание гипонатриемия, снижение осмолярности плазмы, повышение уровня натрия в моче, преобладание осмолярности мочи над осмолярностью плазмы. Кроме того, были обнаружены изменения ряда иммунных показателей: выраженная лимфопения, повышение титра антинуклеарных антител, антител к двуспиральной ДНК, гипокомplementемия, а также зарегистрировано повышение уровня рибосомального протеина Р. При выполнении МРТ головного мозга верифицировали диффузную атрофию с небольшими очагами в белом веществе, имеющими повышенный сигнал в T2-режиме. При последующем наблюдении пациентке диагностирована депрессия с психотическими симптомами, которая постепенно на фоне терапии (преднизолон, азатиоприн) регрессировала, самочувствие улучшилось, электролитные изменения также купировались. Клинический случай демонстрирует, что дебют СКВ возможен в любом возрасте, даже в старческом, в том числе с нейропсихических проявлений, что требует особенно внимательного отношения не только неврологов, но и терапевтов,

ревматологов, психиатров, гериатров к этой категории пациентов и проведения тщательной дифференциальной диагностики.

D. Nikolopoulos и соавт., проанализировав большую когорту пациентов, в том числе с поздним дебютом СКВ, пришли к выводу, что чаще всего диагностировали цереброваскулярные заболевания, судороги, краниальную нейропатию, психоз, когнитивные нарушения, расстройства настроения, демиелинизирующие заболевания [56]. Аналогичные результаты были получены S. Arpenzeller и соавт. [14]. Когнитивная дисфункция у пациентов с СКВ обнаруживается в 26–66% случаев по данным различных исследователей, при этом приблизительно в 5% определяют деменцию [32]. Некоторые зарубежные и отечественные ученые считают, что наличие ОНМК в анамнезе, участие не только антилимфоцитарных антител, антител к рибосомальному пептиду Р, но и антифосфолипидных антител имеет значение в формировании когнитивных нарушений при СКВ [4, 29, 40]. Сведения о взаимосвязи антифосфолипидного синдрома (АФС) с возрастом противоречивы. Одни исследователи не находят убедительных данных [21, 46], в то время как другие обнаружили достоверно высокие титры антифосфолипидных антител, IgM антител к кардиолипину у лиц пожилого возраста [31, 34]. Известно, что АФС влияет на показатели летальности. Особенно это актуально при позднем дебюте СКВ, поскольку после венозных тромбозов, ОНМК — второе по частоте клиническое проявление АФС [5]. ОНМК при СКВ встречается приблизительно в 5–20% случаев [63].

Одной из причин развития острой сосудистой катастрофы головного мозга, помимо атеросклеротического поражения сосудов, формирования тромботической васкулопатии, ассоциирующейся с образованием антифосфолипидных антител, является патология сердца. Эндокардит Либмана—Сакса был диагностирован в 11% случаев при обследовании 342 пациентов с СКВ, по данным I. Moysakis и соавт., и характеризовался формированием вегетаций, как правило, на митральном клапане (в 63% случаев), что было связано с высоким риском возникновения кардиоэмболического инсульта [55].

Помимо ишемического инсульта, при СКВ возможен и геморрагический, который представлен субарахноидальным кровоизлиянием и внутримозговой гематомой. С чем может быть связан риск

развития кровоизлияний, пока точно неизвестно — артериальной гипертензией, тромбоцитопенией на фоне АФС или изменением сосудистой стенки. В исследовании А.С. Новицкой и соавт. ОНМК достоверно коррелировало с гематологическими проявлениями заболевания, а именно с уровнем тромбоцитов и показателями СОЭ, также со степенью активности СКВ [8]. Церебральный венозный тромбоз встречается у 0,36–6,6% больных СКВ, чаще всего (41,2%) связан с антифосфолипидными антителами, обладающими мощной прокоагулянтной активностью [69].

Несмотря на отсутствие патогномичных симптомов церебрального венозного тромбоза, L. Wang и соавт., выполнив ретроспективный анализ медицинских историй болезни 4 747 пациентов с СКВ, пришли к выводу, что основными неврологическими проявлениями были головная боль (88,2%), тошнота/рвота (47,1%), нарушение сознания (41,2%), периорбитальный отек (35,3%), ощущение помутнения перед глазами/диплопия (35,3%), судороги (35,3%). При выполнении люмбальной пункции для измерения цереброспинального давления в 76,5% случаев наблюдали его повышение (в семи случаях даже более 330 мм водн. ст.), что во многом объясняло имеющиеся симптомы. Согласно результатам магнитно-резонансной флебографии, чаще всего тромбоз верифицировали в поперечном синусе (82,4%), в сигмовидном (52,9%), в верхнем сагиттальном (35,3%), в нижнем сагиттальном (5,9%). Поскольку церебральную венозную систему отличает широкая сеть анастомозов и значительная вариабельность анатомического строения, установление диагноза требует тщательного клиничко-нейровизуализационного сопоставления. Следует отметить, что структурные изменения при МРТ головного мозга регистрируют у 53–60% пациентов с нейропсихическими проявлениями. Церебральную атрофию обнаруживают в 19–46%, при этом не исключается влияние глюкокортикостероидной терапии на ее формирование. Очаговое поражение белого вещества мозга встречалось в 20–49%, серого — в 5% случаев [8, 49]. Недавние исследования показали, что в 40–47% случаев при наличии клинических проявлений поражения ЦНС каких-либо изменений при МРТ головного мозга диагностировано не было [33].

СКВ также может клинически проявляться как заболевание спектра оптиконейромиелита (ЗСОНМ). Так, согласно анализу научной лите-

ратуры, проведенному M. Piga и соавт., у 47,1% пациентов с СКВ были верифицированы признаки, входящие в диагностические критерии ЗСОНМ [58]. В исследовании N. Asgari и соавт. из 30 человек с СКВ, имеющих поражение ЦНС, у 2 пациентов с миелитом и АФС были выявлены антитела к аквапорину-4 (AQP4-IgG) [16]. У 90% больных ЗСОНМ отмечают рецидивирующее течение, только в 10% — монофазное, симптомы развиваются остро, носят выраженный характер и нередко после первой манифестации приводят к инвалидности [9]. Поперечный миелит — редко встречающееся осложнение СКВ (1,1%) [42]. Однако, по данным исследования В. Kovacs и соавт., поперечный миелит как дебют СКВ встречался гораздо чаще — в 39% случаев [43].

Довольно часто он может быть ассоциирован с АФС [5, 20]. F. Pigo и соавт. опубликовали клиническое наблюдение манифестации СКВ у женщины 80 лет с ЗСОНМ [59]. У пациентки подостро развился правосторонний гемипарез, который в дальнейшем нарастал по выраженности вплоть до гемиплегии, присоединилась левосторонняя гемиатаксия. По данным инструментальных методов диагностики были выявлены плеврит, перикардит, подтвержден поперечный миелит (протяженностью от C_{II} до C_{VII}). Исследование цереброспинальной жидкости, в том числе на различные возбудители инфекций, патологии не обнаружило. Среди иммунных показателей обращали на себя внимание не только высокие титры антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК, антитела к SS-A/Ro на фоне лейкопении, анемии, но и увеличение антифосфолипидных антител, а также AQP4-IgG. В результате терапии (глюкокортикостероидов, гидроксихлорохина, ритуксимаба) неврологический дефицит значительно уменьшился. Хотя точные механизмы возникновения миелита при СКВ неизвестны до сих пор, вероятно, в патогенезе играют роль аутоиммунное воспаление, протекающее по типу васкулита, и тромботическая васкулопатия.

Несмотря на редкую встречаемость ЗСОНМ при СКВ, своевременно распознать данную потенциально курабельную патологию у лиц пожилого и старческого возраста является не простой, но важной задачей для специалистов, работающих с этой группой пациентов. J. Birnbaum и соавт. обратили внимание, что почти у 50% пациентов с СКВ дебютом миелита были нарушения мочеиспускания и лихорадка на фоне высокой иммунной активности

основного заболевания, что было ошибочно расценено врачами как инфекция мочевыводящих путей [20]. В терапии для достижения положительного клинического эффекта используют препараты, обладающие иммуносупрессорным эффектом, есть сообщения в научных публикациях об успешном применении плазмафереза [9, 63].

Синдром задней обратимой энцефалопатии (в зарубежной литературе известен под аббревиатурой PRES — Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome), впервые описанный в 1996 г. J. Hinchey и соавт., при СКВ встречается в 0,43–1,8% случаев, ассоциирован с высокой активностью заболевания с поражением почек и артериальной гипертензией. Патогенез синдрома до конца неясен. Наиболее популярная гипотеза предполагает, что в основе формирования данного синдрома лежит срыв ауторегуляции мозгового кровотока вследствие артериальной гипертензии, повреждение эндотелия с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера, гиперперфузия мозга и возникновение вазогенного отека головного мозга. Другая гипотеза основывается на том, что не все пациенты с данным синдромом имеют повышенное АД, в этих условиях основной причиной патофизиологических изменений является эндотелиальная дисфункция, поскольку повреждение эндотелиальных клеток могут вызвать циркулирующие в крови провоспалительные цитокины, экзогенные токсины. Этот процесс, вероятно, лежит в основе развития синдрома задней обратимой энцефалопатии при сепсисе, инфекциях, аутоиммунных заболеваниях, приеме ряда иммуносупрессивных препаратов после трансплантации органов, костного мозга [48].

Согласно исследованиям U. Damrongratkul и соавт. и H.-W. Cui и соавт., чаще всего первыми проявлениями этого синдрома были эпилептические приступы (93,3 и 80% случаев соответственно) [27, 28]. По данным U. Damrongratkul и соавт., в 10,7% случаев манифестацией заболевания был эпилептический статус [28]. Помимо судорог, клинические проявления включают интенсивную цефалгию с тошнотой (и/или рвотой), зрительные нарушения (гемианопсия, скотомы, ощущение пелены перед глазами), количественное либо качественное изменение уровня сознания, иногда гемипарез. Радиологическая диагностика синдрома основывается на выявлении гиперинтенсивного сигнала на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR, отражающих вазогенный отек головного мозга, преимущественно в подкорково-

вых теменно-затылочных областях с двух сторон. К «атипичной» локализации вазогенного отека головного мозга U. Damrongpipatkul и соавт. относят обнаружение аналогичных изменений в лобных и височных долях, мозжечке, таламусе, базальных ганглиях и стволе головного мозга. Кроме того, исследователи указывают на одностороннюю локализацию очагов и обнаруженные у пациентов с СКВ участки микрокровоизлияний [27, 28]. Лечение основывается на купировании активности СКВ, коррекции коморбидных состояний.

Частота выявления эпилептических приступов у пациентов с СКВ варьирует от 2 до 18% [8, 41]. J. Boddaert и соавт., обследовав 47 пациентов с поздним дебютом заболевания, в 6,4% диагностировали эпилептические приступы [21]. Чаще всего встречаются генерализованные тонико-клонические, а не фокальные приступы. В генезе судорожных приступов, вероятно, может играть роль наличие повышенного титра антинейрональных антител, антифосфолипидных антител, антител к рибосомальному пептиду Р [40]. Судорожные приступы могут возникать у больных СКВ вследствие ОНМК, синдрома задней обратимой энцефалопатии, электролитных нарушений или интоксикационного синдрома из-за развившихся осложнений.

В научной литературе встречаются немногочисленные сообщения о развитии синдрома паркинсонизма у пациентов с СКВ, в ряде случаев он явился клинической манифестацией заболевания. Так, Е.К. Тап и соавт. описали у женщины 57 лет, страдавшей СКВ и получающей по этому поводу поддерживающие дозы преднизолона, подостро развившийся синдром паркинсонизма [66]. При МРТ с контрастированием были верифицированы области усиления сигнала на T2-взвешенных изображениях в подкорковых отделах головного мозга, а по данным лабораторных исследований диагностирована высокая активность СКВ. В результате интенсификации терапии (парентеральное введение метилпреднизолона, циклофосамида в высоких дозах) через 3 мес постепенно купировались гипомимия, брадикинезия, брадифрения, мышечная ригидность, улучшилась ходьба. При МРТ в динамике патологических изменений выявлено не было. Авторы предположили иммуноопосредованный патогенез развившегося амиостатического синдрома у пациентки с СКВ на фоне высокой иммунной активности.

Поражение нервной системы при СКВ в виде асептического менингита встречается редко (0,3%) [42]. Клинические проявления представлены оболочечным симптомокомплексом на фоне лихорадки. В общем анализе цереброспинальной жидкости обнаруживается лимфоцитарный плеоцитоз при отсутствии возбудителей бактериальных и вирусных инфекций. Пациенты, как правило, отвечают полным купированием всех симптомов на фоне терапии глюкокортикостероидами [52].

Известно, что при иммунодефицитных состояниях вследствие реактивации полиомавируса (JC) может возникнуть тяжелое демиелинизирующее заболевание ЦНС, ассоциированное с плохим прогнозом, — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). JC — это ДНК-содержащий двухцепочечный кольцевой вирус, который содержит VP1, VP2, VP3 белки. Белок VP1 ответственен за формирование вирусоподобных частиц, вызывающих иммунный ответ [1]. Заболеваемость ПМЛ регистрируется довольно редко — 1–4 случая на 100 тыс. пациентов с СКВ [38]. Симптомы заболевания могут возникать подостро или постепенно. Они неспецифичны, отличаются широким спектром неврологических проявлений: гемианопсия, двигательные, чувствительные расстройства, когнитивная дисфункция, нарушения речи по типу афазии, возможны эпилептические приступы. Диагностика ПМЛ основывается на клинко-радиологических сопоставлениях и определении вируса методом ПЦР в цереброспинальной жидкости. Этиотропной терапии не разработано, однако в случае подтверждения заболевания целесообразно максимально снизить дозы иммуносупрессивных лекарств.

Поражение периферической нервной системы при СКВ встречается в 6,9–8% случаев [23, 37], по данным J. Boddaert и соавт., у пожилых пациентов — в 6,4% [21]. Многие исследователи отмечают ассоциацию СКВ в пожилом возрасте с синдромом Шегрена [21, 31, 57, 64]. Течение СКВ с синдромом Шегрена отличается своеобразной клинической картиной: на фоне миалгии и артралгии возможно появление симптомов, свойственных полинейропатии [11]. Полинейропатию, ассоциированную с СКВ, выявляют в 1,5–7,5% случаев и статически чаще коррелируют с активностью патологического процесса ($p < 0,05$) [63, 72]. Она характеризуется преимущественно сенсорными, реже сенсомоторными формами. На ранних стадиях возможно бессимптомное течение, в этом

случае в диагностике важное значение приобретают электрофизиологические методы исследования. Согласно результатам ретроспективного крупномасштабного исследования, проведенного А. Vortoluzzi и соавт., средний возраст манифестации СКВ у пациентов с поражением ПНС был статически выше, чем у пациентов без поражения ПНС: $45,9 \pm 14,8$ против $37,1 \pm 14$ ($p < 0,001$). Также были выявлены более высокие индексы активности (SLEDAI-2K) $6,9 \pm 5,3$ и повреждения (SLICC/ACR SDI) $2,2 \pm 1,9$, чем в группе сравнения, — $2 \pm 2,3$ и $0,9 \pm 1,1$ соответственно ($p < 0,0001$ в обеих группах) [23]. Полинейропатия у пациентов с СКВ может быть лекарственно-индуцированной, обусловлена стероидным диабетом, вторичными метаболическими нарушениями, что требует соответствующей коррекции в лечении.

Поражение черепных нервов возникает с частотой 2,4% [23]. В научных публикациях описаны поражения глазодвигательного, отводящего, лицевого нервов, также сенсоневральная потеря слуха, неврит зрительного нерва, тригеминальная невралгия [11, 23].

Острая воспалительная демиелинизирующая и хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия встречается в 0,8% случаев при СКВ [63]. Диагностика данных осложнений основывается на соответствующей клинической картине, исследовании цереброспинальной жидкости и оценки биоэлектрической активности нервно-мышечной системы.

Примерно у половины больных СКВ имеются проявления миопатии [11], чаще всего она является лекарственно-индуцированной. В научной литературе есть упоминание о таком нежелательном явлении гидроксихлорохина, помимо ретинопатии и сердечно-сосудистых осложнений, как миопатия [60]. В клинической картине ведущим синдромом будет мышечный, который длительное время может не проявляться в полной мере. Большинство пациентов отмечают на ранних стадиях миалгию, общую утомляемость, в то время как мышечная сила может оставаться сохранной, что во многом затрудняет диагностику. При выполнении биопсии мышц находят вакуолярную миопатию и атрофию мышечных волокон 1-го и 2-го типа. В большинстве исследований по гидроксихлорохин-индуцированной миопатии принимали участие лица старших возрастных групп. Поскольку с возрастом увеличивается частота саркопении в популяции, можно предположить, что она являлась отягощающим фактором в развитии миопатии. Для предот-

вращения нежелательных явлений стратегия терапии у пожилых пациентов должна быть тщательно выверена.

Заключение

Системная красная волчанка относится к тяжелым аутоиммунным ревматическим заболеваниям с широким спектром клинических проявлений вследствие вовлечения в патологический процесс различных органов и систем. Существенно, что системная красная волчанка может манифестировать в любом периоде онтогенеза, в том числе и позднем. В этом случае соотношение женщин и мужчин значительно снижается, таким образом роль эстрогенов в патогенезе болезни значительно уменьшается. Также при позднем дебюте системной красной волчанки отмечается увеличение лаг-периода от появления первых симптомов до критерияльной клинической картины заболевания, что, по-видимому, свидетельствует о несколько иных механизмах иммунопатогенеза, в большей степени связанных с процессами иммуностарения.

Клиническая картина системной красной волчанки отличается своеобразием. Это следует учитывать при наличии у пожилых пациентов конституционального синдрома, миалгии, артралгии, серозита, сухого синдрома и включать в круг дифференциальной диагностики не только онкологическую патологию, ревматическую полимиалгию, ревматоидный артрит, болезнь Шегрена, но и системную красную волчанку. Волчаночный нефрит встречается у данной категории больных гораздо реже, что положительно влияет на выживаемость. Существенно, что им также требуются меньшие дозы иммуносупрессивных препаратов. Вместе с тем, с возрастом происходит не только снижение физиологического резерва и функций многих систем организма, но и увеличение коморбидного индекса вследствие развития возраст-ассоциированных заболеваний. Поэтому к лицам старших возрастных групп следует подходить с позиций персонализации не только диагностики, но и лечения.

В отношении поражения нервной системы у пожилых пациентов с системной красной волчанкой сведения противоречивы, отражены в немногочисленных публикациях. Точный механизм развития многих неврологических и психических нарушений во многом неясен, что требует дальнейших исследований. В то же время, знания особенностей неврологических проявлений при системной красной волчанке в сопоставлении с данными лаборатор-

ных и инструментальных методов обследования позволяют проводить раннюю диагностику и своевременно назначать адекватную терапию пожилым пациентам.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Белов Б.С. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия: ревматологические аспекты // Современная ревматол. 2015. № 9. № 3. С. 4–9.
2. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина, 1987.
3. Клюквина Н.Г. Особенности системной красной волчанки с дебютом в пожилом возрасте // Современная ревматол. 2017. № 11. № 4. С. 4–11.
4. Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Серавина О.Ф. и др. Варианты психических нарушений у больных системной красной волчанкой // Науч.-практич. ревматол. 2008. № 4. С. 21–26.
5. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтера, 2004.
6. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
7. Нестеров В.П., Бурдыгин А. И., Иванов К. Б. и др. Особенности автономной регуляции сердечно-сосудистой системы в позднем онтогенезе у человека // Успехи геронтол. 2020. Т. 33, № 1. С. 74–80.
8. Новицкая А.С., Марусенко И.М. Поражение нервной системы у больных системной красной волчанкой // Учен. записки Петрозаводского гос. ун-та. 2010. № 2. С. 58–61.
9. Пивень В.Д., Краснов В.С., Новикова А.С. и др. Заболевание спектра оптиконейромиелита: диагностика и лечение, опыт клинических наблюдений // Учен. записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2018. Т. 25, № 3. С. 7–13.
10. Пизова Н.В. Демиелинизирующий процесс при системных ревматических заболеваниях (обзор литературы) // Журн. неврол. и психиатр. 2012. № 9. Вып. 2. С. 64–72.
11. Скоромец А.А. Соматоневрология: Рук. для врачей. СПб.: СпецЛит, 2009. С. 371–381.
12. Ainiala H., Dastidar P., Loukkola J., Lehtimäki T. Cerebral MRI abnormalities and their association with neuropsychiatric manifestations in SLE: a population-based study // Scand. J. Rheum. 2005. Vol. 34, № 5. P. 376–382.
13. Antolin J., Amerigo M.J., Cantabrana A. et al. Systemic lupus erythematosus: clinical manifestations and immunological parameters in 194 patients // J. clin. Rheum. 1995. Vol. 14, № 6. P. 678–685.
14. Appenzeller S., Pereira D.A., Costallat L.T.L. Greater accrual damage in late-onset systemic lupus erythematosus: a long-term follow-up study // Lupus. 2008. Vol. 17, № 11. P. 1023–1028. <https://doi.org/10.1177/0961203308089695>
15. Arnaud L., Mathian A., Boddaert J., Amoura Z. Late-onset systemic lupus erythematosus: epidemiology, diagnosis and treatment // Drugs Aging. 2012. Vol. 29, № 3. P. 181–189.
16. Asgari N., Jarius S., Laustrop H. et al. Aquaporin-4 autoimmunity in patients with systemic lupus erythematosus: A predominantly population-based study // J. Mult. Scler. 2018. Vol. 24, № 3. P. 331–339.
17. Baker S.B., Rovira J.R., Campion E.W., Mills J.A. Late onset systemic lupus erythematosus // Amer. J. Med. 1979. Vol. 66, № 5. P. 727–732.
18. Bertolaccini M.L., Atsumi T., Contreras A.E. et al. The value of IgA antiphospholipid testing for diagnosis of antiphospholipid (Hughes) syndrome in systemic lupus erythematosus // J. Rheum. 2001. Vol. 28, № 12. P. 2637–2643.
19. Bertoli A.M., Alarcon G.S., Calvo-Alen J. et al. LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. XXXIII. Clinical [corrected] features, course, and outcome in patients with late-onset disease // J. Arthr. Rheum. 2006. Vol. 54, № 5. P. 1580–1587.
20. Birnbaum J., Petri M., Thompson R. et al. Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus // J. Arthr. Rheum. 2008. Vol. 60, № 11. P. 3378–3387.
21. Boddaert J., Huong D.L.T., Amoura Z. et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in literature // Medicine (Baltimore). 2004. Vol. 83 № 6. P. 348–359.
22. Bonfa E., Steven M.D., Golomberg J. et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies // New Engl. J. Med. 1987. Vol. 317, № 5. P. 265–271.
23. Bortoluzzi A., Piga M., Silvagni E. et al. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a retrospective study on prevalence, associated factors and outcome // Lupus. 2019. Vol. 28, № 4. P. 465–474. <https://doi.org/10.1177/0961203319828499>
24. Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus // Medicine (Baltimore). 1993. Vol. 72, № 2. P. 113–124.
25. Chen T.-L., Wong C.-H., Lee C.-S. et al. Systemic lupus erythematosus in the elderly // Int. J. Geront. 2009. Vol. 3, № 2. P. 108–113.
26. Cohen H., Rijnink E.C., Nabuurs R.J.A. et al. Brain histopathology in patients with systemic lupus erythematosus: identification of lesions associated with clinical neuropsychiatric lupus syndromes and the role of complement // Rheumatology (Oxford). 2016. Vol. 56, № 1. P. 77–86.
27. Cui H.-W., Lei R.-Y., Zhang S.-G. et al. Clinical features, outcomes and risk factors for posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus: a case-control study // Lupus. 2019. Vol. 28, № 8. P. 961–969. <https://doi.org/10.1177/0961203319856416>
28. Damrongpipatkul U., Oranratanachai K., Kasantanon N. et al. Clinical features, outcome, and associated factors for posterior reversible encephalopathy in Thai patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study // J. clin. Rheum. 2018. Vol. 37, № 7. P. 691–702.
29. Denburg S.D., Denburg J.A. Cognitive dysfunction and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus // Lupus. 2003. Vol. 12, № 12. P. 883–890. <https://doi.org/10.1191/0961203303lu497oa>
30. Dimant J., Ginzler E.M., Schlesinger M. et al. Systemic lupus erythematosus in the older age group: computer analysis // J. Amer. Geriat. Soc. 1979. Vol. 27, № 2. P. 58–61.
31. Domenech I., Aydinoglu O., Cervera R. et al. Systemic lupus erythematosus in 50 year olds // J. Postgrad. Med. 1992. Vol. 68, № 800. P. 440–444.
32. Ellie M. Wekking M.A. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: An update // J. Psychosom. Med. 1993. Vol. 55, № 2. P. 219–228.
33. Ercan E., Ingo C., Tritanon O. et al. A multimodal MRI approach to identify and characterize microstructural brain changes in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus // J. Neuroimage Clin. 2015. Vol. 8. P. 337–344.
34. Font J., Pallares L., Cervera R. et al. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics // J. Ann. Rheum. Dis. 1991. Vol. 50. P. 702–705.
35. Gossat D.M., Walls R.S. Systemic lupus erythematosus in later life // Med. J. Australia. 1982. Vol. 1. P. 297–299.
36. Graham R.R., Ortmann W., Rodine P. et al. Specific combinations of HLA-DR2 and DR3 class II haplotypes contribute graded risk for disease susceptibility and autoantibodies in human SLE // Europ. J. Hum. Genet. 2007. Vol. 15, № 8. P. 823–830.
37. Hanly J.G., McCurdy G., Fougere L. et al. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance // J. Rheum. 2004. Vol. 31, № 11. P. 2056–2062.
38. Henegar C.E., Eudy A.M., Kharat V. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with systemic lupus ery-

- thematosis: a systematic literature review // *Lupus*. 2016. Vol. 25, № 6. P. 617–626. <https://doi.org/10.1177/0961203315622819>
39. Ho C.T., Mok C.C., Lau C.S., Wong R.W. Late onset systemic lupus erythematosus in southern Chinese // *J. Ann. Rheum. Dis.* 1998. Vol. 57, № 7. P. 437–440.
40. Ho R.C., Thiaghu C., Ong H. et al. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus // *J. Autoimmunol. Rev.* 2016. Vol. 15, № 2. P. 124–138.
41. Huang X.Y., Magder L.S., Petri M. Predictors of incident seizure in systemic lupus erythematosus // *J. Rheum.* 2016. Vol. 43, № 3. P. 565–575.
42. Kampylafka E.I., Alexopoulos H., Kosmidis M.L. et al. Incidence and prevalence of major central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a 3-year prospective study of 370 patients // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 2. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055843>
43. Kovacs B., Lafferty T.L., Brent L.H. et al. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature // *Ann. Rheum. Dis.* 2000. Vol. 59. P. 120–124.
44. Khalili A., Kuper R.C. A study of immune responses to myelin and cardiolipin in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) // *J. clin. Exp. Immunol.* 1991. Vol. 85 № 3. P. 365–372.
45. Kuo C-F., Grainge M.J., Valdes A.M. et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus and coaggregation of autoimmune diseases in affected families // *J.A.M.A. Intern. Med.* 2015. Vol. 175, № 9. P. 1518–1526. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.3528>
46. Lalani S., Pope J., de Leon F., Peschken C. Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study // *J. Rheum.* 2010. Vol. 37, № 1. P. 38–44.
47. Lazaro D. Elderly-onset systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical course and treatment // *J. Drugs Aging*. 2007. Vol. 24, № 9. P. 701–715.
48. Legriell S., Pico F., Azoulay E. Understanding Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome // *Ann. Update Intens. Care Emergency Med.* 2011. P. 631–653. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-18081-156>
49. Luyendijk J., Steens S. C.A., Ouwendijk W.J.N. et al. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus // *J. Arthr. Rheum.* 2011. Vol. 63, № 3. P. 722–732.
50. Medin J.L., Hansen K.E., Fitz S.R., Bartels C.M. A systematic review and metaanalysis of cutaneous manifestations in late versus early-onset systemic lupus erythematosus // *Seminars Arthr. Rheum.* 2016. Vol. 45, № 6. P. 691–697. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.01.004>
51. Mirsattari S.M., Power C., Fine A., McGinn G.S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: a case report with very late onset systemic lupus erythematosus // *Brit. J. Rheum.* 1998. Vol. 37, № 10. P. 1132–1134.
52. Mikdashi J., Kennedy S., Krumholz A. Recurrent benign lymphocytic (Mollaret) meningitis in systemic lupus erythematosus // *J. Neurol.* 2008. Vol. 14, № 1. P. 43–45.
53. Mol C.C., Lau C.S., Lee K.W., Wong R.W. Hyperprolactinemia in males with systemic lupus erythematosus // *J. Rheum.* 1998. Vol. 25, № 12. P. 2357–2363.
54. Mantovani C., Louzada-Junior P., Nunes E.A. et al. Antinuclear antibodies testing as a routine screening for systemic lupus erythematosus in patients presenting first-episode psychosis // *Early Interv. Psychiat.* 2012. Vol. 6, № 3. P. 322–325. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2011.00339.x>
55. Moyssakis I., Tektonidou M.G., Vasilliou V.A. et al. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution // *Ann. J. Med.* 2009. Vol. 120, № 7. P. 636–642.
56. Nikolopoulos D., Kostopoulou M., Pieta A. et al. Evolving phenotype of systemic lupus erythematosus in Caucasians: low incidence of lupus nephritis, high burden of neuropsychiatric disease and increased rates of late-onset lupus in the 'Attikon' cohort // *Lupus*. 2020. Vol. 29, № 5. P. 514–522. <https://doi.org/10.1177/0961203320908932>
57. Penaranda-Parada E., Quintana G., Yunis J.J. et al. Clinical, serologic and immunogenetic characterization (HLA-DRB1) of late-onset lupus erythematosus in a Colombian population // *Lupus*. 2015. Vol. 24, № 12. P. 1293–1299. <https://doi.org/10.1177/0961203315588576>
58. Piga M., Chessa E., Peltz M.T. et al. Demyelinating syndrome in SLE encompasses different subtypes: Do we need new classification criteria? Pooled results from systematic literature review and monocentric cohort analysis // *Autoimmunol. Rev.* 2017. Vol. 16, № 3. P. 244–252. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.01.011>
59. Pirro F., Mantero V., Rigamonti A. et al. A case of longitudinally extensive transverse myelitis in an 80-year-old patient with systemic lupus erythematosus and anti-aquaporin 4 antibodies // *J. Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102899>
60. Richards A.J. Hydroxychloroquine myopathy // *J. Rheum.* 1998. Vol. 25, № 8. P. 1642–1643.
61. Rose E., Pillsbury D. Lupus erythematosus (erythematoses) and ovarian function: observations on a possible relationship, with report of six cases // *Ann. intern. Med.* 1944. Vol. 21, № 6. P. 1022–1034.
62. Scolding N.J., Joseph F.G. The neuropathology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2002. Vol. 28, № 3. P. 173–189.
63. Shaban A., Leira E.C. Neurological complications in patients with systemic lupus erythematosus // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019. Vol. 19, № 12. P. 1–10. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-1012-1>
64. Stefanidou S., Gerodimos C., Benos A. et al. Clinical expression and course in patients with late onset systemic lupus erythematosus // *Hippokratia*. 2013. Vol. 17 № 2. P. 153–156.
65. Sun K. H., Liu W.T., Tsai C.Y. et al. Inhibition of astrocyte proliferation and binding to brain tissue of anticardiolipin antibodies purified from lupus serum // *J. Ann. Rheum. Dis.* 1992. Vol. 51, № 6. P. 707–712.
66. Tan E.K., Chan L.L., Auchus A.P. Reversible parkinsonism in systemic lupus erythematosus // *J. Neurol. Sci.* 2001. Vol. 193, № 1. P. 53–57.
67. Tomic-Lucic A., Petrovic R., Radak-Perovic M. et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, course and prognosis // *J. clin. Rheum.* 2013. Vol. 32, № 7. P. 1053–1058.
68. Tzioufas A.G., Tzortzakis N.G., Panou-Pomonis E. et al. The clinical relevance of antibodies to ribosomal-P common epitope in two targeted systemic lupus erythematosus populations: a large cohort of consecutive patients and patients with active central nervous system disease // *J. Ann. Rheum. Dis.* 2000. Vol. 59, № 2. P. 99–104.
69. Wang L., Chen H., Zhang Y. et al. Clinical Characteristics of Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Single-Centre Experience in China // *J. Immunol. Res.* 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/540738>
70. Van den Hoogen L.L., Sims G.P., Van Roon J.A.G., Fritsch-Stork R.D.E. Aging and Systemic Lupus Erythematosus — Immunosenescence and Beyond // *Curr. Aging Sci.* 2015. Vol. 8, № 2. P. 158–177.
71. Wilson H.A., Hamilton M.E., Spykeck D.A. et al. Age influences the clinical and serologic expression of systemic lupus erythematosus // *J. Arthr. Rheum.* 1981. Vol. 24, № 10. P. 1230–1235.
72. Xianbin W., Mingyu W., Dong X. et al. Peripheral neuropathies due to systemic lupus erythematosus in China // *Medicine (Baltimore)*. 2015. Vol. 94, № 11. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000625>

Поступила в редакцию 09.01.2022
 После доработки 09.01.2022
 Принята к публикации 26.01.2022

V.I. Odin¹, E.A. Yurkina², A.K. Yurkin¹, M.M. Toporkov¹, G.I. Shvartsman², E.M. Pervova²

**NEUROLOGICAL ASPECTS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS
IN INDIVIDUALS WITH LATE ONTOGENETIC DEBUT**

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Academic Lebedev str., St. Petersburg 194044,
e-mail: odinvitali@mail.ru; ² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University,
41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015

The review presents an analysis of publications on the features of the manifestation of systemic lupus erythematosus in the elderly. The article reflects the probable causes and mechanisms of the development of neurological manifestations of the disease. The clinical picture in elderly patients is described in detail, the features of immunological indicators are noted. This article discusses various variants of lesions of the nervous system in systemic lupus erythematosus, which differ in a wide range of clinical manifestations. Neuropsychic disorders of systemic lupus erythematosus are among the least studied aspects, and can be both a manifestation of the underlying disease, including those coinciding with the processes of immunosuppression, and undesirable phenomena against the background of ongoing treatment. At the same time, knowledge of the features of neurological manifestations in SLE with a debut in late ontogenesis in comparison with the data of laboratory and instrumental examination methods allows for early diagnosis and timely prescribing adequate therapy to elderly patients.

Key words: *systemic lupus erythematosus, late-onset, ontogenesis, clinical presentation, diagnostics, autoimmune diseases, cramps, psychosis, myelitis, cognitive dysfunction*

Н.И. Глушков^{1,2}, А.М. Беляев³, Т.Л. Горшенин^{1,2}, С.К. Дулаева^{1,2}

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ОСЛОЖНЕНИЯМИ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: nikolay.glushkov@szgmu.ru; ² Госпиталь для ветеранов войн, 193079, Санкт-Петербург, ул. Народная, 21, корп. 2; ³ Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Петрова, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

В статье представлены результаты лечения больных пожилого и старческого возраста с осложнениями рака ободочной кишки, в периоперационном ведении которых использовали мультидисциплинарный подход. Особенность больных старших возрастных групп обусловлена полиморбидностью, феноменом взаимногоотяжения. Это требует использования нестандартного подхода в лечении осложненного рака ободочной кишки. Проведен сравнительный анализ результатов лечения 289 больных пожилого и старческого возраста с осложненным раком ободочной кишки традиционным методом и с использованием мультидисциплинарного подхода. Больные были распределены на две группы — основную и контрольную. Помимо внедрения принципов мультидисциплинарного подхода, в основной группе применяли дополнительные методы диагностики для более конкретного определения вида, тяжести осложнения и функциональной операбельности. Больным основной группы с учетом реализации мультидисциплинарного подхода операции выполняли с помощью эндовидеохирургических технологий. В группе больных, где использовали мультидисциплинарный подход и современные методы диагностики и лечения, отмечено более благоприятное течение послеоперационного периода со снижением послеоперационных осложнений (с 44,9 до 27,8 %) и летальности (с 8,9 до 5,3 %).

Ключевые слова: рак ободочной кишки, хирургическое лечение, пожилой и старческий возраст

Вопросы лечения больных пожилого и старческого возраста с осложнениями рака ободочной кишки (РОК) сохраняют свою актуальность, что обусловлено высокой заболеваемостью данной онокопатологией на фоне общемировых тенденций старения населения, длительным бессимптомным течением, ошибками в диагностике [2, 5, 7, 8]. Кроме того, пандемия SARS-CoV-2 еще более обострила проблему: перепрофилирование специализированного коечного фонда на инфекционный

привело к тому, что часть пациентов не смогли получить своевременно необходимую помощь [6]. В результате, увеличилось количество больных с осложненными формами РОК, и особенно среди людей пожилого и старческого возраста [5, 6].

Пациенты пожилого и старческого возраста с данной патологией представляют собой особую группу. Наличие выраженной сопутствующей патологии является фактором, с одной стороны, ограничивающим расширение объема оперативного вмешательства, а с другой — обуславливающим неблагоприятное течение послеоперационного периода. В настоящее время одним из путей улучшения результатов лечения РОК у больных пожилого и старческого возраста является применение мультидисциплинарного подхода с использованием широкого спектра клиничко-диагностических методов определения уровня функциональных резервов организма и диагностики сопутствующих заболеваний [1, 3, 4]. Принцип мультидисциплинарного подхода предусматривает участие и взаимодействие врачей разных специальностей в ведении одного пациента, что позволяет оптимизировать процессы диагностики и лечения.

Цель работы — улучшение результатов лечения больных пожилого и старческого возраста с осложненным РОК путем внедрения мультидисциплинарного подхода.

Материалы и методы

В основу исследования положен анализ результатов лечения 289 больных пожилого и старческого возраста с осложненным РОК, находившихся в отделении общей хирургии СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» в период с 2008

по 2016 г. Все больные были разделены на две группы — контрольную ($n=156$) и основную ($n=133$). Больным контрольной группы диагностику и лечение осложнений РОК осуществляли согласно традиционному подходу. Ведение пациентов основной группы реализовывали по принципам мультидисциплинарного подхода с использованием современных методов диагностики и лечения. Для реализации всех пунктов междисциплинарного подхода из исследования были исключены пациенты, требовавшие экстренного оперативного вмешательства по абсолютным показаниям (перфорация толстой кишки, декомпенсированная степень острой толстокишечной непроходимости, ОТКН).

Возраст больных варьировал от 62 до 95 лет, составив в среднем 80,4 года в контрольной группе и 81 год — в основной. У всех больных обеих групп имелась сопутствующая патология, чаще всего со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем (рис. 1).

Влияние коморбидности на течение периоперационного периода оценивали с помощью возрастзависимого коэффициента Чарлсон. Медиана индекса Чарлсон составила 7,6 [4; 12] в обеих группах. Вероятность развития летального исхода в послеоперационном периоде, согласно шкале CR-POSSUM, варьировала в пределах 2,5–81,4%, составив в среднем 20,7% в контрольной группе и 20,6% — в основной. У большинства больных обеих групп — 176 (60,9%) — отмечали III степень операционно-анестезиологического риска по ASA. Чаще у больных обеих групп опухоли ло-

кализировались в левой половине ободочной кишки, и особенно в сигмовидной кишке (рис. 2).

В контрольной группе II стадия онкологического процесса диагностирована у 68 больных, III — у 57, IV — у 31. В основной группе II стадия диагностирована у 61 пациента, III — у 44, IV — у 28. Таким образом, больные контрольной и основной групп были сопоставимы по полу, возрасту, наличию и тяжести сопутствующей патологии, степени операционно-анестезиологического риска и стадии онкологического процесса.

Для оптимизации мультидисциплинарного подхода лечебно-диагностический процесс был разделен на отдельные этапы — дооперационный, операционный и послеоперационный.

При развитии у больного осложнения РОК, не требовавшего экстренного оперативного вмешательства, его госпитализация осуществлялась на хирургическое отделение. В данном случае было возможным более широко и полноценно реализовать принципы мультидисциплинарного подхода. Очевидно, что больному с осложнением РОК операция неизбежна в краткосрочной перспективе. В этом контексте основной задачей мультидисциплинарной бригады на предоперационном этапе было максимально быстро и эффективно подготовить больного к предстоящей операции. Ключевым моментом мультидисциплинарного подхода, позволяющим реализовать весь его потенциал, является временной фактор. Для «удлинения» появившейся паузы важно правильно интерпретировать осложнение РОК и его тяжесть.

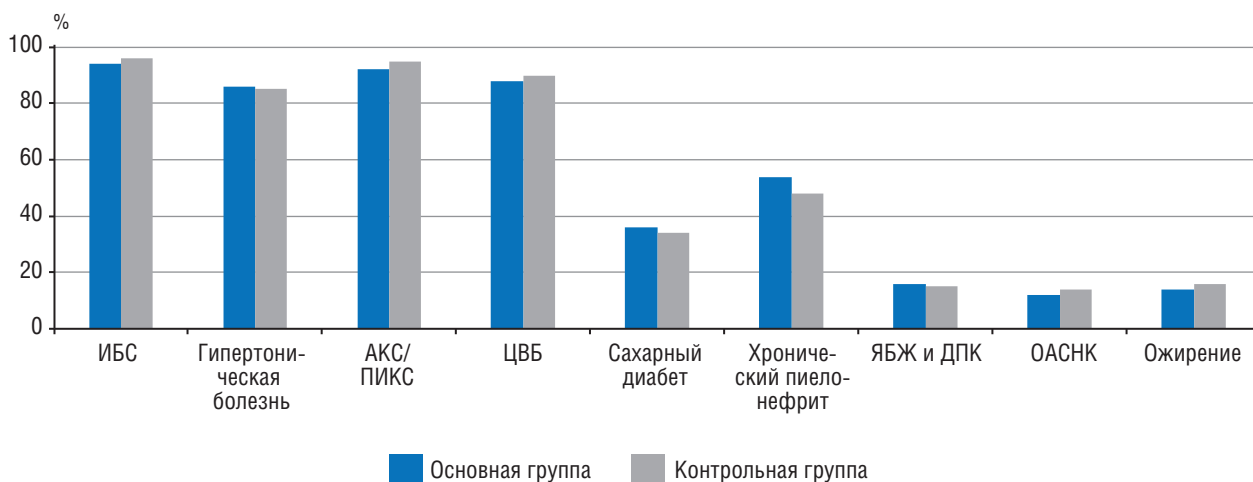


Рис. 1. Распределение больных по сопутствующей патологии.

АКС — атеросклеротический кардиосклероз; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ЦВБ — цереброваскулярная болезнь; ЯБЖ и ДПК — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; ОАСНК — облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей

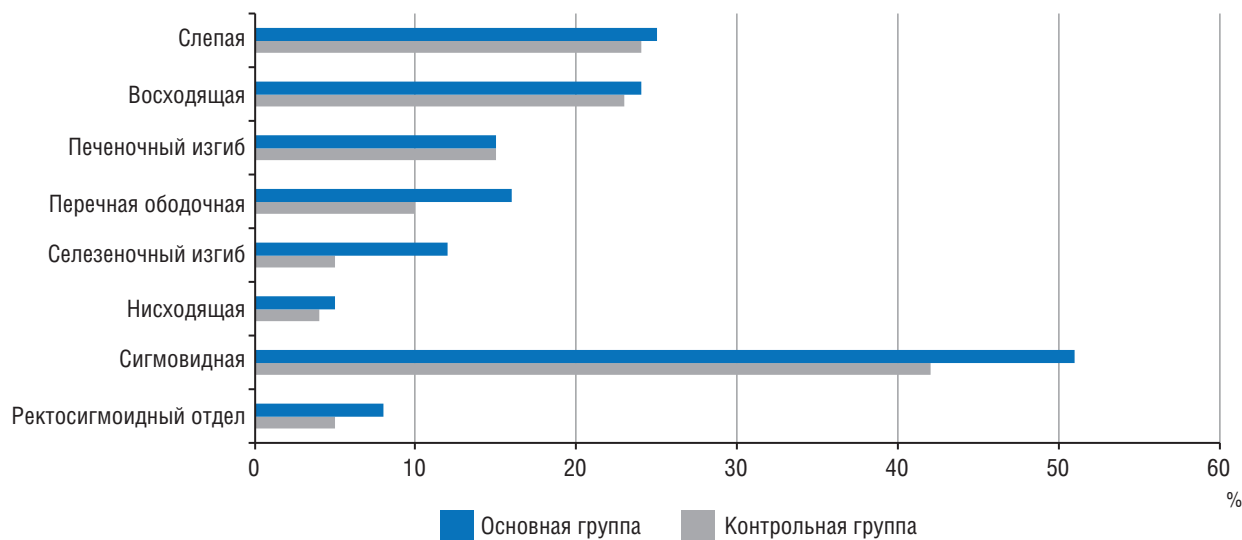


Рис. 2. Распределение больных по локализации опухоли в ободочной кишке

Диагностика осложнений РОК строится на стандартных методах обследования. При этом вопрос о сроках и объеме оперативного вмешательства решается зачастую на субъективных данных. Так, при острой кишечной непроходимости необходимо установить не только факт непроходимости, но и ее степень, так как это играет существенную роль при выборе тактики лечения. Известно, что компенсированная степень кишечной непроходимости, как правило, хорошо поддается консервативному лечению, а при субкомпенсированной степени консервативные меры, проводимые в течение 14–20 ч, не ухудшают состояние пациента. В этой связи правильная установка степени ОТКН играет существенную роль. Однако трактовка степени последней лишь на основании клиничко-рентгенологических данных не всегда точна. Пациентам основной группы, наряду с традиционными методами диагностики, мы использовали измерение внутрибрюшного давления, исследование гемодинамических показателей в непарных артериях брюшной аорты. Измерение внутрибрюшного давления позволяет более достоверно судить о степени ОТКН. Исследование внутрибрюшного давления проводили 2–4 раза/сут в зависимости от тяжести состояния больных путем измерения давления в мочевом пузыре. При компенсированной степени ОТКН внутрибрюшное давление варьировало от 8 до 15 мм рт. ст., составив в среднем $12,8 \pm 1,7$ мм рт. ст. При субкомпенсированной степени ОТКН показатели внутрибрюшного давления варьировали от 15 до 20 мм рт. ст., составив в среднем $17,8 \pm 2,1$ мм рт. ст. Нарастание степени ОТКН сопровождается повышением внутри-

брюшного давления, которое оказывает прямое или опосредованное влияние практически на все органы и системы, в том числе и на спланхический кровоток. Для оценки регионарного кровотока в непарных артериях брюшной аорты использовали доплерографическое исследование. Кишечная непроходимость сопровождалась редукцией кровотока — уменьшался диаметр сосуда, снижалась объемная скорость кровотока при увеличении индекса резистентности сосудистой стенки, причем чем выше была степень ОТКН, тем более выражены были эти изменения.

Имелась достоверная связь между степенью кишечной непроходимости, уровнем внутрибрюшной гипертензии и показателями гемодинамики. Таким образом, исследование внутрибрюшного давления, наряду с гемодинамическими показателями сосудов брюшной аорты, позволяло получать более достоверное представление о степени ОТКН. Кроме того, оценка этих показателей в процессе консервативного лечения давала представление о динамике течения кишечной непроходимости, тем самым позволяя четче определиться со сроками оперативного вмешательства.

При РОК, осложненном перифокальным воспалением, срочность оперативного вмешательства определяется степенью выраженности параканкрозных воспалительных изменений, которые могут варьировать от формирования перифокального инфильтрата до перитонита. Очевидно, что только на основании клиничко-лабораторных данных и УЗИ органов брюшной полости судить о выраженности воспалительных изменений трудно. В этом контексте важно чаще использовать спи-

ральную КТ. Больным основной группы, помимо последней, мы выполняли ее разновидность — перфузионную КТ. Это исследование позволяло точнее определять стадирование опухоли по системе TNM, оценивать характер паратуморозных изменений, а также проводить дифференциальную диагностику между воспалительными и онкологическими поражениями ободочной кишки (рис. 3).

Использование описанных дополнительных методов диагностики позволило бóльшую часть больных основной группы оперировать в отсроченном порядке.

Наряду с диагностикой вида развившегося осложнения и стадирования онкологического процесса, важное значение имеет оценка функционального состояния органов и систем. Обычно для этого используют ЭКГ, реже — эхо-КГ, оценку функции внешнего дыхания и осмотр врачей-специалистов. Однако использование лишь этих методов не позволяет получить полноценное представление о функциональной операбельности больного. Вместе с указанными методами больным основной группы проводили исследование миокардиального индекса (Tei) и оценку трофологического статуса. Известно, что состояние сердечно-сосудистой системы имеет одно из решающих значений в выборе объема и метода оперативного вмешательства и определяет риски развития сосудистых послеоперационных осложнений. Определение миокардиального индекса позволяет судить об эффективности сократимости ЛЖ. При величине миокардиального индекса более 0,79 у пациентов диагностировали клинико-инструментальные предикторы развития острой левожелудочковой недостаточности. Больные с подобными значениями индекса Tei были отнесены нами в группу риска. Дальнейшая кардиотропная фармакологи-

ческая коррекция позволяла профилактировать возможные сердечно-сосудистые осложнения. Также у больных обеих групп оценивали трофологический статус. При этом пациентам основной группы определяли не только исходное состояние, но и динамику массы тела за предшествующие 2 мес до госпитализации. Так, несмотря на то что у большинства больных ИМТ был нормальным или выше нормы, более у половины из них имелась белково-энергетическая недостаточность, требовавшая коррекции, что и было проведено согласно разработанному протоколу.

Основными задачами, стоящими перед хирургом при выполнении операции по поводу осложнений РОК, наряду с устранением самого осложнения, является минимизация хирургической агрессии при сохранении адекватного онкологического объема и функционального результата. Значимый прогресс в лечении рака толстой кишки связан с активным внедрением эндовидеохирургических технологий. Проведенные рандомизированные исследования доказали преимущество лапароскопических операций на толстой кишке при ее онкопатологии по сравнению с традиционными, в том числе у пациентов пожилого и старческого возраста. Дискутабельным остается вопрос выполнения лапароскопических операций в случаях развития осложнений рака толстой кишки. Несомненно, операции, проводимые в условиях напряженного карбоксиперитонеума у возрастного пациента с наличием ряда сопутствующих заболеваний, таят в себе негативные моменты. С другой стороны, стремление хирурга уменьшить хирургическую агрессию дает основание включить эти операции в арсенал помощи пациентам с осложнениями рака толстой кишки. По нашему мнению, внедрение и использование эндовидеохирурги-

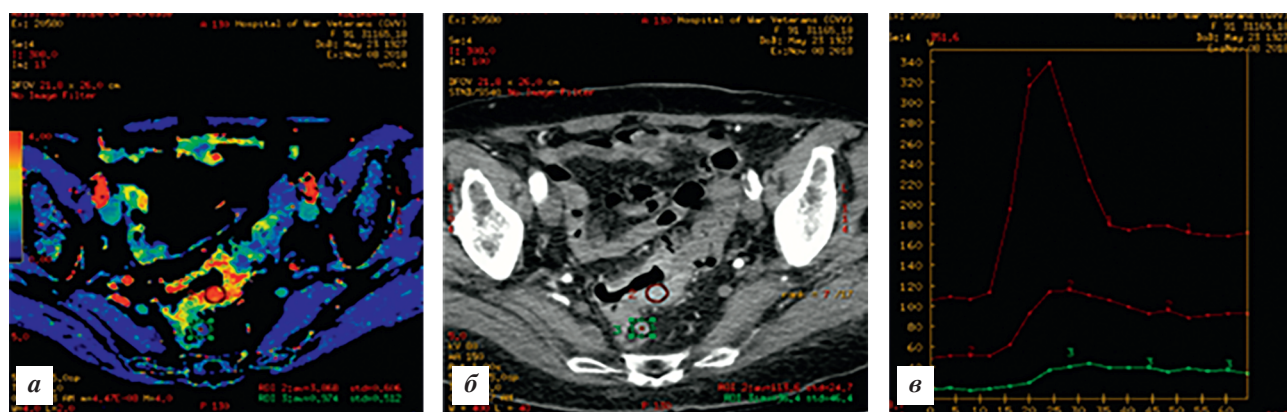


Рис. 3. Цветная параметрическая карта скорости кровотока (BF) — а; мультипланарная реконструкция в аксиальной проекции в артериальную фазу — б; график зависимости время—плотность в брюшной аорте (ROI 1), опухоли ректосигмоидного отдела ободочной кишки (ROI 2) и интактной кишечной стенки (ROI 3) — в

Таблица 1

Распределение пациентов основной и контрольной групп по объему и методу оперативного вмешательства, абс. число

Объем оперативного вмешательства	Методы		Всего
	традиционный	минимально инвазивный	
Правосторонняя гемиколэктомия	58	53	111
Левосторонняя гемиколэктомия	11	5	16
Резекция поперечной ободочной кишки	6	2	8
Резекция сигмовидной кишки	20	14	34
Операция типа Гартмана	37	27	64
Илеотрансверзостомия	11	17	28
Колостомия	13	15	28
<i>Итого</i>	156	133	289

Таблица 2

Объем интраоперационной кровопотери в зависимости от метода оперативного вмешательства, мл

Объем оперативного вмешательства	Методы		
	традиционный	минимально инвазивный	<i>p</i>
Правосторонняя гемиколэктомия	220±40	45±15	0,001
Левосторонняя гемиколэктомия	240±60	60±20	0,001
Резекция поперечной ободочной кишки	150±30	30±10	0,699
Резекция сигмовидной кишки	200±40	40±10	0,001
Операция типа Гартмана	190±30	60±15	0,001
Илеотрансверзостомия	80±20	50±10	0,05
Колостомия	140±30	40±10	0,001

ческих технологий в лечении осложненных форм РОК является основополагающим моментом мультидисциплинарного подхода в принятии решения об объеме оперативного вмешательства у конкретного больного.

Основой мультидисциплинарного подхода в послеоперационном периоде являлось продолжение коллегиального ведения пациентов под руководством лечащего врача. Кроме того, в послеоперационном периоде использовали принципы протоколов ускоренного выздоровления и реабилитации после хирургических операций (ERAS, FAST TRACK): уменьшение времени пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, ранняя активизация, ранняя энтеральная терапия, раннее удаление катетеров, зондов и дренажей, рациональная антибактериальная терапия, физиотерапевтическое лечение.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программ Statistica 8.0 for Windows и Microsoft Excel. Анализ достоверности различия средних величин проведен по критерию Стьюдента (*t*-критерий), оценку сопряженности качественных признаков проводили с использованием критерия Пирсона χ^2 . Статистически значимыми считали результаты при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Больные обеих групп были оперированы в срочном и отсроченном порядке. В основной группе, с учетом реализации мультидисциплинарного подхода в предоперационном периоде, операции выполняли с помощью эндовидеохирургических технологий, в контрольной — традиционно (табл. 1).

Традиционные и видео-ассистированные операции были сопоставимы по времени, однако сопровождалась меньшим объемом интраоперационной кровопотери (табл. 2).

Всех больных после перенесенных оперативных вмешательств доставляли в отделение реанимации и интенсивной терапии. В реанимационном отделении обезболивание осуществляли путем введения анестетиков непосредственно в эпидуральное пространство в сочетании с системным назначением нестероидных противовоспалительных средств. Антибактериальная терапия в послеоперационном периоде была назначена 22 (16,5%) больным основной группы. Это достоверно ($p < 0,01$) меньше, чем больным контрольной группы, которым антибактериальные препараты назначали во всех случаях, эмпирически и вне зависимости от развив-

шегося осложнения РОК. Пациентам основной группы в большинстве случаев введение антибактериальных препаратов ограничивалось периоперационной антибиотикопрофилактикой. Энтеральное питание при отсутствии или купировании явлений кишечной непроходимости пациентам основной группы начинали с первых суток с введения в назогастральный зонд глюкозо-электролитных смеси в объеме 250–500 мл. Больным контрольной группы энтеральное введение жидкостей начинали не ранее вторых суток. Перевод на хирургическое отделение осуществляли на 1–3-и сутки. Среднее время нахождения пациентов основной группы в реанимации составило 1,6 сут. Это достоверно

($p < 0,001$) меньше, чем у больных контрольной группы (3,4 сут). На хирургическом отделении продолжали консервативные меры, включавшие инфузионную терапию, профилактику венозных тромбоэмболических осложнений — низкомолекулярные гепарины. Длительность инфузионной терапии составила в среднем 5,4 сут, что достоверно меньше ($p < 0,01$), чем в контрольной группе — 7,2 сут. Введение низкомолекулярных гепаринов продолжалось вплоть до выписки пациента из стационара. Важным моментом послеоперационного периода являлась ранняя активизация пациентов. С первых суток в хирургическом отделении осуществляли мобилизацию и вертикализацию пациентов с помощью младшего и среднего персонала отделения и специалистов лечебной физкультуры. Продолжалась энтеральная терапия по разработанному протоколу. Назогастральный зонд удаляли на 1–3-и сутки (1,5) у больных основной группы, на 3–5-е (4,6) — в контрольной. Мочевой катетер извлекали на 2–4-е сутки (3,1). Дренажи из брюшной полости извлекали на 4–6-е сутки (4,6), табл. 3.

В послеоперационном периоде оценивали динамику купирования болевого синдрома, восстановление перистальтики кишечника, развитие осложнений, длительность послеоперационного койко-дня.

Выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы. У больных, оперированных лапароскопически (основная группа), болевой синдром был выражен значительно меньше по сравнению с группой больных, оперированных традиционными методами (контрольная группа). Не требовалось назначения наркотических анальгетиков. Болевой синдром хорошо купировали на-

значением нестероидных противовоспалительных средств, и у большинства больных к 6-м суткам он был незначительным. Прямое влияние на выраженность болевого синдрома оказывала операционная травма и, в значительной мере, величина лапаротомии.

Ритмичная перистальтика при неосложненном течении послеоперационного периода после лапароскопических операций отмечалась на 2–3-и сутки. В это время начинали отходить газы. Первый стул отходил на 4–6-е сутки. В контрольной группе восстановление функции кишечника происходило на 1–2 дня позже. Хотя перистальтика и определялась раньше у больных основной группы, но следует понимать, что это глубоко субъективный показатель, зависящий от многих факторов.

При сравнительном анализе послеоперационных осложнений выявлено, что они достоверно чаще ($p = 0,015$) возникали в контрольной группе — 70 (44,9%), чем в основной — 37 (27,8%), табл. 4.

В обеих группах преобладали раневые осложнения: у 51 (32,7%) пациента контрольной группы и у 28 (21,1%) — основной. Меньшая операционная травма и, как следствие, более ранняя мобилизация больных обусловили тот факт, что пневмония в послеоперационном периоде развивалась реже в основной группе — 10 (7,5%), чем в контрольной — 20 (12,8%). Несостоятельность межкишечных анастомозов отмечена у 2 (1,5%) пациентов основной группы и у 6 (3,8%) — контрольной. Периоперационная антибиотикопрофилактика и отказ от необоснованной антибиотикотерапии в основной группе привели к тому, что такое грозное осложнение, как антибиотик-ассоциированный колит, зарегистрировано только у 4 больных, в то время как в контрольной группе, где

Таблица 3

Продолжительность лечебных мер в раннем послеоперационном периоде, среднее значение

Лечебная мера	Группы		
	контрольная	основная	<i>p</i>
Время нахождения в реанимации, сут	3,4±1,2	1,6±0,6	0,001
Начало энтеральной терапии (от момента операции), сут	2,8±0,8	1,3±0,5	0,001
Длительность антибактериальной терапии, сут	6,4±1,6	5,2±1,6	0,001
Длительность инфузионной терапии, сут	7,2±2,3	5,4±1,4	0,01
Начало мобилизации (от момента операции), сут	3,2±0,6	1,4±0,4	0,001
Извлечение назогастрального зонда, сут	4,6±1,4	1,5±0,4	0,001
Извлечение мочевого катетера, сут	5,2±1,3	3,1±1,1	0,01
Удаление дренажей, сут	4,8±1,2	4,6±1,4	0,069

Распределение пациентов с раком ободочной кишки по тяжести послеоперационных осложнений, абс. число

Осложнение	Тяжесть осложнений по Clavien—Dindo, степень										Всего		
	I		II		III		IV		V				
	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	
ИОХВ-I	43	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	43	24
Эвентрация	0	0	0	0	8	4	0	0	0	0	0	8	4
Пневмония	0	0	15	8	0	0	2	0	3	2	20	10	
Спаечная кишечная непроходимость	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	
Несостоятельность анастомоза	0	0	0	0	0	0	3	0	3	2	6	2	
Некроз стомы	0	0	0	0	0	2	4	0	0	0	4	2	
Внутрибрюшное кровотечение	0	0	0	0	0	0	3	1	1	0	4	1	
ОИМ	0	0	0	0	0	0	4	1	1	0	5	1	
ААК	0	0	8	4	0	0	0	0	0	0	8	4	
ТЭЛА	0	0	0	0	0	0	1	0	4	1	5	1	
Сердечно-сосудистая недостаточность	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	
ЖКК	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	
<i>Итого</i>	43	24	23	12	8	6	20	3	14	7	108	52	

Примечание. К — контрольная группа; О — основная группа; ИОХВ-I — инфекция в области хирургического вмешательства; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ААК — антибиотик-ассоциированный колит; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение.

у большинства больных проводили эмпирическую антибиотикотерапию, это осложнение развилось у 8 пациентов. Исследование индекса Tei в основной группе с последующей коррекцией кардиологической фармакотерапии привели к снижению количества сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с контрольной группой. В структуре осложнений по Clavien—Dindo в обеих группах преобладали осложнения I и II степени, не требовавшие хирургического вмешательства. В то же время, тяжелые осложнения (III и IV степени) значительно чаще выявлены у пациентов контрольной группы — 28 (17,9%), в основной — 9 (6,8%), $p < 0,05$.

Летальный исход зарегистрирован у 7 больных основной группы и у 14 — контрольной. Причиной смерти у 4 больных основной группы явилась интоксикация, у 2 — сердечно-сосудистая недостаточность, у 1 — тромбоэмболия легочной артерии. В контрольной группе причиной летальных исходов стали: интоксикация (6 пациентов), тромбоэмболия легочной артерии (4), сердечно-сосудистая недостаточность (2), острый инфаркт миокарда (1), внутрибрюшное кровотечение (1). Таким образом, послеоперационная летальность достоверно ниже оказалась в основной группе (5,3%), чем контрольной (8,9%), $p = 0,05$.

Более благоприятное течение послеоперационного периода у больных основной группы привело к сокращению длительности их пребывания в стационаре ($M=10$) по сравнению с пациентами контрольной группы ($M=14$), $p=0,001$.

Выводы

Таким образом, использование мультидисциплинарного подхода в лечении больных пожилого и старческого возраста с осложнениями рака ободочной кишки позволяет сократить число послеоперационных осложнений, снизить летальность.

В лечении больных пожилого и старческого возраста с осложнениями рака ободочной кишки следует использовать мультидисциплинарный подход. Выполнение оперативных вмешательств при осложнениях рака ободочной кишки с использованием эндовидеохирургических технологий не только оправдано, но и целесообразно. Использование мультидисциплинарного подхода позволило снизить количество послеоперационных осложнений с 44,9 до 27,8%, а послеоперационную летальность — с 8,9 до 5,3%.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Захаренко А.А., Шлык И.В., Овчаренко Д.В. и др. Мультидисциплинарный подход в лечении большого осложнённой формой рака прямой кишки и текущего инфаркта

миокарда // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. 2017. Т. 176, № 2. С. 115–118.

2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность) М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017.

3. Лукьянюк П.П., Безмозгин Б.Г., Суров Д.А. и др. Пути повышения мультидисциплинарного подхода в хирургическом лечении больных с местнораспространенными опухолями, осложненными некрозом // Вестн. НМХЦ им. Н.И. Пирогова. 2020. Т. 15, № 1. С. 151–154.

4. Павелец К.В., Лобанов М.Ю., Шишликова Ю.С., Русанов Д.С. Мультидисциплинарный подход в хирургическом лечении колоректального рака у больных пожилого и старческого возраста с высоким операционно-анестезиологическим риском // Современные пробл. науки и образования. 2018.

№ 5 [электронный ресурс]. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27908>

5. Pellino G., Spinelli A. COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis // Dis. Colon & Rectum. 2020. Vol. 63. Iss. 6. P. 720–722.

6. Shaukat A., Church T. Colorectal cancer screening in the USA in the wake of COVID-19 // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020. Vol. 5, № 8. P. 726–727. <https://doi.org/10.1016/S2468-1253>

7. Milojkovic B., Mihajlovic D., Ignjatovic N. Surgical treatment of acute intestinal obstruction caused by colorectal cancer // Acta Med. Med. 2015. Vol. 54, № 4. P. 18–22.

8. Lu P.W., Fields A.C., Yoo J. et al. Sociodemographic predictors of surgery refusal in patients with stage I–III colon cancer // J. Surg. Oncol. 2020. Vol. 121, № 8. P. 1306–1313. <https://doi.org/10.1002/jso.25917>

Поступила в редакцию 02.12.2021

После доработки 24.01.2022

Принята к публикации 31.01.2022

Adv. geront. 2022. Vol. 35. № 2. P. 255–262

N.I. Glushkov^{1,2}, A.M. Belyaev³, T.L. Gorshenin^{1,2}, S.K. Dulaeva^{1,2}

A MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THE TREATMENT OF ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH COMPLICATIONS OF COLON CANCER

¹ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015, e-mail: nikolay.glushkov@szgmu.ru; ² Hospital for War Veterans, 21/2 Narodnaya str., St. Petersburg 193079; ³ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochnyi, St. Petersburg 197758

The article presents the results of treatment of elderly and senile patients with complications of colon cancer, in whose perioperative management a multidisciplinary approach was used. The peculiarity of patients in older age groups, caused by polymorbidity, the phenomenon of mutual complication, requires the use of a non-standard approach in the treatment of complicated colon cancer, since the latter is accompanied by negative results. A comparative analysis of the results of treatment of 289 elderly and senile patients with complicated colon cancer by the traditional method and using a multidisciplinary approach was carried out. The patients were divided into two groups: study and control. In addition to the introduction of the principles of a multidisciplinary approach, additional diagnostic methods were used in the main group in order to more specifically determine the type, severity of complications, staging of the window process and determine functional operability. Patients of the main group, taking into account the implementation of a multidisciplinary approach, were operated using endovideosurgical technologies. In the group of patients where a multidisciplinary approach was used using additional diagnostic methods and minimally invasive treatment methods, a more favorable course of the postoperative period was noted with a decrease in postoperative complications (from 44,9 to 27,8%) and mortality (from 8,9 to 5,3%).

Key words: colon cancer, surgical treatment, elderly and senile age

И.В. Литвиненко¹, В.Ю. Лобзин^{1,2,3}

НОВАЯ ПАРАДИГМА РАЗВИТИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ПРИМЕРЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru; ² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ³ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9

Изучена роль развивающегося при образовании амилоидных бляшек и телец Леви нейронального воспаления. Установлено влияние различных экзогенных и эндогенных факторов на развитие нейровоспаления, однако значительно меньше изучена роль различных инфекционных агентов в этом процессе. На сегодняшний день очевидно существование универсального триггерного механизма нейродегенеративного процесса: специфичный возбудитель бактериальной или вирусной природы (в том числе длительно персистирующий в нервной ткани в латентном состоянии), реактивируясь, проникает в определенные церебральные структуры, где оказывается под влиянием либо Аβ, либо резидентных макрофагов ЦНС, которые, в свою очередь, активируются и индуцируют высвобождение провоспалительных цитокинов, приводящих к развитию нейронального воспаления, аутофагии и нейродегенерации. Реактивация латентной, например герпетической, инфекции у лиц, являющихся носителями АПОЕ4, существенно повышает риск развития болезни Альцгеймера. К прогрессированию нейродегенеративных заболеваний может иметь отношение II класс генов локуса HLA (HLA II). Повышение уровня железа в глии индуцировано воспалением, что приводит к нейродегенерации. Нарушение гомеостаза редокс-активных металлов, железа и меди является составляющей частью патогенеза болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. Развивающееся нейровоспаление приводит к интенсификации процессов перекисного окисления, окисления металлов и развитию ферроптоза.

Ключевые слова: нейровоспаление, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, COVID-19, микроглия, АПОЕ, ферроптоз, нейродегенерация

Нейродегенеративные заболевания — большая группа гетерогенных состояний, сопровождающихся прогрессирующей гибелью определенных групп нейронов и развитием атрофических изменений соответствующих отделов нервной системы, нарушающих главным образом когнитивные и дви-

гательные функции. Ключ к разгадке тайны нейродегенерации находится не столько в понимании генетических закономерностей её формирования, сколько в понимании различных этапов и триггеров этого процесса. Более чем 115-летняя история изучения болезни Альцгеймера (БА) привела к появлению как минимум 14 гипотез и теорий развития болезни, самой популярной из которых является амилоидная гипотеза. В последние годы активно изучаются лекарственные субстанции, направленные на амилоидное звено патогенеза болезни Альцгеймера, в том числе и на основе моноклональных антител человека — антител к β-амилоидному белку (Аβ). Это привело к регистрации в США в июне 2021 г. первого препарата, обладающего способностью снижать уровень Аβ в мозге больных БА посредством разрушения амилоидных бляшек и замедлять скорость прогрессирования когнитивных и функциональных нарушений на ранних стадиях БА [5]. И несмотря на то, что эффективность такой терапии на сегодняшний день все еще не является достаточной для выздоровления больных, это открывает широкие перспективы для регистрации и внедрения других лекарственных средств со схожим механизмом действия, но, возможно, с большей эффективностью [2]. Вместе с тем, открытым остается вопрос: почему препараты, казалось бы, воздействующие на «причину болезни» — агрегированные формы амилоида, были неэффективны на стадии деменции? Ответ на этот вопрос кроется в других, менее изученных гипотезах БА, которые, вероятно, не являются самостоятельными, а отражают стадии многоэтапного патологического процесса. Одной из таких стадий является развивающееся при образовании депозитов Аβ, амилоидных бляшек, нейрональное воспаление [8].

Каждый врач еще со студенческой скамьи помнит признаки воспаления, описанные Корнелием Цельсом, — *rubor et tumor, cum calore et dolore*, дополненные Галеном еще одним важным признаком — *functio laesa*. Однако покраснение, местную гипертермию и микроцеллюлярный отек применительно к головному мозгу визуализировать невозможно, а ноцицепторов церебральная паренхима лишена вовсе. Вместе с тем, нейровоспаление — это особая форма воспалительной реакции, процесс активации элементов глиальной ткани, главным образом микроглиоцитов и астроцитов, в ответ на различные внешние факторы (инфекционные, травматические, дисметаболические). Являясь резидентными макрофагами ЦНС, микроглиоциты тем самым выполняют «фагоцитную реакцию организма против раздражающих деятелей» — как описывал процесс иммунного ответа И.И. Мечников. При этом из отростчатой (неактивной) микроглии формируется амебодный (активный) фенотип микроглии, для которого характерно преобладание фагоцитарной активности и секреции цитокинов.

Развитие нейровоспаления совершенно точно играет роль в развитии нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, является одним из доказанных звеньев патогенеза рассеянного склероза, шизофрении, депрессии [3]. В свою очередь, причинами нейровоспаления могут быть самые различные факторы. Показана роль хронического стресса и индукции воспаления высвобождающимся кортизолом. Установлено значение высоколипидной, так называемой западной, диеты, и избыточного питания в развитии нейровоспаления. Западная диета — это широкий термин, определяющий современную модель питания, характерную для западных обществ, основанную на ультраобработанных, готовых к употреблению продуктов, изготовленных из рафинированных веществ, богатых простыми углеводами (в основном простыми сахарами), солью, жирами [в основном насыщенными жирными кислотами (SFA)] и холестерином. Эта модель питания также бедна зерном, клетчаткой и содержанием моно- и полиненасыщенных жирных кислот, включая противовоспалительные кислоты омега-3, -6 и -9. Более того, она существенно влияет на функционирование кишечника и его комменсальную микробиоту, тем самым косвенно приводя к снижению всасывания питательных веществ и витаминов, поступающих с пищей [42].

Многочисленные исследования показали, что такое питание разрушительно действует на общее состояние здоровья, вызывая гиперхолестеринемию, ожирение, неалкогольную жировую болезнь печени, гипергликемию, инсулинорезистентность и повышенное АД, в целом поддерживая метаболический синдром. Эти условия вызывают и усиливают системное воспаление, характеризующееся повышенной активностью периферических провоспалительных цитокинов. На экспериментальных моделях показано, как 14 нед диеты с высоким содержанием жиров, обогащенных насыщенными жирными кислотами, привели к усиленному фосфорилированию сериновых остатков τ -белка, ассоциированных с нейрофибрилярной патологией в гиппокампе. Диеты с высоким содержанием как насыщенных жирных кислот, так и сахарозы ускоряли эти процессы уже через 7 дней кормления. 3–4 недели «западной диеты» значительно увеличили уровень амилоида и τ в гиппокампе крыс. Четырехмесячное изменение питания в мышинной модели БА вызвало двухкратное увеличение содержания A β -40 и A β -42 в гиппокампе [66]. Провоспалительные факторы вызывают поляризацию микроглии и MDM (провоспалительный моноцит-производный макрофаг), в то время как свободные жирные кислоты и A β активируют TLR4 (toll-подобный рецептор 4) на микроглии и MDM, что приводит к потере их способности к фагоцитозу A β . Деполяризация AQP4 (аквапорина-4) на астроцитах ухудшает способность глимфатической системы к клиренсу A β . Параллельно с этим, свободные жирные кислоты и 27-гидроксистерол нарушают состав липидных рафтов в клеточных мембранах нейронов, где происходит амилоидогенный процесс, усиливая расщепление предшественника амилоида до A β . Накопленный A β не удаляется в достаточной степени из мозга из-за снижения уровня LRP1. Активированные глиальные и иммунные клетки экспрессируют провоспалительные молекулы, такие как TNF- α , IL-1 β , IL-6 и iNOS, усиливая нейровоспаление, и вместе с накоплением A β вызывают нейродегенерацию и развитие БА [10, 65].

В значительной степени менее изученной и наиболее перспективной для исследования причиной развития нейровоспаления является вариабельное воздействие на нервную ткань разнообразных инфекционных агентов.

Астроциты, являясь структурными компонентами нейроваскулярной единицы, обеспечивают полноценность функционирования гематоэнцефа-

лического барьера, защищающего головной мозг в том числе и от инфекционных агентов. Один из путей проникновения возбудителей в ЦНС через гематоэнцефалический барьер в большей степени такой же, как у ВИЧ (так называемый механизм «тройного коня»), либо через непосредственное повреждение эндотелиальных клеток. Второй путь — периневральный, по механизму ретроградного аксонального транспорта характерный, например, для вирусов герпетической группы. В таком случае, например, вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), длительное время персистирующий в тригеминальном ганглии, при определенных условиях может реактивироваться и проникать в ЦНС. Периодическая активация ВПГ-1 с перемещением вновь реплицированных вирусов трансаксонально, как правило, сопровождается манифестацией инфекции в виде высыпаний на коже и слизистой оболочке рта и носа. Однако трансаксональная миграция возможна и в противоположном направлении — к структурам ЦНС [38], что приводит к инвазии возбудителя в мост мозга, обонятельную луковицу, амигдалу, гиппокамп, зрительный бугор. В таком случае возбудитель может никак не проявлять себя, несмотря на существование латентного ограниченного воспаления интратекально. В дру-

гом случае — развиваются манифестные формы энцефалита. В частности, хорошо известно, что при герпетическом энцефалите основной зоной поражения является именно лимбическая система, что, вероятно, вызвано инвазией ВПГ-1 через обонятельную луковицу из обонятельного эпителия [49].

В ответ на проникновение возбудителя развивается активация микроглии, формируется реактивный астроглиоз — пролиферация и гипертрофия астроцитов, а интенсивность экспрессии GFAP определяется длительностью и интенсивностью воздействия повреждающего фактора (рис. 1). Активация глиальных клеток приводит к высвобождению медиаторов воспаления — интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8), TNF- α , гамма-интерферона (IFN- γ). Точно такой же ответ определяется иммуногистохимически и при БА, в большей степени по периферии амилоидных бляшек [56]. При этом реактивные астроциты, окружающие амилоидные бляшки, утрачивают свои нейротрофические функции и приобретают нейротоксические свойства за счет продукции провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α), что оказывает влияние на нейродегенерацию при болезни Альцгеймера [53]. Микроглиоциты при

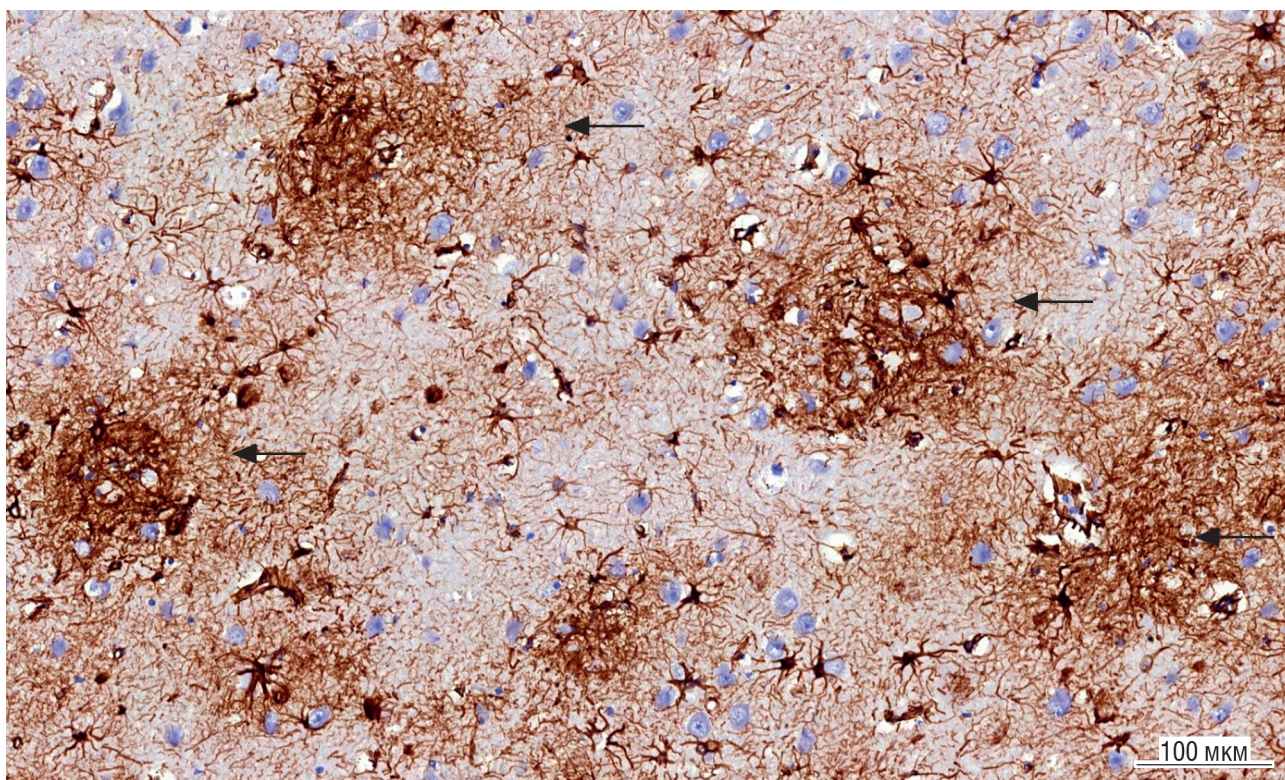


Рис. 1. Неравномерность астроглиальной реакции (по экспрессии GFAP) в зоне амилоидных бляшек в ткани головного мозга (стрелки) у умершего от болезни Альцгеймера.

Имуногистохимический метод, DAB; ув. 400 [9]

этом продуцируют реактивные формы азота и кислорода, а астроциты становятся источником токсичного глутамата. Развивающаяся глутамат-кальциевая эксайтотоксичность становится причиной прогрессирования нейродегенерации.

На сегодняшний день убедительно показано, что уровень GFAP в плазме крови, отражающий интенсивность реактивного астроглиоза, значимо повышается еще до появления первых симптомов БА. Уровень GFAP в крови в значительной степени выше у лиц без когнитивных нарушений, но имеющих доклинические патологические изменения альцгеймеровского типа в виде накопления А β , в отличие от лиц без симптомов и накопления А β ($p < 0,01$). Кроме того, плазменные концентрации GFAP коррелируют со степенью тяжести болезни, прогрессивно увеличиваясь на преclinical стадии — стадии умеренных когнитивных нарушений и достигая наибольших значений у больных деменцией [17].

С учетом схожести ответа на латентную вирусную инфекцию и накапливающийся амилоидный белок при БА, возникает еще один вопрос: возможно образование агрегатов А β и есть ответ на инвазию возбудителя в ЦНС? В действительности, А β можно рассматривать как белок с физиологическими иммунными свойствами, обладающий противовирусной и противомикробной активностью в определенных концентрациях [19]. А β является древнейшим белком живых организмов — его возраст превышает 400 млн лет, а встречается он у 70% позвоночных [41]. Приводится немало сведений в пользу того, что А β проявляет протективные свойства в отношении инфекционных агентов [29], способствует восстановлению нейрональной пластичности после повреждения мозга, участвует в регуляции синаптической передачи [50] и обеспечивает функционирование гематоэнцефалического барьера [14].

В патоморфологическом исследовании, проведенном на аутопсийном материале более чем 1 тыс. умерших с БА, прогрессирующим надъядерным параличом и лиц без актуальной нейродегенеративной патологии, высокий уровень вирусных ДНК и РНК герпес-вирусов (HHV-6, HHV-7 и в несколько меньшей степени HSV-1) был обнаружен только в группе умерших с БА. Не менее важно, что вирусная нагрузка, рассчитанная в отношении HHV-6, коррелировала со степенью тяжести деменции, количеством нейронов и плотностью амилоидных бляшек в коре головного мозга. Вероятная связь между ВПГ-1 и образованием амилоидных

бляшек показана в экспериментальных исследованиях. Дело в том, что амилоидный белок имеет в определенной степени схожую последовательность с гликопротеином В ВПГ-1. Существует гипотеза, что вирусный белок действует как матрица для транскрипции А β . В исследованиях М.А. Wozniak и соавт. было показано отложение А β в мозгу мышей, инфицированных ВПГ-1, в амилоидных бляшках которых при этом обнаруживались высокие титры ВПГ-1 [68]. Помимо этого, ВПГ-1 способствует индукции нейрональной эксайтотоксичности и активации внутриклеточного кальциевого сигналинга, что потенцирует и внутриклеточное накопление А β , и гиперфосфорилирование τ -протеина [72]. И хотя механизмы амилоидогенеза при герпесвирусной инфекции до конца не известны, предполагается, что ВПГ-1 способен вызывать аккумуляцию амилоидного белка. В исследовании W.A. Eimer установлено, что олигомеры А β ингибируют репликацию ВПГ-1 *in vitro*, а у трансгенных мышей предотвращают развитие острого вирусного энцефалита [25].

Серологические исследования подтверждают значение энтеровирусов и вирусов герпетической группы в манифестации бокового амиотрофического склероза, при котором наблюдается фатальное повреждение мотонейронов. В качестве этиологического фактора БП в начале—середине прошлого века длительно рассматривался флавивирус (возбудитель японского энцефалита), а позднее — вирус гриппа. Вирусы герпетической группы, в основном цитомегаловирус, ассоциированы с развитием рассеянного склероза. На сегодняшний день окончательно не доказана взаимосвязь непосредственной инвазии инфекционного агента и развития нейродегенеративного заболевания, однако приведенные данные подтверждают гипотезу о том, что самые различные возбудители могут запускать каскад патологических процессов, приводящих к нейродегенерации.

В изучении роли инфекций как возможной причины БП значительный прогресс был достигнут с появлением гипотезы «двойного удара», впервые предложенной С.Н. Hawkes и соавт. Предполагается, что на ранних стадиях заболевания в патологический процесс с отложением телец Леви вовлекаются обонятельная луковица и преганглионарные парасимпатические волокна блуждающего нерва [30]. Во-первых, периневральное проникновение вирусов в ЦНС, например вируса гриппа, может способствовать активации микроглии, значительному увеличению фосфорилиро-

вания и агрегации альфа-синуклеина (α -syn), что приводит к дофаминергической нейрональной дегенерации черной субстанции через 60 дней после разрешения инфекции [33]. Во-вторых, важная роль отводится дисбиозу кишечника [4]. Показано, что у детей с норовирусной инфекцией в слизистой оболочке двенадцатиперстной и тонкой кишки при биопсии обнаруживается накопление α -syn. Уровень последнего при этом коррелирует со степенью лимфоидной инфильтрации и сохраняется свыше 6 мес после клинической реконвалесценции [36]. Одновременно с этим, для развития БП может иметь большое значение нарушение процессов удаления избытка агрегатов патологических форм α -syn, однако роль какого-либо одного специфического причинного агента сомнительна [6]. Последующая транссинаптическая инвазия инфекционных агентов (среди которых чаще рассматривают вирусы) через *n. vagus* и *n. olfactorius* в ЦНС сопровождается гиперпродукцией медиаторов воспаления и последующим образованием депозитов α -syn. Распространение синуклеинопатии может частично уменьшаться после ваготомии, а риск развития БП у лиц, перенесших ваготомию в течение 20-летнего периода наблюдения, ниже почти в 2 раза (ОР=0,53; 95% ДИ 0,28–0,99) [61].

Необходимо отметить, что роль нейровоспаления в развитии БП изучена даже в большей степени, чем при БА. Еще в 1988 г. на секционном материале была показана активация микроглии [47], а с появлением радиолигандов для позитронно-эмиссионной томографии (11С-VU99088) появилась возможность и прижизненной оценки активации астроцитарной глиии при БП [67]. Аналогично роль активации микроглии, оцениваемой с помощью [11С]PK11195 — позитронно-эмиссионной томографии, показана и в отношении прогнозирования развития прогрессирующего надъядерного паралича. При этом динамика структурных изменений по данным МРТ не коррелирует со скоростью развития болезни, в отличие от интенсивности прогрессирующего нейровоспаления [45].

Возможность SARS-CoV-2-индуцированной нейродегенерации

Особую актуальность инфекционная гипотеза приобретает в наше время — в эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), когда стала очевидной задача изучения этиологии и патогенеза этого заболевания, а также ближайших и отдаленных исходов.

Сведения, полученные за последний год, свидетельствуют о том, что головной мозг также может выступать в качестве органа-мишени для SARS-CoV-2. Регистрируемые всё чаще неврологические проявления COVID-19 — от неспецифичных признаков (головная боль, anosmia, расстройство сознания) до жизнеугрожающих состояний (нарушение мозгового кровообращения, острая некротизирующая геморрагическая энцефалопатия, энцефалит) — лишь подтверждают это [46]. В пользу данной гипотезы свидетельствует и то, что высокий уровень тропности β -коронавирусов к нервной ткани известен уже на протяжении 70 лет [21].

Ангиотензинпревращающий фермент 2 — АПФ2 [11], сериновая протеаза TMPRSS2 [31], а также индуктор внеклеточных матриксных металлопротеиназ (EMMPRIN) CD147 [22], являющиеся «входными воротами» для возбудителя, в физиологических условиях также представлены и в ЦНС [15, 16]. АПФ2 экспрессируется астроцитами, нейронами и эндотелиоцитами, что делает мозг уязвимым для COVID-19 [28].

По аналогии с вышеописанными вирусными инфекционными агентами (в частности, ВПГ-1) и другими коронавирусами, нейроинвазия SARS-CoV-2 достигается несколькими путями: это может происходить ретроградно по нервам (обонятельному, блуждающему), транссинаптически через инфицированные нейроны, трансэндотелиально через поврежденный эндотелий церебральных сосудов или посредством миграции лейкоцитов через гематоэнцефалический барьер [34, 51]. Также способствовать инвазии вируса в мозг может и лимфатическая система мозга, в которой глиальные клетки играют важную роль в коммуникации между кровью и нервной системой [55].

В экспериментальных моделях на трансгенных мышах J. Netland и соавт. было показано, что SARS-CoV-2 проникал в головной мозг через эпителий носовой полости, распространяясь далее по ткани мозга: на начальной стадии процесса (первые 4 сут) вирус обнаруживался в грушевидной коре, базальных ганглиях, среднем мозге, гипоталамусе (то есть в областях, которые так или иначе связаны с обонятельной системой); в дальнейшем поражались черная субстанция, миндалинное тело, гиппокамп и мозжечок. Данный процесс вызывал развитие выраженных неврологических нарушений (нередко приводящих к смерти животных), которые в первые сутки ассоциировались с интенсивной гибелью нейронов [34]. В последующие дни регистрировали гиперпродукцию провоспалительных

цитокинов в ткани головного мозга, что зачастую становилось причиной высокой летальности [52]. Нарушение целостности гематоэнцефалического барьера приводило к повышению его проницаемости для цитокинов (IL-1 β) и активации микроглии, GFAP+ астроцитов в обонятельной луковице и стволе мозга. У 310 пациентов с ПЦР+ SARS-CoV-2 с неврологическими симптомами в остром периоде отмечали более высокий уровень общего τ -белка, NfL, GFAP, pTau-181, pTau/A β -42. Уровень этих показателей коррелировал со значениями С-РБ в плазме крови, что могло свидетельствовать о повреждении гематоэнцефалического барьера, быстром развитии нейровоспаления, повреждении астроглии и нейронов. Кроме того, среднетяжелое и тяжелое течение заболевания сопровождалось повышением NfL в плазме крови, что указывает на выраженное нейроаксональное повреждение после COVID-19 [13].

Несмотря на то, что нам известно пока недостаточно, очевидно, что неврологические проявления COVID-19 могут возникать как в результате прямого цитопатического действия возбудителя, так и активации нейровоспаления, сопровождающегося при этом нарушением целостности гематоэнцефалического барьера (которое вносит существенный вклад и в проникновение вируса в ЦНС, и в поддержание нейровоспалительных реакций). Воспалительные изменения нервной ткани происходят с непосредственным участием астроглии, что (как и в случае уже изученных нейроинфекций) может быть частью универсального триггерного механизма нейродегенеративного процесса. Дальнейшее изучение молекулярных и клеточных механизмов нейровоспаления и нейродегенерации при COVID-19 послужит основой для разработки методов лечения неврологических осложнений.

Роль генетических факторов в развитии инфекционно-индуцированного нейровоспаления

Реактивация латентной инфекции, связанной с ВПГ-1 у пациентов с БА, являющихся носителями АПОЕ4, существенно повышает риск развития заболевания. Более высокий риск развития БА имеют лица-носители ВПГ-1 с генотипом АПОЕ4. Кроме того, антитела к ВПГ-1 в цереброспинальной жидкости значительно чаще обнаруживают у пациентов с БА. Проспективное исследование с участием более 3 тыс. больных показало, что обнаружение anti-HSV IgM удваивает риск развития БА [32]. Согласно последним

данным, носительство патологической изоформы АПОЕ4/4 в значительной степени повышает риск тяжелого течения COVID-19, шансы развития легочного отека, цитокинового шторма и необходимость в ИВЛ возрастают в 2,31 (95% ДИ 1,65–3,24) раза [35].

Различные полиморфизмы локусов лейкоцитарных антигенов человека (Human Leukocyte Antigens — HLA) или главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex — МНС) связаны с развитием целого ряда заболеваний, среди которых рассеянный склероз, шизофрения, псориаз и др. К возникновению и прогрессированию нейродегенеративных заболеваний может в большей степени иметь отношение II класс генов локуса HLA (HLA II), которые экспрессируются в ЦНС в основном клетками микроглии.

Так, у пациентов с рассеянным склерозом высокие титры IgG к вирусу Эпштейна—Барр (EBV) были ассоциированы с наличием аллеля DRB1*1501 в генотипе HLA II [64]. Изучение механизмов взаимодействия вируса с генотипом HLA II у пациентов с рассеянным склерозом показало тесную взаимосвязь активной HHV-6 инфекции и экспрессии трансактиватора HLA II класса (MHC class II transactivator — MHC2TA/CIITA). У пациентов с рассеянным склерозом и признаками реактивации HHV-6A почти в 50% случаев был обнаружен более редкий аллель гена MHC2TA — rs4774C. HHV-6A-позитивные пациенты с минорным аллелем rs4774C гена MHC2TA были склонны к прогрессированию рассеянного склероза в течение 2 лет и отсутствию ответа на терапию β -интерфероном (IFN- β) [12]. В таких случаях повышенные титры антител к EBV у пациентов с рассеянным склерозом (по сравнению со здоровыми носителями вируса) — свидетельство постоянной реактивации EBV, поскольку вирус может нарушать толерантность к антигенам миелина по механизму молекулярной мимикрии [58].

В развитии БП идентифицированы моногенные мутации более чем в 20 генах. Различные варианты мутаций в генах PARK2, PARK7, PINK1, SNCA, LRRK2 и других могут приводить к преобладанию амебовидных микроглиоцитов и нарушению функции астроцитов, таким как нарушение захвата глутамата, липосомального гомеостаза, лизосомальной и митохондриальной дисфункции, высвобождению IL-1 β , TNF- α , оксида азота. Кроме того, следует по-новому взглянуть на роль периферических иммунных клеток, особен-

но Т-клеток, в развитии болезни. CD8⁺ и CD4⁺ Т-клетки обнаруживали при посмертных исследованиях ткани мозга, а степень их экспрессии коррелировала с накоплением α -syn [44]. Показано, что усиленная Т-клеточная активность к α -syn является до моторной стадии БП, достигает максимума в дебюте моторных симптомов и затем резко снижается [40]. Такие данные подчеркивают, во-первых, возможность ранней иммунологической диагностики БП, а во-вторых — открывают новые направления для иммунотерапевтического вмешательства на инициальных стадиях заболевания.

Патоморфологическое сравнение материала умерших с БА и пожилых лиц без нее показало специфическое повышение уровня экспрессии гена HLA-DRA у больных, страдавших БА. Вместе с этим, для БП была обнаружена ассоциация с целой группой однонуклеотидных полиморфных вариантов в локусе HLA II [1]. Высокоспецифичным оказалось вовлечение аллелей DRB1_15:01 и DRB5_01:01 MHC [60].

Все вышеперечисленные возбудители не только потенцируют синтез патологических изоформ белков (в данном случае A β -амилоида, α -syn, τ), но и нарушают процессы фагоцитоза, способствуют интенсификации оксидантного стресса, ухудшают синаптическую нейротрансмиссию и индуцируют апоптоз. Однако в развитии нейронального воспаления и последующего апоптоза, безусловно, играют роль не только сами повреждающие агенты, но и состояние иммунной системы, а также генетические особенности, такие как генотип HLA или АПОЕ.

Оксидантный стресс и накопление редокс-активных металлов

В чем же может быть результирующая суть процессов инфекционно-индуцированного нейровоспаления? Одним из механизмов, лежащих на пути дегенерации нейронов вследствие активации глии, является окисление металлов и их соединений. В цереброспинальной жидкости больных с БП по мере прогрессирования заболевания отмечается повышение концентрации Fe²⁺ и снижение уровня ферритина. Концентрация Fe²⁺ в ЦСЖ коррелирует с уровнем α -syn ($r=0,78$; $p<0,0001$) и фосфорилированного τ -белка ($r=0,72$; $p<0,001$) [43]. О метаболизме железа в микроглии на сегодняшний день известно недостаточно, однако известно, что активация микроглии приводит к увеличению поглощения железа [37]. Нейровоспаление, в свою

очередь, приводит к активации глиальных клеток, нарушая гомеостаз железа.

Повышенные концентрации железа в ЦНС в процессе физиологического старения могут быть вызваны несколькими факторами: повышением проницаемости сосудов головного мозга, воспалением, перераспределением железа, изменением гомеостаза железа. Старение замедляет работу вышеописанной системы поддержания гомеостаза железа, что приводит к его накоплению в результате неэффективного хелатирования [26]. Повышение уровня железа в глии может быть индуцировано воспалением в связи с увеличением высвобождения провоспалительных цитокинов, что приводит к нейродегенерации.

Концентрация железа с возрастом увеличивается в черной субстанции, скорлупе, бледном шаре, хвостом ядра, коре [69]. Региональная гетерогенность распределения железа в головном мозге, а также его изменение с возрастом подтверждено *in vivo* с помощью МРТ [7]. В микроглии и астроцитах коры головного мозга, мозжечка, гиппокампа, базальных ганглиев и миндалевидных телах гистохимически обнаружены отложения ферритина, число которых обычно увеличивается с возрастом. Олигодендроциты также содержат ферритин и трансферрин, однако их концентрация остается постоянной по мере старения [18]. У пожилых людей могут выявляться субпопуляции ферритинположительных клеток микроглии, большинство из которых являются абберантными и имеют дистрофические изменения. Железо, фагоцитированное данным видом клеток, вероятно, и приводит к интоксикации и вызывает клеточную дегенерацию.

Функционально измененная ферритинположительная микроглия может участвовать в патогенезе БА и БП. Избыток железа может вызвать окислительный стресс путем образования АФК, в частности гидроксильного радикала [23]. АФК могут индуцировать выделение железа из митохондриальных железосерных кластеров и других белков хранения железа, что приводит к запуску реакции Фентона. Нарушение гомеостаза железа может влиять на митохондриальные функции, приводя в результате к ускорению механизмов нейродегенерации [54]. Более того, *in vitro* было показано, что агрегация белков, вовлеченных в патогенез нейродегенеративных заболеваний (α -syn, гиперфосфорилированный τ -протеин), вызвана повышением уровня железа [24]. Таким образом, нейродегенерация, развивающаяся как результат

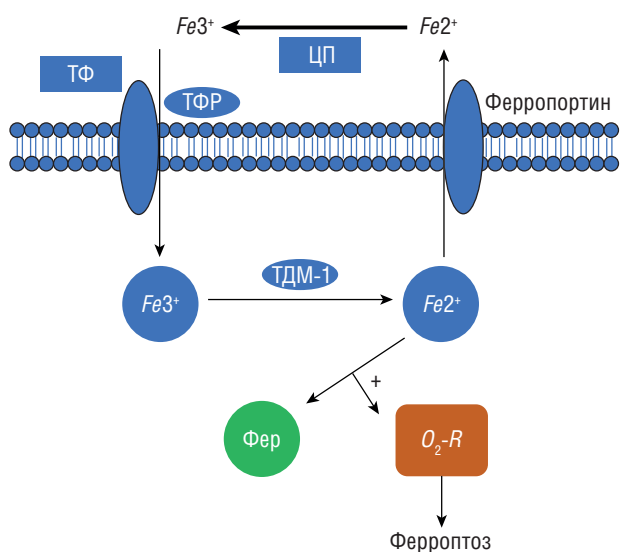


Рис. 2. Основные механизмы возникновения ферроптоза.

ЦП — церрулоплазмин; ТФ — трансферрин;
ТФР — трансферриновый рецептор; ТДМ-1 — транспортер
двухвалентных металлов-1; O_2-R — реактивные формы
кислорода, Фер — ферритин

токсического влияния железа, может привести к апоптозу и ферроптозу — программируемой окислительной некротической гибели клетки с железозависимым ПОЛ [71]. На рис. 2 схематично представлены основные молекулярные механизмы, участвующие в ферроптозе.

Показано, что в черной субстанции при БП отмечается увеличение железа с одновременным снижением ферритина, причем в тельцах Леви железо представлено редокс-ионами. Именно уровень ферритина контролирует количество редокс-ионов [20]. Уровень редокс-ионов железа коррелирует с выраженностью гибели нейронов [27]. Несмотря на вышеописанное увеличение содержания железа в структурах мозга при БП, повышенная концентрация сывороточного железа является фактором антириска развития БП, и наоборот [48]. Повышение риска развития БП у людей с низким содержанием сывороточного железа, вероятно, объясняется необходимостью его адекватных поставок для нормального синтеза дофамина, поскольку железо является кофактором тирозингидроксилазы — ключевого фермента синтеза дофамина [63].

Нарушение гомеостаза редокс-активных металлов, в первую очередь железа и меди, вероятно, является составляющей частью патогенеза БА. В настоящее время показано, что в амилоидных бляшках и нейрофибриллярных клубках присутствуют высокие концентрации цинка, меди и железа. Нарушение гомеостаза данных металлов

вовлечено в процесс синтеза $A\beta$, гиперфосфорилированного τ -белка и окислительного стресса нейронов [57]. Накопление τ -белка в нейрофибриллярных клубках приводит к индукции гемоксигеназы (HO-1), способной катализировать разрушение гема. Это приводит к дополнительному высвобождению железа, которое, в свою очередь, может запустить реакцию Фентона [59].

Перспективные направления предотвращения инфекционно-индуцированной нейродегенерации

Безусловно, первостепенной задачей в ранней, доклинической профилактике нейродегенеративных заболеваний является санация очагов хронической инфекции. Кроме того, разумно предполагать, что применение противовирусных препаратов у лиц с манифестными формами инфекции, вызванной ВППГ-1, или вакцинация против нее могли бы предотвратить дальнейшее прогрессирование нейродегенерации.

Данные анализа состояния здоровья жителей о. Тайвань с доступной информацией о состоянии здоровья более 99,9% жителей по медицинской страховке, указывают, что у лиц, получавших когда-либо на протяжении жизни противогерпетические препараты, реже наблюдали БА в пожилом и старческом возрасте [62]. В настоящее время в США проводится 78-недельное рандомизированное исследование применения валацикловира у пациентов с продромальной БА, однако его предварительные результаты будут известны не ранее середины—конца 2022 г. [46]. Завершилась вторая фаза клинического исследования комбинации плеконарила и рибавирина, где 69 больных БА (MMSE_{ср} 23,4±1,8) получали исследуемую комбинацию на протяжении 9 мес с последующим периодом наблюдения в течение 12 мес. В группе, получавшей препарат, отмечено снижение уровня $A\beta$ -42 в цереброспинальной жидкости на 70,4 пг/мл ($p < 0,03$). Полученные данные, возможно, отражают снижение синтеза $A\beta$ как белка с противовирусной активностью и снижение вирусной нагрузки [39]. В настоящее время проходит испытание трансплантация фекального микробиома, и предварительные результаты позволяют рассчитывать на успех в лечении БП [70].

Заключение

На сегодняшний день очевидно существование универсального триггерного механизма нейродегенеративного процесса. Специфичный возбудитель

тель бактериальной или вирусной природы (в том числе длительно персистирующий в нервной ткани в латентном состоянии), реактивируясь, проникает в определенные церебральные структуры, где оказывается под влиянием либо Аβ, либо резидентных макрофагов ЦНС. Последние, в свою очередь, активируются и индуцируют высвобождение провоспалительных цитокинов, приводящих к развитию нейронального воспаления, аутофагии и нейродегенерации. Развивающееся нейровоспаление приводит к интенсификации процессов перекисного окисления, окисления металлов, что дополняет апоптоз при нейродегенерации другим механизмом — ферроптозом.

Безусловно, не следует рассматривать инфекционный фактор как единственный в индукции нейронального воспаления, поскольку достаточно значима роль и других эндо- и экзогенных факторов в развитии этого процесса. Однако, наряду с хроническим стрессом, нарушением циркадных ритмов, приводящих к дисфункции глимфатической системы и нарушению элиминации патологических продуктов обмена из церебральной паренхимы, низкой физической активностью, западной диетой, метаболическими нарушениями и сахарным диабетом на фоне генетической предрасположенности, инфекционные агенты играют значимую роль в развитии нейродегенерации.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Алисейчик М.П., Андреева Т.В., Погаев Е.И. Иммуногенетические факторы нейродегенеративных заболеваний: роль HLA II класса // Биохимия. 2018. Т. 83, № 9. С. 1385–1398.
2. Емелин А.Ю., Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю. Ошибки в ведении пациентов с болезнью Альцгеймера: анализ проблем и пути их решения // Неврол., нейропсихиатр., психосом. 2019. Т. 11, № 4. С. 141–146.
3. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. Когнитивные нарушения: Рук. для врачей. М., 2019.
4. Красаков И.В., Литвиненко И.В., Родионов Г.Г. и др. Оценка микробиоты кишечника у пациентов с болезнью Паркинсона с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии // Анналы клин. и экспер. неврол. 2018. Т. 12, № 4. С. 23–29.
5. Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. и др. Амилоидная гипотеза болезни Альцгеймера: прошлое и настоящее, надежды и разочарования // Неврол., нейропсихиатр., психосом. 2019. Т. 11, № 3. С. 4–10.
6. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Бисага Г.Н. и др. Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117, № 6–2. С. 3–10.
7. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Труфанов А.Г. Церебральные нарушения обмена железа как основа развития и прогрессирования нейродегенеративных заболеваний // Вестн. Рос. ВМА. 2018. № S3. С. 68–78.
8. Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю., Пушкарев В.А. Роль инфекционных агентов в развитии нейродегенеративных заболеваний // Изв. Рос. ВМА. 2021. Т. 40, № 4. С. 25–32.
9. Лобзин В.Ю. Сосудисто-нейродегенеративные когнитивные нарушения (патогенез, клинические проявления, ранняя и дифференциальная диагностика): Дис. докт. мед. наук. СПб., 2016.
10. Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида // Обзорение психиатр. и мед. психол. 2018. № 2. С. 22–28.
11. Alenina N., Bader M. ACE2 in brain physiology and pathophysiology: evidence from transgenic animal models // Neurochem. Res. 2019. Vol. 44, № 6. P. 1323–1329. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2679-4>
12. Alvarez-Lafuente R., De las Heras V., Bartolomé M. Relapsing-remitting multiple sclerosis and human herpesvirus 6 active infection // Arch. Neurol. 2004. Vol. 61, № 10. P. 1523–1527. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.10.1523>
13. Ameres M., Brandstetter S., Toncheva A.A. et al. Association of neuronal injury blood marker neurofilament light chain with mild-to-moderate COVID-19 // J. Neurol. 2020. Vol. 267, № 12. P. 3476–3478. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10050-y>
14. Atwood C.S., Bowen R.L., Smith M.A., Perry G. Cerebrovascular requirement for sealant, anti-coagulant and remodeling molecules that allow for the maintenance of vascular integrity and blood supply // Brain Res. Rev. 2003. Vol. 43, № 1. P. 164–178. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(03\)00206-6](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(03)00206-6)
15. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U. et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms // ACS Chem. Neurosci. 2020. Vol. 11, № 7. P. 995–998. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>
16. Bender S.J., Phillips J.M., Scott E.P., Weiss S.R. Murine coronavirus receptors are differentially expressed in the central nervous system and play virus strain-dependent roles in neuronal spread // J. Virol. 2010. Vol. 84, № 21. P. 11030–11044. <https://doi.org/10.1128/jvi.02688-09>
17. Benedet A.L., Milà-Alomà M., Vrillon A. et al. Alzheimer's and Families (ALFA) study, and BioCogBank Paris Lariboisière cohort. Differences Between Plasma and Cerebrospinal Fluid Glial Fibrillary Acidic Protein Levels Across the Alzheimer Disease Continuum // J.A.M.A. Neurol. 2021. Vol. 78, № 12. P. 1471–1483. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3671>
18. Block M.L., Zecca L., Hong J.S. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms // Nat. Rev. Neurosci. 2007. Vol. 8, № 1. P. 57–69. <https://doi.org/10.1038/nrn2038>
19. Bourgade K., Le Page A.Y., Bocti C. et al. Protective effect of amyloid-β peptides against herpes simplex virus-1 infection in a neuronal cell culture model // J. Alzheimers Dis. 2016. Vol. 50, № 4. P. 1227–1241. <https://doi.org/10.3233/JAD-150652>
20. Castellani R.J., Siedlak S.L., Perry G. et al. Sequestration of iron by Lewy bodies in Parkinson's disease // Acta Neuropathol. 2000. Vol. 100, № 2. P. 111–114. <https://doi.org/10.1007/s004010050001>
21. Cheever F.S., Daniels J.B., Pappenheimer A.M. et al. A murine virus (JHM) causing disseminated encephalomyelitis with extensive destruction of myelin // J. exp. Med. 1949. Vol. 90, № 3. P. 181–210. <https://doi.org/10.1084/jem.90.3.181>
22. Chen Z., Mi L., Xu J. et al. Function of HAb18G/ CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus // J. infect. Dis. 2005. Vol. 191, № 5. P. 755–760. <https://doi.org/10.1086/427811>
23. Connor J.R., Menzies S.L., St Martin S.M. et al. Cellular distribution of transferrin, ferritin, and iron in normal and aged human brains // J. Neurosci. Res. 1990. Vol. 27, № 4. P. 595–611. <https://doi.org/10.1002/jnr.490270421>
24. Di Monte D.A., Schipper H.M., Hetts S. et al. Iron-mediated bioactivation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in glial cultures // Glia. 1995. Vol. 15, № 2. P. 203–206. <https://doi.org/10.1002/glia.440150213>

25. Eimer W.A., Vijaya Kumar D.K., Navalpur Shanmugam N.K. *et al.* Alzheimer's disease-associated β -amyloid is rapidly seeded by Herpesviridae to protect against brain infection // *Neuron*. 2018. Vol. 99, № 1. P. 56–63. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.06.030>
26. Farrall A.J., Wardlaw J.M. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis // *Neurobiol. Aging*. 2009. Vol. 30, № 3. P. 337–352. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.015>
27. Faucheux B.A., Martin M.E., Beaumont C. *et al.* Lack of up-regulation of ferritin is associated with sustained iron regulatory protein-1 binding activity in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease // *J. Neurochem*. 2002. Vol. 83, № 2. P. 320–330. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.01118.x>
28. Finsterer J., Stollberger C. Update on the neurology of COVID-19 // *J. med. Virol*. 2020. Vol. 92, № 11. P. 2316–2318. <https://doi.org/10.1002/jmv.26000>
29. Gosztyla M.L., Brothers H.M., Robinson S.R. Alzheimer's amyloid- β is an antimicrobial peptide: a review of the evidence // *J. Alzheimers Dis*. 2018. Vol. 62, № 4. P. 1495–1506. <https://doi.org/10.3233/JAD-171133>
30. Hawkes C.H., Del Tredici K., Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis // *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. 2007. Vol. 33, № 6. P. 599–614. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x>
31. Heurich A., Hofmann-Winkler H., Gierer S. *et al.* TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein // *J. Virol*. 2014. Vol. 88, № 2. P. 1293–1307. <https://doi.org/10.1128/jvi.02202-13>
32. Itzhaki R.F., Golde T.E., Heneka M.T., *et al.* Do infections have a role in the pathogenesis of Alzheimer disease? // *Nat. Rev. Neurol*. 2020. Vol. 16, № 4. P. 193–197. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0323-9>
33. Jang H., Boltz D., Sturm-Ramirez K. *et al.* Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2009. Vol. 106, № 33. P. 14063–14068. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900096106>
34. Kumar A., Pareek V., Prasoon P. *et al.* Possible routes of SARS-CoV-2 invasion in brain: In context of neurological symptoms in COVID-19 patients // *J. Neurosci. Res*. 2020. Vol. 98, № 12. P. 2376–2383. <https://doi.org/10.1002/jnr.24717>
35. Kuo C.L., Pilling L.C., Atkins J.L. *et al.* APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2020. Vol. 75, № 11. P. 2231–2232. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa131>
36. Labrie V., Brundin P. Alpha-synuclein to the rescue: immune cell recruitment by alpha-synuclein during gastrointestinal infection // *J. Innate Immunol*. 2017. Vol. 9, № 5. P. 437–440. <https://doi.org/10.1159/000479653>
37. Lee P., Peng H., Gelbart T. *et al.* The IL-6- and lipopolysaccharide-induced transcription of hepcidin in HFE-, transferrin receptor 2-, and beta 2-microglobulin-deficient hepatocytes // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2004. Vol. 101, № 25. P. 9263–9265. <https://doi.org/10.1073/pnas.0403108101>
38. Lewandowski G., Zimmerman M.N., Denk L.L. *et al.* Herpes simplex type 1 infects and establishes latency in the brain and trigeminal ganglia during primary infection of the lip in cotton rats and mice // *Arch. Virol*. 2002. Vol. 147. P. 167–179. <https://doi.org/10.1007/s705-002-8309-9>
39. Lindblom N., Lindquist L., Westman J. *et al.* Potential Virus Involvement in Alzheimer's Disease: Results from a Phase IIa Trial Evaluating Apovir, an Antiviral Drug Combination // *J. Alzheimers Dis. Rep*. 2021. Vol. 5, № 1. P. 413–431. <https://doi.org/10.3233/ADR-210301>
40. Lindestam Arlehamn C.S., Dhanwani R., Pham J. *et al.* α -Synuclein-specific T cell reactivity is associated with preclinical and early Parkinson's disease // *Nat. Commun*. 2020. Vol. 11, № 1. P. 1875. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15626-w>
41. Luna S., Cameron D.J., Ethell D.W. Amyloid- β and APP deficiencies cause severe cerebrovascular defects: important work for an old villain // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 9. e75052. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075052>
42. Lustig R.H. Ultraprocessed food: addictive, toxic, and ready for regulation // *Nutrients*. 2020. Vol. 12. P. 3401. <https://doi.org/10.3390/nu12113401>
43. Maass F., Michalke B., Willkommen D. *et al.* Cerebrospinal Fluid Iron-Ferritin Ratio as a Potential Progression Marker for Parkinson's Disease // *Mov. Disord*. 2021. Vol. 36, № 12. P. 2967–2969. <https://doi.org/10.1002/mds.28790>
44. MacMahon Copas A.N., McComish S.F., Fletcher J.M. *et al.* The Pathogenesis of Parkinson's Disease: A Complex Interplay Between Astrocytes, Microglia, and T Lymphocytes? // *Front. Neurol*. 2021. Vol. 12. P. 666737. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.666737>
45. Malpetti M., Passamonti L., Jones P.S. *et al.* Neuroinflammation predicts disease progression in progressive supranuclear palsy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 2021. Vol. 92. P. 769–775.
46. Mao L., Jin H., Wang M. *et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China // *J.A.M.A. Neurol*. 2020. Vol. 77, № 6. P. 683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
47. McGeer P.L., Itagaki S., Boyes B.E., *et al.* Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains // *Neurology*. 1988. Vol. 38. P. 1285–1291. <https://doi.org/10.1212/WNL.38.8.1285>
48. Miyake Y., Tanaka K., Fukushima W. *et al.* Dietary intake of metals and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan // *J. Neurol. Sci*. 2011. Vol. 306, № 1–2. P. 98–102. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.03.035>
49. Mori I., Goshima F., Ito H. *et al.* The vomeronasal chemosensory system as a route of neuroinvasion by herpes simplex virus // *Virology*. 2005. Vol. 334. P. 51–58.
50. Morley J.E., Farr S.A. The role of amyloid-beta in the regulation of memory // *Biochem. Pharmacol*. 2014. Vol. 88, № 4. P. 479–485. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.018>
51. Najjar S., Najjar A., Chong D.J. *et al.* Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports // *J. Neuroinflammat*. 2020. Vol. 17, № 1. P. 231. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01896-0>
52. Netland J., Meyerholz D.K., Moore S. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2 // *J. Virol*. 2008. Vol. 82, № 15. P. 7264–7275. <https://doi.org/10.1128/jvi.00737-08>
53. Perez-Nievas G.B., Serrano-Pozo A. Deciphering the astrocyte reaction in Alzheimer's disease // *Front. Aging Neurosci*. 2018. Vol. 10. P. 114.
54. Perluigi M., Coccia R., Butterfield D.A. 4-Hydroxy-2-nonenal, a reactive product of lipid peroxidation, and neurodegenerative diseases: a toxic combination illuminated by redox proteomics studies // *Antioxid. Redox. Signal*. 2012. Vol. 17, № 11. P. 1590–1609. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4406>
55. Plog B.A., Nedergaard M. The glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present, and future // *Ann. Rev. Pathol*. 2018. Vol. 13, № 1. P. 379–394. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-051217-111018>
56. Prokop S., Lee V.M.Y., Trojanowski J.Q. Neuroimmune interactions in Alzheimer's disease — New frontier with old challenges? // *Prog. molec. Biol. Transl. Sci*. 2019. Vol. 168. P. 183–201. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.10.002>
57. Roberts B.R., Ryan T.M., Bush A.I. *et al.* The role of metallobiology and amyloid- β peptides in Alzheimer's disease // *J. Neurochem*. 2012. Vol. 120. S. 1. P. 149–166. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07500.x>
58. Salvetti M., Giovannoni G., Aloisi F. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis // *Curr. Opin. Neurol*. 2009. Vol. 22, № 3. P. 201–206. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832b4c8d>
59. Sayre L.M., Perry G., Harris P.L. *et al.* In situ oxidative catalysis by neurofibrillary tangles and senile plaques

in Alzheimer's disease: a central role for bound transition metals // *J. Neurochem.* 2000. Vol. 74, № 1. P. 270–279. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0740270.x>

60. Sulzer D., Alcalay R.N., Garretti F. et al. T cells from patients with Parkinson's disease recognize alpha-synuclein peptides // *Nature.* 2017. Vol. 546. P. 656–661. <https://doi.org/10.1038/nature22815>

61. Svensson E., Horváth-Puhó E., Thomsen R.W. et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 2015. Vol. 78, № 4. P. 522–529. <https://doi.org/10.1002/ana.24448>

62. Tzeng N.S., Chung C.H., Lin F.H. et al. Anti-herpetic medications and reduced risk of dementia in patients with herpes simplex virus infections — a nationwide, population-based cohort study in Taiwan // *Neurotherapeutics.* 2018. Vol. 15, № 2. P. 417–429. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0611-x>

63. Uversky V.N., Li J., Fink A.L. Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human alpha-synuclein. A possible molecular NK between Parkinson's disease and heavy metal exposure // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276, № 47. P. 44284–44296. <https://doi.org/10.1074/jbc.M105343200>

64. Waubant E., Mowry E.M., Krupp L. Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk // *Neurology.* 2011. Vol. 76, № 23. P. 1989–1995. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821e552a>

65. Więckowska-Gacek A., Mietelska-Porowska A., Wydrych M. et al. Western diet as a trigger of Alzheimer's disease: From metabolic syndrome and systemic inflammation to neuroinflammation and neurodegeneration // *Ageing Res. Rev.* 2021. Vol. 70. P. 101397. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101397>

66. Więckowska-Gacek A., Mietelska-Porowska A., Chutoránski D. et al. Western diet induces impairment of liver-brain axis accelerating neuroinflammation and amyloid pathology in Alzheimer's disease // *Front. Aging Neurosci.* 2021. Vol. 13. P. 654509. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.654509>

67. Wilson H., Dervenoulas G., Pagano G. et al. Imidazoline 2 binding sites reflecting astroglia pathology in Parkinson's disease: an in vivo 11C-BU99008 PET study // *Brain.* 2019. Vol. 142. P. 3116–3128. <https://doi.org/10.1093/brain/awz260>

68. Wozniak M.A., Itzhaki R.F., Shipley S.J., et al. Herpes simplex virus infection causes cellular-amyloid accumulation and secretase upregulation // *Neurosci. Lett.* 2007. Vol. 429, № 2–3. P. 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.09.077>

69. Xu J., Jia Z., Knutson M.D. et al. Impaired iron status in aging research // *Int. J. Molec. Sci.* 2012. Vol. 13, № 2. P. 2368–2386. <https://doi.org/10.3390/ijms13022368>

70. Xue L.J., Yang X.Z., Tong Q. et al. Fecal microbiota transplantation therapy for Parkinson's disease: a preliminary study // *Medicine.* 2020. Vol. 99. e22035. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022035>

71. Yamamoto A., Shin R.W., Hasegawa K. et al. Iron (III) induces aggregation of hyperphosphorylated tau and its reduction to iron (II) reverses the aggregation: implications in the formation of neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease // *J. Neurochem.* 2002. Vol. 82, № 5. P. 1137–1147. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.t01-1-01061.x>

72. Zambrano A., Solis L., Salvadores N. et al. Neuronal cytoskeletal dynamic modification and neurodegeneration induced by infection with herpes simplex virus type 1 // *J. Alzheimers Dis.* 2008. Vol. 14, № 3. P. 259–269. <https://doi.org/10.3233/jad-2008-14301>

Поступила в редакцию 15.12.2021

После доработки 15.12.2021

Принята к публикации 31.01.2022

Adv. geront. 2022. Vol. 35. № 2. P. 263–273

I.V. Litvinenko¹, V. Yu. Lobzin^{1,2,3}

A NEW PARADIGM FOR THE DEVELOPMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES ON THE EXAMPLE OF ALZHEIMER'S DISEASE AND PARKINSON'S DISEASE

¹ S.M. Kirov Military-Medical Academy, 6 Academician Lebedev str., St. Petersburg 194044, e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru; ² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015; ³ Children's Research and Clinical Center of Infectious Diseases, 9 Professor Popov str., St. Petersburg 197022

The role of neuronal inflammation developing during the formation of amyloid plaques and Lewy bodies has been investigated. The influence of various exogenous and endogenous factors on the development of neuroinflammation has been established, but the role of various infectious agents in the development of this process has been much less studied. Today, the existence of a universal trigger mechanism of the neurodegenerative process is obvious: a specific pathogen of a bacterial or viral nature (including a long-term persistent in the nervous tissue in a latent state), reactivating, penetrates into certain cerebral structures, where it is influenced by either A β or resident macrophages of the central nervous system, which, in turn, are activated and induce the release of pro-inflammatory cytokines, leading to the development of neuronal inflammation, autophagy and neurodegeneration. Reactivation of latent, such as herpes, infection in individuals who are carriers of APOE4 significantly increases the risk of developing Alzheimer's disease. Class II genes of the HLA locus (HLA II) may be related to the progression of neurodegenerative diseases. The increase in iron levels in the glia is induced by inflammation, which leads to neurodegeneration. Disruption of the homeostasis of redox-active metals, iron and copper, is an integral part of the pathogenesis of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. The developing neuroinflammation leads to the intensification of the processes of peroxidation, oxidation of metals and the development of ferroptosis.

Key words: neuroinflammation, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, COVID-19, microglia, APOE, ferroptosis, neurodegeneration

А.Ю. Барановский, Н.А. Круглова

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ПРОДУКТ ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ — БЕЛКОВАЯ КОМПОЗИТНАЯ СУХАЯ СМЕСЬ, ОБОГАЩЕННАЯ КАЛЬЦИЕМ МОЛОЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9,
e-mail: baranovsky46@mail.ru

Изучен специализированный продукт лечебного питания — белковая композитная сухая смесь, обогащенная кальцием молочного происхождения, как диетическое средство лечения энтеральной недостаточности и профилактики ее осложнения — белково-энергетической недостаточности (БЭН) в программе комплексной послеоперационной реабилитации больных старшего возраста. Обследованы 268 больных 61–85 лет, прооперированных по поводу различных гастродуоденальных заболеваний. Выделена группа численностью 184 (68,6 %) пациента без признаков БЭН, из них группу исследования составили 92 больных, остальные 92 — контрольную. Больным группы исследования на протяжении всего стационарного и постстационарного периодов реабилитации общей продолжительностью 3 мес в дополнение к традиционному лечебно-реабилитационному питанию хирургических больных ежедневно добавляли 27 г специализированного пищевого продукта — сухой белковой композитной смеси (СБКС), обогащенной кальцием молочного происхождения. 92 больных контрольной группы получали аналогичную послеоперационную хирургическую диету, но не обогащенную кальцием. Клинико-лабораторные исследования показали, что у больных в группе исследования за время диетического лечения с использованием обогащенной кальцием СБКС существенно и достоверно улучшились показатели белкового, витаминного, минерального обмена, что послужило профилактическим фактором развития БЭН у 77 из 92 больных. В контрольной группе таких больных оказалось лишь 30 из 92. Белковую композитную сухую смесь, обогащенную кальцием молочного происхождения, следует включать в программу послеоперационной реабилитации больных пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: послеоперационная реабилитация больных пожилого и старческого возраста, энтеральная недостаточность, белковая композитная сухая смесь, обогащенная кальцием молочного происхождения

Хирургическое лечение осложненных заболеваний желудка у лиц старшего возраста сопряжено с достаточно частым развитием как ранних, так и поздних послеоперационных осложнений. Энтеральная дисфункция и патогенетически связанная с ней белково-энергетическая недостаточность (БЭН) относятся к последовательным этапам отдаленных послеоперационных последствий оперативного лечения данного контингента больных. Развитие энтеропатии у лиц пожилого и, особенно, старческого возраста, тем более перенесших резекцию желудка, как показывает клиническая практика, формирует каскад процессов функциональной несостоятельности пищеварительного конвейера, инициирующих широчайший спектр метаболических расстройств в организме, дестабилизацию и прогрессирование разнообразной соматической патологии и болезней психической сферы, существенно активизирует процессы старения [1, 7, 15].

Важно отметить, что в условиях инволюционного и/или связанного с различными заболеваниями ЖКТ генеза энтеральной недостаточности, формирование у лиц пожилого и старческого возраста таких заболеваний, как остеопороз, рассеянный склероз, иммунодефицит, и связанная с этим высокая восприимчивость к инфекциям, мышечные судороги, заболевания зубов и другие, требуют не только кальцийсодержащих лекарственных препаратов, но и повышенного содержания этого минерального макроэлемента в пищевом рационе [5, 9, 13].

Большая проблема, заключающаяся в значительной депрессии всасывательной способности слизистой оболочки тонкой кишки при энтераль-

ной недостаточности, особенно у лиц старшего возраста, формирует архиважную в современной диетологии задачу — поиск кальцийсодержащих пищевых продуктов с максимально высокой степенью усвоения этого минерала энтероцитами [12].

Одним из принципов оптимизации лечебного питания всех возрастных категорий пациентов, включая, разумеется, и лиц пожилого и старческого возраста, является использование в стандартных послеоперационных диетах специализированных пищевых продуктов — сухих белковых композиционных смесей (СБКС), предназначенных для диетического (лечебного и профилактического) питания в качестве компонента для приготовления готовых блюд. СБКС не влияют на органолептические свойства и вкусовые качества готовых блюд, позволяют повысить пищевую плотность и биологическую ценность отдельного блюда или рациона в целом. Включение специализированной пищевой СБКС, обогащенной кальцием молочного происхождения, позволило бы обеспечить адекватное поступление в организм не только белка, незаменимых и заменимых аминокислот, но и необходимого количества кальция — одного из ключевых макроэлементов, который в этом продукте обладает такой же высокой усвояемостью, как и кальций натурального молока.

Цель исследования — изучение клинической эффективности введения в рацион питания больных пожилого и старческого возраста, перенесших хирургическое лечение болезней желудка, специализированного продукта лечебного питания — СБКС, обогащенной кальцием молочного происхождения.

Материалы и методы

Были обследованы 268 больных старшего возраста (61–85 лет), в том числе женщин — 76, мужчин — 192, прооперированных по поводу различных гастродуоденальных заболеваний: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (91 больной), симптоматические язвы желудка различного генеза — медикаментозные, трофические, гемодинамические и другие (49 больных), неязвенные кровотечения (64 больных), тяжелый эрозивный гастрит (8 больных), доброкачественные опухоли желудка (16 больных), синдром Мэллори—Вейсса (12 больных) и некоторые другие патологические процессы. В исследование не вошли больные со злокачественными заболеваниями. Важно отметить, что большинство больных [183 (68,3%)] поступили в стационар по экстренным показаниям: профузное желудочно-кишечное

кровотечение, перфорация или пенетрация язвы, декомпенсированный стеноз выходного отдела желудка и некоторые другие. Всем больным были выполнены резекции желудка различных видов.

Протокол исследования заключался в следующем: всем 268 больным, поступившим в хирургический стационар, проводили комплексное обследование, включавшее традиционные для клиники абдоминальной хирургии методы исследования (эндоскопия, рентгенодиагностика, КТ, стандарты лабораторных показателей), необходимые тесты для оценки белково-кальциевого обмена. Были применены основные лабораторные методы оценки нутриционного статуса, характеризующие висцеральный пул белка: общий белок, альбумин, преальбумин, трансферрин. Всем больным выявляли содержание в плазме крови некоторых минеральных веществ (*Fe*, *Ca*, *Mg*), витаминов *B*₁, *B*₂, *D*, *E*, *A*. Контрольные лабораторные исследования всем больным выполняли через 5 нед лечения, а завершающие исследования — в конце курса диетотерапии, то есть через 12 нед лечения.

Из общего массива 268 больных 61–85 лет (пожилого возраста — 116, старческого возраста — 152) была выделена группа больных [184 (68,6%)] с признаками БЭН, из них группу исследования составили 92 больных, остальные 92 — контрольная. Диагностика БЭН включала снижение ИМТ до 18 кг/м² и ниже, уровня общего белка, альбумина плазмы, общего количества лимфоцитов, сывороточного трансферрина. Обозначенные пациенты были включены в исследование.

Поскольку приказом Минздрава РФ № 330 от 5.08.2003 г. «О мерах по совершенствованию...» сохранены различные хирургические диеты в ЛПУ соответствующего профиля, в данной работе мы придерживались традиционной номерной системы хирургических диет с последовательным назначением № 0, 0а, 0б, 0в, 1-я хирургическая.

Больным группы исследования на протяжении всего стационарного и постстационарного периодов реабилитации общей продолжительностью 3 мес в дополнение к традиционному лечебно-реабилитационному питанию при переводе на диету 1-ю или 1-ю хирургическую ежедневно добавляли 27 г специализированной СБКС, обогащенной кальцием молочного происхождения. 92 больных контрольной группы получали аналогичную послеоперационную хирургическую диету, обозначенную в вышеуказанном приказе Минздрава России, с включением СБКС, но не обогащенной

кальцием. Количественных различий данной добавки в зависимости от пола, возраста или массы тела пациентов не было.

СБКС, обогащенная кальцием молочного происхождения, имеет показатели пищевой ценности на 100 г продукта: белка — 40 г, жира (растительного) — 20 г, общих углеводов — 30 г, в состав которых входят пищевые волокна — 4 г, кальций — 1,85 г. Энергетическая ценность СБКС равна 452 ккал на 100 г. СБКС является компонентом приготовления готовых блюд (составная часть рецептуры молочных и безмолочных каш, слизистых супов, блюд из теста, омлетов, овощных блюд, десертов, напитков), вводилась в блюда в соответствии с технологией его приготовления [4, 14].

В составе СБКС, которая была использована в исследовании, белок был только молочный, жировой компонент — смесь растительных жиров, углеводный — в основном мальтодекстрин, а также растворимые пищевые волокна. Кальций молочного происхождения, входящий в состав, получается промышленным способом путем экстракции тотального кальция, присутствующего в молоке, где он представлен в виде фосфатов, цитратов, а также кальция, связанного с казеином. В результате, кальций, полученный непосредственно из молока по запатентованной технологии, максимально близок по своей биологической активности, в том числе усвояемости и биодоступности, к кальцию натурального молока и тем выгодно отличается от солей кальция, полученных путем неорганического или органического синтеза. Согласно приказу Минздрава России № 395н от 21.06.2013 г. «Об утверждении норм лечебного питания», СБКС входит в перечень продуктов, формирующих стандартные диеты. В стандартных диетах, которые в соответствии с приказом № 395н были использованы в исследовании, суточная норма СБКС составляет 27 г. Указывать торговое название и производителя данной СБКС авторы считают ненужным во избежание конфликта интересов и нежелания придавать статье рекламный характер.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью однофакторного анализа Anova. Отмечали значимые ($p < 0,05$) отличия средних значений у группы исследования и контрольной.

Результаты и обсуждение

По результатам исследования установлено, что через 3 мес диетического реабилитационного лечения с применением СБКС, БЭН развилась у 19 из 92 больных группы исследования и у 62

из 92 больных контрольной группы. Если в контрольной группе больных с БЭН II и III степени тяжести было 22, то в группе исследования оказалось лишь 2 из 92.

Лабораторные исследования показали (таблица), что у больных основной группы за 3 мес диетического лечения с использованием СБКС, обогащенной кальцием молочного происхождения, существенно и достоверно улучшились лабораторные показатели белкового и кальциевого обмена, что, несомненно послужило профилактическим фактором развития БЭН.

Патогенетическое влияние тяжелой операционной травмы на многие процессы контроля и регуляции функции слизистой оболочки тонкой кишки приводят к продолжительным расстройствам ее региональной гемодинамики и микроциркуляции, существенному угнетению тканевого метаболизма, в первую очередь белково-энергетического, что формирует клинически заметную деградацию секреторной и всасывательной функций энтероцитов, реализующихся в снижении состоятельности кишечного этапа пищеварительного конвейера [14].

Важно обратить внимание, что в динамике послеоперационного восстановления основных компонентов белкового обмена особенно выделяется достоверно ($p < 0,05$) заметное повышение содержание трансферрина (см. таблицу) в плазме крови в группе исследования в сравнении с больными контрольной группы. Трансферрин как специфический белок, синтезирующийся в печени из аминокислот пищи при участии кальция, в нашем исследовании прямо информирует о более благоприятной, в сравнении с показателями у больных в контрольной группе, динамике активизации белково-синтетической функции печени, что принципиально важно для активности послеоперационных репаративных процессов. Нарушение синтеза энтеральных ферментов, угнетение активности гидролитических процессов на поверхности мембраны энтероцитов, а также энергетическое блокирование механизма всасывания нутриентов, в том числе в первую очередь аминокислот, во внутреннюю среду организма — вот последовательная цепь инициального этапа формирования метаболических расстройств. Среди последних БЭН занимает главенствующее значение, формирует соответствующую клиническую картину в отдаленном послеоперационном периоде и выступает этиологическим фактором последующих патологических процессов [4].

В предыдущих наших работах было установлено, что обозначенные патологические процессы в энтеральной системе развиваются после абдо-

минальной операции при БЭН лишь в тех случаях, когда содержание белка в слизистой оболочке тонкой кишки у больных было достоверно снижено еще до оперативного лечения. Это может свидетельствовать о снижении белковых запасов во всем организме [1, 2]. Более того, дефицит белково-кальциевой комбинации в пищевом рационе отрицательно воздействует на всасывательную активность энтероцитов и, соответственно, патогенетически влияет на недостаточное белковое обеспечение организма [6, 8]. Действительно, были отмечены гипопроteinемия и, особенно, гипоальбуминемия, а также снижение преальбумина у больных в раннем послеоперационном периоде, то есть в начале выполнения нашей научной работы (см. таблицу). Именно это позволило нам сформулировать целесообразность использования в программе послеоперационной реабилитации высокопластичных легко усвояемых пищевых белковых композиций в виде СБКС согласно требованиям приказа Минздрава России № 395н от 21 июня 2013 г. «Об утверждении норм лечебного питания» [3, 6, 10], но обогащенной кальцием молочного происхождения.

Применение высокобелкового питания, обогащенного кальцием молочного происхождения, рано начатого после операции и проводимого у пожилых больных во избежание БЭН, нами рассматривалось как важнейшее условие диетической реабилитации больных и профилактики не только белкового, но и кальциевого дефицита. Таким образом, удалось добиться существенного улучшения белково-кальциевого обеспечения организма пожилых и старых больных группы исследования после абдоминальных операций. Количественные показатели обеспечения белком и кальцием организма больных группы исследования достоверно превосходят аналогичные показатели у больных контрольной группы ($p < 0,05$). Максимально положительная динамика рассматриваемого процесса в группе исследования отмечена во вторую половину 3-месячного наблюдения за больными (см. таблицу). Следует особо обратить внимание на достоверно ($p < 0,05$) заметную динамику восстановления содержания в крови преальбумина в группе исследования. Известно, что снижение концентрации преальбумина — ранний и чувствительный тест белковой недостаточности в организме, поэтому восстановление его в группе обследованных послужило важным критерием эффективности проводимой диетотерапии у послеоперационных больных.

Некоторые лабораторные показатели метаболических процессов у обследованных больных (группа исследования/контрольная группа)

Показатель	Норма	Начало исследования	5-я неделя	Конец исследования — 12-я неделя
Белок общий, г/л	66–87	54,2±7,2/53,8±7,8	60,1±7,7/58,2±7,1	78,4±8,9/60,3±7,7*
Альбумины, %	55,8–66,1	51,2±6,9/49,9±5,7	52±6,1/49,7±5,5	63,3±6,8/50,5±6,6*
Преальбумин, мг/л	150–400	132,6±44,7/128,8±39,6	144,4±38,1/137,6±42,2	167,5±44,7/140,8±39,6*
Трансферрин, г/л	2–3,6	1,06±0,18/1,14±0,17	1,77±0,15/1,28±0,18	2,31±0,21/1,47±0,18*
Кальций общий, ммоль/л	2,15–2,5	2±0,06/2,1±0,07	2,2±0,09/2±0,06	2,9±0,07/2±0,08*
Магний, ммоль/л	0,66–1,07	0,42±0,07/0,48±0,05	0,58±0,07/0,55±0,05	0,96±0,05/0,57±0,07*
Железо, мкмоль/л	Мужчины: 11–28 Женщины: 6,6–26	7,6±0,04/7,9±0,07	9,2±0,08/8,9±0,1	10,8±0,2/9,7±0,1
Витамин B ₁ (тиамин), нг/мл	45–103	24,8±1,9/27,3±2,4	29,3±2/29,7±3,1	44±1,8/33,1±2,7*
Витамин B ₂ (рибофлавин), нг/мл	70–370	51,1±5,5/50,6±4,8	59,8±4,7/57,3±5,1	67,4±7,4/59,1±6,2
Витамин D, нг/мл	25–80	6,8±0,6/7,2±0,5	8,4±1,1/8,8±0,9	18,2±3,6/10,8±4*
Витамин E (токоферол), мкг/мл	5–18	0,8±0,06/1±0,4	2,6±0,7/2±0,5	3,9±0,4/2,4±0,6*
Витамин A (ретинол), мкг/мл	0,3–0,8	0,06±0,004/0,07±0,007	0,16±0,06/0,11±0,007	0,34±0,008/0,19±0,005*

* Сравнение показателей у группы исследования и контрольной группы статистически достоверно ($p < 0,05$).

Следует обратить внимание на показатели содержания магния в организме больных в первые дни после операций и на протяжении всего времени настоящего клинического наблюдения. Динамика этого минерального макроэлемента, важнейшего для многочисленных процессов метаболизма в организме, в том числе для нормального течения послеоперационной реабилитации, в настоящей работе отмечена достоверно быстрой нормализацией концентрации в крови у больных группы исследования. В конце 12-й недели диетического лечения послеоперационных больных пожилого и старческого возраста с использованием СБКС, обогащенной кальцием молочного происхождения, но, что важно отметить, без дополнительного введения магния в рацион, содержание последнего нормализовалось почти у всех больных группы исследования (у 88 из 92), а в контрольной группе — лишь у 78. Учитывая большую роль магния не только в обеспечении нормальных обменных процессов, связанных с кальцием, ряда микроэлементов, течении многих тканевых ферментных процессов, но и в состоянии психоэмоциональной системы человека, этим можно объяснить более быструю реабилитационную динамику восстановления настроения и сна у 82 из 92 больных в группе исследования и лишь у 47 — в контрольной группе. Эти показатели качества жизни явились важнейшими для положительной оценки самими больными группы исследования модифицированной программы диетической реабилитации с использованием СБКС, обогащенной кальцием молочного происхождения.

Более того, контролируя другие показатели обменных процессов, в том числе витаминного, минерального, в начале исследования была отмечена заметная супрессия содержания в сыворотке крови не только кальция, но и всех нами изученных «ключевых» витаминов — B_1 , B_2 , D , E , A . Известно, что при энтеральной недостаточности, возникающей и прогрессивно развивающейся после объемных хирургических операций гастродуоденальной зоны, нарушение всасывания в тонкой кишке характерно для большинства пациентов, но в большей степени у лиц старшего возраста [2, 11]. Это абсолютно подтверждено результатами нашей работы, но восстановление всех обозначенных витаминных и минеральных дефицитов в организме достоверно ($p < 0,05$) быстрее происходило у больных группы исследования по сравнению с контрольной (см. таблицу). Особенно заметна положительная динамика ($p < 0,05$) при исследовании витамина A . Это, несомненно, связано с восстановлением синтеза

преальбумина в печени, регулирующего содержание витамина A в организме.

В конечном итоге, именно нормализация пищеварительных процессов в энтеральной сфере при диетическом лечении с использованием СБКС, обогащенной кальцием молочного происхождения, в значительной мере явилась тем фактором, который позволил не допустить возникновения БЭН после хирургических операций у большинства пожилых людей группы исследования по сравнению с больными контрольной группы. Активизация мембранного пищеварения в тонкой кишке, как завершающего и важнейшего этапа пищеварительного конвейера, за счет активного насыщения структур слизистой оболочки белком и кальцием позволила обеспечить регенерацию большинства функциональных процессов в энтеральной сфере и не только блокировать развитие условий для БЭН, но достаточно быстро создать саногенетический механизм восстановления анаболических и витаминно-минеральных супрессированных процессов вследствие тяжелого хирургического лечения у больных группы исследования.

Заключение

Результаты исследования по внедрению модифицированной программы диетической реабилитации с использованием белковой композитной сухой смеси, обогащенной кальцием молочного происхождения, у больных пожилого и старческого возраста, перенесших тяжелые хирургические методы лечения заболеваний желудка, показали, что, в сравнении с восстановительными процессами у больных контрольной группы, в группе исследования наблюдали более активную динамику восстановления энтеральной состоятельности пищеварительной системы. Это, несомненно связано с функциональным альянсом активного влияния высокопластичного и легко усвояемого в ЖКТ белка и кальция молочного происхождения на регенераторные процессы в энтероцитах слизистой оболочки тонкой кишки. Добиться такого лечебно-профилактического прогресса в реабилитационной программе удалось при использовании нового диетического средства — белковой композитной сухой смеси, обогащенной кальцием молочного происхождения. Такого эффекта не удалось достичь при использовании белковой композитной сухой смеси, не обогащенной кальцием молочного происхождения, в составе традиционного реабилитационного питания больных согласно приказу Минздрава РФ от 05.08.2003 г. № 330 «О мерах

по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации».

Приведенные в настоящей статье материалы могут свидетельствовать, что изученный путь диетического влияния на нарушенные процессы метаболизма, патогенетически связанные с расстройствами функции энтеральной сферы, может быть универсальным по отношению ко многим другим заболеваниям и патологическим процессам, формирующимся в результате нарушения завершающего кишечного этапа пищеварительного конвейера. Важным средством при этом могут явиться белковые композитные сухие смеси, обогащенные кальцием молочного происхождения. Требуется дальнейшие клинические исследования, но на сегодняшний день, несомненно, широкое использование в стационарах и учреждениях амбулаторной сети медицинской помощи традиционного реабилитационного питания у послеоперационных больных старшего возраста с использованием белковых композитных сухих смесей с кальцием молочного происхождения позволит повысить качество жизни и сократить сроки восстановительных процессов.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Барановский А.Ю., Протопопова О.Б., Хмельницкая Н.М. Морфофункциональное состояние проксимального отдела тонкой кишки при формировании белково-энергетической недостаточности у пожилых людей после операций на желудке // Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2017. Т. 146, № 10. С. 54–60.
2. Барановский А.Ю., Протопопова О.Б. Белково-энергетическая недостаточность у больных пожилого и старческого возраста с гастродуоденальными язвами в послеоперационном периоде // Новые СПб врач. ведомости. 2018. № 2 (84). С. 44–50.
3. Галкин О.М., Лазарев А.Ф., Беленинова И.А., Шойхет Я.Н. Применение белковой композитной сухой смеси для лечебного питания у больных раком желудка при хирургическом лечении // Рос. онкол. журн. 2015. № 20 (6). С. 13–18. <https://doi.org/10.17816/onco40190>
4. Butt M.R.S., Sultan M.T., Saeed F. et al. Protein–Energy Malnutrition: A Risk Factor for Various Ailments // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2015. Vol. 55, № 2. P. 242–253. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.651543>
5. Calvez J., Poupin N., Chesneau C. et al. Protein intake, calcium balance and health consequences // Europ. J. clin. Nutr. 2012. Vol. 66. P. 281–295. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.196>
6. Dawson-Hughes B., Harris S.S. Calcium intake influences the association of protein intake with rates of bone loss in elderly men and women // Amer. J. clin. Nutr. 2002. Vol. 75, № 4. P. 773–779. <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.4.773>
7. Fukatsu K. Role of nutrition in gastroenterological surgery // Ann. Gastroenterol. Surg. 2019. Vol. 3, № 2. P. 160–168. <https://doi.org/10.1002/ags3.12237>
8. Herrera M.J., Parra S., Beatriz E. et al. Calcium as a nutrient involved in the synthesis and localization of proteins that facilitate iron uptake and efflux in enterocytes // Rev. Chil. Nutr. 2015. Vol. 42, № 4. P. 392–398. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182015000400011>
9. Hunt J.R., Johnson L.A.K., Roughead Z.K.F. A Diet High in Protein, Dairy, and Calcium Attenuates Bone Loss over Twelve Months of Weight Loss and Maintenance Relative to a Conventional High-Carbohydrate Diet in Adults // Amer. J. clin. Nutr. 2009. Vol. 89, № 5. P. 1357–1365. <https://doi.org/10.1093/JN/138.6.1096>
10. Kolpakova V., Kulikov D.S., Ulanova R.V., Chumikina L.V. Food and Protein Preparations from Peas and Chickpeas: Production, Properties, Application // Food Processing: Techniq. Technol. 2021. Vol. 51, № 2. P. 333–348. <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2021-2-333-348>
11. Othman S.B., Odo K., Masuda R. et al. Senescence-accelerated mouse 8 mice exhibit specific morphological changes in the small intestine during senescence and after pectin supplemented diet // Exp. Geront. 2020. Vol. 142. 111099. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111099>
12. Shams-White M.M., Chung M., Du M. et al. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation // Amer. J. clin. Nutr. 2017. Vol. 105, № 6. P. 1528–1543.
13. Thorpe M.P., Jacobson E.H., Layman D.K. et al. Twelve Months of Weight Loss and Maintenance Relative to a Conventional High-Carbohydrate Diet in Adults // J. Nutr. 2008. Vol. 138, № 6. P. 1096–1100. <https://doi.org/10.1093/jn/138.6.1096>
14. Walter A., Coots A., Nathan J. et al. Physiology of the small intestine after resection and transplant // Curr. Opin. Gastroenterol. 2013. Vol. 29, № 2. P. 153–158. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32835c9c9d>
15. Wobith M., Weimann A. Oral Nutritional Supplements and Enteral Nutrition in Patients with Gastrointestinal Surgery // Nutrients. 2021. Vol. 13. P. 2655. <https://doi.org/10.3390/nu13082655>

Поступила в редакцию 10.12.2021

После доработки 24.01.2022

Принята к публикации 31.01.2022

Adv. geront. 2022. Vol. 35. № 2. P. 274–280

A. Yu. Baranovsky, N.A. Kruglova

A SPECIALIZED PRODUCT OF THERAPEUTIC NUTRITION IS A DRY PROTEIN COMPOSITE MIXTURE ENRICHED WITH CALCIUM OF DAIRY ORIGIN, IN THE POSTOPERATIVE REHABILITATION OF ELDERLY AND SENILE PATIENTS

Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya emb., St Petersburg 199034, e-mail: baranovsky46@mail.ru

The study of a specialized product of therapeutic nutrition — a mixture of protein composite dry, enriched with calcium of dairy origin, in the program of complex postoperative

rehabilitation of elderly patients, as a dietary remedy for the treatment of enteral insufficiency and prevention of its complications — protein-energy deficiency (BEN). 268 patients aged 61–75 years, operated for various gastroduodenal diseases, were examined. A group of patients (184 people, i. e. 68,6%) without signs of BEN was identified. Of these, the study group consisted of 92 patients, the remaining 92 patients — the control group. The patients of the study group throughout the entire inpatient and post-stationary rehabilitation periods with a total duration of 3 months, in addition to the traditional therapeutic and rehabilitation nutrition of surgical patients, a specialized food product of a dry protein-composite mixture (SBCS) enriched with calcium of dairy origin was added daily in the amount of 27 g. 92 patients of the control group received a similar postoperative surgical diet, but not enriched with calcium. Clinical and laboratory studies have shown that in patients in the study group, during dietary treatment with the use of SBCS enriched with calcium of dairy origin, the indicators of protein, vitamin, mineral metabolism significantly and significantly improved, which served as a preventive factor against the development of BEN in 79,1% of patients. There were only 32,6% of such patients in the control group. Conclusion: a specialized product of therapeutic nutrition — a dry protein composite mixture enriched with calcium of dairy origin, should be included in the postoperative rehabilitation of elderly and senile patients.

Key words: *postoperative rehabilitation of elderly and senile patients, enteral insufficiency, dry protein composite mixture enriched with calcium of dairy origin*

И.Н. Васильева, С.Д. Иванов

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТОВ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОЙ ДНК В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, 197758, Санкт-Петербург,
п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, e-mail: iravasilyeva@hotmail.com

Цель работы — определение концентрации низкомолекулярной ДНК (нмДНК) плазмы крови (нмДНК) у пациентов с ХОБЛ и хроническим не-обструктивным бронхитом (ХНБ) двух возрастных групп — 34–59 и 60–80 лет. Уровень нмДНК у здоровых доноров, больных ХНБ и здоровых родственников больных ХОБЛ в этих возрастных группах достоверно не различался. По сравнению с донорами, концентрации нмДНК у больных ХОБЛ были значительно ниже. Вместе с тем, у больных 34–59 лет с ХОБЛ уровень нмДНК был снижен более чем в 5 раз по сравнению с величиной биохимического показателя у одновозрастных здоровых родственников, но к 60–80 годам у больных значения биохимического параметра повышались и достоверно не различались в обследованных возрастных группах. Редукция нмДНК при ХОБЛ отражала сниженную системную апоптозную активность в организме больных. Значимые различия концентрации нмДНК у пациентов 34–59 лет с ХОБЛ и ХНБ в состоянии ремиссии могут быть использованы для дифференциальной диагностики развития этих патологических процессов. До 60–80 лет доживают больные ХОБЛ, у кого уровень нмДНК достигает такового у здоровых одновозрастных родственников, что может свидетельствовать об участии эпигенетических механизмов в процессе старения.

Ключевые слова: внеклеточная низкомолекулярная ДНК, плазма крови, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический не-обструктивный бронхит, эпигенетика

ХОБЛ — прогрессирующее, изнурительное заболевание, которое характеризуется стойкими респираторными симптомами и ограничением воздушного потока из-за аномалии дыхательных путей и альвеол, обычно вызываемых воздействием ядовитых частиц или газов [7], — часто признают заболеванием ускоренного старения легких [6, 7]. ХОБЛ стала третьей по значимости причиной смерти в мире, заболеваемость которой повышается с возрастом [6]. Так, риск развития ХОБЛ у лиц старше 65 лет увеличивается в 5 раз по сравнению с пациентами младше 40 лет [7]. Анализ когорты из 126 283 пациентов с ХОБЛ показал, что распространенность этого заболева-

ния, составляющая в среднем 3,6% от численности населения, приумножалась с возрастом (1,9% — в 45–64 года, 4,8% — в 65–74 года, 6,8% — в 75–84 года) [7].

Клинические проявления эмфиземы при ХОБЛ в настоящее время связывают с таким молекулярно-генетическим изменением, как дефицит ингибитора протеазы альфа-1-антитрипсина — белка, кодируемого геном *SERPINA1*. Он защищает ткани от ферментов воспалительных клеток, особенно эластазы нейтрофилов, и его недостаток приводит к усиленному расщеплению эластина в легких, вызывающему респираторные осложнения. Дефицит альфа-1-антитрипсина является одним из наиболее распространенных наследственных состояний во всем мире и встречается примерно у 1:3 000–5 000 человек, однако он недостаточно диагностирован и может быть связан также с другими заболеваниями [15]. Анализ генома больных ХОБЛ позволил обнаружить ряд локусов, таких как *HNIP* и *FAM13A*, являющихся генетическими детерминантами спирометрических параметров в целом, а также регуляторные участки этих локусов, такие как ген фактора транскрипции *SFTRD*, снижающего активность *HNIP*, и участки, взаимодействующие с промотором *FAM13A*. Исследования на мышах позволили выделить ряд генов, ассоциированных с ХОБЛ [19]. Вместе с тем, наряду с ранее известными регуляторными путями, предполагают существование новых путей сигналинга, связанных с ХОБЛ [13]. Генетические факторы не могут полностью объяснить риск возникновения и прогноз ХОБЛ, однако растёт число доказательств, свидетельствующих о важности эпигенетических изменений в инициации и развитии этого заболевания [20]. Эпигенетика обычно определяется как наследуемые изменения экспрессии генов, которые не вызваны непосредственно модификациями последо-

вательности нуклеотидного компонента генома, а связаны с посттрансляционными изменениями ДНК, гистоновых белков и регуляцией некодирующих РНК, которые обуславливают функционирование и гибель клеток.

У пациентов с ХОБЛ в тканях легких наблюдаются повышенное количество апоптозно гибнущих альвеолярных, бронхиолярных и эндотелиальных клеток [12]. При этом частота апоптоза при ХОБЛ варьирует в разных исследованиях, затрагивая лишь 1–5% общего количества паренхиматозных клеток. Такая степень гибели клеток предполагает неадекватный уровень восстановления тканей в патогенезе эмфиземы, а также существенную роль изменения активности апоптоза в патогенезе ХОБЛ [6]. Интегральным показателем апоптоза, который применяют для диагностики, прогноза и эффективности лечения больных, служит внеклеточная низкомолекулярная фракция ДНК (нмДНК) в плазме крови [4]. При электрофорезе в полиакриламидном геле нмДНК можно видеть в виде нуклеотидных фрагментов, имеющих 160–180 пар нуклеотидов (п. н.), которые образуются в результате межнуклеосомного расщепления ДНК [4]. Содержание нмДНК увеличивается при усилении процессов апоптоза и уменьшается при его подавлении [16]. Определение концентрации нмДНК принято считать малоинвазивным методом диагностики, который становится все более широко применяемым в различных областях медицины и в геронтологии [14, 17].

Задачей настоящей работы является выявление изменений концентрации нмДНК у пациентов двух групп — зрелого возраста и пожилых больных на примере ХОБЛ и хронического необструктивного бронхита (ХНБ) в сравнении с их одновозрастными здоровыми родственниками первой линии, а также с донорами.

Материалы и методы

В исследование были включены 110 участников: 17 здоровых доноров, 31 больной ХОБЛ, 20 больных ХНБ, 19 здоровых родственников первой линии больных ХОБЛ, 23 здоровых родственника первой линии больных ХНБ. Были обследованы две возрастные группы больных: 1-я — 34–59 лет и 2-я — 60–80 лет. Диагнозы пациентов были верифицированы в клинике НИИ пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, где они наблюдались длительное время — от 7 до 25 лет. Характеристика участников исследования представлена в табл. 1. В группах здоровых доноров, больных ХОБЛ и больных ХНБ были только мужчины. В группе родственников больных ХОБЛ были 37% мужчин и 63% женщин, родственников больных ХНБ — 48% мужчин и 52% женщин. Кровные родственники больных обеих групп не имели признаков легочной патологии. Средний возраст здоровых доноров, больных ХНБ, родственников больных ХОБЛ и ХНБ был сопоставим. Пациенты и здоровые люди во всех сравниваемых группах были сходны по условиям трудовой деятельности и социально-экономическому статусу. Среди 31 больного ХОБЛ у 22 (71%) была III (тяжелая) стадия заболевания с объемом форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) <49% от должного, у 7 (23%) — II (среднетяжелая) стадия с $ОФВ_1 = 69–50%$ от должного, у 2 (6%) — I (легкая) стадия с $ОФВ_1 >70%$ от должного. У всех больных ХНБ $ОФВ_1$ был нормальным. Все больные ХОБЛ и ХНБ во время забора крови для определения внеклеточной ДНК находились в периоде клинической ремиссии. До начала исследования от всех больных и здоровых лиц было получено ин-

Таблица 1

Характеристика пациентов

Участники исследования		Число	Пол	Средний возраст, лет
Здоровые доноры	34–59 лет	9	Мужчины	40,9±2,1
	60–80 лет	8	Мужчины	66,6±1,8
Больные ХОБЛ	34–59 лет	9	Мужчины	54±1,8
	60–80 лет	23	Мужчины	68,2±1,1
Больные ХНБ		20	Мужчины	58±1,7
Родственники больных ХОБЛ		19	7 (37%) мужчин, 12 (63%) женщин	54,5±2,5
Родственники больных ХНБ		23	11 (48%) мужчин, 12 (52%) женщин	54,5±2,3

формированное согласие на участие в исследовании и заборе крови для анализа нмДНК в НИИ пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

Кровь у обследуемых в количестве 3 мл брали путем венопункции в пробирки, содержащие ЭДТА. Плазму отделяли центрифугированием в течение 10 мин при 810 g и 4 °С в бакет-роторе. Для полного удаления форменных элементов плазму центрифугировали дважды при 2 200 g. Нуклеиновые кислоты из плазмы крови выделяли методом фенольной депротенинизации [2]. Осадки нуклеиновых кислот растворяли из расчета 1 мкл деионизированной воды на 1 мл плазмы крови. Концентрацию нуклеиновых кислот в пробах определяли спектрофотометрически при длине волны 260 нм, а степень чистоты препаратов по отношению их экстинкций при длинах волн 260 нм/280 нм.

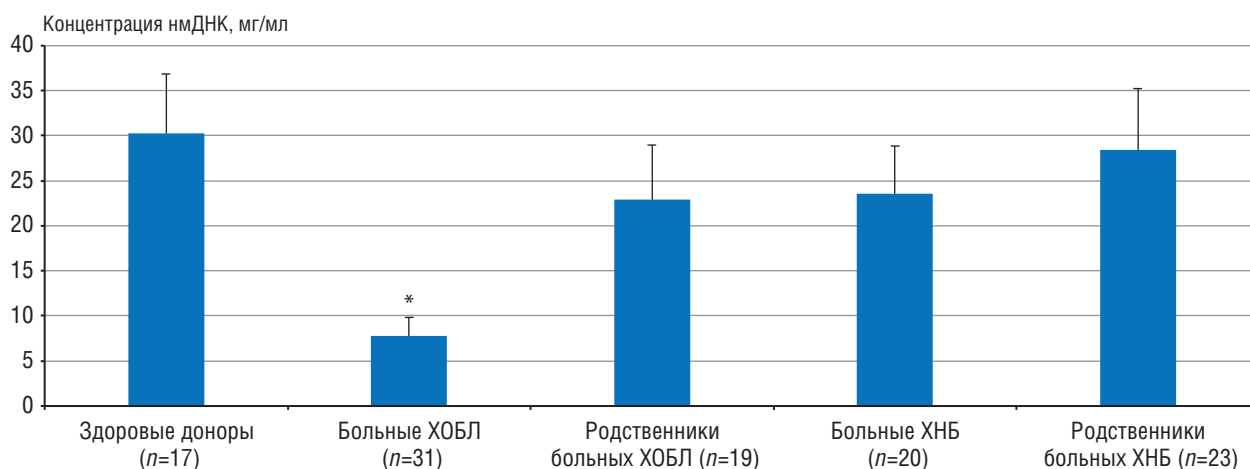
Растворы нуклеиновых кислот хранили для дальнейших исследований при –70 °С. Полученный препарат инкубировали с РНКазой [2] и анализировали с помощью электрофореза в градиенте полиакриламидного геля (2/16%) в 0,04 М трис-ацетатном буфере (рН 7,7), содержащем 0,1 М ЭДТА. Для идентификации исследуемых фракций использовали соответствующие маркеры — рестрикты РВR322/VspR1 длиной 587, 540, 504, 458, 343, 267, 234, 218, 192, 184, 123, 124 п. н. Окрашенные бромидом этидия гели фотографировали в проходящем УФ, содержание фракции нмДНК определяли путем сопоставления с вышеуказанными стандартами [2].

Данные клинических исследований подвергали статистической обработке в программе GraphPad Prism 6 с использованием непараметрического *U*-критерия Вилкоксона—Манна—Уитни и *t*-теста Стьюдента для несвязанных выборок. Определяли среднее арифметическое и стандартную ошибку ($M \pm m$) с расчетом значения *p*.

Результаты и обсуждение

Величины концентраций нмДНК в группах здоровых доноров, пациентов с ХНБ, ХОБЛ и близких родственников этих больных представлены на *рисунке*. У здоровых доноров в диапазоне исследуемых показателей возраста концентрация нмДНК составляла в среднем $30,2 \pm 6,6$ нг/мл. Концентрация нмДНК у больных ХНБ не отличалась достоверно от аналогичного показателя у здоровых доноров и составляла $23,5 \pm 5,4$ нг/мл. В случае ХОБЛ уровень нмДНК был снижен до $7,8 \pm 2$ нг/мл, что в 3,9 раза меньше ($p=0,0002$), чем у доноров. Эти результаты свидетельствуют о системной редукции (ингибировании) процессов апоптоза у больных ХОБЛ, тогда как у больных ХНБ процессы апоптоза протекают с той же интенсивностью, что и у здоровых доноров [1, 18]. Значимое снижение концентрации нмДНК у пациентов с ХОБЛ в сравнении с больными ХНБ в состоянии ремиссии дает основание для его использования в качестве прогностического показателя развития ХОБЛ в отличие от ХНБ.

По сложившимся представлениям, ХОБЛ рассматривается как семейное заболевание [13, 15], а снижение процессов апоптоза и низкий уровень нмДНК может иметь наследственную природу.



Концентрация нмДНК в плазме крови у пациентов с ХОБЛ и ХНБ в состоянии ремиссии, у их здоровых родственников и здоровых доноров.

* Статистически достоверные различия показателей у больных ХОБЛ и здоровых доноров ($p=0,0002$), родственников больных ХОБЛ ($p=0,0081$), больных ХНБ ($p=0,0028$), родственников больных ХНБ ($p=0,0019$)

Однако у кровных родственников больных ХОБЛ без этой патологии, так же как и у кровных родственников больных ХНБ, концентрация нмДНК не отличалась значительно от аналогичного параметра у здоровых доноров и составляла, соответственно, $22,9 \pm 6,2$ и $28,4 \pm 6,8$ нг/мл плазмы крови (см. рисунок). Сравнение концентрации нмДНК у больных ХОБЛ и в группе их здоровых родственников не свидетельствует исключительно о генетической наследуемости этих показателей. Однако в ранее приведенных работах [3, 18] отмечено, что у родственников больных ХОБЛ концентрация нмДНК в 1,24 раза ниже, чем у родственников больных ХНБ, различия недостоверны. Согласно современным представлениям, изменения могут быть эпигенетическими [20].

В настоящее время одним из факторов риска развития ХОБЛ рассматривают возраст. Уже с третьего десятилетия жизни наблюдают снижение функции легких, выражающееся в ограничении воздушного потока, и структурные дисфункции, сопровождающиеся увеличением альвеол при отсутствии нарушения их стенок [7]. Однако данные о влиянии возраста на процессы апоптоза неоднозначны [6, 7]. Нами было оценено влияние возраста на уровень нмДНК у больных ХОБЛ в сравнении со здоровыми донорами разного возраста. Среднее содержание нмДНК у здоровых доноров 34–59 лет составило $31,5 \pm 11,3$ нг/мл, у здоровых 60–80-летних — $30,2 \pm 5,8$ нг/мл, что свидетельствовало об отсутствии различий между величиной данного параметра в этих группах (табл. 2). Концентрация нмДНК в группе больных 34–59 лет с ХОБЛ составила $4,4 \pm 1,4$ нг/мл, а у больных 60–80 лет с ХОБЛ — $10,2 \pm 2,6$ нг/мл. По сравнению со своими здоровыми одновозрастными донорами, среднее содержание нмДНК было статистически достоверно

меньше у больных 34–59 лет с ХОБЛ в 5,2 раза ($p=0,01$), но не у больных 60–80 лет с ХОБЛ. Следовательно, хотя уровень нмДНК у больных ХОБЛ оставался ниже, чем у их здоровых родственников, доноров, больных ХНБ, но у больных 60–80 лет с ХОБЛ среднее содержание нмДНК возросло примерно в 2,3 раза по сравнению с больными 34–59 лет с ХОБЛ. Следует отметить, что концентрация нмДНК у здоровых родственников больных ХОБЛ составляла $22,7 \pm 6,1$ нг/мл для 34–59-летних и $22,1 \pm 6,3$ нг/мл — для 60–80-летних (см. табл. 2).

В проведенных ранее исследованиях уже изучалась роль апоптоза в развитии ХОБЛ, а также других видов гибели клеток — некроптоза, аутофагии, пироптоза, ферроптоза [6] и нетоза — программируемой гибели нейтрофилов, сопровождающейся выбросом полинуклеотидной сети [8], которая может служить источником внеклеточной ДНК. Наблюдала также редукцию числа нейтрофилов у больных вне периода обострения, что, по-видимому, сопровождалось снижением уровня нетоза [4, 8]. Исследование внеклеточной ДНК в плазме крови у пациентов ХОБЛ при поступлении их в госпиталь и при выписке, а также у здоровых доноров позволило обнаружить значительное снижение ее уровня при стабильном состоянии по сравнению с обострением [5]. Авторы полагают, что высокая концентрация внеклеточной ДНК отражает вероятность снижения 5-летней выживаемости пациента [5]. Таким образом, обнаруженная нами низкая концентрация нмДНК у больных ХОБЛ по сравнению с больными ХНБ и здоровыми донорами отражает снижение процессов клеточной гибели у больных в период ремиссии, что может свидетельствовать о восстановительных процессах в ткани легких [1].

В сравнении с данными, приведенными другими авторами [5], абсолютные величины нмДНК у обследованных пациентов с диагнозом ХОБЛ в настоящем исследовании были ниже. Эти количественные различия обусловлены, в основном, использованными методами. Так, мы исследовали фракцию нмДНК, характерную для распада ДНК при апоптозе [1, 4, 16], в отличие от примененного авторами метода, включающего флюоресцентную индикацию, которая позволяла определить общую ДНК плазмы крови [5].

Обращает на себя внимание связь заболеваемости ХОБЛ и раком легких. Наличие эмфиземы у пациентов в 3 раза увеличивает риск развития злокачественных новообразований легких,

Таблица 2

Концентрация нмДНК (нг/мл) в плазме крови у здоровых доноров, больных ХОБЛ в период ремиссии и их одновозрастных родственников в группах зрелого возраста и пожилых

Группа	35–59 лет	60–80 лет
Доноры	$31,5 \pm 11,3$ ($n=9$)	$30,2 \pm 5,8$ ($n=8$)
Здоровые родственники ХОБЛ	$22,7 \pm 6,1$ ($n=11$)	$22,1 \pm 6,3$ ($n=8$)
Больные ХОБЛ	$4,2 \pm 1,4^*$ ($n=8$)	$10,8 \pm 2,6^*$ ($n=23$)

* Значения p достоверно отличаются от величин в группе доноров или здоровых родственников ХОБЛ соответственно ($p < 0,01$).

с поправкой на степень ограничения воздушного потока, также связанного с возникновением злокачественных образований легких [9]. Низкое значение уровня нмДНК у больных ХОБЛ по сравнению с больными ХНБ и здоровыми донорами согласуется с ранее высказанным предположением, что ХОБЛ, как и рак легких, относится к группе заболеваний, в основе патогенеза которых лежит ингибирование процессов апоптоза [4]. Подавление процессов апоптоза приводит к накоплению клонов генетически поврежденных клеток и повышает риск развития злокачественных опухолей. Полагают, что процесс апоптоза регулирован при ХОБЛ [12], и это обуславливает манифестацию системных нарушений. Результаты современных исследований генома согласуются с такой возможностью [13].

Определение нмДНК плазмы крови как показателя активности апоптоза может быть использовано для формирования групп риска к заболеваниям, ассоциированным с ингибированием этой формы гибели клеток [3]. В немногочисленных работах последних лет в исследуемой области, несмотря на неоднозначность полученных данных, авторы отмечают, что клеточная гибель в тканях увеличивается при обострении ХОБЛ и снижается при нормализации состояния этих больных. Показано почти двухкратное увеличение концентрации внеклеточной ДНК у пожилых людей [11] и животных [17]. Возрастание этого показателя у здоровых людей старше 75 лет по сравнению с молодыми (19–30 лет) авторы объясняют замедлением клиренса внеклеточной ДНК крови у пожилых людей, так как у лиц зрелого возраста и пожилых её состав практически одинаков. Он включает 32% из ДНК гранулоцитов, 30% — из предшественников эритроцитов, 12% — из лимфоцитов, 11% — из моноцитов, 9% — из эндотелиальных клеток, 1% — из гепатоцитов и 5% — из других клеток [11]. Согласно другому исследованию, у пожилых людей имеет место повышение апоптозной гибели клеток [14]. Исследование внеклеточной ДНК методом полногеномного секвенирования у молодых (25 лет) и старых (71 год) здоровых волонтеров, а также у здоровых и больных долгожителей (101 год) выявило разную степень их обогащения фрагментами нмДНК и обнаружило перераспределение сигналов от области гетерохроматина к эухроматину с возрастом [14], что может свидетельствовать об участии эпигенетических механизмов в этих процессах. В качестве одного из эпигенетических маркеров старения предложено

определять уровень гипометилирования LINE-1 во внеклеточной ДНК [10]. Полагают, что источником этой ДНК являются стареющие клетки [9]. ХОБЛ связывают с накоплением клеток, которые теряют способность восстанавливаться и имеют секреторный фенотип, связанный со старением, а также профиль, имитирующий воспалительный процесс [6, 7, 20]. Можно полагать, что с возрастом у этих больных в состоянии ремиссии апоптоз и уровень нмДНК повышаются в результате эпигенетических изменений, вызванных воспалением, которое обусловлено ХОБЛ [21]. Вместе с тем, у здоровых людей уровень нмДНК и апоптоза меняется не так значительно с возрастом, как при сопутствующем ему прогрессирующем заболевании.

Заключение

Концентрация низкомолекулярной ДНК в плазме крови у больных ХОБЛ в состоянии ремиссии ниже, чем у здоровых доноров и больных хроническим необструктивным бронхитом, что указывает на возможность использования этого биохимического показателя в качестве предиктивного биомаркера для дифференциальной диагностики при такой бронхолегочной патологии. Уровень низкомолекулярной ДНК у больных хроническим необструктивным бронхитом, кровных родственников первой линии больных ХОБЛ и хроническим необструктивным бронхитом не отличался достоверно от показателей у здоровых доноров. У больных 34–59 лет с ХОБЛ уровень низкомолекулярной ДНК ниже, чем у их здоровых кровных родственников, однако данный биохимический показатель не отличался у доживших до 60–80 лет пациентов этих двух групп.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Васильева И.Н., Беспалов В.Г. Низкомолекулярная ДНК плазмы крови у больных хронической обструктивной болезнью легких // Тер. арх. 2017. Т. 89, № 3. С. 24–28.
2. Васильева И.Н., Вознюк И.А. Патент на изобретение RU № 2503002 С1, заявка № 2012123712, приоритет от 07.06.12. Способ дифференциальной диагностики геморагического и ишемического типов инсультов.
3. Васильева И.Н., Зинкин В.Н. Значение низкомолекулярной ДНК плазмы крови в диагностике патологических процессов различного генеза // Биомед. химия. 2013. Т. 59. Вып. 3. С. 358–373.
4. Васильева И.Н., Подгорная О.И., Беспалов В.Г. Нуклеосомная фракция внеклеточной ДНК как показатель апоптоза // Цитология. 2015. Т. 57, № 2. С. 87–94.
5. Avrieli A., Rozenberg D., Raviv Y. et al. Prognostic utility of admission cell-free DNA levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2016. Vol. 11. P. 3153–3161.

6. Baker J.R., Donnelly L.E., Barnes P.J. Senotherapy: A New Horizon for COPD Therapy // *Chest*. 2020. Vol. 158, № 2. P. 562–570.
7. Easter M., Bollenbecker S., Barnes J.W., Krick S. Targeting Aging Pathways in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Int. J. molec. Sci.* 2020. Vol. 21, № 18. P. 6924.
8. Jasper A.E., McIver W.J., Sapey E., Walton G.M. Understanding the role of neutrophils in chronic inflammatory airway disease // *F1000Res*. 2019. Vol. 8. F1000 Faculty Rev-557.
9. Janssen R., Piscoer I., Franssen F.M.E., Wouters E.F.M. Emphysema: looking beyond alpha-1 antitrypsin deficiency // *Expert Rev. Resp. Med.* 2019. Vol. 13, № 4. P. 381–397.
10. Mahmood W., Erichsen L., Ott P. et al. Aging-associated distinctive DNA methylation changes of LINE-1 retrotransposons in pure cell-free DNA from human blood // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10, № 1. P. 22127.
11. Moss J., Magenheim J., Neiman D. et al. Comprehensive human cell-type methylation atlas reveals origins of circulating cell-free DNA in health and disease // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9, № 1. P. 5068.
12. Sauler M., Bazan I.S., Lee P.J. Cell Death in the Lung: The Apoptosis-Necroptosis Axis // *Annu. Rev. Physiol.* 2019. Vol. 81. P. 375–402.
13. Silverman E.K. Genetics of COPD // *Ann. Rev. Physiol.* 2020. Vol. 82. P. 413–431.
14. Teo Y.V., Capri M., Morsiani C. et al. Cell-free DNA as a biomarker of aging // *Aging Cell.* 2019. Vol. 18, № 1. e12890.
15. Veith M., Tüffers J., Peychev E. et al. The Distribution of Alpha-1 Antitrypsin Genotypes Between Patients with COPD/Emphysema, Asthma and Bronchiectasis // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020. Vol. 15. P. 2827–2836.
16. Vasilyeva I., Bespalov B., Baranova A. et al. Differential dynamics of the levels of low molecular weight DNA fragments in the plasma of patients with ischemic and hemorrhagic strokes // *Basic Clin. Neurosci.* 2020. Vol. 11, № 6. P. 805–810.
17. Vasilyeva I.N., Bespalov B.G., Von J.D. et al. Cell-free DNA plasma level differ in age-specific pattern in healthy rats and castrates with testosterone-induced benign prostatic hyperplasia // *Int. J. Genomics.* 2019. Vol. 2019. P. 8173630.
18. Vasilyeva I.N., Ivchik T.V., Voznyuk I.A. Low-molecular-weight DNA of blood plasma as an indicator of pathological processes. In: *Circulating nucleic acids in plasma and serum* (ed. Gahan P.B.). Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer, 2011. P. 165–170.
19. Vishweswaraiah S., George L., Purushothaman N., Ganguly K. A candidate gene identification strategy utilizing mouse to human big-data mining: «3R-tenet» in COPD genetic research // *Resp. Res.* 2018. Vol. 19. P. 92–102.
20. Zong D.D., Oueang R.Y., Chen P. Epigenetic mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease // *Europ. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 19, № 5. P. 844–856.
21. Zong D., Liu X., Li J. et al. The role of cigarette smoke-induced epigenetic alterations in inflammation // *Epigenet. Chromatin.* 2019. Vol. 12, № 1. P. 65–89.

Поступила в редакцию 16.09.2021

После доработки 07.02.2022

Принята к публикации 14.02.2021

Adv. geront. 2022. Vol. 35. № 2. P. 281–286

I.N. Vasilyeva, S.D. Ivanov

INFLUENCE OF AGE OF PATIENTS WITH BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY ON LOW-MOLECULAR DNA CONCENTRATION IN BLOOD PLASMA

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochnyi, St. Petersburg 197758, e-mail: iravasilyeva@hotmail.com

The aim of the work was to determine the concentration of low-molecular-weight plasma DNA (ImDNA) in patients with COPD and chronic non-obstructive bronchitis (CnonB) of two age groups — 34–59 and 60–80 years. The levels of ImDNA in healthy donors, patients with CnonB, healthy relatives of patients with COPD did not differ, while the concentration of ImDNA in patients with COPD was significantly lower. In COPD patients aged 34–59 years, the level of ImDNA was reduced by more than 7 times, and in COPD patients who survived to 60–80 years, it was 3 times lower compared to the value of this biochemical indicator in healthy donors of the same age. The reduction of ImDNA reflected a reduced systemic apoptotic activity in the body of patients with COPD. A significant difference in the concentration of ImDNA in patients with COPD and CnonB in remission can be used for differential diagnosis of the development of these pathological processes. An increase in the low level of ImDNA in COPD patients during aging may indicate the involvement of epigenetic mechanisms in life extension.

Key words: *extracellular low-molecular-weight DNA, blood plasma, chronic obstructive pulmonary disease, chronic non-obstructive bronchitis, epigenetics*

В.И. Долгова, Ю.А. Рокицкая

СОЦИАЛЬНО-КОГНИТИВНЫЕ КОРРЕЛЯТЫ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ЖИЗНЬЮ У СЛУШАТЕЛЕЙ НАРОДНОГО УНИВЕРСИТЕТА В ВОЗРАСТЕ 55–80 ЛЕТ

Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет, 454080, Челябинск,
пр. В.И. Ленина, 69, e-mail: 23a12@list.ru

Достижение удовлетворенности жизнью в условиях сложной эпидемиологической ситуации, детерминирующей хронический стресс, затянувшийся режим социально-экономических ограничений и самоизоляции, повышенную смертность, представляется актуальной и, вместе с тем, трудно разрешимой задачей. Поэтому понимание социально-когнитивных коррелятов жизненной удовлетворенности после 55 лет позволяет моделировать её ментальные конструкции, имеющие стресс-протекторное свойство, с последующей возможностью их психологической коррекции. Цель исследования — теоретически обосновать, выявить и обсудить результаты анализа корреляции социально-когнитивных особенностей и жизненной удовлетворенности после 55 лет. Гипотеза исследования базируется на предположении о взаимосвязи исследуемых показателей. Теоретический анализ феноменологии удовлетворенности жизнью выявил социально-когнитивную природу и эмоциональную, отражательно-оценочную индикацию её возникновения, функционирования и динамики. Применяли следующие психодиагностические методики: опросник «Ваше самочувствие» (авторы — О.С. Копина, Е.А. Сулова, Е.В. Заикин), методику диагностики наличия и выраженности иррациональных установок (А. Эллис), методику диагностики социально-психологических особенностей (Т. Лири). Выборочную совокупность составили 80 человек 55–80 лет. Корреляционный анализ выявил взаимообусловленность показателей жизненной удовлетворенности и социально-когнитивных характеристик личности в пожилом возрасте.

Ключевые слова: *удовлетворенность жизнью, самочувствие, благополучие, социально-психологические особенности, социально-когнитивные характеристики, иррациональные установки, корреляционный анализ, пожилой и старческий возраст*

Удовлетворенность жизнью, благоприятное психологическое самочувствие граждан, как субъективный интегральный показатель качества жизни, является значимой целью внутренней политики любого социально ответственного государства,

а также выраженным субъективным стремлением каждого человека. Наибольшую сложность в достижении жизненной удовлетворенности в современных условиях сложной эпидемиологической ситуации испытывают люди 55 лет и старше, которые переживают хронический стресс, сопряженный с тревожными, депрессивными, астеническими, когнитивными и психосоматическими расстройствами [8].

Поиск и теоретико-эмпирическое обоснование психосоциальных детерминант благополучного старения, основным критерием которого выступает жизненная удовлетворенность личности в пожилом возрасте, является актуальной проблемой современной геронтопсихологической науки и практики.

Имеющиеся современные дефиниции концепта «удовлетворенность жизнью (жизненная удовлетворенность)» отражают социально-когнитивную природу и эмоциональную, отражательно-оценочную индикацию его возникновения, функционирования и динамики. Содержание понятия определяют следующие дефиниенсы: интегрированное представление индивида о своем психологическом комфорте [3]; интегративное глубинное переживание человеком своей жизненной ситуации и всего контекста жизнедеятельности в целом [10]; рефлексивная оценка индивидом прошлого и настоящего положения дел [11]; сложные, динамичные социально-психологические образования, интегрирующие когнитивные и эмоционально-волевые процессы, которые характеризуют субъективное эмоционально-оценочное отношение (к себе, социальным отношениям, жизни, труду) [13].

Методологической основой исследования удовлетворенности жизнью в позднем возрасте и ее социально-когнитивных коррелятов выступили:

- принцип взаимного детерминизма, согласно которому существуют взаимосвязи между людьми и социальными условиями, с одной сторо-

ны, социальное влияние среды сказывается на развитии личностных структур, а с другой, происходит личностное участие в создании собственных оригинальных особенностей социальной среды и в её избирательной интерпретации [1]; внутренние детерминанты личности — это внутренние компоненты его психики, которые одновременно являются элементами социального опыта, составляют компоненты внутренних социализированных условий поведения, деятельности, развития и саморазвития;

- принцип субъективного восприятия качества жизни, согласно которому оценка субъектом качества собственной жизни основывается на индивидуальном опыте с присущими ему субъективными ожиданиями в сопоставлении с восприятием достигнутых реалий [5, 9]; индикаторами удовлетворенности качеством жизни как метаконструкции, охватывающей различные её аспекты, выступают переменные трех групп — физиологических, когнитивных и социальных.

Согласно представленным положениям, удовлетворенность жизнью людей в пожилом возрасте включает субъективную оценку достигнутого качества жизни в сравнении с собственными ожиданиями относительно жизни и старости, зафиксированными в социальной когнитивно-эмоциональной карте мира личности, и измеряется по шкале «субъективное благополучие — неблагополучие». Переживание пожилыми людьми жизненной удовлетворенности/неудовлетворенности определяется эффектом преломления воздействия внешних социальных факторов через внутренние условия. В качестве таких «внутренних условий», определяющих модальность переживания жизненной удовлетворенности в пожилом возрасте, нами исследуются такие социально-когнитивные образования личности, как установки, система представлений о социальном мире и самом себе. С ее помощью они воспринимают и обрабатывают социальную информацию, социально-психологические особенности личности, которые характеризуют устойчивые способы взаимодействия человека с окружающими людьми и определяют ее социальную сущность.

Система социально-когнитивных характеристик личности формируется и актуализируется в процессе социальных познания и взаимодействия и является своего рода системой координат, в которой представления о мире приобретают определенность и приписываемую качественную характеристику, в частности с точки зрения благополучия.

Так, предикторами возникновения негативных эмоциональных переживаний неудовлетворенности выступают не столько объективные события, сколько их негативная интерпретация субъектом из-за иррациональных установок, усвоенных в течение жизни.

Понимание социально-когнитивных коррелятов жизненной удовлетворенности после 55 лет позволяет моделировать её ментальные конструкции, имеющие стресс-протекторное свойство, с возможностью их последующей психологической коррекции.

Цель исследования — теоретическое обоснование, выявление и обсуждение результатов анализа корреляции социально-когнитивных особенностей и жизненной удовлетворенности личности в пожилом возрасте.

Материалы и методы

Гипотеза исследования базируется на предположении о взаимосвязи показателей жизненной удовлетворенности и социально-когнитивных особенностей личности в пожилом возрасте. В ходе исследования были использованы следующие методы и методики:

- 1) теоретические — анализ психологической, в том числе геронтопсихологической, литературы по проблеме феноменологии удовлетворенности жизни личности в позднем возрасте и ее социально-когнитивных аспектов;
- 2) эмпирические, представленные психодиагностическим методом; были использованы следующие методики:
 - жизненной удовлетворенности — опросник «Ваше самочувствие» (О.С. Копина, Е.А. Суслова, Е.В. Заикин); в основе лежат рекомендации ВОЗ по проведению популяционного исследования психосоциального влияния на здоровье жителей в разных странах;
 - социально-когнитивных особенностей [диагностики наличия и выраженности иррациональных установок (А. Эллис)]; методика диагностики личностных особенностей, влияющих на межличностные отношения (Т. Лири), регистрируемые показатели которой отражают индивидуальный стиль взаимодействия человека с окружением, его межличностного поведения;
- 3) методы обработки данных, математико-статистического анализа — методы описательной статистики, корреляционный анализ

К. Пирсона; статистическую обработку данных производили с использованием программы SPSS 23.0 for Windows.

Эмпирическое исследование осуществляли на базе Челябинской областной организации Общероссийской общественной организации — Общество «Знание» России, «Народный университет». Последний своей просветительской деятельностью повышает качество жизни и образовательный уровень пенсионеров, способствуя их активному долголетию, удовлетворению познавательного интереса в области экономики и права, информационных технологий, досуговой и туристической занятости. Посещение занятий — добровольное, обучение — бесплатное. Выборочная совокупность — 80 человек 55–80 лет, средний возраст — 68,2 года. Основные социально-демографические характеристики выборки отражены в *табл. 1*.

Результаты и обсуждение

В ходе анализа результатов исследования удовлетворенности жизнью, полученных с помощью личностного опросника «Ваше самочувствие» (авторы — О.С. Копина, Е.А. Суслова, Е.В. Заикин), было выявлено распределение испытуемых по уровню выраженности основных показателей удовлетворенности жизнью (*табл. 2*).

Описательный статистический анализ полученных результатов позволяет отметить асимметричное распределение испытуемых по таким показателям жизненной удовлетворенности, как «удовлетворенность жизнью в целом» и «удовлетворенность условиями жизни» со скошенностью в сторону низких значений (32,8%) в первом случае и высоких — во втором (36,4%), с очевидным преобладанием среднего уровня жизненной удовлетворенности испытуемых по данным показателям (59 и 54,5% соответственно).

Было выявлено, что в смысловом аспекте, который проявляется в удовлетворенности жизнью в целом, у $1/3$ испытуемых доминирует негативная модальность эмоций, называемых неудовлетворенностью, раздражением, подавленностью, тревогой, страхом, дискомфортом и другими, в то время как социальный аспект удовлетворенности людей в позднем возрасте выражается в высокой и средней удовлетворенности условиями жизни.

В процессе изучения социально-когнитивной природы удовлетворенности жизнью в позднем возрасте были использованы две методики — диагностики иррациональных установок (А. Эллис) и диагностики личностных особенностей, влияющих на межличностные отношения (Т. Лири).

При анализе массива социально-когнитивных характеристик испытуемых старше 55 лет в блоке

Таблица 1

Социально-демографические показатели у испытуемых, $n=80$

Параметр	Пол		Возраст, лет					Уровень образования			Семейное положение				Общественная группа		
	м	ж	55–60	61–65	66–70	71–75	75–80	1	2	3	1	2	3	4	1	2	3
Абс. число	12	68	11	18	22	19	10	2	25	53	24	8	16	32	1	2	77
%	15	85	13,7	22,5	27,5	23,8	12,5	2,5	31,2	66,3	30	10	20	40	1,3	2,5	96,2

Примечание. Уровень образования: 1 — среднее общее образование, 2 — среднее профессиональное образование, 3 — высшее образование; семейное положение: 1 — женат (замужем), 2 — никогда не был женат (замужем), 3 — разведен(а), 4 — вдовец (вдова); общественная группа: 1 — рабочий, 2 — служащий, 3 — пенсионер по возрасту.

Таблица 2

Распределение испытуемых по уровню удовлетворенности жизнью (методика О.С. Копиной, Е.А. Сусловой, Е.В. Заикина), $n=80$, абс. число (%)

Метод экспресс-диагностики	Уровень удовлетворенности жизнью		
	высокий	средний	низкий
Самооценка здоровья	16 (19,7)	60 (75)	4 (5,3)
Шкала психосоциального стресса Л. Ридера	10 (12,7)	27 (33,3)	43 (53,9)
Шкала удовлетворенности жизнью в целом О.С. Копиной	7 (8,2)	47 (59)	26 (32,8)
Шкала удовлетворенности условиями жизни О.С. Копиной	29 (36,4)	44 (54,5)	7 (9,1)
Шкала удовлетворенности основных жизненных потребностей О.С. Копиной	19 (24)	43 (53,3)	18 (22,7)

Распределение испытуемых по уровню социально-когнитивных характеристик [методика диагностики иррациональных установок (А. Эллис), методика диагностики социально-психологических особенностей личности (Т. Лири)], $n=80$; абс. число (%)

Социально-когнитивная характеристика	Уровень социально-когнитивных характеристик		
	высокий	средний	низкий
Катастрофизация	18 (26,1)	45 (65,2)	6 (8,7)
Должествование в отношении себя	20 (28,9)	49 (71,1)	—
Должествование в отношении других	14 (20,3)	53 (76,8)	2 (2,9)
Фрустрационная толерантность	7 (10,1)	47 (68,2)	15 (21,7)
Рациональность мышления	4 (5,8)	48 (69,6)	17 (24,6)
Авторитарность	8 (10)	21 (26,5)	51 (63,75)
Доминирование	3 (3,75)	13 (16,25)	64 (80)
Агрессивность	4 (5)	18 (22,5)	58 (72)
Скептичность	2 (2,5)	12 (15)	66 (82,5)
Подчиняемость	6 (7,5)	22 (27,5)	52 (65)
Зависимость	5 (6,25)	20 (25)	55 (68,75)
Дружелюбность	8 (10)	35 (43,75)	37 (46,25)
Альтруистичность	44 (55)	19 (23,75)	17 (21,25)

иррациональных установок (табл. 3) было зафиксировано преобладающее число лиц, имеющих выраженность оных на среднем уровне (65,2–76,8% от общего объёма выборочной совокупности), но при единичных случаях приверженности к проявлениям иррациональных установок, характеризующихся низкими значениями. Так, в выборке отсутствовали испытуемые, имеющие низкий уровень должествования в отношении себя, не предъявляющие повышенных требований к себе, не обременяющие себя убежденностью в том, что следует стремиться к успеху и одобрению значимых других. И только 2,9% испытуемых не предъявляли повышенных требований к другим.

Анализируя распределение испытуемых относительно переменных из блока социально-психологических особенностей личности, следует отметить, что оно является ассиметричным, со скошенностью в сторону низких значений, образующих первые четыре октанты таких показателей, как авторитарность (низкий уровень имели 63,75% испытуемых), доминирование (80%), агрессивность (72%), скептичность (82,5%).

Социально-психологические особенности пожилых людей характеризуются отсутствием преобладания неконформных тенденций и стремлений к лидерству, низкой склонностью к конфликтам при умеренном проявлении дружелюбия (низкий уровень имели 46,25% испытуемых) и довольно явственным проявлением альтруизма (55 и 23,75% испытуемых имели высокий и средний уровень

соответственно), что может проявляться в повышенной ответственности, чрезмерном стремлении помогать, приносить в жертву свои интересы, страдать, неадекватно принимать на себя ответственность за других.

Гипотеза исследования базируется на предположении о наличии статистически значимых корреляций показателей жизненной удовлетворенности и социально-когнитивных характеристик личности в пожилом возрасте, что будет служить статистическим подтверждением взаимной обусловленности в динамике исследуемых переменных. Для подтверждения выдвинутой гипотезы проводили корреляционный анализ (коэффициент корреляции К. Пирсона). Массив полученных коэффициентов корреляции представлен в табл. 4.

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о достаточно выраженной взаимообусловленности удовлетворенности жизнью и социально-когнитивными характеристиками личности. Мы наблюдали из 65 возможных корреляций 21 статистически значимую, что составляет 32,2% от числа возможных.

Качественный анализ позволяет отметить, что наиболее значимая взаимообусловленность всех показателей жизненной удовлетворенности наблюдается с такой социально-когнитивной переменной, как «фрустрационная толерантность» (пять статистически значимых взаимосвязей из пяти возможных, что составляет 100% при $p \leq 0,05 - 0,001$). При этом выявленные статистически значимые

**Корреляция показателей удовлетворенности жизнью и социально-когнитивных характеристик личности, $n=80$
(метод К. Пирсона)**

Социально-когнитивные характеристики личности	Показатели удовлетворенности жизнью				
	самооценка здоровья	по шкале психосоциального стресса	по шкале удовлетворенности жизнью в целом	по шкале удовлетворенности условиями жизни	по шкале удовлетворенности основных жизненных потребностей
Катастрофизация	0,166	0,040	-0,011	-0,2331)*	0,140
Должествование в отношении себя	-0,131	0,009	-0,063	-0,031	-0,089
Должествование в отношении других	-0,003	-0,089	-0,028	0,086	0,015
Фрустрационная толерантность	0,287^{1)*}	-0,289^{1)*}	0,238^{1)*}	0,462^{3)*}	0,382^{3)*}
Рациональность мышления	0,139	0,037	-0,126	0,286^{1)*}	0,102
Авторитарность	0,068	0,019	-0,340^{2)*}	0,270^{1)*}	0,266^{1)*}
Доминирование	0,171	-0,044	-0,225^{1)*}	0,342^{2)*}	0,208
Агрессивность	0,114	0,164	-0,035	0,159	0,042
Скептичность	-0,011	0,374^{2)*}	0,255^{1)*}	-0,049	-0,288^{1)*}
Подчиняемость	-0,093	0,227^{1)*}	0,249^{1)*}	-0,040	-0,110
Зависимость	-0,064	0,138	-0,057	0,118	0,078
Дружелюбность	0,043	0,069	0,230^{1)*}	0,266^{1)*}	0,267^{1)*}
Альтруистичность	0,098	0,154	0,234^{1)*}	0,240^{1)*}	0,254^{1)*}

^{1)*} $p \leq 0,05$; ^{2)*} $p \leq 0,01$; ^{3)*} $p \leq 0,001$; полужирным шрифтом выделены статистически значимые коэффициенты корреляции.

корреляции имеют положительную направленность, а именно — при повышении фрустрационной толерантности людей в пожилом возрасте повышается интенсивность всех показателей жизненной удовлетворенности, в то время как отрицательная корреляция ($\rho \leq 0,05$) с переменной «психосоциальный стресс» позволяет утверждать, что при повышении фрустрационной толерантности уровень психосоциального стресса снижается.

Привлекает внимание также корреляционная активность в обеспечении состояния жизненной удовлетворенности таких социально-психологических особенностей личности испытуемых, как «дружелюбность» и «альтруистичность» [три статистически значимых ($\rho \leq 0,05$) прямых корреляции из пяти возможных, что составляет 60%].

При фокусе внимания на социально-когнитивных коррелятах отдельных параметров жизненной удовлетворенности была отмечена интенсивность их скоординированности с переменной «удовлетворенность условиями жизни» (семь статистически значимых взаимосвязей из 13 возможных, что составляет 53,8%, при $\rho \leq 0,05-0,001$), причем шесть взаимосвязей положительного характера, то есть чем выше фрустрационная толерантность ($\rho \leq 0,001$), рациональность мышления ($\rho \leq 0,05$), авторитарность ($\rho \leq 0,05$), эгоистичность ($\rho \leq 0,01$) и при этом дружелюбность ($\rho \leq 0,05$) и альтруистич-

ность ($\rho \leq 0,05$), тем выше удовлетворенность условиями жизни (жилищными, бытовыми, экологическими, финансовыми, медицинскими и прочими). В плеяде статистически значимых взаимосвязей была зафиксирована также таковая с переменной «катастрофизация» ($\rho \leq 0,05$), которая носит обратный характер. Это свидетельствует о том, что при выраженности установки резко преувеличивать негативный характер явления или ситуации, при наличии иррационального убеждения в существовании катастрофических событий снижается чувство удовлетворенности условиями жизни, то есть при повышении выраженности склонности к сотрудничеству, дружелюбию, ориентированности людей в пожилом возрасте на принятие и социальное одобрение, конгруэнтности в контактах с окружающими повышается их субъективное благополучие и общая удовлетворенность жизнью.

Корреляционный анализ не выявил статистически значимых связей показателей жизненной удовлетворенности и таких социально-когнитивных характеристик, как «должествование в отношении себя», «должествование в отношении других», «агрессивность», «зависимость».

Корректное сравнение полученных нами в условиях пандемии COVID-19 результатов оказалось затруднительным, поскольку в доступных источниках сопоставимое исследование не обнаружено.

Однако косвенно их подтверждает установленная статистически значимая зависимость жизнестойкости, материального благосостояния и эмоционального состояния пожилых респондентов [12]; жизнестойкости и социально-экономического положения пожилых людей [4]; способов смягчения социальных рисков у лиц пожилого и старческого возраста [2].

Новизна нашего исследования состоит в предположении независимости жизненной удовлетворенности личности от векторной направленности локуса когнитивной ориентации в построении социального поведения по критерию экстернальности.

По нашим данным, высокий уровень психосоциального стресса в нашей выборке составляет 12,7%, низкий уровень состояния здоровья (плохое самочувствие) — 5,3%, эти показатели отличаются от усредненных показателей для старших возрастных групп. Возможно, это связано с тем, что все испытуемые из выборки являются слушателями Народного университета, а люди с высокой удовлетворенностью жизнью дольше остаются в учебе [15]. Результатом учебы могут стать оценки, которые являются интегральными ценностными отношениями личности ко всем аспектам человеческого бытия и к жизни в целом [6], в том числе в аспекте семейной поддержки [16], выбора способов психологической защиты [14], финансовой удовлетворенности [18]. Результаты, полученные специалистами [17], также подчеркивают важность установления инвариантности измерений шкалы перед сравнением показателей жизненной удовлетворенности в разных культурах или странах. Обсуждению также подлежит названный «после 55 лет» возраст нашей выборочной совокупности. Этот период классифицируется как возраст «поздней зрелости» (Дж. Биррен, Э. Эриксон), «пожилой возраст» (Б.Г. Ананьев), «третий возраст» (П. Ласлет). Н.С. Пряжников условно разбивает его на периоды с примерной продолжительностью 5 лет, в течение которых заметно меняется социальная ситуация развития, ведущая деятельность и новообразования [7]: первые годы после выхода на пенсию (55–60 лет); относительно стабильная жизнь (61–65 лет); период собственно старости (66–70 лет); жизнь в условиях резкого ухудшения здоровья (71–75 лет); долгожительство при относительно стабильном здоровье (после 75 лет). Поэтому возраст выборки (55–80 лет) для удобства изложения в контексте удовлетворенности жизнью мы называем возрастом после 55 лет.

Выводы

Теоретический анализ феноменологии позволяет констатировать дефицитарность исследований жизненной удовлетворенности личности после 55 лет. Современные дефиниции концепта «удовлетворенность жизнью (жизненная удовлетворенность)» сохраняют социально-когнитивную природу и эмоциональную, отражательно-оценочную индикацию его возникновения, функционирования и динамики.

Переживание жизненной удовлетворенности/неудовлетворенности определяется эффектом преломления воздействия внешних социальных факторов через внутренние условия, в качестве которых выступают такие социально-когнитивные образования личности, как установки, представления о социальном мире и самом себе, социально-психологические особенности личности, которые характеризуют устойчивые способы взаимодействия человека с окружающими людьми и определяют ее социальную сущность.

Описательный статистический анализ результатов эмпирического исследования позволяет отметить, что в смысловом аспекте, который проявляется в показателе «удовлетворенность жизнью в целом», у $1/3$ испытуемых доминирует негативная модальность эмоций.

Качественный анализ уровня значимости и характера корреляций исследуемых переменных позволил сформировать понимание взаимной обусловленности социально-когнитивных характеристик и жизненной удовлетворенности испытуемых пожилого возраста. Наиболее высокую корреляционную активность в обеспечении состояния жизненной удовлетворенности имеют такие социально-когнитивные особенности личности, как фрустрационная толерантность, скептичность, дружелюбие, альтруизм.

Полученные результаты следует учитывать геронтопсихологам, социальным психологам в процессе индивидуального психологического консультирования, групповых занятий по развитию компетенций в области саморегуляции и преодолении страха, по повышению уровня субъективного благополучия, жизненной удовлетворенности в возрасте после 55 лет.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Виноградов А.Г. Методический арсенал социально-когнитивной теории личности // Психология. Журн. ВШЭ. 2014. № 3. <https://cyberleninka.ru/article/n/metodicheskiy-arsenal-sotsialno-kognitivnoy-teorii-lichnosti> (дата обращения 27.08.2021).
2. Голубева Е.Ю., Хабарова Л.Г. Семейный уход как инструмент смягчения социальных рисков у лиц пожилого

и старческого возраста на отдаленных территориях // Успехи геронтол. 2018. Т. 31, № 6. С. 1002–1008.

3. Духновский С.В. Комплексная диагностика межличностных отношений субъектов образовательного процесса // Педагогические измерения. 2015. № 1. С. 29–51. <https://elibrary.ru/item.asp?id=23498849> (дата обращения 23.08.2021)

4. Иванкина Л.И., Клемашева Е.И., Кашалова Э.Р., Аникина Е.А. Моделирование и эмпирическая проверка зависимости влияния социально-экономического положения пожилых людей на уровень жизнестойкости // Успехи геронтол. 2021. Т. 34, № 6. С. 953–960. <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.6.019>

5. Нестерова А.А., Жучкова С.М. Факторная структура удовлетворенности жизнью в пожилом и старческом возрасте: социально-психологический подход // Вестн. Московского гос. областного ун-та. Серия «Психол. науки». 2018. № 1. С. 60–72.

6. Николаева И.А. Взаимосвязь удовлетворенности жизнью пожилых людей с их ценностными отношениями к себе и другим // Современные пробл. науки и образования. 2015. № 2–1. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=20605> (дата обращения 29.08.2021).

7. Пряжников Н.С. О факторах и моделях удовлетворенности жизнью в пожилом и старческом возрасте // Вестн. МГУ. Серия 14 «Психология». 2017. № 4. С. 85–101

8. Решетова Т.В., Лаптева Е.С., Лукашкова В.В., Решетов А.В. Проблемы пожилых людей и направления медико-социальной и психологической поддержки в период пандемии COVID-19 // Успехи геронтол. 2021. Т. 34, № 5. С. 679–693. <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.5.003>

9. Романова Е.С., Сомова Н.Г. Системное исследование качества жизни в пожилом и преклонном возрасте // Системная психол. и социол. 2020. № 4 (36). С. 22–33. <https://doi.org/10.25688/2223-6872.2020.36.4.2>

10. Салихова А.Б., Алашеева М.В., Салихова Н.Р. Личностные ценности и изменения ценностных приоритетов в си-

туации неопределенности (на примере пандемии COVID-19) // Психология. Психофизиология. 2021. Т. 14, № 3. С. 69–79. <https://doi.org/10.14529/jpps210307>

11. Троцук И.В., Гребнева В.Е. Возможности и ограничения основных методических подходов к изучению счастья // Вестн. МГУ. Серия 18 «Социология и политология». 2019. Т. 25, № 3. С. 7–35.

12. Фролова Е.А., Маланина В.А. Оценка влияния последствий пандемии на жизнестойкость старшего поколения в Томской области // Успехи геронтол. 2021. Т. 34, № 6. С. 928–933. <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.6.015>

13. Шамионов Р.М. Субъективное благополучие личности: изменчивость и детерминация // В сб.: Ярославская психологическая школа: история, современность, перспективы: Материалы Всерос. науч. конф. Ярославль, 2020. С. 579–583. <https://elibrary.ru/item.asp?id=44181062> (дата обращения 20.08.2021).

14. Dolgova V.I., Rokitskaya Y.A. Factor structure of coping behavior of curious elderly people // Adv. Geront. 2020. № 33. № 1. P. 172–178.

15. Hudomiet P., Hurd M.D., Rohwedder S. The age profile of life satisfaction after age 65 in the U.S. // J. econ. Behav. Organizat. 2021. Vol. 189. P. 431–442 <https://doi.org/10.1016/j.jebo.2021.07.002>

16. Liu S., Zhang W., Wu L., Wu B. Contributory behaviors and lifesatisfaction among Chinese older adults: Exploring variations by gender and living arrangements // Soc. Sci. Med. 2019. Vol. 229. P. 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2018.06.015>

17. Schnettler B., Miranda-Zapata E., Lobos G. et al. Measurement invariance in the Satisfaction with Life Scale in Chilean and Ecuadorian older adults // Personal. Individ. Differen. 2017. Vol. 110. P. 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2017.01.036>

18. Tharp D.T., Seay M.C., Carswell A.T., MacDonald M. Big Five personality traits, dispositional affect, and financial satisfaction among older adults // Personal. Individ. Differen. 2020. Vol. 166. P. 110211. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2020.110211>

Поступила в редакцию 20.12.2021

После доработки 22.01.2022

Принята к публикации 14.02.2022

Adv. geront. 2022. Vol. 35. № 2. P. 287–293

V.I. Dolgova, Yu.A. Rokitskaya

SOCIO-COGNITIVE CORRELATES OF LIFE SATISFACTION OF STUDENTS OF THE NATIONAL UNIVERSITY AGED 55–80 YEARS

South Ural State Humanitarian Pedagogical University, 69 V.I. Lenin avenue, Chelyabinsk 454080, e-mail: 23a12@list.ru

Achieving life satisfaction in a complex epidemiological situation that determines chronic stress, a prolonged regime of socio-economic restrictions and self-isolation, increased mortality, seems to be an urgent and at the same time difficult to solve task. Therefore, understanding the socio-cognitive correlates of life satisfaction after 55 years allows us to model its mental constructions that have a stress-protective property, with the subsequent possibility of their psychological correction. The purpose of the study is to theoretically substantiate, identify and discuss the results of the correlation analysis of the relationship between socio-cognitive characteristics and life satisfaction after 55 years. The hypothesis of the study is based on the assumption of the relationship between the studied indicators. Theoretical analysis of the phenomenology of life satisfaction (life satisfaction) revealed the socio-cognitive nature and emotional, reflective and evaluative indication of its occurrence, functioning and dynamics. Psychodiagnostic methods were used: the questionnaire «Your well-being» (O.S. Kopina, E.A. Suslova, E.V. Zaikin), methods for diagnosing the presence and severity of irrational attitudes (A. Ellis), methods for diagnosing socio-psychological characteristics (T. Leary). The sample consisted of people aged 56–80 years in the number of 80 people. Correlation analysis revealed the conditionality of indicators of life satisfaction and socio-cognitive characteristics of a person in old age.

Key words: *life satisfaction, feeling, well-being, socio-psychological characteristics, socio-cognitive characteristics, irrational attitudes, correlation analysis, elderly and senile age*

Д.П. Курмаев, С.В. Булгакова, Е.В. Тренева

БИОИМПЕДАНСНЫЙ АНАЛИЗ СОСТАВА ТЕЛА И ФАЗОВЫЙ УГОЛ В ДИАГНОСТИКЕ САРКОПЕНИИ И СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ (обзор литературы)

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

Саркопения и старческая астения сопровождаются изменениями состава тела. Биоимпедансный фазовый угол (фазовый угол, PhA) является одним из параметров, который может быть измерен с помощью биоимпедансного анализа состава тела (BIA). BIA, наряду с двухфотонной рентгеновской абсорбциометрией (DEXA), используют для определения мышечной массы тела согласно протоколу диагностики саркопении EWGSOP2. Современные исследования отмечают такие положительные аспекты BIA, по сравнению с DEXA, как быстрота диагностики, отсутствие ионизирующей лучевой нагрузки на организм пациента, более низкая стоимость исследования при высокой информативности. Фазовый угол отражает целостность клеточных мембран и активность метаболизма. Низкие значения PhA ассоциированы с прогрессированием старческой астении и саркопении, инвалидизацией и неблагоприятными исходами для гериатрических пациентов. Данный обзор литературы посвящен рассмотрению современных аспектов применения BIA с измерением PhA в гериатрической практике.

Ключевые слова: старческая астения, саркопения, биоимпедансный анализ, фазовый угол, гериатрия, старение

Демографическое старение населения является актуальной проблемой современного здравоохранения [1, 2, 13]. Несмотря на достижения в области геронтологии и гериатрии, многие проблемы, связанные со старением, до сих пор не решены. Так, люди пожилого и старческого возраста характеризуются повышенной уязвимостью к воздействию неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, наличием хронической полиморбидной патологии, высоким риском инвалидизации [4, 7, 12].

К числу главных гериатрических синдромов, которые вносят негативный вклад в ухудшение состояния здоровья гериатрических пациентов, относят старческую астению (СА, хрупкость, frailty) и саркопению. Эти гериатрические синдромы связаны с функциональной зависимостью, институционализацией, более высокими расходами на здравоохранение и смертностью [5, 13]. Актуальной

задачей современной гериатрической медицины является своевременная диагностика СА и саркопении, предотвращение их прогрессирования для достижения активного, здорового старения (health aging). Поэтому поиск точных и информативных диагностических методов для раннего выявления СА и саркопении является особенно актуальным. Представляет интерес использование биоимпедансного анализа состава тела в диагностике и лечении СА и саркопении.

Биоимпедансный анализ как метод диагностики состава тела в гериатрии

Изменение состава тела является характерным как для СА, так и для саркопении и характеризуется снижением абсолютных и относительных параметров скелетно-мышечной массы на фоне неизменной, увеличенной или уменьшенной жировой массы [26]. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA) обеспечивает быструю и неинвазивную оценку жировой массы, безжировой массы и минеральной плотности кости и считается эталонным методом в клинических исследованиях [17]. Тем не менее, DEXA требует специализированного радиологического оборудования, является дорогостоящим методом и, следовательно, вряд ли осуществимым в обычной клинической практике. Метод биоимпедансного анализа (BIA) наиболее доступен для применения, прибор для биоимпедансного анализа является простым, недорогим устройством, которое оценивает параметры состава тела с помощью измерения сопротивления организма малому переменному току, методика неинвазивная [15, 41].

Биоимпедансный анализ, наряду с двухфотонной рентгеновской абсорбциометрией, используют для определения мышечной массы согласно протоколу диагностики саркопении EWGSOP2. Современные исследования отмечают такие положительные аспекты BIA, по сравнению с DEXA,

как быстрота диагностики, отсутствие ионизирующей лучевой нагрузки на организм пациента, более низкая стоимость исследования при высокой информативности [38].

Биоимпедансный анализ состава тела удовлетворяет многим диагностическим критериям, является точным, информативным, верифицированным и надежным методом. Подтверждением безопасности этого метода служит опыт применения ВИА для оценки состава тела у беременных [18, 49, 56]. ВИА позволяет применять новые методы прогнозирования у госпитализированных гериатрических пациентов, которые потенциально могут способствовать улучшению ухода за пациентами и клинических результатов [44].

Существует несколько типов устройств для ВИА. Ранние системы использовали одночастотные (Single-Frequency ВИА, SF-ВИА) токовые и прогностические уравнения, включающие сопротивление организма течению тока, и другие переменные, такие как масса тела, рост и возраст [40]. Однако одночастотные приборы для ВИА недостаточно точные. Следующий тип — многочастотные приборы для ВИА (Multi-Frequency ВИА, MF-ВИА), которые позволяют измерять большее число параметров состава тела, в том числе фазовый угол [31].

Биоимпедансный фазовый угол является одним из параметров, который может быть измерен с помощью ВИА. PhA вычисляют из арктангенса отношения реактивного сопротивления тела к омическому сопротивлению на частоте 50 кГц. Фазовый угол обладает тем преимуществом, что он нечувствителен к помехам из-за изменения гидратации организма, и этот параметр получается непосредственно, без регрессионных программных математических алгоритмов, заложенных в прибор для ВИА [30, 47].

PhA отражает метаболическую активность, целостность клеточных мембран и функцию клеток [48]. Низкий PhA ассоциирован с ухудшением уровня метаболизма, старением и увеличением смертности [27, 30, 61]. Фазовый угол позволяет непосредственно оценить проницаемость мембраны путем измерения внутри- и внеклеточных электрических потоков и не требует расчета с использованием прогностических моделей [62]. Он представляет собой эффективный маркер для профилактического выявления нарушения здоровья, а также смертности, заболеваемости и снижения выживаемости при установленном заболевании [47, 63].

Многие исследователи подчеркивают снижение PhA с возрастом на фоне старения [19, 36, 40]. Это может быть связано с ухудшением целостности клеточных мембран при старении, а также следствием уменьшения метаболизма с возрастом [57]. Однако возраст является далеко не единственным показателем, связанным со снижением значения фазового угла. PhA можно использовать для оценки риска различных заболеваний и гериатрических синдромов [48, 57]. Доказана связь низких значений фазового угла с саркопенией и СА [16, 60]. Недавние исследования изучили пороговые значения PhA , которые могут быть эффективными при своевременном обнаружении СА и саркопении [37, 45, 53, 54, 66].

Следует отметить, что пороговые значения PhA отличаются в разных исследованиях в зависимости от региона, возраста, пола, расовых и национальных признаков пациентов. Поэтому для дальнейшей стандартизации следует определять диагностические пороговые значения PhA в различных популяциях и группах населения [8, 36, 66].

Биоимпедансный анализ и старческая астения

Старческая астения — это снижение физиологического резерва организма, которое увеличивает риск инвалидности, приводит к потере устойчивости и повышенной уязвимости к неблагоприятным внешним и внутренним факторам, что проявляется в повышении заболеваемости и смертности [13, 29, 50]. По мнению L.P. Fried и соавт., СА обратима, то есть люди могут вернуться к здоровому состоянию из состояния хрупкости посредством соответствующего вмешательства и поддержки [29]. СА при прогрессировании имеет серьезные клинические последствия и, если она обнаружена вовремя, может быть обращена вспять при адекватном лечении [64]. В последнее время исследователи все больше интересуются концепцией СА [3, 4, 6, 7, 9–11, 13, 14, 16, 28, 47, 63]. Биоимпедансный анализ состава тела можно применять для диагностики и прогнозирования риска развития СА.

Состав тела меняется в процессе старения [65]. С возрастом отмечают потерю мышечной массы и тощей массы тела, в то время как общая жировая масса увеличивается. Ряд авторов применяли в своих исследованиях метод биоимпедансного анализа для измерения состава тела у гериатрических пациентов с синдромом СА.

Так, в исследовании E. Ferrioli и соавт. обнаружили, что у хрупких пожилых людей состав тела

характеризуется меньшей мышечной массой, меньшей костной массой и более высоким процентным содержанием жира [28].

В кросс-секционном исследовании с участием 656 стационарных пациентов старше 65 лет, проведенном в Китае L. Ху и соавт., обнаружено, что СА у пожилых стационарных пациентов характеризовалась изменениями состава тела, в том числе недостаточной массой тела, большой окружностью талии, низкой массой скелетных мышц и высоким содержанием жира. Авторы полагают, что достаточная масса скелетной мускулатуры является благоприятным предиктором для здорового старения и ассоциирована с низким риском СА.

Представляет интерес, связан ли биоимпедансный фазовый угол с хрупкостью? Действительно, ряд авторов дают утвердительный ответ на этот вопрос. Показано, что PhA снижается у пациентов с СА, а распространенность и тяжесть последней выше у пациентов с низким PhA.

Так, E.R. Wilhelm-Leen и соавт. в поперечном исследовании, включавшем 4 667 человек 60 лет и старше, обнаружили, что сниженный PhA ассоциирован у них с хрупкостью и повышенным риском смерти. Низкие значения фазового угла были связаны с четырехкратным увеличением риска хрупкости у женщин и с трехкратным — у мужчин, с поправкой на возраст, пол, расу [63].

Продольное исследование BICS (Bioimpedance in Cardiac Surgery), включавшее 277 пациентов (медианный возраст — 72 года, межквартильный размах — 66–83 года), выполненное L. Mullie и соавт., показало, что PhA связан с показателями хрупкости, а также с рядом диагностических параметров саркопении, включая силу хвата кисти, время пятикратного подъема со стула и мышечную массу. Было показано, что фазовый угол позволяет прогнозировать раннюю и среднесрочную смертность после кардиохирургической операции. Каждое последующее снижение PhA на 1° приводило к увеличению риска смерти через 12 мес в 3 раза. Исследование BICS определило биоимпедансный фазовый угол в качестве нового биомаркера хрупкости у пациентов, перенесших кардиохирургические операции. По мнению авторов, PhA потенциально может применяться при оказании медицинской помощи в дополнение к оценке хрупкости у пожилых людей. Низкий фазовый угол ($<4,5^\circ$) является неблагоприятным прогностическим фактором после кардиохирургической операции. Авторы подчеркивают простоту диагностики, так как фазовый угол может быть быстро измерен

у постели больного с помощью технологии биоимпедансного анализа [47].

В поперечном исследовании, выполненном в Японии S. Такака и соавт., включавшем 550 пациентов мужского и женского пола, показано, что фазовый угол можно рассматривать как полезный индикатор СА, который не требует длительной или дорогостоящей оценки. Для оценки взаимосвязи PhA и хрупкости японские исследователи использовали множественный логистический регрессионный анализ. После поправки на возраст, пол и ИМТ, S. Такака и соавт. обнаружили, что фазовый угол ниже $4,5^\circ$ был связан со значительным возрастанием риска хрупкости (ОШ 7,4; 95% ДИ 4–13,5) [57].

В работе O. Rosas-Carrasco и соавт. показано, что пациенты с более низкими значениями PhA имели более высокую степень хрупкости, измеренную по критериям Fried, и имели более низкую силу хвата кисти, более низкую скорость походки и более длительное время выполнения теста пятикратного вставания со стула ($p < 0,01$). Среднее значение PhA составляло $4,6^\circ \pm 0,70^\circ$. Точка отсечения PhA для хрупкости у взрослых 50–64 лет составляла $\leq 4,3^\circ$ [чувствительность (S)=91,95%, специфичность (Sp) 66,77%, кривая AUROC (область под рабочей характеристикой приемника) =0,9273; 95% ДИ 0,8720–0,9825]. Отсечение PhA для хрупкости у лиц ≥ 65 лет составляло $\leq 4,1^\circ$ (S=72,37%, Sp 71,43%, AUROC=0,7925 95%, CI 0,7280–0,8568). Выявлена значительная связь между PhA и хрупкостью (ОШ 4,84; 95% ДИ 2,61–8,99) после корректировки по возрасту, полу, ИМТ, индексу сопутствующей заболеваемости и когнитивным нарушениям [53].

Таким образом, ВИА с определением PhA может применяться при диагностике СА [47, 53, 57, 63, 65].

Эксперты рабочей группы EWGSOP2 предполагают, что фазовый угол можно рассматривать как показатель качества мышц [26]. Снижение параметров метаболизма, а также силы, массы и функции скелетной мускулатуры, ассоциировано с СА и саркопенией. Так как саркопения является важнейшим компонентом в составе СА, то, по мнению ряда исследователей, нарушение силовых, количественных и качественных параметров скелетной мускулатуры связано и со СА [5, 39, 52].

Согласно данным литературы, оценка питания играет важную роль в многомерной, комплексной гериатрической оценке и в предотвращении недоедания, СА и саркопении у пожилых людей, а так-

же в программах реабилитации гериатрических пациентов [26, 43]. Диагностика мальнутриции может проводиться с помощью метода биоимпедансного анализа. По мнению ряда авторов, СА ассоциирована с мальнутрицией пациентов [12, 23, 26, 36, 43]. Фазовый угол может быть полезен в качестве индикатора для коррекции питания у пожилых стационарных пациентов на фоне СА.

Так, L. Llamas и соавт. считают, что PhA может быть важным инструментом в оценке питания в любой ситуации и превосходит антропометрические и биохимические методы диагностики мальнутриции. Авторами отмечена положительная корреляция фазового угла и ИМТ у пациентов с недостаточными или нормальными значениями ИМТ. Интересно, что у пациентов с ИМТ 30–40 кг/м² корреляции PhA и ИМТ отсутствовали, а у пациентов с ИМТ >40 кг/м² наблюдали отрицательную корреляцию PhA и ИМТ. По мнению L. Llamas и соавт., такая закономерность может быть обусловлена ухудшением состояния клеточных мембран на фоне ожирения, поэтому тяжелое ожирение сопровождается снижением фазового угла [43].

По мнению S. Hirose и соавт., фазовый угол может служить индикатором мальнутриции и кахексии у стационарных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследователи доказали, что PhA значимо связан с уровнем гемоглобина и альбумина крови. Кроме того, была обнаружена прямая корреляция результата шкалы оценки питания Controlling Nutritional Status Score (CONUT) и значения фазового угла. Поэтому PhA может быть полезен в качестве маркера недостаточности питания [36].

Японские ученые опубликовали в 2021 г. очередное исследование, подтверждающее связь PhA с нутритивным статусом пациентов старческого возраста. Чтобы подтвердить, является ли фазовый угол важным фактором в прогнозировании мальнутриции, Y. Kubo и соавт. провели бинарный логистический регрессионный анализ. Обнаружено, что пороговые значения PhA ниже 4,03° (чувствительность 87%, специфичность 75,9%) у пациентов мужчин и 3,65° (чувствительность 78,6%, специфичность 60,5%) у пациентов женщин можно использовать для прогнозирования недостаточности питания. Авторы полагают, что фазовый угол может быть полезен в качестве индикатора для прогнозирования нутритивного статуса у пожилых стационарных пациентов [39].

С другой стороны, ожирение может также служить неблагоприятным фактором для развития СА [28, 52, 60]. В 2020 г. было опубликовано рандомизированное контролируемое исследование, проведенное коллективом авторов из Бразилии, США и Португалии, которое показало, что на фоне ожирения фазовый угол снижается, в то время как риск развития СА возрастает. Было показано, что тренировка с отягощениями увеличивает PhA у пожилых женщин с ожирением. По мнению авторов, высокий PhA является критерием жизнеспособности клеток, клеточного здоровья, целостности клеточной мембраны и функции клеток [52].

Таким образом, современные научные исследования показывают возможность применения биоимпедансного анализа, в том числе с определением фазового угла, при диагностике синдрома СА.

Биоимпедансный анализ и саркопения

Саркопения — это прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц, которое связано с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, физическую инвалидность и смертность [26]. Согласно данным систематического обзора и метаанализа G. Shafiq и соавт., распространенность саркопии составляет 10% для мужчин (95% ДИ 8–12%) и женщин (95% ДИ 8–13%) [55].

Для диагностики саркопии необходимо, согласно консенсусу European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), определение мышечной силы, массы и функции скелетной мускулатуры. Диагностика силы и функции последней является достаточно простой задачей. Кистевая динамометрия, тест пятикратного вставания со стула — как индикаторы мышечной силы — очень просты для применения в клинической практике. Измерение скорости ходьбы на расстояние 4 м в качестве теста мышечной функции — тоже достаточно простой метод в клинической практике [26]. Напротив, точное определение скелетно-мышечной массы требует специальной инструментальной диагностики. ИМТ и окружность талии очень грубо и приближенно позволяют оценить мышечную массу тела. Измерение окружности плеча и голени — тоже приблизительный неточный способ [35].

Проблемами применения методов диагностики массы скелетных мышц в клинических условиях являются стоимость и практичность. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA), КТ, разбавление метил-D3-креатина

и МРТ являются одними из методов для количественной оценки массы скелетных мышц [21, 24, 33, 35]. КТ, МРТ и магнитно-резонансная спектроскопия могут быть использованы для получения нескольких показателей качества скелетных мышц, таких как жировая ткань и липидная инфильтрация, потеря эластичности тканей и относительное расширение жидкости [35]. Однако эти ценные исследовательские подходы обычно непрактичны для применения в клинических условиях [31].

Рядом исследователей отмечена диссоциация между массой и функцией скелетной мускулатуры. Существенное снижение функции скелетных мышц со старением может произойти даже при минимальной потере скелетной мышечной массы [32, 46]. Эта потеря функции часто объясняется изменениями в «качестве» мышц независимо от «массы» [25]. Считается, что ультразвук в В-режиме может быть использован для количественной оценки «эхогенности», меры, которая, как считается, представляет инфильтрацию жировой и соединительной ткани в компартмент скелетных мышц [58]. Как и приборы для ВИА, ультразвуковые устройства доступны и практичны для применения в клинических условиях [20].

На качество мышц влияют изменения в составе скелетных мышц со старением, включая изменения в типе мышечных волокон, расширение внеклеточного пространства с относительным уменьшением диаметра миофибрилл и потеря митохондриальной массы и функции [42, 66].

По мнению Е.Д. Головановой и соавт., использование ВИА позволяет выделять группу риска по развитию саркопении у пациентов и начинать профилактические меры на стадии пресаркопении, когда резервные возможности организма еще не исчерпаны [5].

Достаточная физическая активность является важным фактором в мероприятиях, направленных на лечение саркопении. Интенсивные физические тренировки, продолжающиеся в среднем и старшем возрасте, помогают поддерживать низкий процент жира, достаточную мышечную массу и силу скелетных мышц в пожилом возрасте [11, 16, 26, 51]. Снижение значений PhA может быть индикатором снижения массы скелетных мышц и ухудшением общего состояния здоровья у пожилых [22, 34].

Применение биоимпедансного состава тела с измерением фазового угла позволяет оценить состояние скелетной мускулатуры в динамике [19, 27, 30, 47, 51]. Так, L. Dos Santos и соавт. выявили, что фазовый угол уменьшается после пе-

риода отсутствия физической активности и что физические тренировки могут восстанавливать PhA до нормальных значений [27]. J. Piasecki и соавт. полагают, что PhA, измеренный в динамике, может использоваться для контроля результативности физических тренировок как у здоровых людей, так и пациентов с саркопенией [51].

Как известно, нарушение нутритивного статуса может быть одним из факторов риска развития саркопении [23, 36, 39, 43, 55]. R. Caccialanza и соавт. показывают, что PhA может снижаться в ответ на недостаточное питание и что пероральные пищевые добавки могут увеличить PhA [23].

По мнению L. Mullie и соавт., PhA является динамическим маркером, на который потенциально можно нацелить вмешательства для восстановления адекватного нутритивного статуса и повышения физической активности [47].

S. Toselli и соавт. полагают, что физическая тренировка с отягощениями эффективна для улучшения состава тела и увеличения мышечной силы, кроме того, мониторинг параметров ВИА, в том числе PhA, может помочь оценить и контролировать состояние здоровья и эффективность программ физической активности [60].

Изменения PhA у здоровых и физически активных взрослых, по-видимому, отражают начинающиеся метаболические и структурные изменения мышечных волокон, которые характерны для старшего возраста [31, 59]. По мнению С. Basile и соавт., биоимпедансный фазовый угол является маркером для выявления риска саркопении у пациентов старческого возраста [19]. Ряд исследователей предлагают использовать определенные пороговые значения фазового угла в диагностике саркопении. Например, E. Marini и соавт. обнаружили ассоциацию снижения PhA ниже $5,2^\circ$ у женщин и 5° у мужчин с саркопенией [45]. Другие авторы сообщили об иных пороговых значениях фазового угла для диагностики саркопении [37, 53, 54, 66]. Например, в японском исследовании с участием пожилых людей, которые были госпитализированы в стационар, M. Yamada и соавт. обнаружили, что критические значения фазового угла $4,05^\circ$ и $3,55^\circ$ у мужчин и женщин соответственно являлись чувствительными показателями для диагностики снижения мышечной функции при саркопении [66].

В поперечном исследовании (263 пациента старше 65 лет), проведенном в Турции M.K. Kilic и соавт., показано, что пороговое значение фазового угла в диагностике саркопении составило $4,55^\circ$, при этом низкий фазовый угол был независимо

связан с риском саркопении (ОШ 1,69; 95% ДИ 1,15–2,50) [37].

В Бразилии N.M. Santana и соавт. было проведено поперечное исследование, включавшее 148 пациентов, средний возраст которых составил $71,6 \pm 7,6$ года. Авторы показали, что при диагностике саркопении пороговые значения PhA составляли $5,6^\circ$ для мужчин и $5,8^\circ$ для женщин [54].

В поперечном исследовании (498 человек, средний возраст — $71,1 \pm 9,5$ года), проведенном в Мексике O. Rosas-Carrasco и соавт., показано, что критическое значение PhA для диагностики саркопении у лиц 50–64 лет составляло $\leq 4,3^\circ$ ($S=1,95\%$, $S_p 66,77\%$, $AUROC=0,9306$ 95% ДИ 0,8508–1), в то время как критическое значение PhA для пациентов старше 65 лет составляло $\leq 4,1^\circ$ ($S=72,76\%$, $S_p 73,81\%$, $AUROC=0,7930$ 95% ДИ 0,7272–0,8587). Эти точки отсечения показали значительную связь PhA и саркопении (ОШ 8,44; 95% ДИ 3,85–18,4) после корректировки по возрасту, полу, ИМТ, индексу сопутствующей заболеваемости и когнитивным нарушениям [53].

Таким образом, в диагностике саркопении, как и в диагностике СА, с использованием фазового угла пока ещё нет единых, общепринятых пороговых значений. Это открывает простор для дальнейших научных исследований по применению биоимпедансного анализа состава тела с измерением фазового угла в геронтологии.

Заключение

Как следует из данных литературы, биоимпедансный анализ состава тела открывает широкие возможности для диагностики различных возраст-ассоциированных патологических состояний и гериатрических синдромов, таких как старческая астения, саркопения, мальнутриция. Биоимпедансный фазовый угол — это информативный параметр, снижение которого является предиктором прогрессирования гериатрических синдромов и риска неблагоприятных исходов у гериатрических пациентов. Однако необходимы дальнейшие исследования по применению биоимпедансного анализа состава тела и измерению фазового угла в гериатрической практике. Следует определять диагностические пороговые значения PhA в различных популяциях и группах населения для дальнейшей стандартизации и разработки новейших алгоритмов диагностики и лечения старческой астении и саркопении.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Анисимов В.Н., Эргашев О.Н., Финагентов А.В., Хавинсон В.Х. Интегральная оценка биопсихосоциального статуса граждан старшего поколения и реализация составляющих системной поддержки // Успехи геронтол. 2021. Т. 34, № 4. С. 499–506. <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.4.001>
2. Булгакова С.В., Курмаев Д.П., Силютин М.В. и др. Вклад эндокринной системы в развитие остеопороза у лиц пожилого и старческого возраста (обзор) // Науч. результаты биомед. исследований. 2021. Т. 7, № 3. С. 308–321. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-9>
3. Булгакова С.В., Тренева Е.В., Захарова Н.О., Николаева А.В. Биологическое и хронологическое старение // Клин. геронтол. 2020. Т. 26, № 9–10. С. 9–16. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202009-10009-016>
4. Голованова Е.Д. Пациенты с полиморбидностью и старческой астенией — особенности медикаментозной терапии // Клин. геронтол. 2019. Т. 25, № 7–8. С. 39–43. <https://doi.org/10.26347/1607-2499201907-08039-043>
5. Голованова Е.Д., Айрапетов К.В. Роль биоимпедансометрии в ранней профилактике саркопении у пожилых пациентов амбулаторного звена // Клин. геронтол. 2021. Т. 27, № 9–10. С. 3–9. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202109-10003-009>
6. Горелик С.Г., Бутикова Е.С., Новикова Е.Н., Рукавишников А.С. Синдром возрастной стопы в клинической практике // Врач. 2021. Т. 32, № 9. С. 11–15. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-02>
7. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., Матейовска-Кубешова Х., Коршун Е.И. Возрастная жизнеспособность в геронтологии и гериатрии (обзор) // Науч. результаты биомед. исследований. 2019. Т. 5, № 4. С. 102–116. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-8>
8. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Захарова Н.О. Биоимпедансный фазовый угол как маркер саркопении у женщин старческого возраста с полиморбидной патологией // Альманах клин. мед. 2021. Т. 49, № 4. С. 245–253. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-026>
9. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Захарова Н.О. Параметры функциональной активности у женщин пожилого и старческого возраста с полиморбидной патологией и риском развития саркопении // Наука и инновации в мед. 2021. Т. 6, № 3. С. 33–37. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2021-6-3-33-37>
10. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Захарова Н.О. Факторы риска старческой астении у женщин пожилого возраста с наличием хронических неинфекционных заболеваний // Успехи геронтол. 2021. Т. 34, № 1. С. 90–95. <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.1.012>
11. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Захарова Н.О. Что первично: старческая астения или саркопения? (обзор литературы) // Успехи геронтол. 2021. Т. 34, № 6. С. 848–856. <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.6.005>
12. Прощаев К.И., Сатардинова Э.Е., Покачалова М.А. и др. Нутритивная поддержка как основа коррекции преждевременного старения // Современные пробл. здравоохран. и мед. статистики. 2020. № 1. С. 69–81. <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00006>
13. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике // Успехи геронтол. 2017. Т. 30, № 2. С. 236–242.
14. Тренева Е.В., Булгакова С.В., Курмаев Д.П., Захарова Н.О. Клинико-эпидемиологическая характеристика долгожителей Самарской области // Современные пробл. здравоохран. и мед. статистики. 2020. № 4. С. 260–273. <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00112>
15. Achamrah N., Colange G., Delay J. et al. Comparison of body composition assessment by DXA and BIA according to the body mass index: A retrospective study on 3655 measures // PLoS One. 2018. Vol. 13, № 7. e0200465. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200465>

16. *Afilalo J.* Conceptual Models of Frailty: The Sarcopenia Phenotype // *Canad. J. Cardiol.* 2016. Vol. 32, № 9. P. 1051–1055. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.05.017>
17. *Andreoli A., Scalzo G., Masala S. et al.* Body composition assessment by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) // *Radiol. Med.* 2009. Vol. 114, № 2. P. 286–300. <https://doi.org/10.1007/s11547-009-0369-7>
18. *Bai M., Susic D., O'Sullivan A.J., Henry A.* Reproducibility of Bioelectrical Impedance Analysis in Pregnancy and the Association of Body Composition with the Risk of Gestational Diabetes: A Substudy of MUMS Cohort // *J. Obes.* 2020. e3128767. <https://doi.org/10.1155/2020/3128767>
19. *Basile C., Della-Morte D., Cacciatori F. et al.* Phase angle as bioelectrical marker to identify elderly patients at risk of sarcopenia // *Exp. Geront.* 2014. Vol. 58. P. 43–46. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.07.009>
20. *Bourgeois B., Fan B., Johannsen N. et al.* Improved strength prediction combining clinically available measures of skeletal muscle mass and quality // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019. Vol. 10, № 1. P. 84–94. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12353>
21. *Buckinx F., Landi F., Cesari M. et al.* Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018. Vol. 9, № 2. P. 269–278. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12268>
22. *Buffa R., Floris G., Marini E.* Migration of the bioelectrical impedance vector in healthy elderly subjects // *Nutrition.* 2003. Vol. 19, № 11–12. P. 917–921. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(03\)00180-1](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(03)00180-1)
23. *Caccialanza R., Cereda E., Klersy C. et al.* Phase angle and handgrip strength are sensitive early markers of energy intake in hypophagic, non-surgical patients at nutritional risk, with contraindications to enteral nutrition // *Nutrients.* 2015. Vol. 7, № 3. P. 1828–1840. <https://doi.org/10.3390/nu7031828>
24. *Clark R.V., Walker A.C., O'Connor-Semmes R.L. et al.* Total body skeletal muscle mass: estimation by creatine (methyl-d3) dilution in humans // *J. Appl. Physiol.* (Bethesda, Md.: 1985). 2014. Vol. 116, № 12. P. 1605–1613. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00045.2014>
25. *Correa-de-Araujo R., Harris-Love M.O., Miljkovic I. et al.* The Need for Standardized Assessment of Muscle Quality in Skeletal Muscle Function Deficit and Other Aging-Related Muscle Dysfunctions: A Symposium Report // *Front. Physiol.* 2017. Vol. 8. Articl. 87. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00087>
26. *Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al.* Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // *Age Ageing.* 2019. Vol. 48, № 1. P. 16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
27. *Dos Santos L., Cyrino E.S., Antunes M. et al.* Changes in phase angle and body composition induced by resistance training in older women // *Europ. J. clin. Nutr.* 2016. Vol. 70, № 12. P. 1408–1413. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.124>
28. *Ferrioli E., Pessanha F.P.A.D.S., Moreira V.G. et al.* Body composition and frailty profiles in Brazilian older people: Frailty in Brazilian Older People Study-FIBRA-BR // *Arch. Geront. Geriat.* 2017. Vol. 71. P. 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2017.03.008>
29. *Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al.* Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // *J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2001. Vol. 56, № 3. P. 146–156. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>
30. *Genton L., Herrmann F.R., Spörri A., Graf C.E.* Association of mortality and phase angle measured by different bioelectrical impedance analysis (BIA) devices // *Clin. Nutr.* 2018. Vol. 37, № 3. P. 1066–1069. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.03.023>
31. *Gonzalez M.C., Barbosa-Silva T.G., Bielemann R.M. et al.* Phase angle and its determinants in healthy subjects: influence of body composition // *Amer. J. clin. Nutr.* 2016. Vol. 103, № 3. P. 712–716. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.116772>
32. *Goodpaster B.H., Park S.W., Harris T.B. et al.* The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study // *J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2006. Vol. 61, № 10. P. 1059–1064. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.10.1059>
33. *Guglielmi G., Ponti F., Agostini M. et al.* The role of DXA in sarcopenia // *Aging Clin. Exp. Res.* 2016. Vol. 28, № 6. P. 1047–1060. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0589-3>
34. *Gunn S.M., Halbert J.A., Giles L.C. et al.* Bioelectrical phase angle values in a clinical sample of ambulatory rehabilitation patients // *Dyn. Med.* 2008. № 10. P. 14. <https://doi.org/10.1186/1476-5918-7-14>
35. *Heymsfield S.B., Gonzalez M.C., Lu J. et al.* Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia // *Proc. Nutr. Soc.* 2015. Vol. 74, № 4. P. 355–366. <https://doi.org/10.1017/S0029665115000129>
36. *Hirose S., Nakajima T., Nozawa N. et al.* Phase Angle as an Indicator of Sarcopenia, Malnutrition, and Cachexia in Inpatients with Cardiovascular Diseases // *J. clin. Med.* 2020. Vol. 9, № 8. P. 2554. <https://doi.org/10.3390/jcm9082554>
37. *Kilic M.K., Kizilarlanoglu M.C., Arik G. et al.* Association of Bioelectrical Impedance Analysis-Derived Phase Angle and Sarcopenia in Older Adults // *Nutr. Clin. Pract.* 2017. Vol. 32, № 1. P. 103–109. <https://doi.org/10.1177/0884533616664503>
38. *Kim M., Shinkai S., Murayama H., Mori S.* Comparison of segmental multifrequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of body composition in a community-dwelling older population // *Geriat. Geront. Int.* 2015. Vol. 15, № 8. P. 1013–1022. <https://doi.org/10.1111/ggi.12384>
39. *Kubo Y., Noritake K., Nakashima D. et al.* Relationship between nutritional status and phase angle as a noninvasive method to predict malnutrition by sex in older inpatients // *Nagoya J. Med. Sci.* 2021. Vol. 83, № 1. P. 31–40. <https://doi.org/10.18999/najms.83.1.31>
40. *Kyle U.G., Bosaeus I., De Lorenzo A.D. et al.* Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis — part I: review of principles and methods // *Clin. Nutr.* 2004. Vol. 23, № 5. P. 1226–1243. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.06.004>
41. *Lee S.Y., Gallagher D.* Assessment methods in human body composition // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2008. Vol. 11, № 5. P. 566–572. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32830b5f23>
42. *Lexell J., Taylor C.C., Sjöström M.* What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men // *J. Neurol. Sci.* 1988. Vol. 84, № 2–3. P. 275–294. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(88\)90132-3](https://doi.org/10.1016/0022-510x(88)90132-3)
43. *Llames L., Baldomero V., Iglesias M.L., Rodota L.P.* Valores del ángulo de fase por bioimpedancia eléctrica; estado nutricional y valor pronóstico [Values of the phase angle by bioelectrical impedance; nutritional status and prognostic value] // *Nutr. Hosp.* 2013. Vol. 28, № 2. P. 286–295 [in Spanish]. <https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.2.6306>
44. *Lukaski H.C., Kyle U.G., Kondrup J.* Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis: phase angle and impedance ratio // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2017. Vol. 20, № 5. P. 330–339. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000387>
45. *Marini E., Buffa R., Saragat B. et al.* The potential of classic and specific bioelectrical impedance vector analysis for the assessment of sarcopenia and sarcopenic obesity // *Clin. Interv. Aging.* 2012. № 7. P. 585–591. <https://doi.org/10.2147/CIA.S38488>
46. *McGregor R.A., Cameron-Smith D., Poppitt S.D.* It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life // *Longev. Healthspan.* 2014. Vol. 3, № 1. P. 9. <https://doi.org/10.1186/2046-2395-3-9>
47. *Mullie L., Obrand A., Bendayan M. et al.* Phase Angle as a Biomarker for Frailty and Postoperative Mortality: The BICS Study // *J. Amer. Heart Ass.* 2018. Vol. 7, № 17. e008721. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008721>
48. *Norman K., Stobäus N., Pirlich M., Bösly-Westphal A.* Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis — clinical relevance and applicability of impedance parameters // *Clin.*

- Nutr. 2012. Vol. 31, № 6. P. 854–861. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.05.008>
49. *Obuchowska A., Standyto A., Kimber-Trojnar Ž., Leszczyńska-Gorzela B.* The Possibility of Using Bioelectrical Impedance Analysis in Pregnant and Postpartum Women // *Diagnostics (Basel)*. 2021. Vol. 11, № 8. P. 1370. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081370>
50. *Pahor M., Kritchevsky S.B., Waters D.L. et al.* Designing Drug Trials for Frailty: ICFSR Task Force 2018 // *J. Frailty Aging*. 2018. Vol. 7, № 3. P. 150–154. <https://doi.org/10.14283/jfa.2018.20>
51. *Piasecki J., Ireland A., Piasecki M. et al.* Comparison of Muscle Function, Bone Mineral Density and Body Composition of Early Starting and Later Starting Older Masters Athletes // *Front. Physiol.* 2019. № 10. P. 1050. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01050>
52. *Ribeiro A.S., Schoenfeld B.J., Dos Santos L. et al.* Resistance Training Improves a Cellular Health Parameter in Obese Older Women: A Randomized Controlled Trial // *J. Strength Cond. Res.* 2020. Vol. 34, № 10. P. 2996–3002. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002773>
53. *Rosas-Carrasco O., Ruiz-Valenzuela R.E., López-Teros M.T.* Phase Angle Cut-Off Points and Their Association With Sarcopenia and Frailty in Adults of 50-64 Years Old and Older Adults in Mexico City // *Front. Med. (Lausanne)*. 2021. Vol. 8. Article 617126. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.617126>
54. *Santana N.M., Pinho C.P.S., da Silva C.P. et al.* Phase Angle as a Sarcopenia Marker in Hospitalized Elderly Patients // *Nutr. Clin. Pract.* 2018. Vol. 33, № 2. P. 232–237. <https://doi.org/10.1002/ncp.10016>
55. *Shafiee G., Keshtkar A., Soltani A. et al.* Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies // *J. Diabet. Metab. Disord.* 2017. Vol. 16, № 21. <https://doi.org/10.1186/s40200-017-0302-x>
56. *Shaikh S., Schulze K.J., Ali H. et al.* Bioelectrical impedance among rural Bangladeshi Women during pregnancy and in the postpartum period // *J. Hlth Popul. Nutr.* 2011. Vol. 29, № 3. P. 236–244. <https://doi.org/10.3329/jhpn.v29i3.7871>
57. *Tanaka S., Ando K., Kobayashi K. et al.* Low Bioelectrical Impedance Phase Angle Is a Significant Risk Factor for Frailty // *Biomed. Res. Int.* 2019. e6283153. <https://doi.org/10.1155/2019/6283153>
58. *Taniguchi M., Yamada Y., Fukumoto Y. et al.* Increase in echo intensity and extracellular-to-intracellular water ratio is independently associated with muscle weakness in elderly women // *Europ. J. Appl. Physiol.* 2017. Vol. 117, № 10. P. 2001–2007. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3686-x>
59. *Tomeleri C.M., Cavaglieri C.R., De Souza M.F. et al.* Phase angle is related with inflammatory and oxidative stress biomarkers in older women // *Exp. Geront.* 2018. № 102. P. 12–18. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.11.019>
60. *Toselli S., Badicu G., Bragonzoni L. et al.* Comparison of the Effect of Different Resistance Training Frequencies on Phase Angle and Handgrip Strength in Obese Women: a Randomized Controlled Trial // *Int. J. Environm. Res. Publ. Hlth.* 2020. Vol. 17, № 4. P. 1163. <https://doi.org/10.3390/ijerph17041163>
61. *Vassilev G., Hasenberg T., Krammer J. et al.* The Phase Angle of the Bioelectrical Impedance Analysis as Predictor of Post-Bariatric Weight Loss Outcome // *Obes. Surg.* 2017. Vol. 27, № 3. P. 665–669. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2315-9>
62. *Ward L.C., Müller M.J.* Bioelectrical impedance analysis // *Europ. J. clin. Nutr.* 2013. Vol. 67. Suppl 1. S1. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.148>
63. *Wilhelm-Leen E.R., Hall Y.N., Horwitz R.I., Chertow G.M.* Phase angle, frailty and mortality in older adults // *J. Gen. intern. Med.* 2014. Vol. 29, № 1. P. 147–154. <https://doi.org/10.1007/s11606-013-2585-z>
64. *Wilson D., Jackson T., Sapey E., Lord J.M.* Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system // *Ageing Res. Rev.* 2017. № 36. P. 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.01.006>
65. *Xu L., Zhang J., Shen S. et al.* Association Between Body Composition and Frailty in Elder Inpatients // *Clin. Interv. Aging.* 2020. № 15. P. 313–320. <https://doi.org/10.2147/CIA.S243211>
66. *Yamada M., Kimura Y., Ishiyama D. et al.* Phase angle is a useful indicator for muscle function in older adults // *J. Nutr. Hlth Aging.* 2019. Vol. 23, № 3. P. 251–255. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1151-0>

Поступила в редакцию 21.01.2022
После доработки 16.02.2022
Принята к публикации 02.03.2022

Adv. geront. 2022. Vol. 35. № 2. P. 294–301

D.P. Kurmaev, S.V. Bulgakova, E.V. Treneva

BIOIMPEDANCE ANALYSIS OF BODY COMPOSITION AND PHASE ANGLE FOR THE DIAGNOSIS OF SARCOPENIA AND FRAILITY (*literature review*)

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

Sarcopenia and frailty are accompanied by changes in body composition. Bioimpedance phase angle (phase angle, Pha) is one of the parameters that can be measured using Bioimpedance body composition analysis (BIA). BIA, along with Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA), is used to determine lean body mass according to the EWGSOP2 sarcopenia diagnostic protocol. Modern studies note such positive aspects of BIA, as compared to DEXA, as the speed of diagnosis, no ionizing radiation exposure on the patient's body, the lower cost of the study with high information content. The phase angle shows the quality of cell membranes and metabolic activity. Low Pha is associated with the progression of frailty and sarcopenia, disability and poor outcomes for geriatric patients. This review of the literature is devoted to the consideration of modern aspects of the use of BIA with Pha measurement in geriatric practice.

Key words: *frailty, sarcopenia, bioimpedance analysis, phase angle, geriatrics, aging*

Л.В. Куколь¹, А.Г. Обрезан¹, А.В. Пупышев²

МОТИВАЦИОННОЕ ИНТЕРВЬЮИРОВАНИЕ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ УЧАСТИЯ В ПРОГРАММАХ САМОУПРАВЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9, e-mail: lkukol@mail.ru; ² Северо-Западный государственный экономический университет, 191023, Санкт-Петербург, наб. канала Грибоедова, 30–32, литера А

Цель работы — создание методики отбора пожилых пациентов с высокой степенью мотивации к управлению своим заболеванием при ХОБЛ. Разработан алгоритм оценки мотивации пациента, состоящий из двух шагов — мотивационного интервью и расчета мотивационного потенциала (МП). Интервью проводили с использованием анкеты, состоящей из четырех блоков. МП рассчитывают как сумму вкладов влияния блоков с выбранными весовыми коэффициентами. Результаты оценки МП позволяют стратифицировать пациентов для участия в программах самоуправления на три психотипа: мотивированные ($МП \geq 0,5$), немотивированные ($МП \leq 0,25$) и неопределившиеся ($0,25 < МП < 0,5$). Для определения МП были проинтервьюированы 144 пациента с ХОБЛ: 111 мужчин (средний возраст — $68,5 \pm 4,6$ года) и 33 женщины (средний возраст — $71,2 \pm 3,4$ года), min — 60 лет, max — 75 лет; средняя продолжительность заболевания — $5,48 \pm 1,2$ года. У 117 пациентов была III стадия ХОБЛ, у 27 — II. Получено, что значение МП, равное 0,5 и более, имеют 49 (34 %) пациентов, МП 0,25–0,5 — 76 (52,8 %), а 19 (13,2 %) отнесены к немотивированным пациентам ($МП \leq 0,25$). Предложенный алгоритм оценки МП отличается простотой отбора пожилых пациентов для реализации программ самоуправления при ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, самоуправление заболеванием, мотивационный потенциал

По данным ВОЗ, ХОБЛ является третьей среди лидирующих причин смерти в мире. Ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,8 млн человек (это составляет 4,8% от всех причин смерти) [12]. ХОБЛ чаще выявляют на поздних стадиях заболевания, приводящих к инвалидизации, преждевременной смертности и увеличению прямых и косвенных расходов на лечение. В Европейском союзе общие прямые затраты на лечение ХОБЛ достигают 56% от прямых затрат на все болезни органов дыхания (38,6 млрд евро). В нашей стране из-за низкого уровня оказания амбулаторной по-

мощи больным ХОБЛ, затраты, связанные с госпитализацией, достигают 74% от общих затрат на ее лечение [1]. ХОБЛ занимает ведущее место в структуре болезней у лиц пожилого и старческого возраста, усугубляя старческую полиморбидность и приводя к нарушению качества жизни, неблагоприятному прогнозу.

Течение ХОБЛ характеризуется эпизодами ухудшения респираторного здоровья, обозначаемого термином «обострение». Обострение ХОБЛ является одной из лидирующих причин обращения больных за медицинской помощью [6]. Важными особенностями российской популяции больных ХОБЛ является преобладание лиц со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, высокая частота вызовов скорой помощи и госпитализаций, связанных с обострениями [1]. Частота эпизодов обострений при ХОБЛ является конечной точкой оценки течения заболевания, эффективности его лечения и менеджмента, так как увеличение их числа означает неблагоприятный прогноз. Разработка программ и рекомендаций для самостоятельного определения наступления обострения может помочь своевременному лечению, тем самым ускоряя выздоровление и снижая риск госпитализации [6]. Непрерывный мониторинг и управление заболеванием (self-management) являются основным инструментом достижения этих целей. Самоуправление (СУ) заболеванием признается в качестве важнейшего критерия для оказания высококачественной медицинской помощи при ХОБЛ.

Программы СУ при ХОБЛ представлены несколькими направлениями: различные обучающие программы, школы пациентов с ХОБЛ, активная поддержка пациентов медицинскими работниками, программы для предупреждения обострений, ак-

тивные действия пациента при обострении, составление индивидуальных планов ведения заболевания и т. д. [2, 8, 10]. Снижение числа госпитализаций и более короткая их продолжительность по сравнению с контрольными группами, уменьшение кратности обострений заболевания являются критериями эффективности СУ. Основная роль в программах СУ отводится наличию мотивации у каждого конкретного пациента. Однако определенная часть пациентов не может принимать участие в СУ из-за ряда причин: низкий уровень образования, отсутствие необходимых средств связи, негативное отношение к своему заболеванию, возрастные изменения психического состояния и т. д.

«Мотивационный потенциал (МП) — это совокупность медико-социальных и индивидуально выявленных характеристик хронически больного индивидуума, направленных на возможность сохранения текущего состояния хронического процесса возможно более длительное время, с неизменяющимися показателями качества текущей и „картиной” предстоящей жизни» [4]. Оценку МП можно проводить на основе опроса индивидуума, путём «перекрёстного» анкетирования, исключающего неравнозначные ответы на равнозначные вопросы. Мотивационное интервьюирование — это ответы пациентов на вопросы, позволяющие определить степень осознанности пациента, основные личные цели и потребности для самоконтроля заболевания. В условиях продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции и обусловленной ею самоизоляцией пожилые люди оказались в трудной ситуации. Отсутствует возможность плановых визитов в поликлинику, возникли недостаток врачебных ресурсов для посещения пациентов с ХОБЛ на дому и проблемы с госпитализацией при обострении заболевания из-за перепрофилирования пульмонологических отделений для оказания помощи больным COVID-19. В связи с вышеизложенным, становится очевидной роль СУ у пожилых пациентов с ХОБЛ, особенно в условиях пандемии.

Цель работы — создание методики отбора пожилых пациентов с ХОБЛ с высокой степенью мотивации к управлению своим заболеванием на основе мотивационного интервью.

Материалы и методы

Мотивационное интервьюирование

Для интервьюирования была разработана специальная анкета, ориентированная на пациентов с ХОБЛ. Анкета содержит четыре информационных блока и один нулевой (Б0, Б1, Б2, Б3,

Б4). Блок Б0 позиционирует пациента в социально-демографическом пространстве (пол, возраст, образование и т. д.). Эта информация служит только идентификационным маркером и в определении МП не учитывается. Вопросы блоков Б1–Б3 предназначены для пациентов, блок Б4 адресован лечащему врачу.

Первый блок (Б1) — «Уровень сотрудничества» — содержит 14 вопросов.

1. Насколько серьезную опасность представляет для Вашей жизни ХОБЛ?
2. Как влияет Ваше заболевание на Вашу социальную активность?
3. Какому источнику информации о лечении и профилактике ХОБЛ Вы доверяете больше всего?
4. Какая самая частая причина Вашего обращения к врачу по поводу ХОБЛ за последнее время?
5. Насколько Вы довольны своим врачом, который лечит Вас в настоящее время (на момент заполнения опросника)?
6. В какой степени Вы выполняете все врачебные рекомендации в настоящее время?
7. Насколько Вы удовлетворены лечением, которое получаете в настоящее время (на момент заполнения опросника)?
8. Какую главную цель Вы преследуете в лечении ХОБЛ?
9. Как Вы поступите, если врач порекомендует Вам слишком дорогое лекарство?
10. Как Вы оцениваете свое умение пользоваться индивидуальным ингалятором?
11. Как Вы оцениваете усилия врачей по лечению вашего заболевания (ХОБЛ)?
12. Как Вы оцениваете собственные усилия по лечению ХОБЛ?
13. Посещали ли Вы когда-либо «Школу пациентов с ХОБЛ»?
14. Насколько лично для Вас казались полезными занятия в «Школе пациентов с ХОБЛ»?

Каждый вопрос имеет несколько вариантов ответов. Вопрос 8 — три варианта, вопросы 3, 13, 14 — четыре варианта, вопросы 1, 2, 5–7, 9–12 — пять вариантов и вопрос 4 — шесть вариантов ответов. Каждый ответ имеет соответствующую оценку в баллах, которая возрастает с увеличением уровня мотивации. При ответе на вопросы 2, 8, 9 возможен выбор нескольких вариантов ответов и общая оценка на вопрос представляет собой сумму баллов. Для остальных вопросов блока возможен выбор только одного варианта ответа.

Второй блок (Б2) — «Уровень восприятия лечения» — содержит семь вопросов.

1. Какое влияние на Вас оказывает ХОБЛ в данный момент?
2. Что не устраивает Вас во враче (укажите все недостатки), который лечит Ваше заболевание (ХОБЛ) в настоящее время?
3. Что мешает Вам в точности выполнять все врачебные рекомендации в настоящее время?
4. Что не удовлетворяет Вас в лечении ХОБЛ, которое Вы получаете в настоящее время?
5. Как Вы считаете, чего не хватает для более успешного лечения ХОБЛ?
6. Как Вы поступаете, если не чувствуете скорого облегчения от рекомендованного врачом лекарства?
7. По какой причине Вы не посещали «Школу пациентов с ХОБЛ»?

Как и в первом блоке, каждый вопрос имеет несколько вариантов ответов: 1-й — три варианта, 2-й — четыре варианта, 3-й — шесть вариантов ответа, остальные вопросы — пять вариантов. В ответах на все вопросы пациент может выбрать несколько вариантов ответов. Каждый выбранный ответ оценивают в один балл. Общая оценка по вопросу представляет сумму баллов, причём с увеличением суммы баллов по вопросам блока «Уровень восприятия» МП будет уменьшаться.

Третий блок (Б3) — «Уровень коммуникабельности» — содержит 13 вопросов.

1. Пользуетесь ли Вы мобильным телефоном?
2. Пользуетесь ли Вы стационарным телефоном?
3. Отправляете ли Вы SMS-сообщения?
4. Есть ли у Вас дома персональный компьютер?
5. Есть ли у Вас интернет, электронная почта?
6. Пользуетесь ли Вы другими видами связи?
7. Приходилось ли Вам заполнять электронные дневники?
8. Участвовали ли Вы в клинических исследованиях?
9. Приходилось ли Вам заполнять дневники контроля заболевания в бумажном виде?
10. Готовы ли Вы посещать занятия в школе по обучению самоконтролю над заболеванием (пять занятий)?
11. Считаете ли Вы возможным принять участие в программе самоконтроля заболевания?
12. Могут ли Ваши родственники поддержать Вас в программе самоконтроля?
13. Хотите ли Вы получить информацию о своем заболевании?

На каждый вопрос возможен вариант ответов — «да» (1 балл) или «нет» (0 баллов). Чем больше сумма баллов по вопросам блока, тем выше коммуникабельность пациента.

Четвёртый блок (Б4) — «Уровень готовности» — предназначен для оценки возможности участия пациента в программе СУ с точки зрения лечащего врача. Блок содержит четыре вопроса.

1. Как Вы оцениваете уровень знаний пациента о необходимом образе жизни и тактике лечения ХОБЛ?
2. Как Вы оцениваете усилия пациента по лечению ХОБЛ?
3. Как выполняет Ваши назначения и рекомендации пациент?
4. Как Вы оцениваете Ваши отношения с пациентом?

Каждый вопрос имеет от одного до пяти вариантов ответа с величиной оценки 1–5 баллов. Лечащий врач выбирает только один вариант ответа на вопрос. Чем больше сумма баллов по вопросам блока, тем выше уровень готовности пациента.

Оценка мотивационного потенциала

На основе анализа медицинской практики и исследований по СУ при ХОБЛ [8, 10, 11, 13], данных собственных исследований разработан метод оценки МП для включения пациентов в программы СУ. Значение (уровень) МП (μ_i) конкретного пациента (i) оценивали из соотношения:

$$\mu_i = \sum \beta_j \cdot V_{ij}, j=1..4,$$

где β_j — вес влияния блока j анкеты на μ_i пациента i ; V_{ij} — нормализация значения баллов ответов на вопросы блоков 1–4 для пациента i . Построение оценки μ_i подробно изложено в работе [3].

Выбор весовых значений и «порогов» для μ_i

Важным моментом в адекватной оценке μ_i является выбор уровня (веса) влияния блока j — β_j и веса (влияния) ответа k на вопрос в соответствующем блоке (величины α_k , δ_k , v_k , γ_k в работе [3]). Значения весовых коэффициентов влияния факторов (в нашем случае блоков) β_j получены путём экспертного опроса и обработки суждений методом прямой расстановки. Четырнадцать лечащих врачей оценивали вклад каждого из четырех блоков (значения $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4$ от 0 до 1, $\sum \beta_j = 1$) в величину μ_i (МП). В качестве результата использованы средние значения β_j ($\beta_1=0,2, \beta_2=0,19, \beta_3=0,32, \beta_4=0,29$) мнений всех экспертов.

Для величин $\alpha_k, \delta_k, v_k, \gamma_k$ [3] (влияние ответа на вопрос в блоке на влияние блока) эксперты

определили, что все вопросы вносят равнозначный вклад в значения B_{11} , B_{12} , B_{13} , B_{14} , тогда $\alpha_k=1/14$, $k=1-14$; $\delta_k=1/7$, $k=1-7$; $v_k=1/13$, $k=1-13$; $\gamma_k=1/4$, $k=1-4$.

Для построения «порогов» значения μ отсортированы и представлены монотонной дискретной функцией, заданной таблично и записанной в массиве. Далее использован метод деления отрезка пополам. Пороговое значение μ для отнесения пациента к группе с высоким МП установлено на уровне 0,5, так как максимально возможное значение равно 1, а минимально возможное — 0. Таким образом, пациенты с $\mu \geq 0,5$ являются абсолютно мотивированными. Интервал 0–0,5 вновь разбит пополам, тогда пациенты с $\mu < 0,25$ являются абсолютно немотивированными для участия в программе СУ, а пациенты со значением $\mu 0,25-0,5$ представляют собой неопределенную группу.

В результате мотивационного интервьюирования образовались три поведенческих психотипа пациентов.

1. Пациенты, имеющие высокий МП (μ_i) и которые будут заведомо успешными в освоении надлежащих навыков СУ в их повседневной жизни ($\mu_i > 0,5$). Пациенты этой группы являются потенциальными участниками программы СУ.
2. Пациенты, не готовые к участию в СУ (немотивированные), $\mu_i < 0,25$. Их основные цели и потребности — желание повысить уровень медицинской помощи, ориентированной на отсутствие СУ и поддержки. У таких пациентов нет понимания их состояния, в том числе как контролировать свое состояние, как получать удовлетворение их медицинских потребностей в лечении ХОБЛ. Эти пациенты должны получать медицинскую помощь в обычном (рутинном) порядке.
3. Неопределившиеся пациенты ($\mu_i 0,25-0,5$). Из этой группы отбор для участия в программе СУ нужно проводить на индивидуальной основе.

Результаты и обсуждение

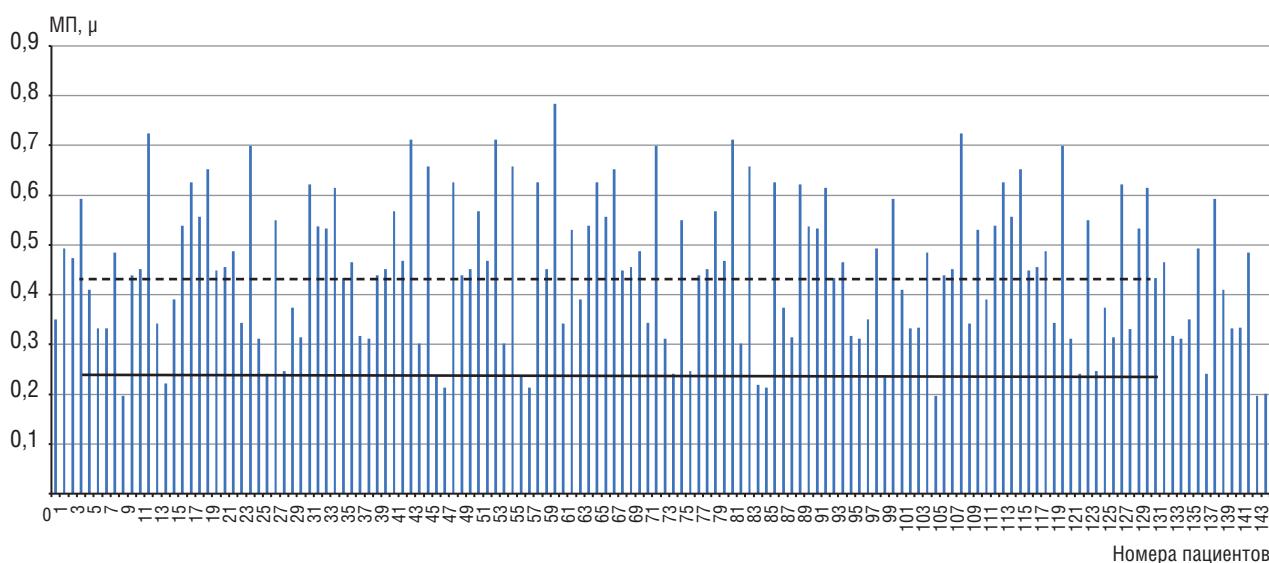
Для определения МП и расчета μ были проинтервьюированы 144 пациента с ХОБЛ, которые ответили на вопросы разработанной анкеты. Все пациенты были с установленным диагнозом ХОБЛ, проживали на территории Санкт-Петербурга и наблюдались в Городском пульмонологическом центре в период 2017–2018 гг. Среди них были

111 мужчин, средний возраст — $68,5 \pm 4,6$ года; 33 женщины, средний возраст — $71,2 \pm 3,4$ года (min — 60 лет, max — 75 лет). Средняя продолжительность заболевания — $5,48 \pm 1,2$ года. У 117 пациентов была III стадия ХОБЛ, у 27 — II. Образование пациентов (Блок 0 анкеты) оценивали по четырем градациям: ниже среднего (6 пациентов), среднее (24), среднее специальное (78), высшее (36). Критерии включения в исследование — диагноз ХОБЛ, устное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения — диагноз ХОБЛ впервые был установлен менее 1 года назад, тяжелое состояние пациента, не позволяющее проводить анкетирование, выраженные нарушения памяти или интеллекта у пациента, а также другие психические расстройства, затрудняющие проведение анкетирования.

В результате расчета получены следующие значения МП (μ_i), рисунок. Как видно из данных рисунка, минимальное значение $\mu=0,196$, максимальное — 0,784. Имеют $\mu=0,5$ и более 49 (34%) пациентов, $0,25-0,5$ — 76 (52,8%). Немотивированных пациентов ($\mu_i \leq 0,25$) было 19 (13,2%).

Установлено, что значение МП зависит от возраста и уровня образования. МП возрастает с повышением уровня образования, но при одинаковом уровне образования с увеличением возраста выше 70 лет снижается. В возрасте 65–68 лет МП также имеет высокое значение. Далее происходит снижение МП в связи с уменьшением коммуникативности в пожилом возрасте, что вносит наибольший вклад в группе с $\text{МП} \leq 0,5$. Снижение коммуникативности обусловлено невозможностью эффективно использовать современные средства связи и компьютерные устройства, которые необходимы для СУ. Старшая возрастная группа предпочитает телефон как наиболее простой и доступный инструмент коммуникации.

В ряде систематических обзоров [8, 10, 13] делается акцент на то, что СУ рекомендуется во всем мире для пациентов с ХОБЛ. Однако доказательства их эффективности противоречивы, так как значительная роль в СУ принадлежит самим пациентам и их родственникам. В работе С. Власкабу и соавт. [5] пациенты со стабильной ХОБЛ, которые имели два или более обострений в предыдущем году, были проинструктированы как определить признаки и симптомы обострения и начать использовать составленный ранее индивидуальный план лечения. Контроль осуществляли ежемесячными телефонными звонками пациентам



Значения индекса мотивационного потенциала (МП, μ) у пациентов с ХОБЛ

и посещением врача каждые 3 мес после обострения. В результате применения данной программы частота госпитализаций и обращений с ХОБЛ были ниже, чем в предыдущем году, перед началом программы ($M=0,26$; $SD=0,6$ против $M=0,97$; $SD=1,1$; $p=0,00$). Аналогичный результат получен E. Bischoff и соавт. [4]: продемонстрировано, что пациенты в группе СУ больше способны соответствующим образом управлять обострением, чем пациенты в группе традиционного лечения, имеют более низкие показатели госпитализаций, экстренных внеплановых посещений и более короткую продолжительность пребывания в стационаре.

В Кохрановский систематический обзор [8] по оценке эффективности программ СУ при ХОБЛ было включено 22 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ), опубликованных за 20-летний период (1995–2015 гг.) с периодом наблюдения 2–24 мес. В 11 исследованиях (1 799 участников) было обнаружено статистически значимое воздействие самоконтроля на качество жизни. СУ также привело к статистически значимому снижению вероятности респираторных госпитализаций ($OR=0,69$; 95% ДИ 0,50–0,95). В 13 исследованиях (3 095 участников) отмечена незначительная тенденция к снижению всех причин госпитализации ($OR=0,74$; 95% ДИ 0,54–1,03). Таким образом, меры по самоконтролю, которые включают планы действий по предупреждению обострений ХОБЛ, связаны с улучшением качества жизни и снижением частоты госпитализаций по поводу обострения.

В другом обзоре [10] проанализировано 7 РКИ с периодом наблюдения 6–12 мес. Характеристика участников ($n=1 550$): 66% мужчин, 27% курильщиков в настоящее время, средний возраст — 68 лет, средний постбронходилататорный ОФВ₁ — 54%. Использование плана действий снизило совокупную частоту госпитализаций и обращений в отделение неотложной помощи по поводу ХОБЛ в течение 12 мес ($RR=0,59$; 95% ДИ 0,44–0,79; 1РКИ, $n=743$) и вероятность госпитализации ($OR=0,69$; 95% ДИ 0,49–0,97; 2РКИ, $n=897$). Полученные нами результаты согласуются с данными исследования V.S. Fan и соавт., в котором только 44% пациентов полностью закончили годовую программу по мониторингу своего заболевания [7]. Однако следует отметить, что в исследовании [9] значения ниже — только 29% пациентов были готовы участвовать в программах СУ. H. Pinnock и соавт. [9] отмечают в своей работе, что 33% пациентов не смогли или не захотели участвовать в исследовании по определению эффективности программ СУ.

Заключение

Определение мотивационного потенциала должно активно предшествовать внедрению программ «self-management». Разработанный на основе современных медицинских технологий алгоритм определения мотивационного потенциала является оригинальным решением для отбора пациентов при конструировании и реализации программ самоуправления и их интеграции в клиническую практику. Предложенный алгоритм мотивационного

потенциала отличается простотой отбора пожилых пациентов для реализации программ самоуправления при ХОБЛ и представляет несомненную актуальность, особенно в условиях пандемии.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Архипов В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: фармакоэкономические аспекты // Пульмонология. 2010. № 4. С. 99–105.
2. Куколь Л.В., Торкатюк Е.А. Самоуправление заболеванием и его роль в предупреждении обострений при хронической обструктивной болезни легких // Туберкулез и болезни легких. 2020. Т. 98, № 2. С. 57–63.
3. Пупышев С.А., Акулин И.М., Куколь Л.В. Определение мотивационного потенциала пациентов для участия в программах самоуправления заболеванием (self-management) при хронической обструктивной болезни легких // Вестн. СПбГУ. Серия 11 «Медицина». 2016. № 2. С. 72–81.
4. Bischoff E., Akkermans R., Bourbeau J., van Weel Ch. Comprehensive self-management and routine monitoring in chronic obstructive pulmonary disease patients in general practice: randomised controlled trial // Brit. med. J. 2012. Vol. 345. e7642. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7642>
5. Blackaby C., Duncan P., Porter A. Managing COPD as a long-term condition: Reducing variation and improving quality of care // Europ. Resp. J. 2012. Vol. 40 (Suppl. 56). P. 240–256.
6. *Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD 2021*. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2021. <https://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-managementprevention-copd-2021>
7. Fan V.S., Gaziano M., Lew R. A comprehensive care management program to prevent chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations: a randomized, controlled trial // Ann. intern. Med. 2012. Vol. 156, № 10. P. 673–683.
8. Lenferink A., Brusse-Keizer M., Van der Valk P. et al. Effing T. Self-management interventions that include COPD exacerbation action plans improve health-related quality of life. A Cochrane review // Europ. Resp. J. 2016. Vol. 48. P. PA715.
9. Pinnock H., Hanley J., McCloughan L., Todd A. Effectiveness of telemonitoring integrated into existing clinical services on hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: researcher blind, multicentre, randomised controlled trial // Brit. med. J. 2013. Vol. 5. P. 347.
10. Tanja W., Effing J.H., Vercoulen A., Bourbeau J. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus // Europ. Resp. J. 2016. Vol. 48. P. 46–54.
11. Walters J., Howcroft M., Wood-Baker R., Haydn E. Action plans with brief patient education only for exacerbations in COPD: A systematic review // Europ. Resp. J. 2016. Vol. 48. PA3788.
12. *World Health Organisation*. Noncommunicable disease: fact sheet: World Health Organisation; 2021. <http://www.who.int/en/newsroom/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease>
13. Zwerink M., Brusse-Keizer M., Van der Valk P.D. et al. Self-management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014. Iss. 3. Art. № CD002990.

Поступила в редакцию 09.02.2022

После доработки 02.03.2022

Принята к публикации 07.03.2022

Adv. geront. 2022. Vol. 35. № 2. P. 302–307

L.V. Kukol¹, A.G. Obrezan¹, A.V. Pupyshv²

MOTIVATIONAL INTERVIEWING OF OLDER PATIENTS TO PARTICIPATE IN SELF-MANAGEMENT PROGRAMS FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

¹ Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya emb., St. Petersburg 199034, e-mail: lkukol@mail.ru; ² North-Western State University of Economics, 30–32 letter A emb. Canal Griboedov, St. Petersburg 191023

The aim of this work is to create a methodology for the selection of older patients with a high degree of motivation to manage their disease in COPD. An algorithm for assessing the patient's motivation has been developed, consisting of 2 steps: a motivational interview and a calculation of motivational potential (MP). The interview is conducted using a questionnaire consisting of 4 blocks. Motivational potential is calculated as the sum of the influence contributions of blocks with selected weighting coefficients. The results of the MP potential assessment allow stratifying patients for participation in self-management programs into 3 psychotypes: motivated ($MP \geq 0,5$), unmotivated ($MP \leq 0,25$) and undecided ($0,25 \leq MP < 0,5$). To determine MP, 144 patients with COPD were interviewed: 111 men, mean age $68,5 \pm 4,6$; women — 33, mean age $71,2 \pm 3,4$ (minimum — 60 years, maximum — 75 years). The average duration of the disease was $5,48 \pm 1,2$ years. 117 patients had stage 3 COPD, 27 patients had stage 2. It was found that 49/34% of patients have MT of 0.5 or more, 76/52,8% have 0,25 to 0,5, and 19/13,2% are unmotivated patients ($MT < 0,25$). The proposed algorithm for assessing the motivational potential is distinguished by the simplicity of selecting elderly patients for the implementation of self-management programs in COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, disease self-management, motivational potential

С.А. Карпищенко, Г.В. Лавренова, П.И. Гаськова

СТАРЕЮЩИЙ НОС (*PRESBYNASALIS*) В ПРАКТИКЕ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, e-mail: karpischenkos@mail.ru

Старение населения, увеличение продолжительности активной жизни диктуют необходимость поддерживать уровень здоровья и создавать условия для продления и сохранения трудоспособности. С возрастными изменениями, происходящими в полости носа и околоносовых пазухах, все чаще приходится сталкиваться врачу-оториноларингологу. Актуальным вопросом становится изучение этих возрастных особенностей не только на уровне функции, но и структуры, обеспечивающих поддержание защитных механизмов слизистой оболочки, сохраняющих архитектуру носа. Детальное рассмотрение проблемы может стать ключом для понимания того, что является естественным процессом с течением времени, а что нужно рассматривать как патологию. Нередко эти процессы взаимосвязаны. Например, вследствие старения хрящевой ткани и опущения кончика носа могут запускаться патофизиологические механизмы, создающие препятствие для нормального носового дыхания у пожилых пациентов. Старение носа, сопровождающееся повышенной сухостью, в одних случаях, ринореей, постназальным стеканием — в других, ухудшением обоняния, снижает качество жизни, требуя помощи врача-оториноларинголога. Некоторые термины, применяемые для обозначения возрастных изменений в лор-органах, известны и употребляются с давних времен — *presbyacusis* (снижение слуха), *presbyosmia* (снижение обоняния), *presbyathacia* (способность сохранять равновесие), другие появились относительно недавно, как, например, *presbynasalis* — стареющий нос, и требуют уточнения.

Ключевые слова: стареющий нос, возрастные изменения эпителия, возрастные изменения носа и околоносовых пазух, пресбиназалис, нарушение носового дыхания и обоняния у пожилых, опущение кончика носа, ринорея в старшей возрастной группе

Старение населения, увеличение продолжительности активной жизни диктуют необходимость поддерживать уровень здоровья и создавать условия для продления и сохранения трудоспособности.

С возрастными изменениями, происходящими в полости носа и околоносовых пазухах, врачу-оториноларингологу приходится сталкиваться все

чаще. Актуальным становится изучение этих возрастных особенностей не только на уровне функции, но и структуры, обеспечивающих поддержание защитных механизмов слизистой оболочки, сохраняющих архитектуру носа. Детальное рассмотрение может стать ключом для понимания того, что является естественным процессом с течением времени, а что нужно рассматривать как патологию. Нередко эти процессы взаимосвязаны. Например, вследствие старения хрящевой ткани и опущения кончика носа могут запускаться патофизиологические механизмы, создающие препятствие для нормального носового дыхания у пожилых пациентов. Старение носа, сопровождающееся повышенной сухостью, в одних случаях, ринореей, постназальным стеканием — в других, ухудшением обоняния, снижает качество жизни, требуя помощи врача-оториноларинголога.

Некоторые термины, применяемые для обозначения возрастных изменений в лор-органах, известны и употребляются с давних времен — *presbyacusis* (снижение слуха), *presbyosmia* (снижение обоняния), *presbyathacia* (способность сохранять равновесие). Другие появились относительно недавно, как, например, *presbynasalis* — стареющий нос [19], и требуют пояснения.

В рамках терминологической дискуссии можно задать логичный вопрос: нуждается ли термин «пресбиназалис» в этимологически русскоязычном варианте, если такие понятия, как пресбиопия, пресбиакузис свободно используются в повседневной врачебной практике?

Термин «пресбиопия» образован от греческого слова $\rho\rho\epsilon\beta\upsilon\varsigma$, что означает «старый человек», или «старик», и новолатинского суффикса «-ориа», обозначающего «близорукость». В дословном переводе «пресбиопия» будет звучать как «старые глаза». Пресбиакузис происходит от греческих слов $\rho\rho\epsilon\beta\upsilon\varsigma$ — старый и $\alpha\chi\omicron\upsilon\eta$ — слух, то есть расшифровывается как понижение слуха в пожилом

и старческом возрасте. По такому же принципу используется термин «пресбинозалис», то есть он может быть применен в русской транслитерации.

Клинические синдромы при старении носа и их патогенетическое обоснование

Клинические проявления стареющего носа можно разделить на несколько вариантов:

- сухость в носу с образованием корок, особенно в передних отделах, с периодическими или постоянными незначительными подкравливаниями из носа, вплоть до носовых кровотечений;
- стекание вязкой слизи в носоглотку с образованием «кома» в горле;
- «капающий» нос, или ринорея (неконтролируемое появление прозрачной капли на кончике носа);
- снижение обоняния;
- опущение кончика носа и формирование «сальных» крыльев носа.

Указанные проявления стареющего носа, как правило, не отражаются на общем уровне здоровья, но оказывают значительное влияние на качество жизни. Постназальные стекания для людей голосовых профессий будут крайне нежелательны, поскольку мешают полноценному звукопроизведению. Притупление обоняния может ухудшать восприятие вкуса и делать его неполноценным, не давая наслаждаться пищей или создавать трудности в распознавании продуктов ненадлежащего качества и срока хранения, пропустить опасные для жизни запахи газа, горения и т. д.

Обращаясь к данной теме, мы хотели бы показать, что стареющий нос — это более емкая проблема, чем ее рассматривают авторы, предложившие этот термин. Это явилось целью нашей обзорно-клинической работы.

Морфологические и функциональные особенности эпителия полости носа у лиц старшей возрастной группы

Изменения носа наружного и, особенно, функций внутреннего носа базируются на сложных патогенетических механизмах, изученных пока не полностью. Основой возрастных особенностей эпителия, по данным различных авторов, являются снижение силы защитных механизмов, нарушение регенерации, иммунных и биохимических процессов [1, 3, 8].

J.M. DelGaudio и соавт. [19], представляя термин «пресбинозалис», предлагали использовать его в качестве характеристики возрастных изменений синоназального тракта. По мнению авторов,

у пациентов, начиная с 65 лет, возрастает риск развития хронического полипозного риносинусита в связи с выявленными изменениями защитных механизмов эпителия и его регенерации [17, 27, 32]. Так, белок S100A8/9, экспрессируемый в эпителиальных клетках, восстанавливает и обеспечивает их антимикробные свойства. Предполагается, что снижение местного иммунитета, в частности ослабление ответа на IL-6, снижает продукцию вышеуказанного белка. В настоящее время появились предпосылки для молекулярно-прицельной терапии в будущем как способа восстановления эпителиального барьера и поддержания его основных функций у пожилых людей [17, 18].

Об иммунном старении эпителия свидетельствует множество публикаций. Например, отмечено уменьшение уровня общего IgE и снижение ответа эозинофилов на стимуляцию цитокинами в процессе старения организма [21, 26]. Кроме того, с возрастом уменьшается количество предшественников T-клеток, и популяция T-клеток в целом становится менее «отзывчивой» к иммунным сигналам, что естественно отражается на качестве восстановления и обновления эпителия у пожилых [13, 16, 40].

Возрастные изменения касаются прежде всего структуры эпителия, опорной хрящевой ткани, их репаративной и физиологической регенерации. Нарушение морфологических структур является «базой» патологической регенерации и, как следствие, суб- и атрофической перестройки эпителия с соответствующими клиническими симптомами в виде сухости, коркообразования, ринореи, снижения обоняния и др. [1, 11]. Но это только надводная часть «айсберга». Происходит нарушение протеиназно-ингибиторного потенциала носового секрета, снижается уровень защитных белков в секрете бокаловидных клеток и подслизистых желез, нарушается защитная функция.

В исследовании J.C. Но и соавт. [24] показано, что у пожилых людей существенно замедлена частота биения ресничек мерцательного эпителия, увеличена доля распада микротрубочек в клетках, что объясняет снижение мукоцилиарного клиренса. Регенераторный потенциал слизистой оболочки снижается у пожилых пациентов при ухудшении реологических показателей крови, сердечно-сосудистой патологии, болезнях гепатобилиарного тракта и т. д. Регуляторным механизмом репаративной регенерации в таком возрасте может служить фармакологическая коррекция апоптоза и пролиферации клеток эпителия [7, 9]. Согласно научным исследованиям, выделено два основных

направления развития этого процесса: первое — предотвращение вторичного повреждения клеток путем влияния оксида азота на апоптоз, второе — стимуляция трофики и регенераторных способностей слизистой оболочки [1, 2]. С атрофией слизистой оболочки полости носа связывают и ринорею у лиц старшей возрастной группы.

С возрастом эпителиальная выстилка истончается, в собственном слое уменьшается содержание коллагена, гликозаминогликанов, удерживающих воду в тканях, что приводит к выработке более густой слизи и коркообразованию. Увеличение вязкости секрета бокаловидных клеток и подслизистых желез в сочетании с ослабленным мукоцилиарным клиренсом обуславливает такие симптомы, как постназальные стекания, першение и чувство кома в горле [3, 36].

Системное возрастное нарушение микроциркуляции касается и слизистой оболочки полости носа. Сосуды, кровоснабжающие слизистую оболочку полости носа, становятся более резистентными, часть из них запусеивает, что ухудшает калориферную способность согреть и увлажнить вдыхаемый воздух.

Влияние вегетативной нервной системы также является неотъемлемой частью происходящих процессов. С возрастом начинает преобладать симпатическая нервная система, снижается чувствительность альфа- и бета-рецепторов на подаваемые сигналы. Общим эффектом таких изменений может быть снижение симпатического тонуса по сравнению с более постоянным парасимпатическим тоном [4, 25]. Это приводит к увеличению активности секретирующих элементов эпителия, появляется ринорея. Она, в свою очередь, может поддерживаться так называемым медикаментозным ринитом на фоне приема медикаментов, побочно влияющих на вегетативную нервную систему [5, 12].

Подобные изменения в регуляции секреции желез могут приводить и к ольфакторным нарушениям у пожилых людей, отмеченным в ряде исследований [10, 33, 35, 37, 38].

К изменениям структуры и функции эпителия приводят и гормональные нарушения. Исследованиями слизистой оболочки полости носа у женщин в постменопаузе установлено, что содержание эстрогена в тканях уменьшается, ткани становятся менее эластичными. Изменение вязкости носового секрета, снижение частоты биений ресничек также могут отрицательно повлиять на воздушный поток и увеличивать сопротивление дыхательных путей, несмотря на отсутствие явных анатомических препятствий [30].

Морфологические и функциональные особенности опорных структур носа в пожилом возрасте

Обычные причины обструкции, а именно искривление перегородки носа, гипертрофия нижних носовых раковин, полипы и другие, естественны и для этой возрастной группы. Однако отсутствие типичных причин нарушения носового дыхания не исключает обструктивные симптомы в пожилом возрасте. Так, например, опущение кончика носа приводит к перераспределению воздушного потока в более верхние отделы внутри преддверия носа. Это изменение аэродинамики носового дыхания уже могут вызывать обструктивные симптомы. Кроме того, вторичный коллапс внутреннего носового клапана в связи с нисходящей миграцией и сепарацией верхних и нижних боковых хрящей также способствует обструкции [34]. Акустическая ринометрия и исследование минимальной площади поперечного сечения вместо общего увеличения носового объема с возрастом, как это ни парадоксально, выявили увеличение сопротивления дыхательных путей [15]. Если оба вывода верны, одно из возможных объяснений их очевидного противоречия будет заключаться в изменении эластичности слизистой оболочки полости носа.

Возрастные затруднения носового дыхания нередко бывают связаны с перестройкой тканей наружного носа [14]. Опущение кончика носа связано с изменениями хряща, который истончается и становится менее эластичным [22]. Дополнительно мышцы лица ослабляются и атрофируются. Кончик носа меньше поддерживается опорными структурами и имеет тенденцию все больше опускаться, увеличивая тем самым вертикальный размер носа. Колумелла также может отклоняться кзади, усугубляя потерю опоры. Сумма этих изменений, вероятно, является еще одной причиной частых жалоб на заложенность носа у пожилых людей [31].

В исследовании Н.А. Helal и соавт. [23] при детальном сравнительном осмотре пациентов, которым была необходима ринопластика из-за нарушения дыхания, выявлены существенные макро- и микроскопические изменения наружного и внутреннего носа. Целью исследования была оценка возрастных клеточных и архитектурных изменений носовых хрящей и прикреплений мягких тканей в корреляции с антропометрическими измерениями — носогубным углом и носовой проекцией.

В «возрастной» группе были отмечены изменения, приобретенные в процессе старения: ма-

трикс хрящевой ткани носа становится менее базофильным и более ацидофильным, что указывает на фибриноидную дегенерацию. Также наблюдали значительное уменьшение количества хондроцитов, пустых лакун (некротизированных), уменьшение количества кластеров хондроцитов, а также увеличение процента фиброза и неправильной организации ткани по отношению к перихондрию. Макроскопически у лиц старшей возрастной группы назолабиальный угол был более острым (75°), чем у более молодой группы (105°).

Макроскопические изменения, затрагивающие кончик носа, включали миграцию вниз боковых ножек нижних боковых хрящей и разворачивание области завитка, что приводило к опущению кончика носа. Микроскопически наблюдали снижение синтеза кожного коллагена и увеличение количества дезорганизованных эластических волокон, что проявлялось более тонкой и менее эластичной кожей, преимущественно над спинкой носа и колумеллой.

По наблюдениям R.J. Rohrich и соавт. [34], у стареющих пациентов имеется относительное вторичное укорочение нижней трети лица за счет атрофии *musculus orbicularis oris*, уменьшение объема жировой ткани лица, гипоплазия альвеол верхней челюсти из-за потери зубов и последующего рассасывания костной ткани, синус-лифтинга. Зачастую крылья и кончик носа становятся более плотными, что может вести к нарушению носового дыхания за счет повышения сопротивления струе воздуха. Несмотря на общее возрастное снижение выработки кожного сала, у некоторых пациентов количество сальных желез на кончике и крыльях носа увеличивается, что делает нос тяжелым и объемным.

Результаты повышения плотности секрета сальных желез могут быть особенно заметны у пациентов мужского пола с ринофимой.

Возможности хирургической коррекции возрастных изменений носа

В литературе часто можно встретить описание пациентов, которые имели в анамнезе бессимптомную или малосимптомную девиацию перегородки носа [15]. Эти изменения перегородки носа могут дебютировать в связи со старением. Нарастание симптомов в связи с прогрессирующим ухудшением опорных функций хрящевой ткани и усилением отклонения перегородки носа, гипертрофией нижней носовой раковины при вазомоторных возрастных расстройствах и увеличение сопротивления дыхательных путей создают отрицательное давление

во время вдоха по эффекту Бернулли и подвергают разрушению внешние носовые клапаны. В итоге, носовое дыхание может быть даже ухудшено.

Помимо искривления перегородки носа и гипертрофии нижних носовых раковин, опущенный кончик и смещающийся внутренний носовой клапан могут быть рассмотрены как важная причина ухудшения носового дыхания у пациентов старшей возрастной группы [20, 23, 29, 39]. Для восстановления правильной аэродинамики потока в дыхательных путях зачастую необходимо использовать трансплантаты в виде «спредер-графтов», которые при необходимости могут применяться и для устранения патологических изменений во внутреннем носовом клапане [34].

Растущая доступность и приемлемость эстетической хирургии в изучаемой возрастной группе привела к повышенному исследовательскому интересу к возрастным изменениям носа. Имея дело с пациентом со стареющим носом, хирург должен иметь полное представление о морфологических изменениях, связанных с возрастом, включая опущение кончика носа, увеличение объема полости носа, удлинение носа и изменение характера носового воздушного потока [20, 23]. Устранение опущенного кончика носа у пациентов старших возрастных групп может быть достаточно эффективным при адекватной оценке коморбидного фона, объективном анализе симптомов нарушения носового дыхания и грамотно выбранной хирургической тактике [28].

Нижние латеральные хрящи носа являются наиболее значимой хрящевой тканью, влияющей на качество ринохирургических операций в пожилом возрасте. Резекцию этих структур во время ринопластики рекомендуют проводить экономно, укрепляя их с помощью хрящевых трансплантатов [23]. Врачу необходимо как можно точнее и тщательнее оценить тяжесть носовой обструкции и сопутствующей патологии, чтобы принять решение в пользу хирургического лечения, так как при отсутствии показаний в результате данного вмешательства качество жизни пациента может значительно снизиться.

Консервативные методы коррекции проявлений старения носа

Помощь в нивелировании симптомов стареющего носа, не подлежащих хирургической коррекции, могут оказать доступные лекарственные средства, не повышая высокую возрастную медикаментозную нагрузку, свойственную пациентам

Коррекция проявлений *presbynasalis*

Клиническое проявление	Схема терапии
Передняя ринорея	Мазь Флеминга в течение 10 дней, масло туи — 1 раз в день, 7 дней. Курс повторять 3 раза в год
Задняя ринорея	Питьевой режим. Промывание полости носа раствором морской воды 2–3 раза в день курсами. Промывать из шприца носоглотку раствором: 1 стакан теплой воды, 20 капель спиртового экстракта прополиса и 2 г пищевой соды. После промывания вечером вводить на ватных фильтрах Эуфорбиум композитум на 15–20 мин, курс — 2 нед. Повторять 1–2 раза в год. Препараты азотнокислого серебра закапывать в нос с запрокидыванием головы, на ночь 7 дней, 2–3 курса в год
Снижение обоняния	20-дневный курс витаминов B_6 и B_{12} , обонятельный тренинг с эфирными маслами
Сухость в носу, коркообразование	Олифрин [6] 2–3 раза в день. Облепиховое масло для введения в полость носа на ватных фильтрах, смешивая его с любым растительным маслом 1:2. Курс — 2 нед, 2–3 курса в год
Профилактика ринофимы	Обрабатывать кожу крыльев носа 1–2 раза в нед препаратами, содержащими салициловую или борную кислоту. Исключить алкогольсодержащие напитки

старших возрастных групп. Каждый конкретный случай стареющего носа требует индивидуального подхода, то есть не существует пока стандартов лечения для множества его проявлений (*таблица*).

Заключение

Устранение проявлений стареющего носа (*presbynasalis*), безусловно, проводится после исключения воспалительной и другой патологии, требующей соответствующего лечения. Однако зачастую само старение может стать отправной точкой в патофизиологической цепи событий, приводящей к коркообразованию и сухости, ринорее, постназальному стеканию, снижению обоняния и другим состояниям, требующим коррекции. В пожилом возрасте изменяется течение процессов регенерации, что отражается на состоянии эпителия и опорных структур носа.

Иммунная система, тесно взаимосвязанная с процессами регенерации, становится менее чувствительной к стимулам для возобновления репаративных процессов, изменяется соотношение медиаторов и цитокинов, ответственных за запуск клеточного восстановления. Кроме того, изменения со стороны чувствительности рецепторов (в особенности это касается адрен- и холинергической иннервации полости носа) также играют особую роль в процессе старения полости носа. Все это постепенно ведет к атрофическому перерождению слизистой оболочки, характеризующейся уже патологическим слизееобразованием или коркообразованием в зависимости от ситуации. Свой вклад вносят и дисрегенераторные изменения в опорных структурах носа. Выраженный отпечаток старения хорошо заметен в хрящах носа, которые формируют

носовой клапан. В связи с дезорганизацией в процессе жизни, он подвержен вторичному коллапсу, что препятствует нормальному носовому дыханию в совокупности с уплотнением крыльев носа, увеличением размеров его нижней трети в связи с «проседанием» колумеллы, разворотом завитка, а также атрофией мышц, потерей зубов и уменьшением количества жировой клетчатки лица.

Пожилые люди нуждаются в коррекции данного состояния путем как консервативного лечения, так и хирургического вмешательства. Однако стоит помнить и сопоставлять коморбидность, анатомические особенности пациента с предполагаемыми манипуляциями во время оперативного вмешательства, так как в практике существуют наблюдения, указывающие на ухудшение течения симптомов пресбинозалис после хирургической коррекции у пациентов данной возрастной группы [7].

Таким образом, пациенты старших возрастных групп, имеющие те или иные проявления нарушений структуры и функции полости носа, требуют комплексного динамического наблюдения у врачоториноларинголога с возможностью их коррекции.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Безшапочный С.Б., Гасюк Ю.А., Лобурец В.В., Вахина А.Б. Механизмы местной защиты слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух // Вестн. оториноларингол. 2013. Т. 4, № 78. С. 44–47.
2. Берест И.Е. Репаративная терапия в оториноларингологии (обзор литературы) // Folia Otorhinolaryngol. Pathol. Resp. 2021. Т. 27, № 1. С. 30–40.
3. Завалий М.А. Сравнительная гистология и физиология мерцательного аппарата респираторного эпителия // Таврический мед.-биол. вестн. 2014. Т. 17, № 2 (66). С. 46–53.
4. Капитанов Д.Н., Лопатин А.С. Эндоскопическая диагностика и лечение назальной ликвореи. Конспект врача // Мед. газета. 2002. № 90. С. 8–9.

5. Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Ринорея — симптом многих заболеваний // Мед. совет. 2017. № 20. С. 68–71. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-68-71>
6. Карпищенко С.А., Станчева О.А. Новые тенденции в лечении хронического ринита // Эффективная фармакотер. 2019. Т. 15, № 30. С. 22–25. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-30-22-25>
7. Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Верещагина О.Е., Гаськова П.И. Особенности септопластики у пациентов старших возрастных групп // Рос. мед. журн. Мед. обозрение. 2020. Т. 4, № 4. С. 243–246. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-4-243-246>
8. Ланцов А.А., Лавренова Г.В. Функциональные особенности слизистой оболочки полости носа у лиц старших возрастных групп // Вестн. оториноларингол. 1990. № 1. С. 44–47.
9. Молдавская А.А., Петров В.В., Юлдашов Д.С. Структурные особенности слизистой оболочки полости носа в пожилом и старческом возрасте // Фундаментальные исследования. 2007. № 12–2. С. 390–393.
10. Насыров В.А., Тухватшин Р.Р., Талайбеков М.Т., Бедельбаев С.А. Состояние обонятельной системы у пожилого населения // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2019. № 11. С. 75–78.
11. Петров В.В. Комплексная характеристика возрастной динамики и адаптивных функций полости носа человека с позиции системного подхода // Современные пробл. науки и образования. 2017. № 5. С. 34–37.
12. Свистушкин В.М. Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей у пожилых людей: особенности развития и медикаментозного лечения // Consilium medicum. 2003. № 9. С. 11–13.
13. Стагниева И.В., Симбирцев А.С., Волков А.Г. Роль факторов иммунной реактивности в патогенезе клинических проявлений риносинусита // Folia Otorhinolaryngol. Pathol. Resp. 2016. Т. 22, № 2. С. 4–11.
14. Юлдашов Д.С. Структурные особенности полости носа в пожилом и старческом возрасте. Астрахань: Астраханская ГМА, 2010. С. 40.
15. Al Suliman Y., Valdes C.J., Tewfik M.A. Sinonasal Disorders in Elderly Patients // Curr. Otorhinolaryngol. Rep. 2020. Vol. 8. P. 50–54. <https://doi.org/10.1007/s40136-020-00274-x>
16. Bellanti J.A., Wallerstedt D.B. Allergic rhinitis update: Epidemiology and natural history // Allergy Asthma Proc. 2000. Vol. 21, № 6. P. 367–370. <https://doi.org/10.2500/108854100778249088>
17. Cho S.H., Hong S.J., Han B. et al. Age-related differences in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. Vol. 129, № 3. P. 858–860. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.002>
18. Cho S.H., Kim D.W., Lee S.H. et al. Age-related increased prevalence of asthma and nasal polyps in chronic rhinosinusitis and its association with altered IL-6 trans-signaling // Amer. J. Resp. Cell Molec. Biol. 2015. Vol. 53, № 5. P. 601–606. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0207RC>
19. DelGaudio J.M., Panella N.J. Presbynasalis // Int. Forum Allergy Rhinol. 2016. Vol. 6, № 10. P. 1083–1087. <https://doi.org/10.1002/alr.21787>
20. Farrior E.H. Dramatic refinement of the nasal tip // Otolaryngol. Clin. North Amer. 1999. Vol. 32, № 4. P. 621–636. [https://doi.org/10.1016/s0030-6665\(05\)70160-2](https://doi.org/10.1016/s0030-6665(05)70160-2)
21. Gruver A.L., Hudson L.L., Sempowski G.D. Immunosenescence of ageing // J. Pathol. 2007. Vol. 211, № 2. P. 144–156. <https://doi.org/10.1002/path.2104>
22. Grymer L., Rosborg J. The aging nose: Long-term results following plastic septal surgery // J. Laryngol. Otol. 1987. Vol. 101, № 4. P. 363–365.
23. Helal H.A., Ghanem M.A.M., Al-Badawy A.M. et al. Histological and Anthropometric Changes in the Aging Nose // Aesthet. Surg. J. 2019. Vol. 39, № 9. P. 943–952. <https://doi.org/10.1093/asj/sjy245>
24. Ho J.C., Chan K.N., Hu W.H. et al. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and ultrastructure of respiratory cilia // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. 2001. Vol. 163, № 4. P. 983–988. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.4.9909121>
25. Hotta H., Uchida S. Aging of the autonomic nervous system and possible improvements in autonomic activity using somatic afferent stimulation // Geriatr. Geront. Int. 2010. Vol. 10. Suppl. 1. P. 127–136. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2010.00592.x>
26. Jarvis D., Luczynska C., Chinn S. et al. Change in prevalence of IgE sensitization and mean total IgE with age and cohort // J. Allergy Clin. Immunol. 2005. Vol. 116, № 3. P. 675–682. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.05.009>
27. Kim Y.S., Kim N.H., Seong S.Y. et al. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in Korea // Amer. J. Rhinol. Allergy. 2011. Vol. 25, № 3. P. 117–121. <https://doi.org/10.2500/ajra.2011.25.3630>
28. Lee J.Y., Lee S.W. Influence of age on the surgical outcome after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis // Laryngoscope. 2007. Vol. 117, № 6. P. 1084–1089. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318058197a>
29. Mirza N., Kroger H., Doty R.L. Influence of age on the 'nasal cycle' // Laryngoscope. 1997. № 107. P. 62–66.
30. Nappi C., Di Spiezio Sardo A., Guerra G. et al. Functional and morphologic evaluation of the nasal mucosa before and after hormone therapy in postmenopausal women with nasal symptoms // Fertil. Steril. 2003. Vol. 80, № 3. P. 669–671. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00975-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00975-0)
31. Ramadan H.H., VanMetre R. Endoscopic sinus surgery in geriatric population // Amer. J. Rhinol. 2004. Vol. 18, № 2. P. 125–127.
32. Reh D.D., Mace J., Robinson J.L., Smith T.L. Impact of age on presentation of chronic rhinosinusitis and outcomes of endoscopic sinus surgery // Amer. J. Rhinol. 2007. № 21. P. 207–213.
33. Rodriguez K., Rubinstein E., Ferguson B.J. Clear anterior rhinorrhea in the population // Int. Forum Allergy Rhinol. 2015. Vol. 5, № 11. P. 1063–1067. <https://doi.org/10.1002/alr.21583>
34. Rohrich R.J., Hollier L.H.J., Janis J.E., Kim J. Rhinoplasty with advancing age // Plast. Reconstr. Surg. 2004. Vol. 114, № 7. P. 1936–1944. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000143308.48146.0a>
35. Sanico A., Toghias A. Noninfectious, Nonallergic Rhinitis (NINAR): Considerations on Possible Mechanisms // Amer. J. Rhinol. 1998. Vol. 12, № 1. P. 65–72. <https://doi.org/10.2500/105065898782103043>
36. Scarupa M.D., Kaliner M.A. Nonallergic rhinitis, with a focus on vasomotor rhinitis: clinical importance, differential diagnosis, and effective treatment recommendations // Wld Allergy Organ. J. 2009. Vol. 2, № 3. P. 20–25. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181990aac>
37. Schiffman S.S. Perception of taste and smell in elderly persons // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 1993. Vol. 33, № 1. P. 17–26. <https://doi.org/10.1080/10408399309527608>
38. Schiffman S.S., Zervakis J. Taste and smell perception in the elderly: effect of medications and disease // Adv. Food Nutr. Res. 2002. Vol. 44. P. 247–346. [https://doi.org/10.1016/s1043-4526\(02\)44006-5](https://doi.org/10.1016/s1043-4526(02)44006-5)
39. Tardy M.E.J. Graduated sculpture refinement of the nasal tip // Facial. Surg. Clin. North Amer. 2004. Vol. 12, № 1. P. 51–80. [https://doi.org/10.1016/S1064-7406\(03\)00096-8](https://doi.org/10.1016/S1064-7406(03)00096-8)
40. Zacharisen M.C. Allergy skin testing infants: a safe or risky procedure? // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2000. Vol. 85, № 6. Pt. 1. P. 429–430. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62565-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62565-3)

Поступила в редакцию 03.11.2021

После доработки 17.01.2022

Принята к публикации 26.01.2022

S.A. Karpishchenko, G.V. Lavrenova, P.I. Gas'kova

**AGING NOSE (*PRESBYNASALIS*) IN THE PRACTICE
OF AN OTORHINOLARYNGOLOGIST**

I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 6–8 L. Tolstoy str., St. Petersburg 197022,
e-mail: karpischenkos@mail.ru

Population aging, increasing in duration of active life dictate to keep the level of health and create conditions for prolongation and preservation of ability to work. An otorhinolaryngologist often has to deal with age-related changes occurring in the nasal cavity and paranasal sinuses. The study of age-related features occurring in the nasal cavity and paranasal sinuses at the level of not only function, but also structures providing maintenance of mucous membrane protective mechanisms, preserving nasal architectonics, becomes a topical issue. Detailed consideration can be the key to understanding what is a natural process over time, and what should be viewed as pathology. These processes are often interrelated. For example, cartilage aging and nasal tip ptosis may trigger pathophysiologic mechanisms that create an obstacle to normal nasal breathing in older patients. Nasal aging accompanied by increasing dryness, rhinorrhea in some cases, postnasal drip in others, decreased sense of smell, reduces the quality of life, which will also need the involvement of an otorhinolaryngologist. In otorhinolaryngology, some of the terms used to describe age-related changes in the ENT organs have been known and used since ancient times — *presbyacusis* (decreased hearing), *presbyosmia* (decreased sense of smell), *presbyathacsia* (ability to maintain equilibrium). Others are relatively recent, such as *presbynasalis* — an aging nose.

Key words: *aging nose, age-related changes in the epithelium, age-related changes in the nose and paranasal sinuses, presbynasalis, impaired nasal breathing and smell in the elderly, nasal tip ptosis, rhinorrhea in the elderly*

НОВИНКА

REVILAB® ПЕНКА ДЛЯ УМЫВАНИЯ

Очищение и увлажнение
для всех типов кожи



rēvilab
evolution

cleansing foam
очищение и увлажнение
для всех типов кожи

rēvilab
evolution

Cleansing Foam
очищение и увлажнение
для всех типов кожи



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

В ее арсенале более 300 препаратов, не имеющих аналогов в России и за ее пределами. Это уникальные средства для профилактики старения и биоревитализации.



PEPTIDES
ПЕПТИДНАЯ КОМПАНИЯ № 1

www.peptidesco.com

