

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 5 2017
Том
Vol. 30

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

Демография старения
Молекулярные механизмы
старения
Патогенез заболеваний,
ассоциированных с возрастом



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2017

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 0, N^o 5

Editorial Board:

V. N. Anisimov (St. Petersburg) — Editor-in-Chief
V. Kh. Khavinson (St. Petersburg) — Deputy Editor-in-Chief
G. A. Ryzhak (St. Petersburg) — Executive Secretary
V. S. Baranov (St. Petersburg)
Yu. P. Nikitin (Novosibirsk)
A. D. Nozdrachev (St. Petersburg)
A. M. Olovnikov (Moscow)
I. G. Popovich (St. Petersburg)

Editorial Advisory Board:

A. L. Azin	(Yoshkar-Ola)	I. M. Kvetnoy	(St. Petersburg)
A. V. Arutjunyan	(St. Petersburg)	A. V. Lysenko	(Rostov-on-Don)
A. L. Arieu	(St. Petersburg)	A. I. Martynov	(Moscow)
V. V. Bezrukov	(Kiev, Ukraine)	O. N. Mikhailova	(St. Petersburg)
V. V. Benberin	(Astana, Kazakhstan)	V. S. Myakotnikh	(Ekaterinburg)
M. Davidovich	(Beograd, Serbia)	M. A. Paltsev	(Moscow)
I. I. Eliseeva	(St. Petersburg)	K. I. Prashchayev	(Belgorod)
C. Francheschi	(Bologna, Italy)	S. I. S. Rattan	(Aarhus, Denmark)
E. Yu. Golubeva	(Arkhangelsk)	G. S. Roth	(Baltimore, USA)
N. D. Goncharova	(Sochi—Adler)	A. V. Sidorenko	(Vienna, Austria)
N. K. Gorshunova	(Kursk)	V. P. Skulachev	(Moscow)
A. N. Il'tnitsky	(Polotsk, Blarus)	G. A. Sofronov	(St. Petersburg)
E. N. Imyanitov	(St. Petersburg)	A. G. Soloviev	(Arkhangelsk)
V. T. Ivanov	(Moscow)	O. V. Tatarinova	(Yakutsk)
A. N. Khokhlov	(Moscow)	J. Vijg	(San Antonio, USA)
T. B. L. Kirkwood	(Newcastle, U. K.)	I. A. Vinogradova	(Petrozavodsk)
N. G. Kolosova	(Novosibirsk)	P. A. Vorobiev	(Moscow)
V. K. Koltover	(Chernogolovka)	R. Weindruch	(Madison, USA)
O. V. Korkushko	(Kiev, Ukraine)	T. von Zglinicki	(Newcastle, U. K.)
E. A. Korneva	(St. Petersburg)	E. G. Zotkin	(St. Petersburg)
G. P. Kotelnikov	(Samara)	A. I. Yashin	(Durham, USA)
A. V. Kulikov	(Pushchino)		

Published since 1997

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

St. PETERSBURG • 2017

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 3 0, № 5

Редакционная коллегия:

В. Н. Анисимов	(Санкт-Петербург)	— главный редактор
В. Х. Хавинсон	(Санкт-Петербург)	— заместитель главного редактора
Г. А. Рыжак	(Санкт-Петербург)	— ответственный секретарь
В. С. Баранов	(Санкт-Петербург)	
Ю. П. Никитин	(Новосибирск)	
А. Д. Ноздрачёв	(Санкт-Петербург)	
А. М. Оловников	(Москва)	
И. Г. Попович	(Санкт-Петербург)	

Редакционный совет:

А. Л. Азин	(Йошкар-Ола)	В. К. Кольтовер	(Черноголовка)
А. В. Арутюнян	(Санкт-Петербург)	О. В. Коркушко	(Киев, Украина)
А. Л. Арьев	(Санкт-Петербург)	Е. А. Корнева	(Санкт-Петербург)
В. В. Безруков	(Киев, Украина)	Г. П. Котельников	(Самара)
В. В. Бенберин	(Астана, Казахстан)	А. В. Куликов	(Пушино)
Р. Вейндрук	(Мэдисон, США)	А. В. Лысенко	(Ростов-на-Дону)
Я. Вийг	(Сан-Антонио, США)	А. И. Мартынов	(Москва)
И. А. Виноградова	(Петрозаводск)	О. Н. Михайлова	(Санкт-Петербург)
П. А. Воробьёв	(Москва)	В. С. Мякотных	(Екатеринбург)
Е. Ю. Голубева	(Архангельск)	М. А. Пальцев	(Москва)
Н. Д. Гончарова	(Сочи—Адлер)	К. И. Прощаев	(Белгород)
Н. К. Горшунова	(Курск)	С. И. С. Раттан	(Орхус, Дания)
М. Давидович	(Белград, Сербия)	Дж. С. Рот	(Балтимор, США)
И. И. Елисеева	(Санкт-Петербург)	А. В. Сидоренко	(Вена, Австрия)
Т. фон Зглиницкий	(Ньюкасл, Великобритания)	В. П. Скулачёв	(Москва)
Е. Г. Зоткин	(Санкт-Петербург)	А. Г. Соловьёв	(Архангельск)
В. Т. Иванов	(Москва)	Г. А. Софронов	(Санкт-Петербург)
А. Н. Ильницкий	(Полоцк, Белоруссия)	О. В. Татарина	(Якутск)
Е. Н. Имянитов	(Санкт-Петербург)	К. Франчески	(Болонья, Италия)
И. М. Кветной	(Санкт-Петербург)	А. Н. Хохлов	(Москва)
Т. Б. Л. Кирквуд	(Ньюкасл, Великобритания)	А. И. Яшин	(Северная Каролина, США)
Н. Г. Колосова	(Новосибирск)		

Выходит с 1997 г.

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

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2017. Т. 30. № 5. 158 с., ил.

Издается при поддержке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова и Научно-исследовательского института онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава России

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

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

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

Главный редактор В.Н. Анисимов

Редакционная обработка М.В. Миткевич, 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; факс (812) 436 9567
e-mail: aging@mail.ru, anisimov2000@mail.ru

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

Подписано в печать 10.09.2017 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Печ. л. 19,75.

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

<p><i>Сафарова А.А., Сафарова Г.Л., Никифоров О.Н., Лисенков А.И.</i> Демографические аспекты старения населения Санкт-Петербурга в конце XX — начале XXI в. Часть 2. «Перспективные» меры старения населения</p>	<p>636 <i>Safarova A.A., Safarova G.L., Nikiforov O.N., Lisenenkov A.I.</i> Demographic aspects of population aging in Saint-Petersburg at the end of XX — the beginning of XXI century. Part II. Prospective aging measures</p>
<p><i>Сидоренко А.В., Ешманова А.К., Абикулова А.К.</i> Старение населения в Республике Казахстан. 2. Меры государственной политики</p>	<p>644 <i>Sidorenko A.V., Eshmanova A.K., Abikulova A.K.</i> Population aging in Kazakhstan. 2. Public policy responses</p>
<p><i>Голубцова Н.Н., Корнилова Н.К., Гунин А.Г.</i> Возрастные изменения содержания серин-аргинин протеинкиназы 1 (SRPK1) в дерме человека</p>	<p>652 <i>Golubtsova N.N., Kornilova N.K., Gunin A.G.</i> Age-related changes in the content of serine-arginine protein kinase 1 (SRPK1) in human dermis</p>
<p><i>Батурина Г.С., Каткова Л.Е., Колосова Н.Г., Соленов Е.И.</i> Изменение транспорта воды клетками эндотелия роговицы у крыс при старении</p>	<p>659 <i>Baturina G.S., Katkova L.E., N.G.Kolosova, Solenov E.I.</i> Age-related changes of water transport by corneal endothelial cells in rats</p>
<p><i>Никель В.В., Ефремова В.П.</i> Возрастные изменения соединительно- тканых структур желудка</p>	<p>665 <i>Nickel' V.V., Efremova V.P.</i> Age changes in connective tissue structures of the stomach</p>
<p><i>Соколова И.Б., Рыжак Г.А., Хавинсон В.Х.</i> Функциональная кумуляция влияния пептидного биорегулятора сосудов на микроциркуляцию в коре головного мозга у спонтанно гипертензивных крыс</p>	<p>671 <i>Sokolova I.B., Ryzhak G.A., Khavinson V.Kh.</i> Functional cumulation of influence of vascular peptide bioregulator on microcirculation in the brain cortex of spontaneously hypertensive rats</p>
<p><i>Гагаринский Е. Л., Векшин Н. Л.</i> Голубая смерть нематод</p>	<p>676 <i>Gagarinskyi E.L., Vekshin N.L.</i> Blue death of nematodes</p>
<p><i>Думачев Д.В., Процаев К.И., Щербань Э.А., Полторацкий А.Н., Кузина Л.И.</i> Гериатрический статус пациенток с раком молочной железы в условиях коморбидности</p>	<p>685 <i>Dumachev D.V., Prashchayeu K.I., Shcherban E.A., Poltoratskiy A.N., Kuzina L.I.</i> The geriatric status in patients with the breast cancer in the conditions of comorbidity</p>
<p><i>Дмитриев В.Н.</i> Возрастные особенности повторной инвалидности взрослого населения вследствие злокачественных новообразований в Белгородской области в динамике за 2000–2015 гг.</p>	<p>692 <i>Dmitriev V.N.</i> Age specific recurrent cancer disability of adult population in the Belgorod region in dynamics in 2000–2015</p>
<p><i>Фридман Н.В., Линькова Н.С., Полякова В.О., Дробинцева А.О., Трофимова С.В., Кветной И.М., Хавинсон В.Х.</i> Молекулярные аспекты геропротекторного действия пептида КЕ в культуре фибробластов кожи человека</p>	<p>698 <i>Fridman N.V., Linkova N.S., Polyakova V.O., Drobintseva A.O., Trofimova S.V., Kvetnoy I.M., Khavinson V.Kh.</i> Molecular aspects of KE peptide geroprotective effect in the culture human skin fibroblasts</p>
<p><i>Prudius D., Weber P., Matějovská Kubešová H., Meluzínová H., Polcarová V., Bieláková K.</i> Легочная эмболия у госпитализированных лиц старше 65 лет в связи с наличием сахарного диабета в 2007–2015 гг.</p>	<p>703 <i>Prudius D., Weber P., Matějovská Kubešová H., Meluzínová H., Polcarová V., Bieláková K.</i> Pulmonary embolism in the hospitalized patients 65+ in relation to presence of diabetes in 2007–2015</p>
<p><i>Гарганеева А.А., Тукиш О.В., Кужелева Е.А.</i> Отдаленная выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста после инфаркта миокарда в зависимости от тактики ведения в остром периоде заболевания</p>	<p>709 <i>Garganeeva A.A., Tukish O.V., Kuzheleva E.A.</i> Longterm survival of elderly patients after myocardial infarction depending on management in the acute period of the disease</p>

<p><i>Дьячкова Г.В., Ключин Н.М., Дьячков К.А., Ларионова Т.А.</i> Качество кости у больных старше 60 лет с хроническим остеомиелитом длинных костей нижних конечностей по данным мультисрезовой компьютерной томографии</p>	716	<p><i>Diachkova G.V., Klyushin N.M., Diachkov K.A., Larionova T.A.</i> Bone quality of lower limbs in patients with chronic osteomyelitis aged over 60 years according to multi-slice computed tomography</p>
<p><i>Мурьев В.Ю., Елизаров П.М., Рукин Я.А., Рубин Г.Г., Куковенко Г.А.</i> Эндопротезирование тазобедренного сустава как возможность улучшения качества жизни пациентов старческого возраста с ложным суставом шейки бедренной кости</p>	725	<p><i>Murylyov V.Yu., Elizarov P.M., Rukin Ya.A., Rubin G.G., Kukovenko G.A.</i> Hip arthroplasty as a chance to improve quality of life in elderly group of patients</p>
<p><i>Петров В.В., Теплый Д. Л.</i> Возрастные особенности эндоназального гомеостаза у человека</p>	733	<p><i>Petrov V.V., Teplyy D.L.</i> Age peculiar by endonasal homeostasis in humans</p>
<p><i>Петров В.В., Теплый Д.Л.</i> Функциональное состояние полости носа в аспекте структурно-функциональных изменений организма человека в постнатальном онтогенезе</p>	739	<p><i>Petrov V.V., Teplyy D.L.</i> The functional state of nasal cavity in the aspect of structural-functional changes of the human organism in postnatal ontogenesis</p>
<p><i>Большевидцева И. Л., Нехорошкова А.Н., Депутат И.С.</i> Распределение уровня постоянного потенциала головного мозга у пожилых женщин с высоким уровнем тревоги</p>	745	<p><i>Bolshevidceva I.L., Nekhoroshkova A.N., Deputat I.S.</i> Studies of the DC-potential of the brain level distribution in elderly women with high anxiet</p>
<p><i>Асриян О.Б., Капустина Т.В., Люкшина Д.С., Кадыров Р.В.</i> COMPLIANCE женщин старческого возраста, находящихся в социальном учреждении</p>	751	<p><i>Asriyan O.B., Kapustina T.V., Lyukshina D.S., Kadyrov R.V.</i> The compliance of elderly women being at the social institution</p>
<p><i>Белов В.Г., Парфенов Ю.А., Василевская М.А., Парфенов С.А., Сапожников К.В., Коваленко А. Л., Заплутанов В.А.</i> Клинико-психофизиологический статус пожилых пациентов с остеохондрозом</p>	757	<p><i>Belov V.G., Parfenov Yu.A., Vasilevskaya M.A., Parfenov S.A., Sapozhnikov K.V., Kovalenko A.L., Zaplutanov V.A.</i> Peculiarities of clinical and psychophysiological status of elderly patients with osteochondrosis</p>
<p><i>Шутеева Т.В., Горшунова Н.К.</i> Коррекция тревожно-депрессивных расстройств при болезни Паркинсона</p>	765	<p><i>Shuteeva T.V., Gorshunova N.K.</i> Correction of anxiety-depressive disorders in Parkinson's disease</p>
<p><i>Долгова В.И., Мамылина Н.В.</i> Психофизиологический мониторинг состояния организма женщин-педагогов пожилого возраста</p>	770	<p><i>Dolgova V.I., Mamylyna N.V.</i> Psychophysiological monitoring of women teachers at the turn of the body of middle and old age</p>
<p><i>Бывальцев В.А., Калинин А.А., Оконешникова А.К.</i> Возможности применения новой минимально-инвазивной методики фасеточной фиксации системой «Facet Wedge» при лечении дегенеративных заболеваний пояснично-крестцового отдела позвоночника у пациентов пожилого возраста</p>	776	<p><i>Byvaltsev V.A., Kalinin A.A., Okoneshnikova A.K.</i> Features of the new minimally invasive techniques facet fixation system «Facet Wedge» in the treatment of degenerative diseases of the lumbar spine in elderly patients</p>

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа, одновременно необходимо представлять статью на CD-R/CD-RW, набранную в любом текстовом редакторе. В имени файла желательно указывать фамилию автора/первого автора. Статью можно выслать почтовым отправлением либо по электронной почте.
2. 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 $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{10}$ объема статьи. В передовых статьях и обзорах цитируется не более 70 источников.
3. 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.
4. 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.
5. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных исторических введений и повторений. При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны, руководствуясь «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», указывать вид, 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.
6. Статья должна быть тщательным образом проверена автором: химические формулы, таблицы, дозировки, цитаты. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректур авторам не высылаются, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
7. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным. Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими. Рисунки предоставляются отдельными файлами (**рисунки, диаграммы и схемы не внедряют в файл Word, а сохраняют 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.
8. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.
9. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.

10. Фамилии отечественных авторов в тексте 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.
11. В соответствии с ГОСТ 7.0.5-2008, список литературы должен быть оформлен следующим образом:
 - а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (на первом месте фамилия, затем инициалы); сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных; работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов;
 - б) если цитируется несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке;
 - в) в статьях, написанных более чем четырьмя авторами, указывают фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.»; при четырех авторах указывают всех;
 - г) для периодических и продолжающихся изданий необходимо указать: автора(-ов), полное название статьи, две косые линейки (//), источник в стандартном сокращении, место издания, год, том (при необходимости), номер (выпуск), страницы (обозначаются буквой С.) от и до; все элементы выходных данных отделяют друг от друга точкой;
 - д) при ссылке на монографию или сборники необходимо указать название публикации, номер издания (если он есть), место и год издания;
 - е) в монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после названия книги через двоеточие указывают, с какого языка сделан перевод;
 - ж) если заглавие источника состоит из нескольких предложений, все они разделяются двоеточием;
 - з) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют друг от друга точкой с запятой (М.; Л.);
 - и) общее число страниц не указывают;
 - к) если ресурс электронный, необходимо указать его и дату обращения либо индикатор цифрового объекта (*doi*).
12. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее основное содержание работы, размером не более половины страницы на русском и английском языках. Фамилии авторов, название статьи и учреждений с адресами даются также на двух языках. Резюме статьи на русском языке с выносом ключевых слов должно быть помещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы; соответствующий текст на английском языке — после списка литературы.
13. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования присланных статей, а также, с согласия автора, помещения статей в виде рефератов или аннотаций; **для связи с авторами редакция использует электронную почту.**
14. Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны или посланы для публикации в других изданиях, не допускается.
15. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются; оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.
16. Примеры оформления статей — на сайте Геронтологического общества при РАН (www.gersociety.ru), где размещены полные электронные версии журнала в свободном доступе.

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

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

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

АД	—	артериальное давление	ОНМК	—	острое нарушение мозгового кровообращения
АДФ	—	аденозиндифосфорная кислота (аденозиндифосфат)	ОРВИ	—	острая респираторно-вирусная инфекция
АКТГ	—	адренокортикотропный гормон	ПОЛ	—	перекисное окисление липидов
АЛТ	—	аланинаминотрансфераза	ПТГ	—	паратиреоидный гормон (паратгормон)
АМФ	—	аденозинмонофосфорная кислота (аденозинмонофосфат)	ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
АПФ	—	ангиотензинпревращающий фермент	РНК	—	рибонуклеиновая кислота
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза	САД	—	систолическое артериальное давление
АТФ	—	аденозинтрифосфорная кислота (аденозинтрифосфат)	СОД	—	супероксиддисмутаза
АФК	—	активные формы кислорода	СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
ГАМК	—	гамма-аминомасляная кислота	С-РБ	—	С-реактивный белок
ГТФ	—	гуанозинтрифосфорная кислота	ТТГ	—	тиреотропный гормон
ДАД	—	диастолическое артериальное давление	УЗДГ	—	ультразвуковое доплеро-сонографическое исследование сосудов головного мозга
ДВС	—	диссеминированное внутрисосудистое свертывание	УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота	ФВ	—	фракция выброса
ЕД	—	единица действия антибиотиков, гормонов, ферментов, витаминов	ФК	—	функциональный класс (по классификации <i>NYHA</i>)
ЖЁЛ	—	жизненная ёмкость лёгких	ХОБЛ	—	хроническая обструктивная болезнь лёгких
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт	ХПН	—	хроническая почечная недостаточность
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца	ХСН	—	хроническая сердечная недостаточность
ИВЛ	—	искусственная вентиляция лёгких	ЦИК	—	циркулирующие иммунные комплексы
ИМТ	—	индекс массы тела	ЦНС	—	центральная нервная система
ИФА	—	иммуноферментный анализ	ЧСС	—	частота сердечных сокращений
КТ	—	компьютерная томография	ЭКГ	—	электрокардиограмма
ЛЖ	—	левый желудочек	эхо-КГ	—	эхокардиографическое исследование
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа	ЭЭГ	—	электроэнцефалография
ЛПВП	—	липопротеиды высокой плотности			
ЛПНП	—	липопротеиды низкой плотности			
ЛПОНП	—	липопротеиды очень низкой плотности			
МДА	—	малоновый диальдегид			
МЕ	—	международная единица (вакцины, сыворотки)			
МНО	—	международное нормализованное отношение			
МРТ	—	магнитно-резонансная томография			
			мес	—	месяц
			мин	—	минута
			млн	—	миллион
			млрд	—	миллиард
			мм рт. ст.	—	миллиметр ртутного столба
			нед	—	неделя

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

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

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

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

А. А. Сафарова¹, Г. Л. Сафарова¹, О. Н. Никифоров², А. И. Лисененков¹

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА В КОНЦЕ XX–НАЧАЛЕ XXI В. ЧАСТЬ 2. «ПЕРСПЕКТИВНЫЕ» МЕРЫ СТАРЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ*

¹ Санкт-Петербургский экономико-математический институт РАН, 190013, Санкт-Петербург, ул. Серпуховская, 38; e-mail: safarova@emi.nw.ru; ² Управление Федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 39

Данная работа является 2-й частью цикла из двух статей, посвященных демографическим аспектам старения населения Санкт-Петербурга в 1990–2014 гг. в сопоставлении с ситуацией в России в целом. В 1-й части был представлен анализ процесса демографического старения в Санкт-Петербурге и России на основе традиционных мер старения населения — доли пожилых в общей численности населения, индекса старения, коэффициента демографической нагрузки за счет пожилых и коэффициента поддержки родителей [6]. Во 2-й части рассмотрен ряд «перспективных» показателей старения населения (prospective measures), основанных не на хронологическом возрасте, а на продолжительности предстоящей жизни (доля лиц с ожидаемой продолжительностью жизни (ОПЖ) 15 лет и менее в общей численности населения; перспективная демографическая нагрузка за счет пожилых; среднее число предстоящих лет жизни населения). Проанализированы гендерные различия показателей старения населения. Ускорение темпов старения населения Санкт-Петербурга и России ведет к новой демографической ситуации, которая требует принятия соответствующих мер экономической и социальной направленности.

Ключевые слова: старение населения, традиционные показатели старения, перспективные меры старения населения, ожидаемая продолжительность жизни, Rgr , RLE 15, гендерный дисбаланс, $age:RLE=15$

Во многих работах отмечается, что большая часть информации о старении населения взята из индикаторов, опубликованных ООН и статистическими службами. Эти индикаторы, которыми пользуются во всем мире для определения расходов на здравоохранение и возраста выхода на пенсию, основаны на хронологическом возрасте, и во многих случаях люди считаются старыми по достижении 65 лет или даже раньше [10, 11, 15, 16]. Однако

понятие возраста становится более сложным, если принять во внимание, что в экономически развитых странах ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) растет, и в каждом возрасте люди имеют большее число лет предстоящей жизни [16, 17]. Так, например, в Западной Европе в 1800 г. менее 25 % мужчин доживали до 60 лет, тогда как в настоящее время — более 90 %.

В настоящее время в Западной Европе 60-летний мужчина имеет приблизительно такую же продолжительность предстоящей жизни, как 43-летний мужчина в 1800 г. В настоящее время 60-летний человек рассматривается как человек средних лет, в 1800 г. такого человека считали пожилым. В 1950 г. 65-летняя женщина в Канаде, Швеции и США имела ожидаемую продолжительность жизни около 15 лет. К 2000 г. этот показатель вырос до 20 лет, а перспективные расчеты ООН и другие прогнозы предвидят его дальнейшее, хотя и более медленное, увеличение. В наши дни выросли возможности пожилых людей по сравнению с прежними временами. Пожилые люди сейчас более трудоспособны, чем люди того же возраста несколько десятилетий назад, и имеются свидетельства того, что и снижение умственных способностей у них наступает позднее [17].

Пожилые люди завтра будут отличаться от таковых сегодня. Они смогут иметь большую продолжительность жизни [9, 21], лучшие когнитивные способности [8] и образование [19], меньше тяжелых инвалидностей [17]. Поэтому решение вопросов, как измерять старение населения, так актуально.

Н. В. Ryder первым предложил определять порог старости не на основе хронологического возрас-

* Работа выполнена при поддержке Российского гуманитарного научного фонда, грант № 16-02-00595.

та, а исходя из продолжительности предстоящей жизни [12]. В. Сандерсон и С. Щербов развили и обобщили эту идею [14, 16, 18]. В основу «перспективного» подхода легло понимание того, что поведение человека во многом определяется не только его хронологическим возрастом, но и продолжительностью предстоящей жизни (*RLE*, remaining life expectancy), увеличивающейся в экономически развитых странах. Таким образом, в дополнение к традиционным индикаторам (мерам) старения населения был предложен ряд показателей, учитывающих предстоящие годы жизни, — так называемые «перспективные меры» старения населения. В этом направлении в настоящее время активно ведутся исследования [19, 20]. Расчеты перспективных показателей старения для Санкт-Петербурга позволят по-новому оценить процесс старения населения города.

Материалы и методы

Для анализа были использованы данные переписей и статистики естественного движения населения, предоставленные Федеральной службой государственной статистики (Росстат) и Управлением Федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской обл. (Петростат) [1, 3].

В расчетах применяется международная классификация агрегированных возрастных групп: население в возрасте до 15 лет — дети, 15–59 лет

(или 15–64 года) — население трудоспособного возраста, 60+ / или 65+ — население старше трудоспособного возраста, или пожилые, что позволяет проводить международные сравнения. Напомним, что в России используется иное определение основных возрастных групп — возрастная группа «дети» включает население в возрасте до 16 лет, население трудоспособного возраста состоит из мужчин 16–59 лет и женщин 16–54 лет, группа «пожилые» состоит из мужчин 60 лет и старше и женщин 55 лет и старше. Подчеркнем, что традиционно отнесение к группе пожилых прямо связано с хронологическим возрастом.

Для расчетов рассматриваемых показателей использована программа Excel.

Чаще всего используемыми традиционными показателями старения населения являются доля пожилых в общей численности населения (доля населения 60 лет и старше или доля населения старше 65 лет, *Prop.* 60+ или *Prop.* 65+), коэффициент демографической нагрузки за счет пожилых — *OADR*, *old age dependency ratio* (число пожилых на 100 лиц трудоспособного возраста), а также интегральная характеристика возрастной структуры — средний возраст населения. Ниже в таблице приведены «перспективные» аналоги названных традиционных показателей. В отличие от традиционного подхода, в этом случае к группе пожилых относят лиц, имеющих не одинаковый хронологический возраст, а одинаковую продолжительность предстоящей жизни [15, 16].

Перспективные показатели старения, соответствующие традиционным показателям

Традиционные меры старения	Перспективные меры старения
<i>Prop.</i> 60+ /или <i>Prop.</i> 65 + — доля лиц в возрасте 60 лет и старше / или 65 лет и старше в общей численности населения (для мужчин, женщин и обоих полов)	<i>Prop. RLE</i> 15 — доля лиц с ОПЖ 15 лет и менее в общей численности населения (для мужчин, женщин и обоих полов)
—	<i>Age:RLE</i> =15 — возраст, для которого продолжительность предстоящей жизни равна 15 годам (для мужчин, женщин и обоих полов)
<i>OADR</i> — коэффициент демографической нагрузки за счет пожилых	<i>POADR</i> * — перспективный коэффициент демографической нагрузки — число лиц с ОПЖ 15 лет и менее на 100 человек в возрасте от 20 лет (или 15 лет и старше; в работе приведены расчеты для возрастной группы 15 лет и старше) до возраста с ОПЖ>15 лет
Средний возраст (average age) (для мужчин, женщин и обоих полов)	<i>PARYL</i> ** — среднее число предстоящих лет жизни населения (рассчитывается как взвешенная сумма <i>RLE</i> для всех возрастных групп, где весами являются доли этих возрастных групп в общей численности населения) (для мужчин, женщин и обоих полов)

Примечание. *POADR** (*prospective old-age dependency ratio*) рассчитывается как: $POADR = \frac{\text{Population with } RLE \leq 15}{\text{Population} (15 - \text{age at which } RLE > 15)} \cdot 100$, где *RLE* (*Remaining Life Expectancy*) — ожидаемая продолжительность жизни;

*PARYL*** (*Population average remaining years of life*) определяли по формуле: $PARYL = \sum_0^{\infty} Prop_x \cdot e_x$, где $Prop_x$ — доля лиц в возрасте x ; e_x — продолжительность предстоящей жизни в возрасте x (элементы таблицы смертности).

Результаты и обсуждение

Возраст, в котором ожидаемая продолжительность жизни составляет 15 лет ($age:RLE=15$)

Ключевым моментом при вычислении перспективных показателей $P_{prop. RLE 15}$ и $POADR$ является возраст, в котором ОПЖ составляет 15 лет ($age:RLE=15$). На рис. 1 представлена динамика $age:RLE=15$ (для мужчин, женщин и обоих полов) для Санкт-Петербурга в 1990–2014 г., а рис. 2 демонстрирует изменение $age:RLE=15$ и ОПЖ при рождении (для обоих полов). За рассмотренный период $age:RLE=15$ для обоих полов

увеличился почти на 5 лет — с 63,9 года в 1990 г. до 68,8 года в 2014 г.; его минимальное значение было отмечено в 1993 г. и составило 61,5 года. Для всего периода $age:RLE=15$ для мужчин ниже, чем $age:RLE=15$ для женщин. Различия в значениях этого индикатора для мужчин и женщин колеблются от 4,6 (в 2014 г.) до 9,5 года (в 1994 г.).

Данные на рис. 2 свидетельствуют о том, что изменения в ОПЖ при рождении и $age:RLE=15$ имеют сходный характер — периоды увеличения и снижения этих показателей совпадают. Результаты расчетов, данные на рис. 1, показывают, что для женщин и обоих полов в Санкт-Петербурге $age:RLE=15$ выше 60 лет в течение

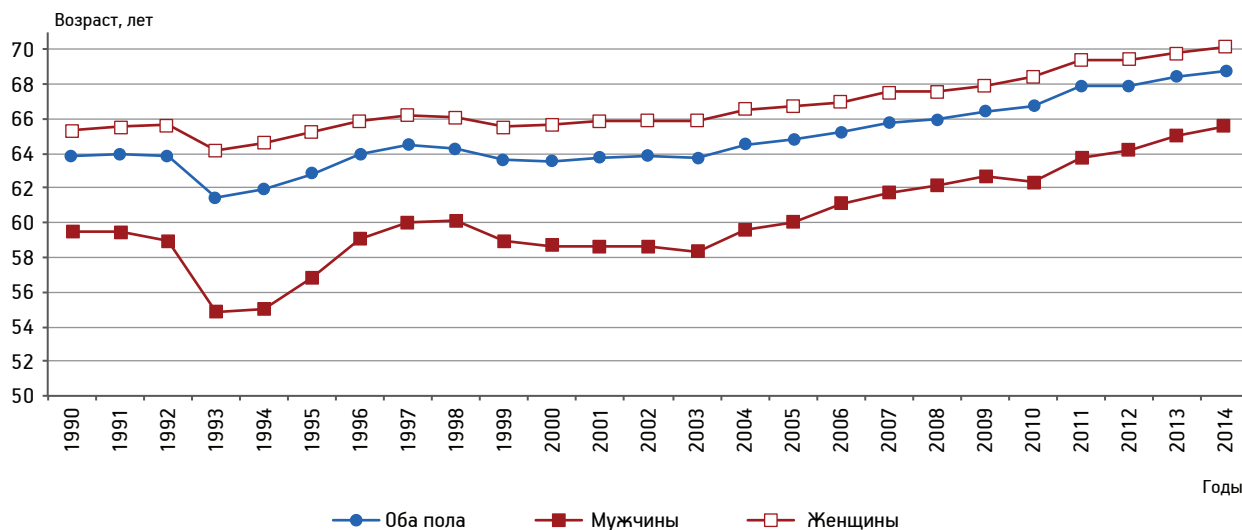


Рис. 1. Возраст, при котором ожидаемая продолжительность жизни равна 15 годам ($age: RLE=15$), Санкт-Петербург, 1990–2014 гг.

Здесь и на рис. 2–4, 6–8: источники — собственные расчеты, основанные на данных Петростата

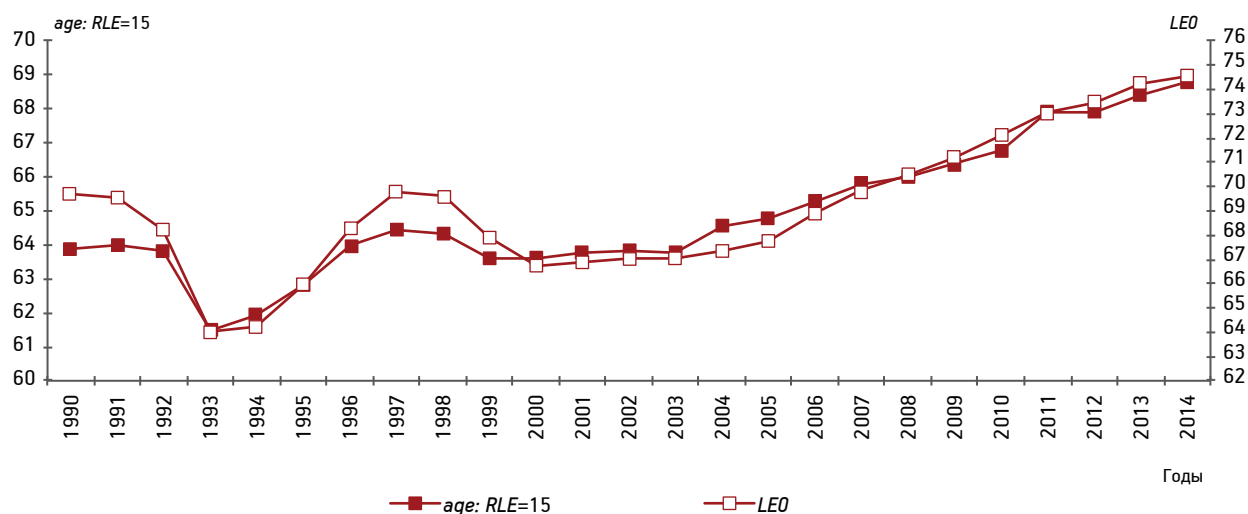


Рис. 2. Возраст, при котором ожидаемая продолжительность жизни равна 15 годам ($age: RLE=15$), и ожидаемая продолжительность жизни при рождении ($LE0$), оба пола, Санкт-Петербург, 1990–2014 гг.

всего рассмотренного периода, в то время как для мужчин он ниже указанного возраста в 1990–1996 и 1999–2003 гг.

Таким образом, можно предположить, что для женского населения и обоих полов значения $Prop. 60+$ будут превышать $Prop. RLE 15$, а для мужской части населения в 1990–1996 и 1999–2004 гг. будет иметь место обратное неравенство.

Перспективные показатели $Prop. RLE 15$ и $POADR$ в сопоставлении с традиционными аналогами

На рис. 3 даны значения $Prop. RLE 15$ для Санкт-Петербурга с 1990 по 2014 г. (для обоих полов), а также традиционный показатель $Prop. 60+$, наглядно демонстрируя, что для обоих полов значения $Prop. RLE 15$ были ниже, чем $Prop. 60+$. Дело в том, что показатель $Prop. RLE 15$ рассчитывается не для фиксированной возрастной группы, а для возраста, начиная с $age:RLE=15$, который, за редким исключением, меньше 60 лет. Отсюда следует, что практически всегда выполняются неравенства $Prop. RLE 15 < Prop. 60+$ и $POADR < OADR$.

За рассмотренный период в Санкт-Петербурге $Prop. RLE 15$ для обоих полов снизилась с 12,8 % в 1990 г. до 11,2 % в 2014 г.; максимальный показатель был отмечен в 1993 г. — 16,8 %, минимальный — в 2014 г. (11,2 %).

На рис. 4 представлена динамика $POADR$ и $OADR$ для Санкт-Петербурга в 1990–2014 гг. Как и в случае $Prop. RLE 15$ и $Prop. 60+$, для этой пары показателей выполняется неравенство

$POADR < OADR$. За рассматриваемый период значение $POADR$ несколько снизилось — с 18,6 до 14,7 человека в возрастных группах с ОПЖ 15 лет и менее на 100 человек в возрастных группах с ОПЖ более 15 лет. Максимальное его значение (26,0), как и $Prop. RLE 15$, приходится на 1993 г., когда наблюдали наименьшее за рассматриваемый период значение $age:RLE=15$, и, следовательно, в расчет приведенных показателей входило наибольшее (за рассматриваемый период) число возрастных групп.

С середины первой декады нынешнего века $Prop. 60+$ и $OADR$ монотонно растут, тогда как их «перспективные» аналоги $Prop. RLE 15$ и $POADR$ убывают (что обусловлено ростом ОПЖ в этот период).

Среднее число предстоящих лет жизни населения ($PARYL$) и средний возраст

Следует отметить, что показатель $PARYL$, используемый при оценке старения населения, очень близок к одному из центральных понятий потенциальной демографии — единичному жизненному потенциалу (V^{ind}) [2, 5, 7]:

$$V^{ind} = \sum_0^{\omega-1} Prop_x \cdot \frac{e_x + e_{x+1}}{2},$$

где $Prop_x$ — доля лиц в возрасте x ; e_x — продолжительность предстоящей жизни в возрасте x . Поэтому выводы о тенденциях $PARYL$ в полной мере будут относиться и к единичному жизненному потенциалу.

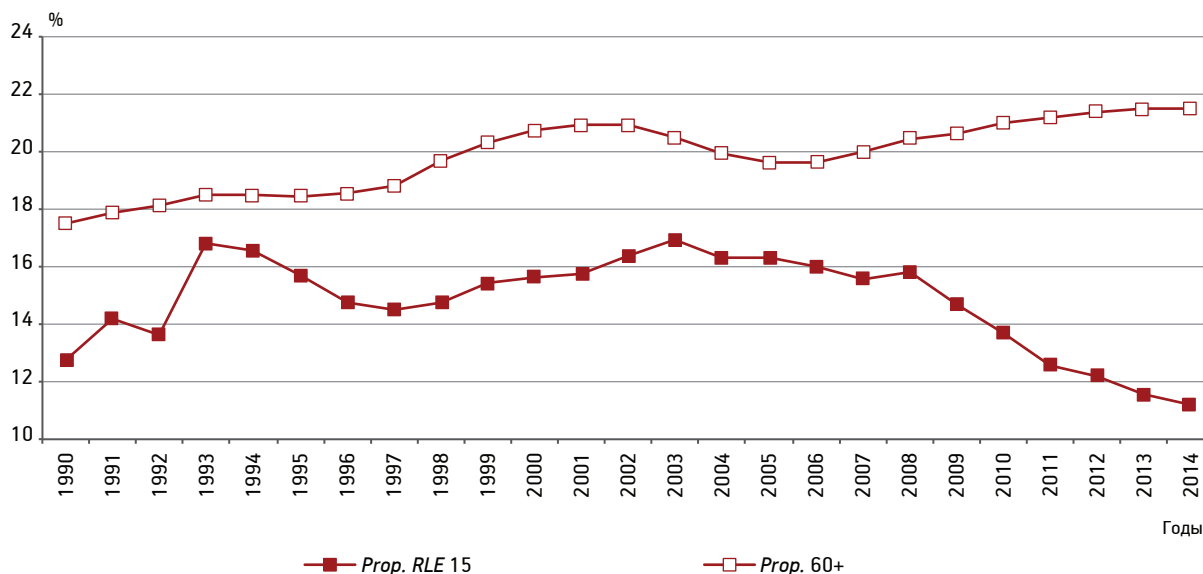


Рис. 3. Доля лиц с ожидаемой продолжительностью жизни 15 лет и менее ($Prop. RLE 15$) и доля лиц 60 лет и старше ($Prop. 60+$), оба пола, Санкт-Петербург, 1990–2014

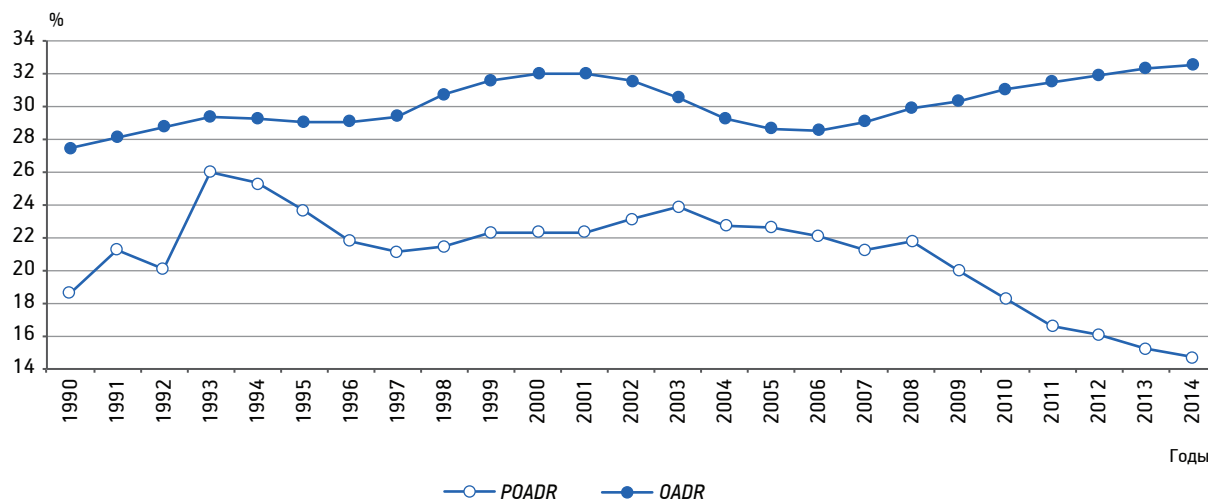


Рис. 4. Перспективный коэффициент демографической нагрузки (POADR) и коэффициент демографической нагрузки за счет пожилых (OADR), оба пола, Санкт-Петербург, 1990–2014 гг.

Значения $PARYL$ и среднего возраста для обоих полов для Санкт-Петербурга в сравнении с этими же показателями для России представлены на рис. 5. Как видно из данных графика, в отличие от среднего возраста, значения $PARYL$ для России до 2010 г. были выше, чем для Санкт-Петербурга. С одной стороны, значения ОПЖ для Санкт-Петербурга были выше, чем для России в целом (следовательно, при прочих равных условиях, значения $PARYL$ для Санкт-Петербурга были бы выше, чем для России), с другой стороны, доли более молодых возрастных групп в России были больше. Именно поэтому значения $PARYL$ для России в период 1990–2010 гг. превышали эти значения для Санкт-Петербурга. После

2010 г. значения $PARYL$ для Санкт-Петербурга были выше, чем для страны в целом.

На рис. 6 представлена динамика показателя $PARYL$ и среднего возраста (для мужчин, женщин и обоих полов) для Санкт-Петербурга в 1990–2014 гг. Как видно из данных рисунка, на протяжении всего рассматриваемого периода средний возраст увеличивался практически линейно, в то время как значения $PARYL$ после некоторых флюктуаций фактически вернулись к значениям 1990 г. Минимальное значение $PARYL$ для обоих полов составило 32,8 года в 2003 г. Близким к нему было значение 33,1 в кризисном 1994 г. Максимальное значение — 37,9 года имело место в начальном 1990 г.

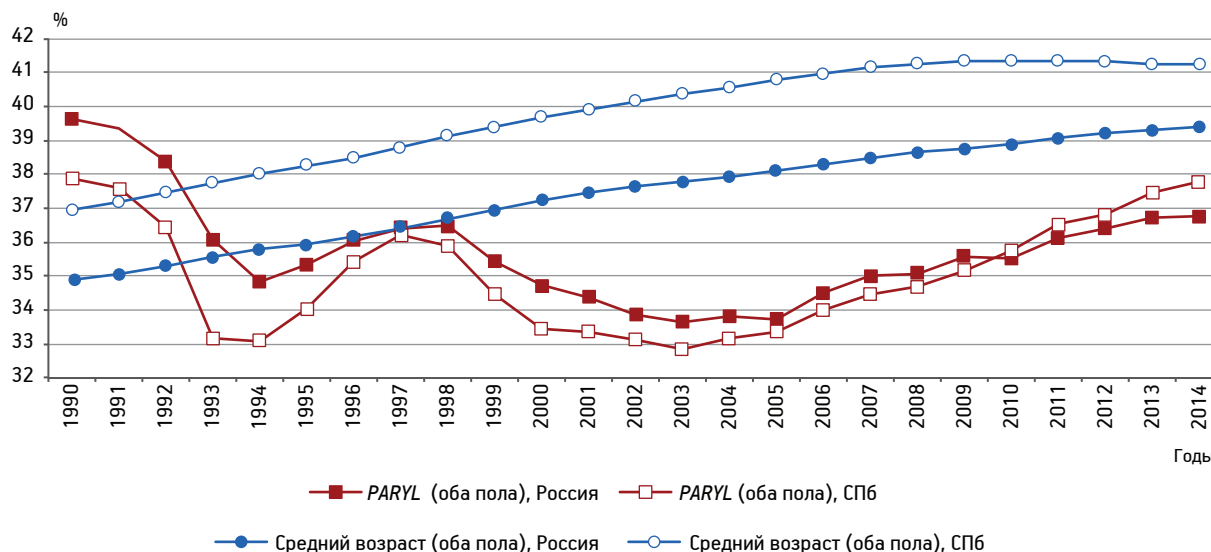


Рис. 5. Динамика $PARYL$ и среднего возраста, оба пола, Санкт-Петербург и Россия, 1990–2014 гг.

Источник — собственные расчеты, основанные на данных Росстата и Петростата

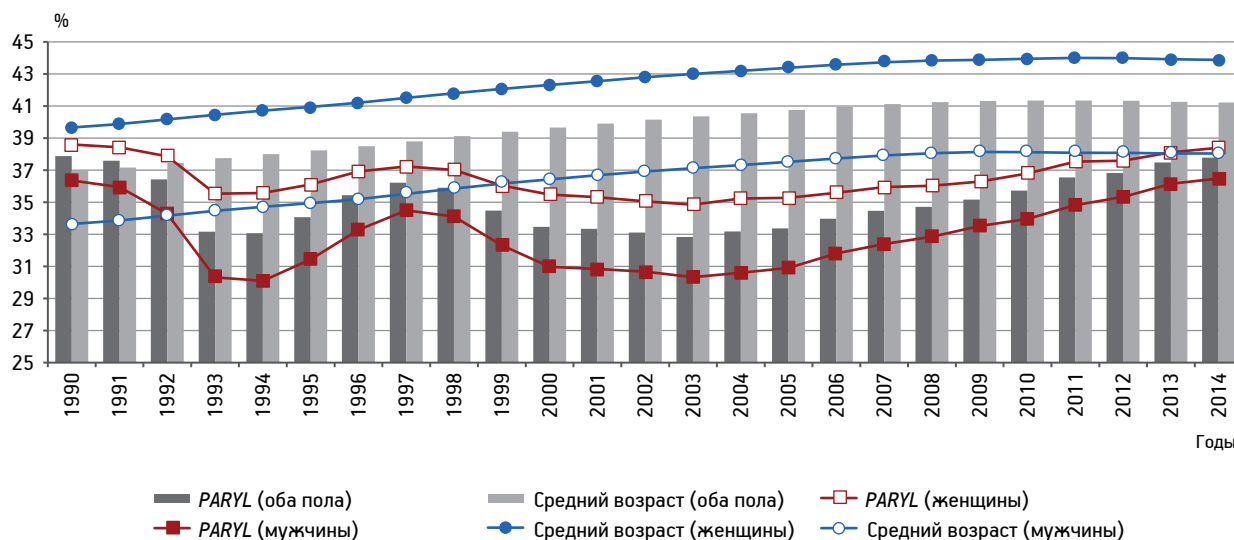


Рис. 6. Динамика PARYL и среднего возраста, мужчины, женщины, оба пола, Санкт-Петербург, 1990–2014 гг.

Начиная с 1993 г., значения среднего возраста превысили значения PARYL для мужчин и обоих полов, для женщин — с 1990 г. Значения PARYL, как и среднего возраста, для женского населения превышали данные показатели для мужского населения, различие составило 2,2–5,5 года. Начиная с 2003 г., отмечается увеличение значений PARYL (для мужчин, женщин и обоих полов), связанное с увеличением ОПЖ.

Гендерные различия перспективных показателей старения населения

Демографическое развитие России в целом и Санкт-Петербурга характеризуется значительным гендерным дисбалансом. Так, численность женщин превосходит численность мужчин как в общей численности населения, так и в населении 60 лет и старше. ОПЖ женщин превосходит таковую у мужчин.

В Санкт-Петербурге в 2014 г. численность женщин 60+ составила 734,6 тыс., в то время как численность мужчин 60+ была вдвое меньше — 367,5 тыс. Как видно из данных рис. 7, доля пожилых в женском населении также выше, чем в мужском. Так, в начале рассматриваемого периода (в 1990 г.) для мужчин она составила 11,7%, в то время как для женщин этот показатель был значительно выше — 22,3%; в конце периода (в 2014 г.) данный показатель составил 15,8% для мужчин и 26,2% — для женщин.

Неоднородность процесса старения населения России (в том числе гендерный дисбаланс) мы рассмотрели ранее в [4, 13]. Гендерные различия традиционных показателей старения на-

селения были затронуты нами в 1-й из статей [6]. Перспективным мером старения населения также свойственен гендерный дисбаланс, связанный с соотношением мужчин и женщин в старших возрастных группах, гендерными различиями ОПЖ и возраста, для которого ОПЖ равна 15 годам ($age: RLE=15$). Различия по полу $age: RLE=15$ были рассмотрены выше.

На рис. 8 дана динамика Prop. RLE 15 для Санкт-Петербурга в 1990–2014 гг. (для мужчин, женщин и обоих полов).

В отличие от показателя Prop. 60+, значения которого для женского населения всегда выше, гендерные различия Prop. RLE 15 не столь однозначны: в годы, когда $age: RLE=15$ для мужского населения значительно ниже, чем для женского, значения Prop. RLE 15 для мужского населения могут оказаться выше, чем для женского. Например, в Санкт-Петербурге в 1993 и 1994 г. Prop. RLE 15 для мужского населения составляла, соответственно, 18,7 и 19,0%, а для женского — 18,0 и 17,7%. Это превышение является следствием значительных различий в $age: RLE=15$, составлявших в 1993 и 1994 г. почти 10 лет (см. рис. 1).

Гендерные различия PARYL рассмотрены в предыдущем разделе.

Заключение

В Мадридском международном плане действий по проблемам старения отмечается, что крайне важно обеспечить учет гендерной проблематики в политике, программах и законодательстве.

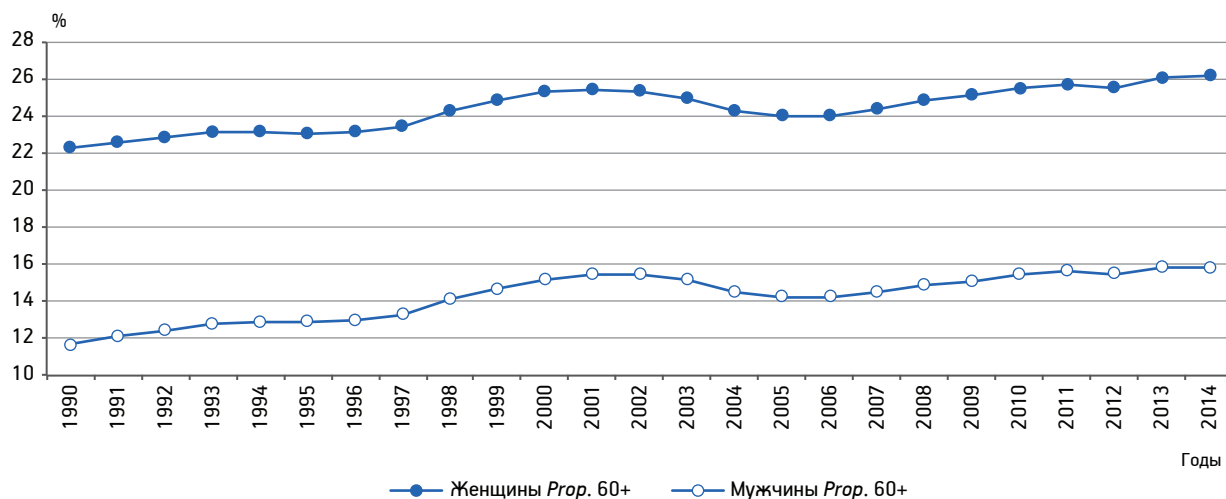


Рис. 7. Доля лиц 60 лет и старше в общей численности мужчин и женщин, Санкт-Петербург, 1990–2014 гг.

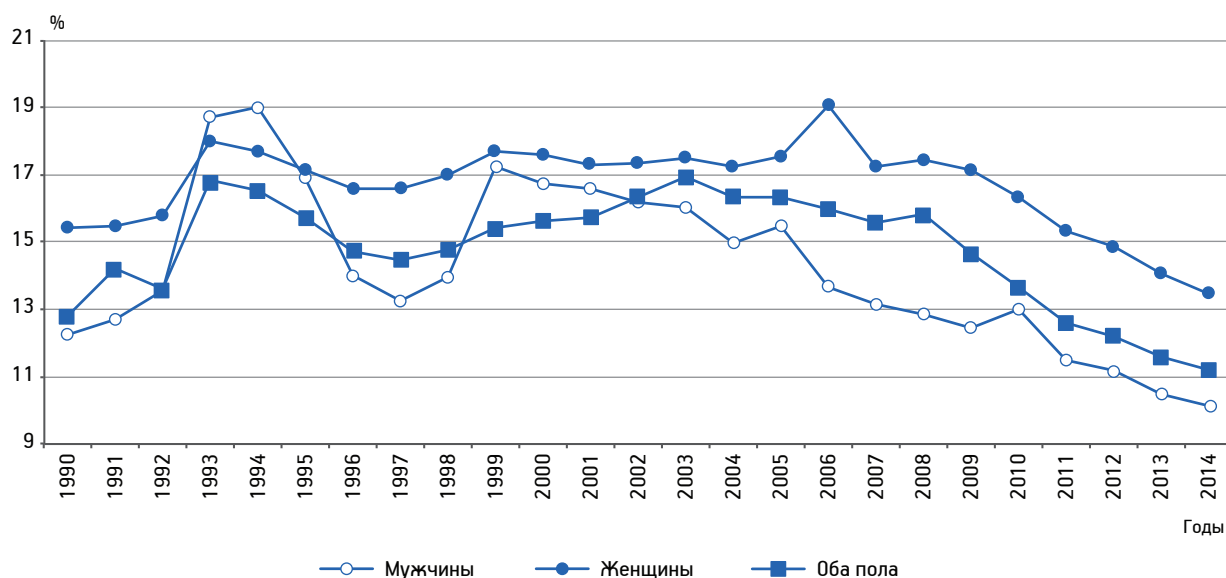


Рис. 8. Доля лиц с ожидаемой продолжительностью жизни 15 лет и менее (Prop. RLE 15, Санкт-Петербург, 1990–2014 гг.)

Использование перспективных показателей старения в сочетании с традиционными позволяет получить более полную картину развития процесса старения населения. Кроме того, показатель *PARYL* позволяет судить о динамике жизненного потенциала населения. Рассмотрение динамики перспективных мер старения населения приводит к выводу, что следует критически относиться к утверждениям о негативном влиянии старения населения на экономику и другие сферы жизни города и страны в целом, базирующимся на тенденциях только традиционных показателей старения населения.

В последующих работах предполагается провести анализ показателей старения для населения Санкт-Петербурга в сопоставлении с Москвой — крупнейшим мегаполисом страны и другими регионами.

Литература

1. Петростат [электронный ресурс] www.petrostat.gks.ru.
2. Пирожков С.И. Трудовой потенциал в демографическом измерении. Киев: Наук. думка, 1992.
3. Росстат [электронный ресурс] www.gks.ru.
4. Сафарова Г.Л., Сафарова А.А., Лисенков А.И. Гендерные аспекты старения населения России // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 236–240.
5. Сафарова Г.Л., Сафарова А.А., Лисенков А.И. Динамика жизненного потенциала России в условиях ста-

рения населения: развитие населения и демографическая политика // В сб.: Развитие населения и демографическая политика. Памяти А.Я.Кваши / Под ред. М.Б.Денисенко, В.В.Елизарова. М.: МАКС Пресс, 2014. С. 331–346.

6. Сафарова А.А., Сафарова Г.Л., Косолапенко Н.Г., Арутюнов В.А. Демографические аспекты старения населения Санкт-Петербурга в конце XX – начале XXI в. Часть 1. Традиционные меры старения населения // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 4. С. 605–611.

7. Фильрозе Э. Очерк потенциальной демографии. М.: Статистика, 1975.

8. Bordone V., Scherbov S., Steiber N. Smarter every day: The deceleration of population ageing in terms of cognition // Intelligence. 2015. № 52. P. 90–96. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2015.07.005>.

9. Christensen K., Doblhammer G., Rau R., Vaupel J.W. Ageing populations: the challenges ahead // Lancet. 2009. № 374. P. 1196–1208. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61460-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61460-4).

10. Lutz W., Sanderson W., Scherbov S. The end of world population growth // Nature. 1997. Vol. 387. P. 803–805.

11. Lutz W., Sanderson W., Scherbov S. Doubling of world population unlikely // Nature. 2001. Vol. 412. P. 453–454.

12. Ryder N.B. Notes on stationary populations // Popul. Index. 1975. Vol. 41. P. 3–28. <https://doi.org/10.2307/2734140>.

13. Safarova G. Heterogeneity of population ageing in Russia and policy implications // In: A. Hoff (Ed.). Population Ageing

in Central and Eastern Europe. Societal and Policy Implications. England and USA: Ashgate, 2011. P. 53–76.

14. Sanderson W.C., Scherbov S. Average remaining lifetimes can increase as human populations age // Nature. 2005. № 435. P. 811–813. <https://doi.org/10.1038/nature03593> PMID: 15944703.

15. Sanderson W., Scherbov S. A new perspective on population ageing // Demographic Res. 2007. Vol. 16. № 2. P. 27–58.

16. Sanderson W., Scherbov S. Rethinking age and aging // Population Bull. 2008. Vol. 63. № 4.

17. Sanderson W.C., Scherbov S. Remeasuring aging // Science. 2010. № 329. P. 1287–1288. <https://doi.org/10.1126/science.1193647> PMID: 20829469.

18. Sanderson W.C., Scherbov S. The characteristics approach to the measurement of population ageing. Popul Dev Rev. 2013. № 39. P. 673–685. <https://doi.org/10.1111/j.1728-4457.2013.00633.x>.

19. Scherbov S., Sanderson W., KC S., Lutz W. Re-measuring twenty-first century population ageing // In: Lutz W., Butz W.P., KC S. (eds). World population and human capital in the twenty-first century. Oxford, UK: Oxford University Press, 2014. P. 563–590.

20. Spijker J. Alternative indicators of population ageing: An Inventory (Working Paper). Vienna: VID, 4/2015.

21. Vaupel J.W. Biodemography of human ageing // Nature. 2010. № 464. P. 536–542. <https://doi.org/10.1038/nature08984> PMID: 20336136.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 5. P. 636–643

A. A. Safarova¹, G. L. Safarova¹, O. N. Nikiforov², A. I. Lisenenkov¹

**DEMOGRAPHIC ASPECTS OF POPULATION AGING IN SAINT-PETERSBURG
AT THE END OF XX – THE BEGINNING OF XXI CENTURY. PART II. PROSPECTIVE AGING MEASURES**

¹ Saint-Petersburg Institute for Economics and Mathematics, RAS, 38, Serpukhovskaya str., St. Petersburg, 190013; e-mail: safarova@emi.nw.ru; ² Administration of the Federal State Statistics Service for St. Petersburg and the Leningrad Region, 39, Prof. Popov str., St. Petersburg, 197376

The paper is the second part of the series of two articles on demographic aspects of population aging in Saint-Petersburg in 1990–2010/2014 compared to the situation in the Russian Federation as a whole. In the first part, the situation with population aging in Saint-Petersburg and Russia was considered based on traditional aging measures. In the second part, a number of prospective aging measures that take account of remaining life expectancy are studied, such as *Prop. RLE 15* (proportion of population with remaining life expectancy 15 years or less), *POADR* (prospective old-age dependency ratio), population average remaining years of life (*PARIL*). Prospective aging indicators are compared with their traditional analogues. Gender imbalance of prospective aging measures has been considered.

Key words: population aging, traditional aging characteristics, prospective aging measures, remaining life expectancy, population average remaining years of life, gender imbalance

А. В. Сидоренко¹, А. К. Ешманова², А. К. Абикулова²**СТАРЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН.
2. МЕРЫ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ**

¹ Европейский центр социальных исследований и политики, Австрия, 1090, Вена, Бэрггассе, 17; e-mail: sidorenko.alexandre@gmail.com; ² Казахский национальный медицинский университет, Казахстан, 050000, Алматы, ул. Толе би, 94; e-mail: ayeshmanova@yandex.ru

Статья является вторым и заключительным разделом обзора, посвящённого старению населения в Республике Казахстан. В данной статье содержатся материалы по обоснованию стратегических подходов государственной политики для подготовки к нарастающему процессу старения казахстанского общества.

Ключевые слова: Казахстан, старение населения, меры государственной политики

В первой статье этой серии был представлен обзор особенностей старения населения в Республике Казахстан, включая демографические аспекты старения, а также последствий старения населения в таких сферах казахстанского общества, как здравоохранение, социальное обеспечение и социальные услуги. Во второй, заключительной статье мы

обращаемся к политике Республики Казахстан в области старения и обосновываем необходимость разработки стратегических подходов к преодолению возникающих проблем и использованию возможностей, связанных со старением населения Казахстана.

**Основное содержание государственной
политики Республики Казахстан
в области старения**

Основу государственной политики Казахстана в области старения населения составляют секторальные подходы, то есть подходы, сформулированные в таких секторах государственной политики, как здравоохранение, социальное обеспечение,

Некоторые параметры государственной политики Казахстана

Параметр политики	1996 г.	2001 г.	2003 г.	2005 г.
Оценка роста населения	Слишком низкий	Слишком низкий	Слишком низкий	Слишком низкий
<i>Содержание политики</i>	Повышать	Повышать	Повышать	Повышать
Уровень озабоченности				
• старением населения	(–)	Высокий	Высокий	Высокий
• численностью населения работоспособного возраста	(–)	Высокий	Высокий	Высокий
<i>Меры политики</i>	(–)	(–)	(–)	(–)
Оценка уровня рождаемости	Слишком низкий	Слишком низкий	Слишком низкий	Слишком низкий
<i>Содержание политики</i>	Повышать	Повышать	Повышать	Повышать
Оценка ожидаемой продолжительности жизни при рождении	Неприемлема	Неприемлема	Неприемлема	Неприемлема
Оценка иммиграции	Удовлетворительная	Удовлетворительная	Удовлетворительная	Удовлетворительная
<i>Содержание политики</i>	Поддерживать	Поддерживать	Поддерживать	Поддерживать
Оценка эмиграции	Слишком высокая	Слишком высокая	Слишком высокая	Слишком высокая
<i>Содержание политики</i>	Понижать	Понижать	Понижать	Понижать

Примечание. (–) — отсутствие информации; (1) — повышение социального взноса работников (источник данных — [25]).

социальные услуги. Соответствующие документы утверждены правительством Казахстана и осуществляются во всех перечисленных секторах, и вопросы старения населения и положения людей пожилого возраста являются их составными компонентами.

Система здравоохранения

Приведенные в предыдущей статье национальные показатели смертности и заболеваемости вряд ли относятся к категории удовлетворительных, что признаётся казахстанским правительством, считающим уровень предстоящей продолжительности жизни при рождении в стране неприемлемым (*таблица*). Одной из существенных причин неудовлетворительного положения, по-видимому, является сравнительно низкий уровень общих (государственных и негосударственных) затрат на здравоохранение: в 2014 г. он составлял по паритету покупательной способности 1 068 долларов США, тогда как в 15 экономически и социально наиболее развитых странах Европейского союза (ЕС15) соответствующий показатель равнялся 4 020 долларам США, то есть был в 3,8 раза выше, чем в Казахстане (*рис. 1*). Вместе с тем, с начала этого столетия расходы на здравоохранение в Казахстане увеличились более чем в 3 раза, и в 2014 г. по этому показате-

лю среди стран СНГ¹ Казахстан уступал только РФ (1 836 долларов США).

В 2015 г. страна завершила выполнение Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» (далее — Программа), рассчитанной на 2011—2015 гг. [3]. Одной из задач, поставленных в данной Программе, было совершенствование медицинской помощи людям пожилого возраста. Для решения этой задачи Программа предполагала комплекс мер, включавший разработку и совершенствование нормативной правовой базы здравоохранения; разработку и совершенствование протоколов диагностики, лечения и реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста на основе доказательной медицины; создание квалификационных стандартов и нормативов нагрузки на медицинский персонал и социальных работников; разработку и внедрение системы оценки эффективности геронтологической и гериатрической помощи.

В ходе осуществления этой Программы вырос показатель ожидаемой продолжительности жизни и снизилась общая смертность населения [2]. Были достигнуты все цели Программы, в том числе уменьшилась смертность от основных социально-

¹ В группу стран СНГ+ входит 11 стран-членов организации СНГ, а также Грузия, которая прекратила членство в СНГ в 2009 г.

в области народонаселения: оценки правительства, содержание и меры политики

2007 г.	2009 г.	2011 г.	2013 г.	2015 г.
Слишком низкий	Слишком низкий	Удовлетворительный	(–)	(–)
Повышать	Повышать	Повышать	Повышать	Повышать
Высокий	Высокий	Высокий	Высокий	Высокий
Высокий	Высокий	Низкий	(–)	(–)
(–)	(–)	Отсутствие	Отсутствие	(1)
Слишком низкий	Слишком низкий	Удовлетворительный	(–)	(–)
Повышать	Повышать	Поддерживать	Поддерживать	Поддерживать
Неприемлема	Неприемлема	Неприемлема	(–)	(–)
Удовлетворительная	Удовлетворительная	Удовлетворительная	(–)	(–)
Поддерживать	Поддерживать	Повышать	Повышать	Повышать
Удовлетворительная	Удовлетворительная	Удовлетворительная	(–)	(–)
Поддерживать	Поддерживать	Поддерживать	Поддерживать	Поддерживать

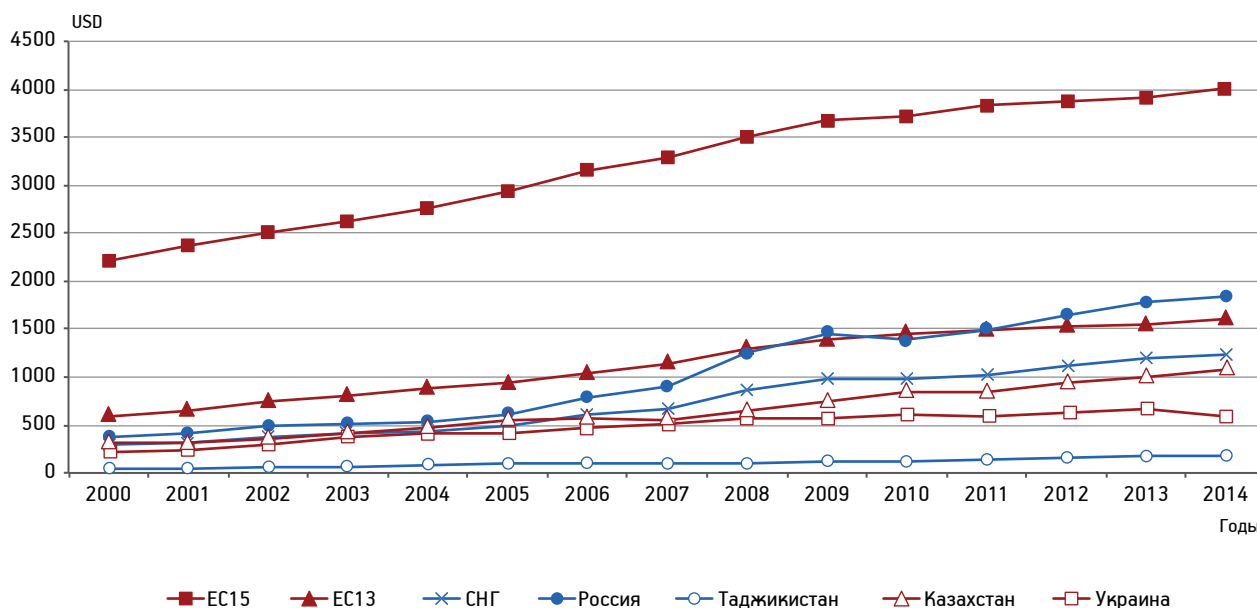


Рис. 1. Общие затраты на здравоохранение, паритет покупательной способности на душу населения, оценка ВОЗ (источник данных — Европейская база данных «Здоровье для всех», Европейское региональное бюро ВОЗ, обновлено — июль 2016 г. Режим доступа: http://data.euro.who.int/hfad/b/shell_ru.html (дата обращения 16.03.2017))

значимых заболеваний: от болезней системы кровообращения — на 50%; от злокачественных новообразований — на 15%; от травм и отравлений — на 21% [8]. Ещё в 2009 г. в номенклатуру медицинских и фармацевтических специальностей страны была включена специальность «гериатрия», а в 2015 г. был утверждён стандарт для организации гериатрической и геронтологической помощи [12]. Таким образом, в Казахстане были заложены основы гериатрической службы и начата подготовка профессиональных кадров врачей и среднего медицинского персонала этого профиля [4].

Вместе с тем, по мнению экспертов Всемирного банка, Казахстан сталкивается с трудностями в реструктуризации системы здравоохранения, и результаты страны по здравоохранению не соответствуют ее быстро растущим доходам [9]. Система здравоохранения страны нуждается в продолжении реформ — таких, как распространение профилактических мер, направленных на совершенствование стиля жизни; осуществление региональных планов улучшения качества и эффективности вторичной и третичной медико-санитарной помощи; укрепление систем первичной медико-санитарной помощи; распространение новых технологий диагностики и лечения; распространение доказательного подхода и совершенствование контроля качества в оказании услуг, а также улучшение финансирования проводимых реформ [21].

В «Общенациональной концепции социально-го развития Республики Казахстан до 2030 года» [11] признаётся, что «источники финансирования здравоохранения не диверсифицированы, государство несет основную финансовую нагрузку, вклад делового сообщества остается недостаточным, а финансовое участие граждан не стимулирует их ответственное отношение к собственному здоровью».

В новой Государственной программе развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016—2020 гг. увеличение ожидаемой продолжительности жизни населения к 2021-му году до 73 лет является одним из шести целевых индикаторов. Важнейшим, по сути первым, среди главных приоритетов Программы «Денсаулық» определена борьба с распространением неинфекционных заболеваний. Эта борьба будет строиться на основе «профилактических мероприятий по снижению факторов риска возникновения заболеваний и их последствий с учетом возрастных и социальных особенностей человека и на основе обеспечения санитарного благополучия, пропаганды и стимулирования здорового образа жизни» [2].

Социальное обеспечение. Пенсионная система

В первые годы независимости Казахстана в условиях острейшего экономического кризиса перед страной и её руководством встала необходи-

мость реформирования неадекватной и финансово несостоятельной системы социального обеспечения, в том числе пенсионной. Реформа 1998 г. была во многом революционной на пост-советском пространстве. Среди новшеств важнейшим было введение накопительной системы на основе чилийской модели. Предполагалось, что к концу 30-х гг. XXI столетия накопительная система полностью заменит солидарную. Другими важнейшими элементами реформы были параметрические изменения пенсионной системы, в том числе повышение возраста выхода на пенсию, увеличение трудового стажа для получения солидарной пенсии, радикальное сокращение льготных пенсий и т. п. [13].

Основные параметры сегодняшней системы пенсионного обеспечения в стране определены в Законе Республики Казахстан «О пенсионном обеспечении в Республике Казахстан» [5]. Закон действует с 2013 г., в него регулярно вносятся изменения и добавления. Одной из главных особенностей пенсионной системы Казахстана является её универсальность: жителям страны¹, достигшим пенсионного возраста (58 лет для женщин и 63 года для мужчин), выплачивается социальная пенсия, право на которую имеют все лица независимо от трудового стажа или взносов в пенсионную систему. Среди 12 стран СНГ+ универсальное пенсионное обеспечение существует только в Казахстане и Грузии [18]. Пенсионная система Казахстана, сочетающая механизмы солидарной и накопительной систем, базируется на трёх уровнях: солидарная система, включающая базовую пенсию (главный компонент универсального пенсионного обеспечения) и пенсию на основе трудового стажа; обязательная накопительная система, основу которой составляют обязательные пенсионные взносы работников; и добровольная накопительная система.

Указом Президента в 2014 г. была утверждена «Концепция дальнейшей модернизации пенсионной системы республики до 2030 года» [7]. Целью модернизации пенсионной системы определено обеспечение «адекватности пенсионных выплат для достойного уровня жизни в пенсионном возрасте», а одним из главных ожидаемых результатов — «создание сбалансированной финансово-

устойчивой системы пенсионного обеспечения». Концепция предлагает ряд мер, направленных на усовершенствование механизма назначения государственных базовых пенсий, а также сохранение и дальнейшее развитие обязательного и добровольного уровней пенсионной системы. Главным новшеством модернизации должно стать введение с 2018 г. условно-накопительного компонента обязательного уровня. Этот компонент предполагается формировать за счёт взносов работодателей в пользу своих работников. Начиная с 2018 г. пенсионный возраст женщин будет поэтапно повышаться и в 2027 г. сравняется с возрастом выхода на пенсию мужчин.

Социальные услуги

Министерством здравоохранения и социального развития Казахстана разработаны и утверждены стандарты оказания специальных услуг в области социальной защиты населения [10]. Утверждённые стандарты регламентируют оказание социальных услуг в условиях стационара, полустационара и на дому как государственными, так и негосударственными организациями. Предполагается, что в будущем будет происходить деинституционализация социальных услуг по длительному уходу путём преобразования медико-социальных учреждений стационарного типа в центры социального обслуживания [12]. Деинституционализация, децентрализация, особенно развитие общинных форм медико-социальных услуг, а также эффективная координация медицинских и социальных услуг составляют главное содержание реформ социального сектора в странах с переходной экономикой, пропагандируемых и поддерживаемых международными организациями [13, 17, 18].

Старение и развитие казахстанского общества

Старение населения несёт с собой как новые возможности, так и новые проблемы для развития общества [14, 15]. Чаще всего политические и общественные дебаты сосредотачиваются на негативных аспектах старения, тогда как положительные аспекты игнорируются. Нет сомнений в том, что демографические перемены заставляют пересматривать экономические, финансовые и организационные основы функционирования систем здравоохранения, социального обеспечения и социального обслуживания, однако такой пересмотр и необходимая регулировка должны основываться

¹ В Законе о пенсионном обеспечении указывается, что «Иностранцы и лица без гражданства, постоянно проживающие на территории Республики Казахстан, пользуются правом на пенсионное обеспечение наравне с гражданами Республики Казахстан, если иное не предусмотрено законами и международными договорами» (Ст. 2. Право граждан на пенсионное обеспечение).

на научно обоснованном анализе проблем и возможностей [23].

В экономически развитых странах-членах Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) бюджетные расходы на здравоохранение в 2015 г. составляли в среднем 9 % внутреннего валового продукта (ВВП), а в странах Европейского союза — 9,9 % [19]. Хотя далеко не все расходы на здравоохранение предназначены для людей пожилого возраста, увеличение этих расходов в недалёком будущем будет обусловлено двумя основными факторами — старением населения и распространением диагностических и терапевтических технологий [20].

Среди всех социальных расходов вторыми по величине после расходов на здравоохранение и непосредственно связанными со старением населения являются пенсионные выплаты. На пенсии по возрасту страны ОЭСР в 2013 г. потратили в среднем 7,2 % ВВП (2013 г.), а больше всех — Италия — 13,6 % ВВП [22].

Расходы на обеспечение долгосрочного ухода сложно оценить, поскольку они включают разные виды обслуживания (медицинское и социальное), их оказывают как формальные, так и неформальные услугодатели, а финансирование и регулирование обеспечивается на разных уровнях — как общенациональном, так и субнациональном (региональном или местном). Страны, в которых обеспечивается всеобъемлющий и разносторонний долгосрочный уход, обычно расходуют на эти цели 2–3,5 % своего ВВП, а в странах, где спрос на долгосрочный уход невысок, основными поставщиками таких услуг являются учреждения здравоохранения, а расходы по уходу покрываются наличными средствами частных лиц [17].

Расходы стран ОЭСР на оказание долгосрочного ухода в 2013 г. составляли в среднем 1,7 % ВВП, то есть были сравнительно невысокими, однако эта категория расходов в ряде стран ОЭСР растёт быстрыми темпами: годовой прирост в период 2005–2013 гг. в Корее составлял 36 %, а в Швейцарии — около 14 % [19].

Как было упомянуто в предыдущем разделе, сегодняшние финансовые расходы, связанные со старением общества, в Казахстане значительно ниже соответствующих расходов в экономически более развитых странах. В 2015 г. общие расходы на здравоохранение в Казахстане составили 10,5 %, а на социальную помощь и социальное обеспечение — 20,8 %

от всех бюджетных затрат, или 2,1 и 4,2 % ВВП, соответственно [6]. Доля пенсионных выплат в общих бюджетных расходах в Казахстане — одна из самых низких в странах СНГ+ [18]. В доступных источниках нам не удалось найти данных о расходах в Казахстане на социальные услуги, включая долговременный уход. В целом же расходы государственного бюджета республики на социальную сферу в 3,5–4,5 раза ниже, чем в социально и экономически более развитых странах, что может объясняться сравнительно низкой налоговой нагрузкой на бизнес и граждан [11].

В Казахстане, как и в большинстве стран мира, затраты на пенсионное обеспечение, а также на услуги здравоохранения и социальные услуги покрываются государством и происходят из уплаты налогов населением «трудоспособного» возраста. Для целей социально-экономического планирования важно знать соотношение между численностью населения «трудоспособного» возраста и численностью пожилого населения «нетрудоспособного» возраста¹, которое выражается в виде индекса потенциальной поддержки. Величина этого индекса в Республике Казахстан за последние десятилетия возрастала, хотя достаточно медленно, непостоянно, с периодами снижения. После 2015 г., по прогнозам ООН, индекс потенциальной поддержки в стране будет устойчиво снижаться (рис. 2). Такая динамика этого индекса характерна для стран со средним уровнем дохода, к числу которых относится и Казахстан. Несмотря на прогнозируемое его снижение, индекс в Казахстане будет сохраняться на достаточно высоком уровне вплоть до середины текущего столетия.

На протяжении последних 45 лет другой показатель, характеризующий изменения возрастной структуры населения, — коэффициент общей демографической нагрузки в Казахстане, — так же как и в ряде других стран СНГ+, снижался, причём это снижение было обусловлено уменьшением «детского» компонента, тогда как «пожилой» компонент оставался на протяжении этих пяти десятилетий на сравнительно низком уровне. Более того, даже к середине текущего столетия коэффициент общей демографической нагрузки в Казахстане не достигнет пикового уровня, который приходился в этой стране на 50-е — 70-е гг. прошлого столетия. В странах же Западной Европы, а также в демо-

¹ Авторы подчёркивают, что термины «трудоспособный» и «нетрудоспособный» возраст в данном разделе статьи используются только для возрастной характеристики соответствующих групп населения.

графически более «старых» странах СНГ+, таких как Украина, происходило отчётливое снижение «детского» компонента при постепенном нарастании «пожилого» компонента и увеличении общей демографической нагрузки (рис. 3).

Достаточно высокий уровень индекса потенциальной поддержки и сравнительно низкий уровень общей демографической нагрузки в ближайшие десятилетия позволят при своевременных и адекватных мерах государственной политики воспользоваться потенциалом значительных трудовых ресурсов страны, так называемым первым демографическим дивидендом, для обеспечения устойчивого экономического и социального развития и предотвращения возможных негативных последствий демографического старения [18, 24]. Вместе с тем, демографический дивиденд сам по себе является лишь потенциалом — не только демографическим, но, главным образом, социальным и экономическим, который может быть реализован в определённые сроки, обозначаемые как «окно демографических возможностей» [24]. Использование этого потенциала потребует вдумчивого формулирования и настойчивого осуществления демографической и социально-экономической политики, включая своевременную мобилизацию финансовых ресурсов и подготовку людских ресурсов.

Вопросы старения населения находятся в сфере интересов государственной политики Казахстана на протяжении по крайней мере последних 20 лет. Такой вывод можно сделать на основании анализа законодательных и правительственных

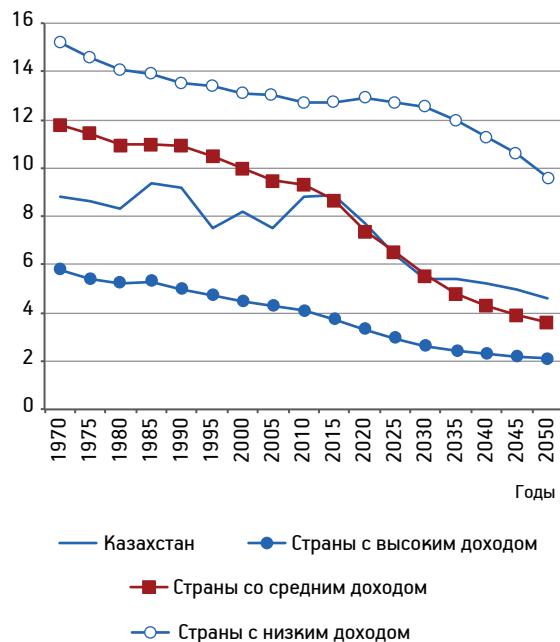


Рис. 2. Индекс потенциальной поддержки (отношение числа лиц 20–64 лет к числу лиц 65 лет и старше), Казахстан и страны с разным уровнем дохода, 1970–2050 гг. (источник данных — [26])

документов, а также сведений, которые правительство Казахстана предоставляет в ответ на запросы Отдела ООН по вопросам народонаселения. Полученные ответы от правительств государств, а также результаты анализа различных национальных и международных документов формируют Всемирную базу данных по политике в области народонаселения (World Population Policies Database) [25].

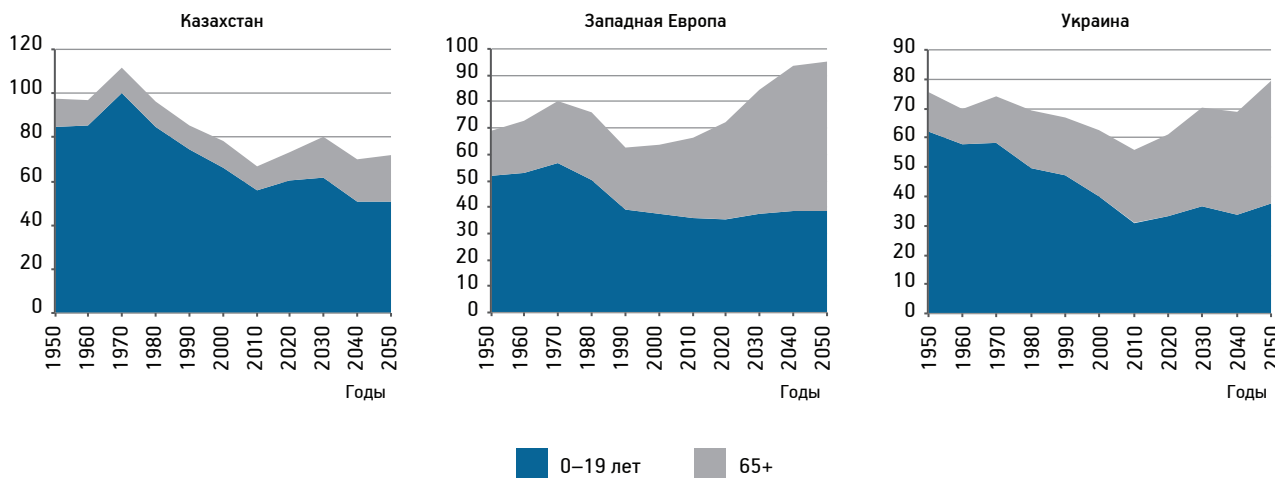


Рис. 3. Коэффициенты демографической нагрузки:

0–19 — коэффициент демографической нагрузки за счёт населения 0–19 лет (рассчитывается как отношение числа лиц в возрасте выбранного диапазона в пересчёте на 100 лиц 20–64 лет); 65+ — коэффициент демографической нагрузки за счёт населения 65 лет и старше (источник данных — [26])

В таблице приведены сведения из Всемирной базы данных ООН, которые отражают взгляды правительства Казахстана на важность некоторых основных демографических процессов, а также соответствующие параметры государственной политики Казахстана в области народонаселения и его старения. Как следует из приведенных в таблице данных, вопросы старения населения относятся к числу приоритетных для казахстанского правительства.

Озабоченность вопросами старения нашла своё отражение в правительственных документах, касающихся вопросов здравоохранения и социального обеспечения (см. выше). Вместе с тем, в стране не сформулированы стратегические подходы к решению вопросов стареющего общества. Попытка разработать стратегический документ для политики в области старения была предпринята в 2010 г., когда был подготовлен проект «Национального плана действий по улучшению положения пожилых людей на 2011–2020 годы». Подготовленный проект основывался на главных концепциях и конкретных рекомендациях Мадридского международного плана действий по проблемам старения и учитывал особенности индивидуального и демографического старения в Казахстане¹. К сожалению, работа над проектом плана не была завершена, и он не был принят к исполнению [1].

Отсутствие стратегического документа в области старения может компенсироваться включением вопросов старения населения и положения людей пожилого возраста в основные стратегии национального развития. Однако ни в одном из семи направлений «Стратегии „Казахстан-2050“» [16] вопросы старения населения и положения людей пожилого возраста не упомянуты. Вместе с тем, «Общенациональная концепция социального развития Республики Казахстан до 2030 года», утверждённая в 2014 г. Постановлением Правительства Республики Казахстан [11], называет старение населения одним из демографических вызовов, которые Казахстану необходимо учитывать при «определении своего социального курса». Казахская модель социального развития предполагает, что «...граждане должны иметь равные шансы для получения социальных благ на всех этапах их жизненного цикла». В пенсион-

ном возрасте, который следует, в формулировке Общенациональной концепции, вслед за «трудоспособным» возрастом, гражданам пожилого возраста будут предоставлены новые возможности для самореализации; за счёт пенсионных накоплений они будут защищены от такого снижения доходов, которое может привести к бедности; им будет гарантирована доступная медицинская помощь; их будет окружать безопасная и удобная среда обитания, а осуществление принципов активного долголетия позволит людям любого возраста участвовать в социально-экономической жизни общества.

Ожидаемая продолжительность жизни при рождении должна превысить 78 лет — это один из основных результатов, которые предполагается достигнуть к 2030 г.

В Концепции социального развития сформулированы основные параметры будущего казахстанского общества. Представляется, что разработка национального стратегического документа в области старения позволила бы конкретизировать общие положения Концепции применительно к гражданам Казахстана пожилого возраста — как касательно удовлетворения их потребностей, так и обеспечения условий для их активного долголетия и участия во всех сферах жизни общества.

Относительная «демографическая молодость» Казахстана даёт стране время подготовиться к решению предстоящих в будущем проблем и воспользоваться возможностями, которые связаны со старением населения. Однако необходимые действия нельзя откладывать надолго.

Литература

1. *Бекирова А.* Казахстанцы не готовы стареть // Литер. Республ. обществ.-политическая газета. 2016. 4 марта. Режим доступа: https://liter.kz/ru/articles/show/17588-kazahstancy_ne_gotovy_staret (дата обращения 12.03.2017).
2. *Государственная программа* развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016–2020 годы. Режим доступа: https://strategy2050.kz/static/files/pr/gprz_ru.pdf (дата обращения 16.10.2016).
3. *Государственная программа* развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан». Режим доступа: <https://strategy2050.kz/ru/page/gosprog1/> (дата обращения 06.10.2016).
4. *Ешманова А. К., Абикулова А. К., Нуфтиева А. И. и др.* Реализация принципа интеграции «образование—наука—практика» в области геронтологии // *J. med. (Almaty)*. 2015. № 12 (162). С. 9–12.
5. *Закон* Республики Казахстан «О пенсионном обеспечении в Республике Казахстан». Режим доступа: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31408637#pos=0;0 (дата обращения 31.03.2017).
6. *Казахстан в 2015 году.* Статистический ежегодник. Комитет по статистике Министерства национальной экономики Республики Казахстан. Астана, 2016.

¹ Александр Сидоренко извещает о своём прошлом участии в разработке проекта «Национального плана действий по улучшению положения пожилых людей на 2011–2020 годы».

7. Концепция дальнейшей модернизации пенсионной системы Республики Казахстан до 2030 года. Режим доступа: <http://www.enpf.kz/upload/medialibrary/1a7/1a7c802a17e2a9ba5fbadb085e7465b1.pdf> (дата обращения 31.03.2017).

8. *Международные эксперты* дали высокую оценку итогам реализации госпрограммы «Саламатты Қазақстан». Казахстан 2050. Наша сила. Режим доступа: <https://strategy2050.kz/ru/news/34271/> (дата обращения 16.10.2016).

9. *Обзор по Казахстану*. Всемирный банк. Режим доступа: <http://www.vsemirnyjbank.org/ru/country/kazakhstan/overview#1> (дата обращения 12.02.2017).

10. *Об утверждении стандартов* оказания специальных социальных услуг в области социальной защиты населения. Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 26 марта 2015 года № 165. Режим доступа: https://tengrinews.kz/zakon/pravitelstvo_respubliki_kazakhstan_premier_ministr_rk/sotsialnoe_obespechenie/id-V1500011038/ (дата обращения 12.05.2016).

11. *Общенациональная концепция* социального развития Республики Казахстан до 2030 года. Режим доступа: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/P1400000396> (дата обращения 31.03.2017).

12. *Отчёт о выполнении* региональной стратегии осуществления Мадридского Международного плана действий по проблемам старения в Республике Казахстан. Режим доступа: http://www.unece.org/fileadmin/DAM/pau/age/country_rpts/2017/KAZ_report.pdf (дата обращения 10.03.2017).

13. *Отчёт о человеческом развитии*. Старшее поколение в Казахстане: взгляд в будущее. Программа развития ООН, 2005.

14. *Политическая декларация* и Мадридский международный план действий по проблемам старения 2002 года. Доклад II Всемирной ассамблеи по проблемам старения. Мадрид, 8–12 апреля 2002 года. Нью-Йорк: ООН, 2002. Режим доступа: <https://www.un.org/development/desa/ageing/madrid-plan-of-action-and-its-implementation.html> (дата обращения 10.03.2017).

15. *Региональная стратегия* осуществления Мадридского международного плана действий по проблемам старения, 2002 год: Конференция министров ЕЭК ООН по проблемам старения. Берлин, 11–13 сентября 2002 года. ООН,

2002. Режим доступа: http://www.unece.org/fileadmin/DAM/pau/age/mica2002/documents/ECE_AC23_2002_2_Rev6_r.pdf (дата обращения 16.03.2017).

16. «Стратегия «Казахстан-2050»: новый политический курс состоявшегося государства». Режим доступа: http://www.akorda.kz/ru/official_documents/strategies_and_programs (дата обращения 31.03.2017).

17. *Beyond Transition. Towards Inclusive Societies*. Regional Human Development Report. Bratislava: United Nations Development Programme. Regional Bureau for Europe and CIS, 2011.

18. *Bussolo M., Koettl J., Sinnott E.* Golden Aging. Prospects for healthy, active, and prosperous aging in Europe and Central Asia. International Bank for Reconstruction and Development. The World Bank, 2015.

19. *Health at a Glance 2015: OECD Indicators*. Paris: OECD Publishing, 2015. Retrieved from: http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2015-en (Accessed 20.02.2017).

20. *Health at a Glance: Europe 2016 — State of Health in the EU Cycle*. Paris: OECD Publishing, 2016. Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264265592-en> (Accessed 20.02.2017).

21. *Kazakhstan Country Program Evaluation 2015, FY04–13*. World Bank, 2015. Retrieved from: <https://openknowledge.worldbank.org/bitstream/handle/10986/23824/Kazakhstan000C0dependent0evaluation.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (Accessed 12.03.2017).

22. *Public expenditure on old-age cash benefits*. OECD. Stat. Social Expenditure Database. Retrieved from: http://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=SOCX_AGG (Accessed 18.01.2017).

23. *Sidorenko A.* Adjusting to population ageing: evidence for policy action // *Population Horizons*. 2015. Vol. 12. № 2. P. 50–61.

24. *World Population Ageing 2013*. New York: United Nations, 2013.

25. *World Population Policy Database*. New York: United Nations, 2015. Retrieved from: https://esa.un.org/PopPolicy/about_database.aspx (Accessed 16.03.2017).

26. *World Population Prospects: The 2015 Revision, custom data acquired via website*. New York: United Nations. Retrieved from: <http://esa.un.org/unpd/wpp/DataQuery/> (Accessed 04.10.2016).

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 5. P. 644–651

*A. V. Sidorenko*¹, *A. K. Eshmanova*², *A. K. Abikulova*²

POPULATION AGING IN KAZAKHSTAN. 2. PUBLIC POLICY RESPONSES

¹ European Centre for Social Welfare Policy and Research, 17, Berggasse, 1090, Vienna, Austria; e-mail: sidorenko.alexandre@gmail.com; ² Kazakh National Medical University, 94, Tole bi str., Almaty, 050000, Kazakhstan; e-mail: ayeshmanova@yandex.ru

This article consists of the concluding sections of the review devoted to the issues of population aging in the Republic of Kazakhstan. The presented material is intended to substantiate strategic approaches for addressing the evolving process of population aging in Kazakhstan.

Key words: *Kazakhstan, population aging, public policy responses*

Н. Н. Голубцова, Н. К. Корнилова, А. Г. Гунин

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ СЕРИН-АРГИНИН ПРОТЕИНКИНАЗЫ 1 (SRPK1) В ДЕРМЕ ЧЕЛОВЕКА*

Чувашский государственный университет, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15; e-mail: histol@mail.ru

Целью нашей работы было исследование содержания серин-аргинин протеинкиназы 1 (SRPK1) в дерме человека в разные возрастные периоды (от 20 нед беременности до 85 лет). SRPK1, ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA), маркер эндотелиальных клеток CD 31 выявляли в срезах кожи непрямым иммуногистохимическим методом. Результаты показали, что содержание SRPK1 в фибробластах дермы возрастает начиная с антенатального периода до 20 лет с последующим планомерным уменьшением до периода 61–85 лет. Содержание SRPK1 в кровеносных микрососудах дермы планомерно возрастает от антенатального периода до периода 61–85 лет. Численность фибробластов и их пролиферативная активность, число кровеносных сосудов в дерме планомерно уменьшаются с антенатального периода до возрастного интервала 61–85 лет. Уменьшение содержания SRPK1 в фибробластах дермы после 20 лет происходит одновременно с уменьшением их численности и пролиферативной активности. Возрастное увеличение содержания SRPK1 в кровеносных сосудах дермы происходит одновременно с уменьшением их числа. Следовательно, можно предположить, что SRPK1 оказывает неодинаковое влияние на пролиферацию разных компонентов дермы в процессе старения.

Ключевые слова: старение, онтогенез, кожа, дерма, фибробласты, кровеносные сосуды, серин-аргинин протеинкиназа 1, SRPK1, PCNA, CD31

В организме человека и животных имеются белки с участками, богатыми серином и аргинином. Они называются RS-последовательностями и могут быть фосфорилированы различными протеинкиназами. У некоторых факторов, регулирующих сплайсинг РНК, также имеются RS-последовательности. В случае их фосфорилирования меняется активность сплайсинг факторов. Таким образом, богатые серином и аргинином сплайсинг-факторы и протеинкиназы, которые могут фосфорилировать эти последовательности, представляют собой мощную регуля-

торную систему, оказывающую влияние на синтез разнообразных белковых регуляторных молекул.

Одним из наиболее значимых сплайсинг-факторов является богатый серином-аргинином сплайсинг-фактор 1 (SRSF1). Он содержит в своем составе RS-последовательности и, следовательно, может быть фосфорилирован. В качестве фермента, осуществляющего фосфорилирование SRSF1, выступает серин-аргинин протеинкиназа 1 (SRPK1). Фосфорилирование SRSF1 приводит к его перемещению из цитоплазмы в ядро, где активизируется сплайсинг молекул РНК. В связи с этим изменяется ход множества биологических процессов в клетках, включая их деление, дифференцировку и апоптоз [6, 8, 11, 13]. Доказано участие SRPK1 в регулировании ангиогенеза [7]. Установлено значение SRPK1 в опухолевой трансформации тканей, в прогрессии и метастазировании опухолей [6, 8, 13].

В коже в процессе старения также изменяются процессы деления и дифференцировки фибробластов и кровеносных сосудов. Показано, что с возрастом уменьшается численность фибробластов и снижается их пролиферативная активность [5, 9]. Число кровеносных сосудов в дерме существенно уменьшается с возрастом, а также снижается пролиферативная активность эндотелиальных клеток [3, 10]. Механизмы возрастных изменений в популяции фибробластов дермы и уменьшении плотности сосудистой сети к настоящему времени полностью не раскрыты. Учитывая значение SRPK1 в качестве фактора, способного оказывать влияние на пролиферацию и ангиогенез, можно предположить его участие в возрастных изменениях в коже человека. Однако данных об изменениях в содержании SRPK1 в компонентах дермы на протяжении жизни нет в литературе, так же как и нет сведений о локализации SRPK1 в дерме. Поэтому целью

* Работа поддержана РФФИ 16-44-210018.

нашего исследования стало изучение содержания *SRPK1* в фибробластах и кровеносных микрососудах дермы человека в разные возрастные периоды.

Материалы и методы

Исследование проведено на аутопсийном материале кожи из нижней части передней поверхности шеи у плодов человека и людей, умерших от различных причин от 20 нед беременности и до 85 лет. В области забора кусочков кожи для исследования не было повреждений и патологических изменений. Исследование одобрено этическим комитетом медицинского факультета Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова (протокол № 3/4 от 31.01.14). Кусочки кожи фиксировали в 4 % параформальдегиде и заливали в парафин, затем изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм.

SRPK1, ядерный антиген пролиферирующих клеток (*PCNA*), *CD31* выявляли непрямым иммуногистохимическим методом. Все препараты проводили по этапам иммуногистохимической реакции одномоментно. В качестве первых антител использовали поликлональные кроличьи антитела против *SRPK1* (GTX54680, GeneTex, Тайвань) в разведении 1:50, поликлональные кроличьи антитела против *PCNA* (АНР1419, «AbD Serotec», Великобритания) в разведении 1:100, моноклональные антитела к *CD31* (M 0823, «DakoCytomation», Дания) в разведении 1:50 на 0,05 М трис-буфере с рН 7,4 с добавлением 0,15 М натрия хлорида [1, 9]. В качестве вторых антител использовали визуализирующую систему «EnVision», конъюгированную с пероксидазой (K 4002, «DakoCytomation», Дания). Выявление пероксидазы проводили с использованием 2,3-диаминобензидина. Продукт реакции окрашивался в коричневый цвет. В качестве контроля специфичности окрашивания применяли такую же процедуру обработки срезов, где вместо первых антител использовали нормальную кроличью сыворотку в конечной концентрации 1 %.

В срезах определяли интенсивность окрашивания фибробластов дермы и кровеносных микрососудов на *SRPK1*. Для этого препараты фотографировали при ув. 40 с помощью микроскопа «Olympus CX-21» и цифровой камеры «Olympus Camedia 4040z». В каждом случае было сфотографировано как минимум 3–5 случайно выбранных полей зрения. Далее фотографии анализировали в программе Sigma Scan Pro demo 5.0 («Systat Software Inc», США). Интенсивность окраски

на *SRPK1* определяли по показателю оптической плотности, которую находили путем сравнения интенсивности окрашивания положительно окрашенных структур — F и фона препарата — F_0 (неокрашенные структуры ткани) с использованием круглого программного зонда диаметром 19 пикселей. Оптическую плотность рассчитывали по формуле $D = \lg(F_0 / F)$ и выражали в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.).

Для определения числа фибробластов с положительной окраской на *PCNA* в дерме сначала препараты фотографировали при ув. 40. В каждом случае было сфотографировано как минимум 3–5 случайно выбранных полей зрения. Далее с помощью программы Sigma Scan pro demo 5.0 определяли площадь анализируемого участка препарата, подсчитывали в нем окрашенные на *PCNA* ядра фибробластов. После завершения основного протокола проведения иммуногистохимической реакции препараты докрасивали гематоксилином и определяли общее число фибробластов. Фибробласты идентифицировали по характерному овальному или вытянутому угловатому ядру и небольшому объему цитоплазмы [9]. В результате, вычисляли долю фибробластов с положительной окраской на *PCNA* и общее число фибробластов на 1 мм² ткани. Для определения числа кровеносных микрососудов с положительной окраской на *CD31* в дерме сначала препараты фотографировали при ув. 40. В каждом случае было сфотографировано как минимум 3–5 случайно выбранных полей зрения. Далее с помощью программы Sigma Scan pro demo 5.0 определяли площадь анализируемого участка препарата, подсчитывали в нем окрашенные на *CD31* кровеносные микрососуды. В результате, вычисляли число кровеносных микрососудов с положительной окраской на *CD31* на 1 мм² ткани.

Результаты группировали по возрастному принципу: 1-я группа — 20–40 нед беременности; 2-я группа — 0–20 лет; 3-я группа — 21–40 лет; 4-я группа — 41–60 лет; 5-я группа — 61–85 лет. Для исследования *SRPK1* и общего числа фибробластов использовали 124 кусочка кожи — 55 женщин и 69 мужчин: 1-я группа — 20 образцов кожи, 2-я — 27, 3-я — 29, 4-я — 21, 5-я — 27. Для исследования доли *PCNA* положительных фибробластов использовали 139 кусочков кожи 35 женщин и 104 мужчин: 1-я группа — 25 образцов; 2-я группа — 33; 3-я группа — 40; 4-я группа — 26; 5-я группа — 15. Для подсчета численности *CD31* положительных кровеносных сосудов нами

было использовано 94 кусочка кожи 54 мужчин и 40 женщин: 1-я группа — 23 образца; 2-я группа — 14; 3-я группа — 24; 4-я группа — 15; 5-я группа — 18. По каждой группе данных рассчитывали средние арифметические величины (M) и их стандартные ошибки (m). Достоверность влияния возраста, половой принадлежности на исследуемые параметры кожи оценивали с помощью дисперсионного анализа. Взаимосвязи возраста и параметров кожи оценивали с применением непараметрического рангового корреляционного анализа Спирмена. Корреляционный анализ выполняли без разделения данных на возрастные группы. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Фибробласты с положительной окраской на *SRPK1* нами были выявлены в препаратах кожи плодов и людей всех возрастных групп. Однако интенсивность окрашивания фибро-

бластов на *SRPK1* отличалась в образцах кожи разных возрастных групп (рис. 1, 2). В дерме плодов 1-й группы (20–40 нед беременности) интенсивность окрашивания фибробластов была достаточно высокой. Многие фибробласты имели темно-коричневое специфическое окрашивание цитоплазмы. Измерения интенсивности окрашивания показали, что в этой возрастной группе уровень окрашивания фибробластов на *SRPK1* составил $0,056 \pm 0,006$ ($M \pm m$) ед. опт. пл. (см. рис. 1, 2). Во 2-й группе (0–20 лет) степень окрашивания фибробластов дермы на *SRPK1* увеличивалась на 7,4% по сравнению с данными 1-й группы. В 3-й группе (21–40 лет) уровень *SRPK1* в фибробластах дермы оказался ниже на 10,5% по сравнению с данными 2-й группы и был меньше данных 1-й группы на 3,9%. В 4-й группе (41–60 лет) мы наблюдали дальнейшее уменьшение степени окрашивания фибробластов на *SRPK1*. Показатели оптической плотности в этой группе были меньше

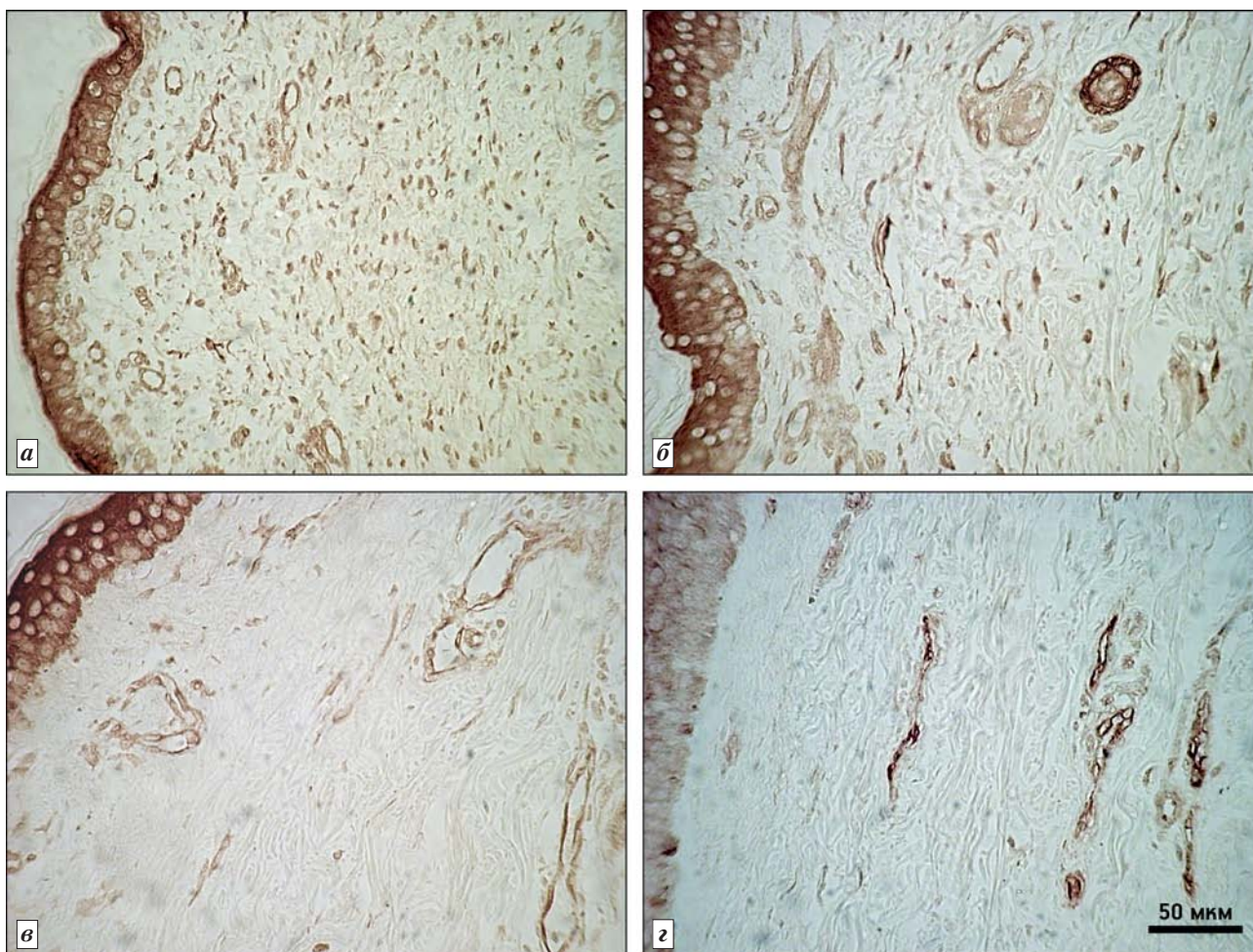


Рис. 1. Иммуногистохимическое окрашивание на рецептор *SRPK1* в коже плодов человека и людей разного возраста: а — кожа плода женского пола на сроке 32 нед беременности; б — кожа мальчика 5 лет; в — кожа мужчины 52 лет; г — кожа мужчины 76 лет

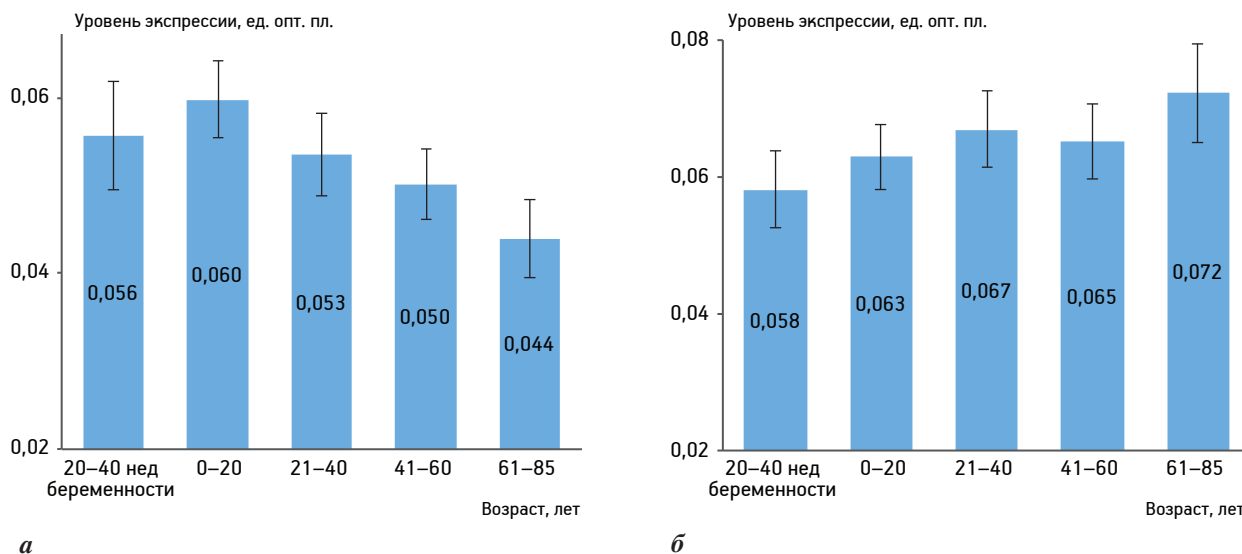


Рис. 2. Интенсивность окраски фибробластов дермы (а) и кровеносных микрососудов (б) на SRPK1 в дерме плодов человека и людей разного возраста, $M \pm m$; $p < 0,001$ — однофакторный дисперсионный анализ

данных 3-й группы на 6,1%. У людей 5-й группы (61–85 лет) мы зафиксировали дальнейшее уменьшение интенсивности окрашивания фибробластов дермы на SRPK1. Величина оптической плотности в 5-й группе была меньше данного показателя 4-й группы на 12,4%. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($p < 0,001$) возраста на изменения интенсивности окраски фибробластов дермы человека на SRPK1. Корреляционный анализ показал наличие отрицательной достоверной связи между увеличением возраста и уменьшением содержания SRPK1 в фибробластах дермы человека ($r = -0,23$; $p < 0,05$).

Кровеносные микрососуды дермы всех возрастных групп имели положительное окрашивание на SRPK1. В стенке кровеносных сосудов микроциркуляторного русла дермы SRPK1 был выявлен в основном в эндотелии. Визуальные наблюдения и изменение интенсивности их окрашивания на SRPK1 выявили отличия в содержании SRPK1 между образцами разных возрастных групп. Наименьшее содержание SRPK1 в микрососудах дермы было зарегистрировано в 1-й группе (20–40 нед беременности), см. рис. 1, 2. Во 2-й группе (0–20 лет) содержание SRPK1 в кровеносных микрососудах дермы увеличивалось на 8,3% по сравнению с 1-й группой. В следующей группе наблюдали дальнейшее возрастание содержания SRPK1 в кровеносных микрососудах дермы. В 4-й группе (41–60 лет) содержание SRPK1 в кровеносных микрососудах дермы было практи-

чески такое же, как и в 3-й группе (21–40 лет). В возрастном интервале 61–85 лет интенсивность окрашивания микрососудов дермы на SRPK1 была больше значений у людей группы 40–60 лет на 10,8%. Таким образом, нами было выявлено, что содержание SRPK1 в кровеносных микрососудах дермы планомерно повышается от внутриутробного периода до глубокой старости. Однако проведенный дисперсионный анализ не выявил достоверного влияния возраста на изменения уровня SRPK1 в кровеносных микрососудах дермы.

Было подсчитано общее число и доля PCNA-положительных фибробластов, численность кровеносных микрососудов дермы. Подсчет общего числа фибробластов в дерме показал их уменьшение с возрастом. Наиболее существенное уменьшение численности фибробластов нами было отмечено на протяжении от 20 нед беременности до 20 лет (рис. 3). Подсчет численности PCNA-положительных фибробластов также выявил существенное уменьшение популяции данных клеток с возрастом (см. рис. 3). Наиболее заметное уменьшение численности PCNA-положительных фибробластов наблюдается с 21 года. Подсчет числа микрососудов в дерме показал, что оно существенно уменьшается от антенатального периода до интервала 61–85 лет (рис. 4). Наиболее существенное снижение числа кровеносных микрососудов в дерме начинается с 21 года. Однофакторный дисперсионный анализ также выявил достоверное ($p < 0,001$) влияние возраста на снижение общего числа фибробластов, доли PCNA-положительных

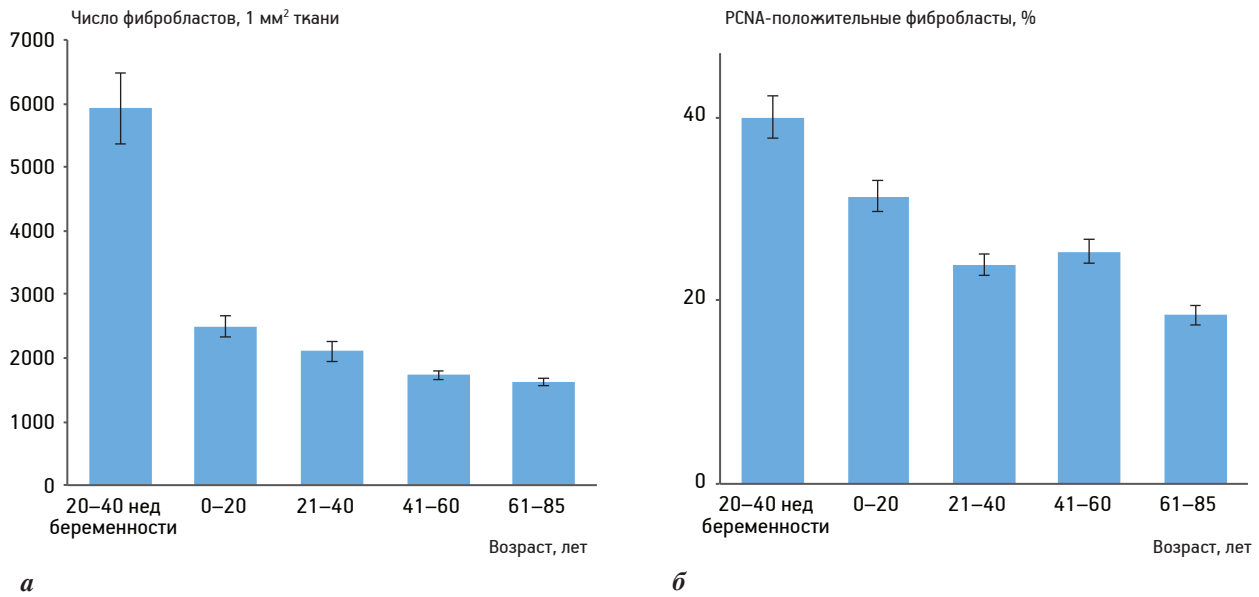


Рис. 3. Общее количество фибробластов в дерме человека в разные возрастные периоды. Процентное соотношение PCNA-положительных фибробластов к общему числу фибробластов в дерме людей разного возраста, $M \pm t$; $p < 0,001$ — однофакторный дисперсионный анализ

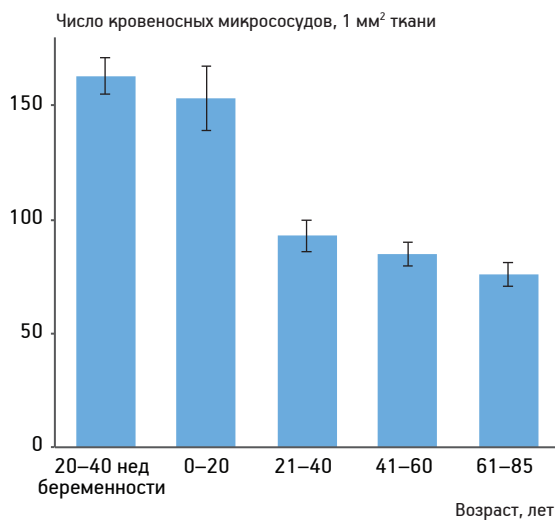


Рис. 4. Число кровеносных микрососудов с положительной окраской на CD31 в дерме человека в разные возрастные периоды, $M \pm t$; $p < 0,001$ — однофакторный дисперсионный анализ

фибробластов, численности CD31-положительных кровеносных сосудов в дерме.

Двухфакторный дисперсионный анализ, где в качестве одного фактора была использована половая принадлежность, а в качестве другого — возраст, не выявил достоверного ($p < 0,05$) влияния пола на возрастное изменение численности и степени окрашивания фибробластов дермы на SRPK1, общего количества и доли PCNA-положительных фибробластов, численности кровеносных сосудов.

Наша работа показала, что начиная с 20-летнего возраста в фибробластах дермы уменьшается содержание SRPK1. Одновременно с этим происходит уменьшение популяции фибробластов дермы и снижение их пролиферативной активности. Известно, что SRPK1 способствует росту опухолей, приводит к увеличению доли стволовых клеток в опухолях, что опосредовано активацией Wnt-регуляторного пути [8].

Другие исследователи установили, что SRPK1 стимулирует пролиферацию клеток карциномы пищевода, что опосредуется трансформирующим фактором роста- β [13]. Была обнаружена повышенная экспрессия SRPK1 в быстро пролиферирующих клетках рака молочной железы, что ассоциировалось с накоплением в их цитоплазме белка RBM4 [11]. Таким образом, предыдущие исследования показали, что SRPK1 способствует пролиферации разных типов клеток. Наша работа выявила, что одновременно с уменьшением пролиферации фибробластов дермы происходит уменьшение содержания в них SRPK1. Следовательно, можно предположить, что уменьшение количества SRPK1 в фибробластах дермы, наблюдаемое с возрастом, вносит вклад в уменьшение их пролиферативной активности.

Обращает на себя внимание некоторое увеличение содержания SRPK1 в фибробластах дермы в возрастном интервале от рождения до 20 лет. В этот период также происходит сильное снижение

пролиферативной активности фибробластов дермы. Полученные нами ранее данные показали, что в этот же период жизни увеличивается содержание рецепторов ламина В в фибробластах дермы [2]. По поводу рецепторов ламина В было высказано предположение, что увеличение их содержания, совпадающее по времени с началом существенного угнетения пролиферации фибробластов дермы, возможно является своеобразным триггером возрастного снижения числа фибробластов в дерме человека. Оказывается, рецептор ламина В является богатым серином протеином и может быть фосфорилирован *SRPK1* [14]. Фосфорилирование рецепторов ламина В сопровождается усилением их связывания с хроматином [14]. Поэтому возможно, что в данном случае *SRPK1* реализует свои эффекты не только путем фосфорилирования *SRSF1*, но и рецепторов ламина В.

Другая ситуация наблюдается в кровеносных сосудах дермы. Возрастное уменьшение численности микрососудов дермы сопровождается возрастанием уровня в них *SRPK1*. Другими исследователями было установлено, что *SRPK1* оказывает влияние на синтез сосудистого эндотелиального фактора роста (*VEGF*), который индуцирует рост сосудов. Матричная РНК *VEGF* может подвергнуться различному сплайсингу, в результате чего будут синтезированы разные изоформы *VEGF* — одна с ангиогенной активностью — *VEGF-A*, а другая — с антиангиогенной — *VEGF-B* [4, 6]. Обе изоформы имеют 165 аминокислотных остатков, но последние 6 отличаются (у *VEGF-B* — *Ser-Leu-Thr-Arg-Lys-Asp*). Сплайсинг *VEGF* регулирует *SRSF1*, активность которого, в свою очередь, регулируется *SRPK1* [6]. *SRPK1* фосфорилирует *SRSF1*, который в фосфорилированном виде соединяется с транспортным белком и переходит в ядро, где осуществляет регулирование сплайсинга [7]. В клеточной линии рака предстательной железы *PC-3* с отсутствием *SRPK1* наблюдается переключение синтеза *VEGF* с ангиогенной активностью на синтез *VEGF* с антиангиогенной активностью [7]. Также ингибирование активности *SRPK1* переключает сплайсинг *VEGF* на антиангиогенный тип *VEGF165b* в *PC-3* культивируемых клетках рака предстательной железы [12]. Аналогичный эффект наблюдали и в сосудистой оболочке глаза [4].

Наше предыдущее исследование показало, что с возрастом в кровеносных микрососудах дермы увеличивается содержание *VEGF* [10]. Но это

увеличение сопровождается уменьшением численности сосудов в дерме. Конечно, можно было бы предположить, что возрастное увеличение содержания *VEGF* в сосудах дермы осуществляется за счет антиангиогенной формы *VEGF* — *VEGF-B*. Но с возрастом содержание *SRPK1* в кровеносных сосудах дермы возрастает. Следовательно, имеющиеся на сегодняшний день взгляды не позволяют заключить, что при увеличении содержания *SRPK1* синтезируется антиангиогенная изоформа *VEGF*. Поэтому можно лишь предположить, что в кровеносных микрососудах дермы на протяжении жизни *SRPK1* не оказывает стимулирующего на ангиогенез эффекта. Возможно, что в разных тканях и разных условиях (физиологический рост, опухолевый рост) *SRPK1* действует неодинаково на рост и пролиферацию тканей.

Выводы

Содержание *SRPK1* в фибробластах дермы уменьшается после 20 лет, а в кровеносных микрососудах дермы человека увеличивается от антенатального периода до 85 лет жизни.

Возрастное снижение содержания *SRPK1* в фибробластах дермы после 20 лет происходит одновременно с уменьшением их численности и пролиферативной активности. Возрастное увеличение содержания *SRPK1* в кровеносных микрососудах дермы происходит при одновременном уменьшении их количества. Следовательно, можно предположить неодинаковое участие *SRPK1* в процессах роста и обновления разных компонентов дермы в процессе старения.

Литература

1. Голубцова Н.Н., Филиппов Ф.Н., Гунин А.Г. Ламин А и ламин ассоциированный полипептид 2 (*LAP-2*) в фибробластах кожи человека при старении // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 4. С. 577–585.
2. Голубцова Н.Н., Филиппов Ф.Н., Гунин А.Г. Возрастные изменения экспрессии рецептора ламина В в фибробластах дермы человека // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 3. С. 368–374.
3. Гунин А.Г., Петров В.В., Васильева О.В., Голубцова Н.Н. Кровеносные сосуды в дерме человека в процессе старения // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 1. С. 54–61.
4. Batson J., Toop H.D., Redondo C. et al. Development of potent, selective *SRPK1* inhibitors as potential topical therapeutics for neovascular eye disease // ACS Chem. Biol. 2017. doi: 10.1021/acscchembio.6b01048.
5. Brun C., Jean-Louis F., Oddos T. et al. Phenotypic and functional changes in dermal primary fibroblasts isolated from intrinsically aged human skin // Exp. Dermatol. 2016. Vol. 25. № 2. P. 113–119.
6. Bullock N., Oltean S. The many faces of *SRPK1* // J. Pathol. 2016. Vol. 240. P. 184–196.

7. Bullock N., Potts J., Simpkin A.J. et al. Serine-arginine protein kinase 1 (*SRPK1*), a determinant of angiogenesis, is up-regulated in prostate cancer and correlates with disease stage and invasion // *J. clin. Pathol.* 2016. Vol. 69. № 2. P. 171–175.
8. Gong L., Song J, Lin X. et al. Serine-arginine protein kinase 1 promotes a cancer stem cell-like phenotype through activation of Wnt/beta-catenin signalling in NSCLC // *J. Pathol.* 2016. Vol. 240. № 2. P. 184–196.
9. Gunin A.G., Kornilova N.K., Vasilieva O.V., Petrov V.V. Age-related changes in proliferation, the numbers of mast cells, eosinophils, CD45 positive cells in human dermis // *J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2011. Vol. 66A. № 4. P. 385–392.
10. Gunin A.G., Petrov V.V., Golubtzova N.N. et al. Age-related changes in angiogenesis in human dermis // *Exp. Geront.* 2014. Vol. 55. P. 143–151.
11. Lin J.C., Lin C.Y., Tarn W.Y. et al. Elevated *SRPK1* lessens apoptosis in breast cancer cells through RBM4-regulated splicing events // *RNA.* 2014. Vol. 20. № 10. P. 1621–1631.
12. Mavrou A., Brakspear K., Hamdollah-Zadeh M. et al. Serine-arginine protein kinase 1 (*SRPK1*) inhibition as a potential novel targeted therapeutic strategy in prostate cancer // *Oncogene.* 2015. Vol. 34. № 33. P. 4311–4319.
13. Ren G., Sheng L., Liu H. et al. The crucial role of *SRPK1* in TGF-beta-induced proliferation and apoptosis in the esophageal squamous cell carcinomas // *Med. Oncol.* 2015. Vol. 32. № 7. P. 209.
14. Voukkalis N., Koutroumani M., Zarkadas C. et al. *SRPK1* and Akt protein kinases phosphorylate the RS domain of lamin B receptor with distinct specificity: A combined biochemical and in silico approach // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. № 4. P. e0154198.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 5. P. 652–658

N.N. Golubtzova, N.K. Kornilova, A.G. Gunin

AGE-RELATED CHANGES IN THE CONTENT OF SERINE-ARGININE PROTEIN KINASE 1 (*SRPK1*) IN HUMAN DERMIS

Chuvash State University, 15, Moskovsky pr., Cheboksary, 428015; e-mail: histol@mail.ru

The aim of our work was to examine content of serine-arginine protein kinase 1 (*SRPK1*) in human dermis at different ages (from 20 weeks of pregnancy to 85 years old). *SRPK1*, proliferating cells nuclear antigen (*PCNA*), endothelial marker *CD31* were detected in sections of the skin by indirect immunohistochemistry. Results showed, that content of *SRPK1* in dermal fibroblasts was increased from antenatal period to 20 years of life followed by a decrease until 61–85 years period. *SRPK1* content in dermal blood vessels is slowly gradually increased from antenatal period to 61–85 age interval. The number of fibroblasts and their proliferative activity, the number of *CD31* positive blood vessels in dermis were decreased from antenatal period to 61–85 years period of life. Age-dependent decrease in *SRPK1* in dermal fibroblasts from 20 years is associated with a reduction in the number and proliferative activity of fibroblasts. Age-related increase in *SRPK1* content in dermal blood vessels is associated with a diminishing of the number of blood vessels. Hence, it can be supposed that *SRPK1* has different actions on proliferation of different components of dermis during aging.

Key words: aging, ontogenesis, skin, dermis, fibroblasts, blood vessels, serine-arginine protein kinase 1, *SRPK1*, *PCNA*, *CD31*

Г. С. Батурина¹, Л. Е. Каткова¹, Н. Г. Колосова^{1, 2}, Е. И. Соленов^{1, 2}**ИЗМЕНЕНИЕ ТРАНСПОРТА ВОДЫ КЛЕТКАМИ ЭНДОТЕЛИЯ РОГОВИЦЫ У КРЫС ПРИ СТАРЕНИИ***¹ Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090, Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, 10;² Новосибирский государственный университет, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 2; e-mail: eugsol@bionet.nsc.ru

Структурно-функциональные изменения эндотелия роговицы при старении повышают ее чувствительность к внешним воздействиям — оперативным вмешательствам, травмам и заболеваниям, что может приводить к отеку и помутнению роговицы, потере остроты зрения и слепоте, которая лечится только трансплантацией роговицы. Значение водных каналов эндотелия для его функции, как и динамика изменения их активности с возрастом, недостаточно изучены. В работе исследовали изменения с возрастом водной проницаемости (P_f) плазматических мембран клеток эндотелия роговицы и уровня экспрессии в них мРНК генов водных каналов аквапоринов *aqp1* и *aqp3* у крыс линии *Wistar* и преждевременно стареющих крыс линии *OXYS*. С возраста 3 до 18 мес P_f у крыс линии *Wistar* возросла, у *OXYS* — снизилась и была вдвое ниже, чем у крыс линии *Wistar*. В возрасте 3 мес уровень мРНК *AQP1* у крыс линий *Wistar* и *OXYS* не различался, к 18 мес у крыс линии *Wistar* вырос и был больше, чем у крыс линии *OXYS*. Уровень мРНК *aqp3* в эндотелии 3-месячных крыс линии *OXYS* был вдвое ниже, чем у крыс линии *Wistar*, и с возрастом также не менялся, а у крыс линии *Wistar* снизился и в 18 мес был в 4 раза ниже, чем в 3 мес. Предполагается, что повышение водной проницаемости эндотелия у крыс линии *Wistar* носит адаптивный характер и компенсирует снижение плотности клеток эндотелия с возрастом, в то время как ускоренное старение крыс линии *OXYS* не позволяет развиваться такому механизму компенсации.

Ключевые слова: старение, эндотелий роговицы, водная проницаемость, преждевременно стареющие крысы линии *OXYS*

Роговица является важной частью оптической системы глаза, прозрачность которой определяется степенью гидратации стромы, структурой коллагеновых фибрилл и межфибрилярного пространства, содержащего протеогликаны. Основную роль в регуляции водно-электролитного баланса стромы и, следовательно, ее толщины и прозрачности играет эндотелий [5]. Ослаб-

ление с возрастом осморегулирующей функции эндотелия роговицы связано со снижением плотности монослоя и дисфункцией клеток эндотелия, в том числе нарушением транспорта воды. Молекулярные механизмы транспорта в клетках эндотелия часто рассматривают в рамках так называемой *pump-leak* модели, которая в основном касается переноса ионов, транспорт воды в этой модели непосредственно не анализируют. Значение водных каналов эндотелия для его функции, а также динамика изменения их активности с возрастом остаются недостаточно исследованными.

В настоящее время описание функции эндотелия в терминах модели *pump-leak*, из которой следует, что *AQP1* (водный канал аквапорин 1) может участвовать в регуляции степени гидратации матрикса роговицы, представляется наиболее адекватным [7, 16]. Клетки эндотелия роговицы, осуществляющие транспорт воды и осмолитов, образуют монослой гексагональных клеток с плотными соединениями. Эффективность регуляции эндотелием осмотического баланса стромы зависит от целостности монослоя и от интенсивности молекулярного переноса воды и ионов клетками эндотелия. Эти клетки являются производными нервного гребня, их клеточный цикл остановлен в фазе G1, способность к регенерации ими утрачена. По мере старения число клеток эндотелия снижается, и целостность монослоя сохраняется за счет растяжения клеток на большую площадь без разрушения плотных соединений [4]. Подсчитано, что у человека с 20 до 80 лет ежегодное снижение плотности его клеток составляет в среднем около 0,6% [6]. Соответственно, снижаются функциональные резервы эндотелия, что в условиях дополнительных воздействий — хирургических и случайных травм, заболеваний — может приводить

* Работа поддержана бюджетным финансированием по государственному заданию (проект № 0324-2016-0002) и грантами РФФИ № 17-04-00328 и РАН № 0324-2016-0015.

к отеку роговицы, её помутнению, потере остроты зрения и слепоте, единственным способом лечения которой является трансплантация роговицы.

Интенсивность и распространенность возрастных изменений роговицы у людей варьируют в широких пределах, что существенно затрудняет исследование механизмов нарушения функционирования транспортных систем клеток эндотелия. Знание этих механизмов необходимо для поисков путей коррекции нарушений клеточного транспорта воды и электролитов эндотелиоцитами, которые лежат в основе снижения прозрачности роговицы при старении. Целью настоящего исследования явилась оценка изменения с возрастом водной проницаемости плазматических мембран клеток эндотелия роговицы глаза и уровня экспрессии в них мРНК генов водных каналов аквапоринов *aqp1* и *aqp3*. Работа выполнена на крысах линии *Wistar* и крысах линии *OXYs* — модели преждевременного старения, проявлением которого становится раннее развитие возраст-зависимых заболеваний, включая катаракту и ретинопатию, аналогичную возрастной макулярной дегенерации у людей [1].

Материалы и методы

Работа выполнена на 30 крысах-самцах в возрасте 3 и 18 мес линии *OXYs* и 10 крысах линии *Wistar* на базе Центра генетических ресурсов лабораторных животных ИЦиГ СО РАН (RFMEFI61914X0005 и RFMEFI61914X0010). Животных содержали в стандартных условиях вивария при освещении 12 ч свет: 12 ч темнота, они получали гранулированный корм («Чара», производитель ЗАО «Ассортимент-Агро») и воду без ограничения.

Работа проведена с соблюдением «Правил работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к Приказу Минздрава № 755 от 12.08.1977) и международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным EU (86/609/ЕЕС).

Эвтаназию животных осуществляли в атмосфере CO_2 , роговицу извлекали и помещали в раствор *PBS* на льду. Эндотелий наносили на покровное стекло, покрытое полилизинном методом отпечатка, и стекло с клетками эндотелия, ориентированными базолатеральной поверхностью в сторону омывающей среды, помещали в проточную камеру микроскопа. Затем загружали клетки Calcein AM ($10^{-5}M$, 15 мин, $37^\circ C$). Конструкция

проточной камеры описана ранее [24]. Изменения клеточного объема определяли с помощью метода, основанного на эффекте гашения флуоресцентного красителя Calcein белками цитоплазмы [19, 24]. Для определения водной проницаемости клетки уравнивали в гипертонической среде с осмотической концентрацией 450 mOsm/kg и записывали профиль флуоресценции, отражающий повышение объема при быстрой ($<100\text{ мс}$) смене среды на нормотоническую (300 mOsm/kg). Гипертоническую среду создавали маннитом (mannitol, «Sigma», USA). Водную проницаемость рассчитывали исходя из уравнения потока: $dV/dt = -S \cdot V_w \cdot P_f \cdot \text{grad}\Phi$, где P_f — коэффициент осмотической проницаемости (cm s^{-1}); S — площадь поверхности; V_w — молярный объем воды; Φ — осмотическое давление.

Флуоресцентный профиль (F) аппроксимировали функцией $Y = A + k \cdot \exp(-t/\tau)$ — формулой экспоненциального распада, где A — амплитуда; k — коэффициент; t — время; τ — характерное время.

С учетом того, что, как нами показано ранее, $V/V_0 = F/F_0$ [19], где V_0 — начальный объем клетки, а F_0 — начальный уровень флуоресцентного сигнала, P_f — коэффициент осмотической проницаемости рассчитывали исходя из соотношения: $dV/dt = V_0 \cdot K_r = P_f \cdot S \cdot V_w \cdot \Delta C$, $P_f = V_0 \cdot K_r / (S \cdot V_w \cdot \Delta C)$, где K_r — коэффициент линейной регрессии начального участка профиля относительной флуоресценции (F/F_0); ΔC — разность осмотических концентраций (osm/kg) на плазматической мембране клетки.

Экстракцию РНК из клеток проводили, смывая эндотелий реактивом Trizol (Invitrogen, «Merelbeke», Belgium) с дальнейшей обработкой согласно прилагаемой инструкции. Качество препаратов РНК проверяли в денатурирующем агарозном гель-электрофорезе, концентрацию РНК в образцах определяли на спектрофотометре.

Обратную транскрипцию проводили как описано нами ранее [10] в объеме $20\text{ }\mu\text{l}$, реакционная смесь стояла из 2 мкг РНК, $1\times M$ -MLVRT буфера («Promega», США), $0,1\text{ mM}$ oligo-dT18, $3,5\text{ mM}$ dNTP, 20 единиц RNase Inhibitor («Promega») и 200 единиц M-MLVRT («Promega»). Смесь инкубировали 60 мин при $42^\circ C$, реакция прерывалась инактивацией ферментов в течение 10 мин при $95^\circ C$. ПЦР в реальном времени проводили с использованием набора реагентов для проведения ПЦР-РВ в («Синтол», Россия) на амплификаторе «CFX96 real-time

PCR» («BioRad», США). Последовательности праймеров для ПЦР опубликованы ранее [10, 23]: AQP1-F (5'-cttacctccaggacccttc-3'); AQP1-R (5'-agctcatccacacgtgctc-3'); AQP3-F (5'-ctggggtcagaagtctttacg-3'); AQP3-R (5'-cttcacattctctgcctcagtg-3'); HPRT1-F (5'-agtttggttg-gatatgcccttg-3'); HPRT1-R (5'-ttagattcaactgcccgtg-3'). В качестве гена внутреннего контроля ПЦР использовали гипоксантинфосфорибозилтрансферазу-1 (*hprt1*). Данные анализировали с помощью пакета программ CFXQ13 Manager Software version 1.5 (Bio-Rad).

Статистические расчёты производили с использованием пакета программ StatSoft Statistica 6.0 для Windows. Полученные данные были проанализированы с помощью *t*-критерия Стьюдента. Результаты представлены как $M \pm SEM$. Результаты считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Равномерное распределение водных каналов по всей поверхности клетки позволяет давать оценку величине водной проницаемости клетки на основании измерения водной проницаемости базолатеральной плазматической мембраны. Различий в водной проницаемости базолатеральной поверхности клеток эндотелия роговицы у 3-месячных крыс линий *Wistar* и *OXYs* выявлено не было: скорости восстановления объема клеток, предварительно уравновешенных в гипертонических условиях, в нормотонической среде не различались, что следует из кривых интенсивности флюорес-

ценции, отражающих динамику изменения объема клеток (рис. 1, а). Расчет величин осмотической водной проницаемости дал близкие значения коэффициентов осмотической водной проницаемости (P_f) плазматических мембран эндотелиоцитов у крыс линий *Wistar* и *OXYs* этого возраста.

С возраста 3 до 18 мес водная проницаемость изменилась у крыс обеих линий, но изменения эти были противоположной направленности (см. рис. 1, б, рис. 2). У крыс *Wistar* она возросла на 20,7% (с $0,029 \pm 0,0011$ до $0,035 \pm 0,0008$ см/с, $p < 0,001$), у крыс *OXYs*, напротив, снизилась на 28% (с $0,025 \pm 0,0007$ до $0,018 \pm 0,0005$ см/с, $p < 0,01$). В результате, водная проницаемость клеток эндотелия роговицы у 18-месячных крыс линии *OXYs* была вдвое ниже, чем у одновозрастных крыс линии *Wistar*.

Наиболее значительная часть водных каналов клеток эндотелия роговицы, как и других тканей, представлена каналами, формируемыми аквапорином AQP1, и только в минорных количествах — AQP3. В 3 мес уровень мРНК гена *aqp1* у крыс *Wistar* и *OXYs* не различался. К 18 мес только у крыс *Wistar* он повысился, в то время как у крыс *OXYs* с возрастом не изменился (рис. 3, а). Уровень мРНК гена *aqp3* в эндотелии роговицы 3-месячных крыс *OXYs* был вдвое ниже, чем у крыс *Wistar* и с возрастом также не менялся. У крыс линии *Wistar* этот показатель с возрастом значительно снизился и был в клетках эндотелия у 18-месячных животных в 4 раза ниже, чем у 3-месячных (см. рис. 3, б).

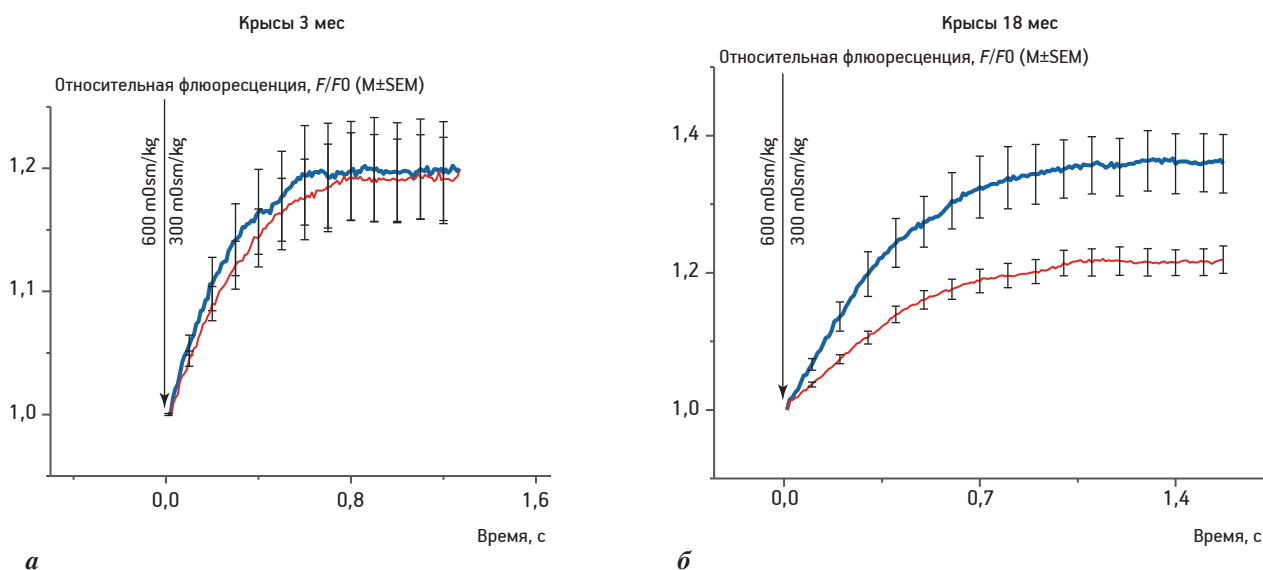


Рис. 1. Динамика восстановления объема клеток эндотелия, уравновешенных в гипертонических условиях, в нормотонической среде у крыс линий *Wistar* и *OXYs* в возрасте 3 и 18 мес ($n=15$)

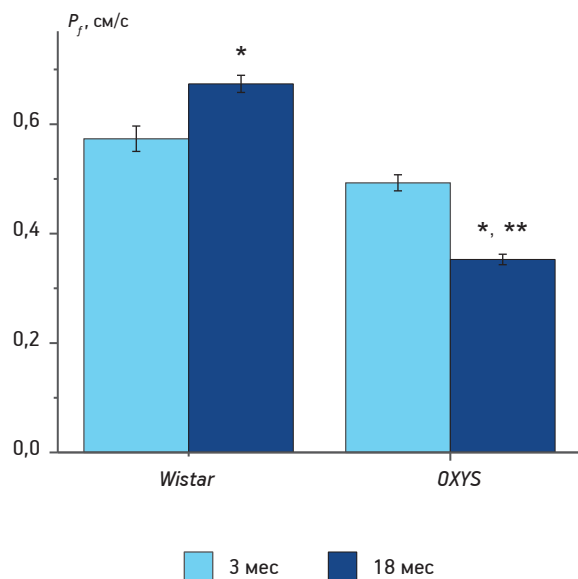


Рис. 2. Осмотическая водная проницаемость (P_f , см/с) клеток эндотелия роговицы у крыс линий Wistar и OXYS в возрасте 3 и 18 мес ($n=15$).

Здесь и на рис. 3 достоверны: * изменения с возрастом; ** межлинейные различия

Непосредственные измерения водных потоков через эндотелий, обусловленных осмотическими градиентами, дают основания считать водные каналы, образованные AQP1, основным путем движения воды в эндотелии [20]. В то же время, структура механизма транспорта воды через эндотелий включает также её активный перенос в комплексе с ионами [7, 15, 22]. Экспериментально роль

водных каналов в механизме гидратации матрикса роговицы подтверждается тем, что у животных с нокаутом гена *aqp1* толщина роговицы существенно меньше, чем у дикого фенотипа [13]. Ранее было показано [9, 11, 14], что с изменением уровня экспрессии белка AQP1 связаны изменения гидратации роговицы и толщины стромы, приводящие к нарушению прозрачности роговицы. Предполагается, что повышение экспрессии белка AQP1 может снижать отек роговицы и, соответственно, улучшать зрение [18]. Как показало наше исследование, у крыс Wistar с возраста 3 до 18 мес увеличилась как осмотическая водная проницаемость клеток эндотелия роговицы, так и уровень мРНК гена *aqp1* в них. Однонаправленные изменения этих показателей указывают на существенный вклад AQP1 в транспорт воды в клетках эндотелия роговицы у крыс линии Wistar. Можно предположить, что повышение водной проницаемости эндотелия у крыс линии Wistar носит адаптивный характер и компенсирует вероятное снижение функций других компонентов транспортного механизма эндотелия с возрастом. В пользу такого предположения может свидетельствовать значительное снижение экспрессии гена *aqp3* в эндотелии роговицы у крыс Wistar. В то же время, такое снижение на фоне увеличения осмотической проницаемости указывает, по-видимому, на незначительный вклад этих каналов в транспорт воды в эндотелии. Роль водных каналов, образованных аквапорином

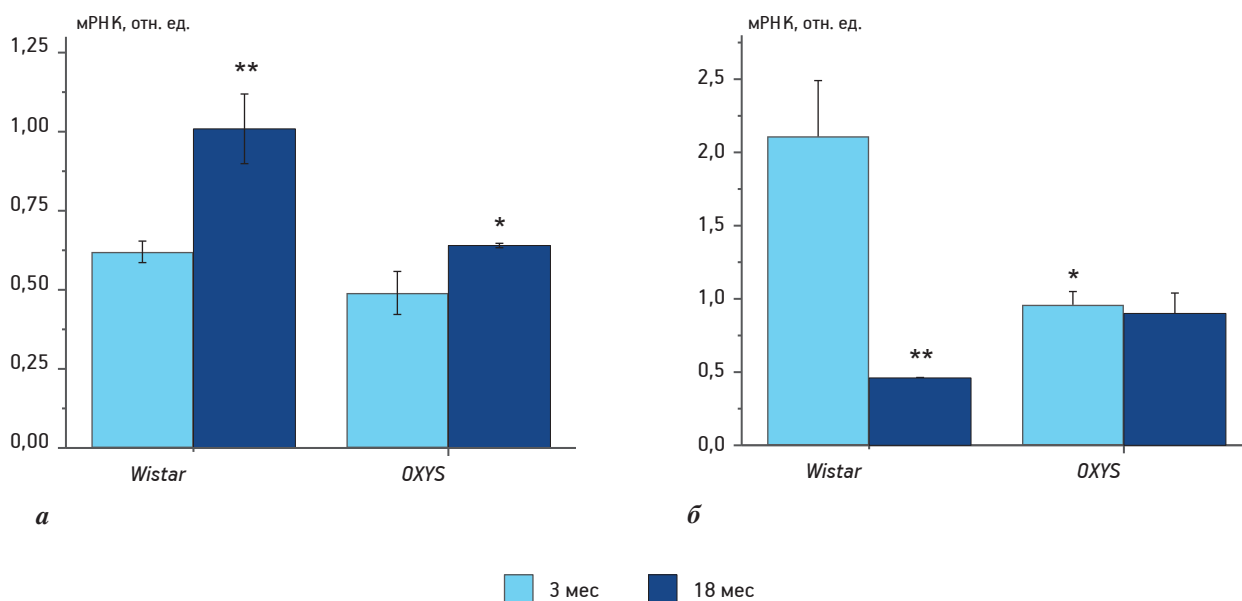


Рис. 3. Содержание мРНК генов водных каналов AQP1 (а) и AQP3 (б), нормированное на мРНК гипоксантинфосфорибозилтрансферазы-1 (*hprt*), в клетках эндотелия роговицы у крыс линий Wistar и OXYS в возрасте 3 и 18 мес ($n=9$)

AQP3, для водной проницаемости мембраны эндотелиоцитов в настоящее время не определена. Нельзя полностью исключать и существование неизвестных в настоящее время функций аквапоринов, не связанных с транспортом воды.

В отличие от крыс *Wistar*, у преждевременно стареющих крыс *OXYs* уровень мРНК генов аквапоринов *aqp1* и *aqp3* с возрастом не изменялся. При этом осмотическая водная проницаемость в 18 мес была существенно ниже, чем у крыс *Wistar*, что может указывать, с одной стороны, на нарушения в работе водных каналов, с другой — на снижение роли этих каналов в общем балансе трансмембранного потока воды. Возрастное водной проницаемости клеток эндотелия у крыс *Wistar* может быть компенсаторной реакцией на клеточном уровне в ответ на снижение числа клеток в эндотелии с возрастом. Клетки сохраняют плотные соединения, но из-за снижения их числа растягиваются на большую площадь. В таком случае меньшее число клеток должно обеспечивать сохранение общего потока воды через поверхность эндотелия, что означает возрастание потока через каждую клетку.

Можно ожидать, что при старении такой механизм компенсации в какой-то момент станет неэффективным, как это происходит у крыс линии *OXYs*. По-видимому, ускоренное старение этих крыс не позволяет развиваться у них механизму компенсации. На правомерность такого предположения указывают раннее развитие у крыс линии *OXYs* комплекса «старческих» заболеваний органа зрения: к возрасту 3–4 мес у 100 % животных развиваются признаки ранней катаракты и ретинопатии, аналогичной возрастной макулярной дегенерации у людей. Клинические проявления этих заболеваний с возрастом прогрессируют и в 18 мес диагностируются выраженные помутнения хрусталиков и характерные для возрастной макулярной дегенерации дегенеративные изменения сетчатки [2, 3, 12]. В то же время, помутнений роговицы у крыс *OXYs* при офтальмоскопических осмотрах и обследовании с помощью щелевой лампы не наблюдали (неопубликованные данные докт. мед. наук А. Ж. Фурсовой).

Изучение влияния нокаута генов аквапоринов на транспорт воды в клетках показало, что прямой зависимости их функции от уровня экспрессии, по-видимому, не существует [22]. В исследованиях на мышцах с нокаутом гена *aqp1* было показано, что снижение осмотической водной проницаемости эндотелия роговицы значительно замедляет процесс

восстановления толщины и прозрачности матрикса после набухания в гипотонической среде [20]. В настоящее время нет данных о регуляции проводимости индивидуальных каналов, формируемых аквапорином AQP1, что позволяет предполагать, что у крыс линии *OXYs* с возрастом снижается содержание этих каналов в плазматической мембране эндотелиоцитов. Снижение содержания AQP1 и транспорта воды через плазматическую мембрану может быть связано с нарушением процесса внутриклеточного транспорта и докинга водных каналов. Докинг описан для главных клеток собирательных трубок почки и рассматривается как одна из причин несахарного диабета почечного происхождения [17]. Снижение водной проницаемости при, как минимум, неизменном уровне экспрессии мРНК гена аквапорина *aqp1* может служить указанием на нарушения внутриклеточного трафика или синтеза этого белка, поскольку других механизмов регуляции его функциональной активности в настоящее время неизвестно [8, 21].

Заключение

Ухудшение с возрастом осморегулирующей функции эндотелия роговицы может приводить к отеку и помутнению роговицы, потере остроты зрения и слепоте. Основой осморегулирующей функции эндотелия роговицы является транспорт воды через водные каналы, формируемые аквапоринами AQP1 и AQP3. Значение водных каналов эндотелия для его функции, как и динамика изменения их активности с возрастом, недостаточно изучены. В настоящей работе впервые проведены исследования возрастных изменений водной проницаемости (P_f) плазматических мембран клеток эндотелия роговицы и уровня экспрессии в них мРНК генов водных каналов у крыс линии *Wistar* и преждевременно стареющих крыс линии *OXYs*. Исследование крыс линии *OXYs* как модели старения позволило обнаружить значительные изменения в механизме регуляции водно-электролитного баланса роговицы, очевидно, связанные с фундаментальными процессами, вызывающими нарушения зрения в старости.

Литература

1. Колосова Н. Г., Стефанова Н. А., Корболина Е. Е. и др. Крысы *OXYs* — генетическая модель преждевременного старения и связанных с ним заболеваний // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 336–340.
2. Колосова Н. Г., Лебедев П. А., Фурсова А. Ж. и др. Преждевременно стареющие крысы *OXYs* как модель сени-

- льной катаракты человека // Успехи геронтол. 2003. Т. 12. С. 143–148.
3. Сапрунова В.Б., Пилипенко Д.И., Алексеевский А.В. и др. Динамика липофусциновых гранул при развитии макулодистрофии, зависимой от возраста // Биохимия (Москва). 2010. Т. 75. № 2. С. 158–168.
4. Armitage W.J. Preservation of human cornea // *Transfus. Med. Hemother.* 2011. № 38. P.143–147.
5. Bonanno J.A. Molecular mechanisms underlying the corneal endothelial pump // *Exp. Eye Res.* 2012. Vol. 95. № 1. P. 2–7.
6. Bourne W.M., McLaren J.W. Clinical responses of the corneal endothelium // *Exp. Eye Res.* 2004. Vol. 78. № 3. P. 561–572.
7. Bryant M.R., McDonnell P.J. A triphasic analysis of corneal swelling and hydration control // *J. Biomech. Eng.* 1998. № 120. P. 370–381.
8. Crane J.M., Verkman A.S. Long-range nonanomalous diffusion of quantum dot-labeled aquaporin-1 water channels in the cell plasma membrane // *Biophys. J.* 2008. Vol. 94. № 2. P. 702–713.
9. Hamann S., Zeuthen T., La Cour M. et al. Aquaporins in complex tissues: distribution of aquaporins 1–5 in human and rat eye // *Amer. J. Physiol.* 1998. № 274. P. C1332–C1345.
10. Ivanova L.N., Babina A.V., Baturina G.S., Katkova L.E. Effect of vasopressin on the expression of genes for key enzymes of hyaluronan turn over in *Wistar* Albino Glaxo and Brattleboro rat kidneys // *Exp. Physiol.* 2013. Vol. 98. № 11. P. 1608–1619.
11. Kang F., Kuang K., Li J., Fischbarg J. Cultured bovine corneal epithelial cells express a functional aquaporin water channel // *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 1999. № 40. P. 253–257.
12. Kozhevnikova O.S., Korbolina E.E., Ershov N.I., Kolosova N.G. Rat retinal transcriptome: effects of aging and AMD-like retinopathy // *Cell Cycle.* 2013. № 12. P. 1745–1761.
13. Kuang K., Yiming M., Wen Q. et al. Fluid transport across cultured layers of corneal endothelium from aquaporin-1 null mice // *Exp. Eye Res.* 2004. Vol. 78. № 4. P. 791–798.
14. Li J., Kuang K., Nielsen S., Fischbarg J. Molecular identification and immunolocalization of the water channel protein aquaporin 1 in CBCECs // *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 1999. № 40. P. 1288–1292.
15. Maurice D.M. The location of the fluid pump in the cornea // *J. Physiol.* 1972. № 221. P. 43–54.
16. Mergler S., Pleyer U. The human corneal endothelium: New insights into electrophysiology and ion channels // *Progr. retinal eye res.* 2007. № 26. P. 359–378.
17. Robben J.H., Knoers N.V., Deen P.M. Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus // *Amer. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2006. 291. P. F257–F270.
18. Shankardas J., Patil R.V., Vishwanatha J.K. Effect of down-regulation of aquaporins in human corneal endothelial and epithelial cell lines // *Molec. Vis.* 2010. № 16. P. 1538–1548.
19. Solenov E., Watanabe H., Manley G.T., Verkman A.S. Sevenfold-reduced osmotic water permeability in primary astrocyte cultures from *AQP-4*-deficient mice, measured by a fluorescence quenching method // *Amer. J. Physiol. Cell Physiol.* 2004. Vol. 286. P. 426–432.
20. Thiagarajah J.R., Verkman A.S. Aquaporin deletion in mice reduces corneal water permeability and delays restoration of transparency after swelling // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. № 21. P. 19139–19144.
21. Verkman A.S., Anderson M.O., Papadopoulos M.C. Aquaporins: important but elusive drug targets // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2014. Vol. 13. № 4. P. 259–277.
22. Whitcher J.P., Srinivasan M., Upadhyay M.P. Corneal blindness: a global perspective // *Bull. Wld Hlth Org.* 2001. 79. P. 214–221.
23. Yu D., Thelin W.R., Randell S.H., Boucher R.C. Expression profiles of aquaporins in rat conjunctiva, cornea, lacrimal gland and Meibomian gland // *Exp. Eye Res.* 2012. № 103. P. 22–32.
24. Zargiannis S.G., Ilyashin A.V., Baturina G.S. et al. Regulatory volume decrease of rat kidney principal cells after successive hypo-osmotic shocks // *Math. Biosci.* 2013. Vol. 244. № 2. P. 176–187.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 5. P. 659–664

G.S. Baturina¹, L.E. Katkova¹, N.G. Kolosova^{1,2}, E.I. Solenov^{1,2}

AGE-RELATED CHANGES OF WATER TRANSPORT BY CORNEAL ENDOTHELIAL CELLS IN RATS

¹ Institute of Cytology and Genetics, SB of RAS, 10, Acad. Lavrentjev pr., Novosibirsk, 630090; ² Novosibirsk State University, 2, Pirogova str., Novosibirsk, 630090; e-mail: eugsol@bionet.nsc.ru

Senescence-associated alterations in structure and function of cornea make it more sensitive to trauma and disease. Trauma of cornea leads to edema and vision impairment and only corneal transplantation remains the effective for vision correction. Role of aquaporins for cornea endothelium function, as well as age-related changes of their activity, are not entirely understood. Herein, we studied changes with age the water permeability (*P_f*) of the plasma membranes of the corneal endothelial cells and the level of expression in them of the mRNA genes of the water channels of the aquaporins *AQP1* and *AQP3* in *Wistar* and senescence-accelerated *OXYS* rats. From the age of 3 to 18 months, *P_f* in *Wistar* rats increased, in *OXYS* — decreased and was twice lower than in *Wistar* rats. The expression of *aqp1* mRNA (studied by RT-PCR) in the endothelium was the same in *Wistar* and *OXYS* rats at the age of 3 months. By the age of 18 months, it increased only in *Wistar* rats and became twice higher than in *OXYS* rats. The expression of *aqp3* mRNA in the endothelium of 3-month-old *OXYS* rats was half that of *Wistar* rats and did not change with age, while in *Wistar* rats it decreased and at 18 months was 4 times lower than in 3 months. We supposed that increased water permeability of endothelial cells in *Wistar* rats is adaptive and compensates for the decrease in endothelial cell density with age, while the accelerated aging of *OXYS* rats abolishes this compensation.

Key words: aging, cornea endothelium, water permeability, senescence-accelerated *OXYS* rats

В. В. Никель, В. П. Ефремова

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫХ СТРУКТУР ЖЕЛУДКА

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; e-mail: vica-nic@mail.ru

Изучение паравазальной соединительной ткани желудка проведено на препаратах от 80 умерших мужчин трех возрастных групп: первого периода зрелого возраста ($n=20$), пожилого ($n=30$) и старческого ($n=30$) возраста. При помощи стандартных гистологических и гистохимических методик установлены особенности возрастной изменчивости волоконного состава, с помощью иммуногистохимических методов проведено исследование уровня апоптоза и пролиферации в фибробластах. Выявлены закономерности структурной организации паравазальной соединительной ткани желудка в период биологической стабильности (первый период зрелого возраста), а также ее возрастных преобразований на этапах постнатального онтогенеза (в старших возрастных группах).

Ключевые слова: паравазальная соединительная ткань, желудок, фибробласты, индекс пролиферации, индекс апоптоза, постнатальный онтогенез

Пищеварительная система наиболее подвержена влиянию факторов среды, характера, а также способа питания [1, 8]. ЖКТ представляет собой физиологическую систему, между частями которой имеется строгая координация и преемственность [3, 7].

В сложной и многогранной работе, выполняемой пищеварительным аппаратом, и в частности желудком, большая роль принадлежит сосудистой системе — интраорганному руслу, непосредственно участвующему в процессах обмена веществ в стенке органа [6, 9].

Целью данного исследования стало изучение возрастных особенностей морфологии паравазальных соединительнотканых структур желудка у мужчин трех возрастных групп на этапах постнатального онтогенеза.

Материалы и методы

Производили забор препаратов желудка от 80 умерших мужчин трех возрастных групп, скончавшихся от насильственной

и ненасильственной смерти с быстрым темпом умирания, при обязательном условии — чтобы смерть не была связана с заболеваниями органов пищеварительной системы. Забор органов производили не позднее 24 ч после констатации факта смерти.

Весь материал по классификации возрастной периодизации Института возрастной физиологии АПН СССР (1965) был разделен на три группы: 22–35 лет (первый период зрелого возраста) — 20 случаев аутопсии; 61–74 года (пожилой возраст) — 30 случаев; 75–89 лет (старческий возраст) — 30 случаев.

Для определения этапной направленности возрастной изменчивости паравазальной соединительной ткани внутриорганных кровеносных сосудов изготавливали гистотопограммы и гистологические срезы с окраской по стандартным гистологическим методикам: гематоксилин и эозин (обзорный метод окраски), резорцин и фуксин (по Вейгерту — для выявления эластических волокон), по Маллори (четкое окрашивание коллагеновых и ретикулярных волокон). Выявление гликозаминогликанов проводили толуидиновым синим при $pH=2,8$ и $4,6$ с использованием в качестве контроля метилирования и деметилирования. Гликопротеины выявляли ШИК-реакцией, контроль осуществляли ацетилизацией и деацетилизацией [5].

Идентификацию апоптоза фибробластов соединительной ткани выполняли методом TUNEL (ab66108 — In situ Direct DNA Fragmentation Assay Kit, «Abcam», США) для парафиновых блоков в соответствии с протоколом фирмы производителя. В результате, определяли индекс апоптоза по формуле: Индекс апоптоза = $[(\text{Количество TUNEL} + \text{клеток}) / (\text{общее количество клеток})] \cdot 100\%$. Выявление фибробластов паравазальной соединительной ткани, находящихся в состоянии пролиферации, проводили путем выявления экспрессии белка Ki-67 (клон

MIB-1), который является наиболее четким и специфичным маркером пролиферации. При исследовании использовали систему визуализации DAKO REAL Detection System Peroxidase/DAB+ Rabbit/Mouse («ДАКО», Дания) согласно протоколу с последующим расчетом индекса пролиферации по формуле: Индекс пролиферации = [(Количество Ki-67 + клеток)/(общее количество клеток)]·100 %.

Морфологию гистологических срезов изучали с помощью светового микроскопа при стандартном ув. 175 на шестиугольной решетке с 25 точками.

Все проведенные исследования выполнены с соблюдением этических принципов (протокол № 24/2010 заседания локального этического комитета КраГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого от 14.05.2010).

Полученные количественные данные подвергали необходимой статистической обработке с помощью компьютерной программы Statistica 6.0 for Windows. Статистический анализ включал методы описательной статистики. Учитывая малый объем выборки ($n=20$, $n=30$ и $n=30$), применяли непараметрические методы описательной статистики с определением медианы (Me), верхнего (C_{25}) и нижнего (C_{75}) квартилей. Для сравнения показателей двух исследуемых групп использовался U -критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для анализа нескольких независимых выборок использовали метод множественных сравнений H -критерий Крускала–Уоллиса, который является модификацией U -критерия Манна–Уитни для случая более двух независимых выборок.

Для оценки межгрупповых различий распределения относительных долей индекса апоптоза и индекса пролиферации применяли непараметрический критерий χ^2 . После расчета данного критерия по стандартным таблицам находили критическое значение χ^2 с учетом количества степеней свободы, отдельно для каждой группы сравниваемых признаков. Если полученное эмпирическое значение χ^2 было больше критического — различия признавали статистически значимыми [2, 4].

Результаты и обсуждение

В результате исследования было установлено, что структура паравазальной соединительной ткани желудка включает соединительную ткань, располо-

женную непосредственно вокруг адвентиции кровеносного сосуда и плотно с ней взаимодействует, ее условно можно назвать «центральным» слоем, и паравазальную ткань, расположенную на отдалении, условно названную «периферическим» слоем, который обеспечивает взаимодействие с близлежащими анатомическими образованиями.

При изучении структуры «центрального» слоя паравазальной соединительной ткани стенки желудка выявлены четкие различия в зависимости от типа сосуда.

В первом периоде зрелого возраста, когда соединительная ткань является морфологически и функционально стабильной, ширина «центрального» слоя паравазальной соединительной ткани сосудов артериального типа почти в 2 раза больше по сравнению с венами — 43,50 мкм [30,50; 51,00] и 22,25 мкм [19,50; 27,50], соответственно (рис. 1). В пожилом и, особенно, старческом возрасте эти показатели существенно увеличиваются, при этом «центрально» расположенная паравазальная соединительная ткань артерий по-прежнему выражена лучше, чем у сосудов венозного типа. Также во всех возрастных группах сохраняется закономерность: чем больше диаметр сосуда, тем шире «центральный» слой паравазальной соединительной ткани.

«Центральный» слой паравазальной соединительной ткани внутриорганных сосудов стенки желудка плотно прилежит к их адвентициальной оболочке. Данный факт актуален как для артериальных сосудов, так и для венозных. При этом и в пожилом, и старческом возрасте на некоторых участках выявляется определенное сращение волокон паравазальной соединительной ткани с наружным слоем сосудистой стенки.

Тенденции возрастных изменений структурной организации межклеточного матрикса «центрального» слоя паравазальной соединительной ткани стенки желудка характеризуются увеличением волокнистого компонента от 60,20 % [59,01; 63,43] в первом периоде зрелого возраста до 72,58 % [73,53; 75,08] к пожилому возрасту и до 83,16 % [80,74; 85,62] к старческому ($H=69,45$; $p < 0,001$). Содержание основного вещества соответственно уменьшается (рис. 2).

Среди волокнистой стромы преобладают коллагеновые волокна, доля которых от первого периода зрелого возраста до старческого увеличивается от 58,77 % [57,53; 61,14] до 83,16 % [80,74; 85,32] ($H=69,45$; $p < 0,001$), и они обладают

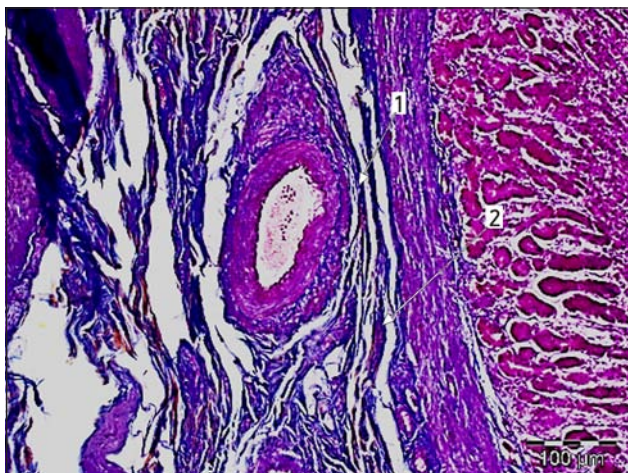


Рис. 1. «Центральный» (1) и «периферический» (2) слои паравазальной соединительной ткани артерии передней поверхности тела желудка мужчины 35 лет (окраска по Маллори, ув. 200)

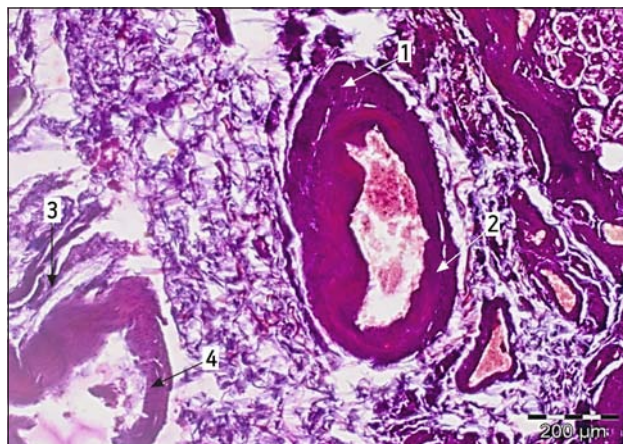


Рис. 2. Возрастные особенности «центрального» слоя паравазальной соединительной ткани: более широкий слой (1), окружающий артерию (2), и более узкий слой (3), окружающий вену (4), передней поверхности желудка мужчины 83 лет (окраска по Маллори, ув. 200)

интенсивной фуксинофилией, наиболее ярко выраженной в старческом возрасте.

Коллагеновые волокна присутствуют по всей ширине «центрального» слоя паравазальной соединительной ткани, но в первом периоде зрелого возраста наибольшая их концентрация определяется вокруг сосудов венозного типа, в непосредственной близости от адвентициальной оболочки. Также в качестве закономерности возрастной изменчивости коллагеновых волокон можно отметить утолщение их пучков и сокращение расстояния между волокнами (рис. 3).

Доля волокон эластического типа в «центрально» расположенном слое паравазальной соединительной ткани внутриорганных кровеносных сосудов желудка в первом периоде зрелого возраста составляет 22,24 % [21,00; 23,78] и достоверно не изменяется к пожилому возрасту (19,10 % [18,43; 19,90]). Только после 75 лет содержание эластических волокон значительно снижается до 12,14 % [11,62; 12,76] ($H=68,09$; $p < < 0,001$).

Эластические волокна распределены по всей ширине слоя паравазальной соединительной ткани, однако в пожилом и старческом возрасте наибольшая их концентрация выявлена около сосудистой стенки (независимо от типа сосуда), в то время как в первом периоде зрелого возраста в сосудах венозного типа они сконцентрированы в большей степени в «периферических» отделах.

Ретикулярные волокна, доля которых в первом периоде зрелого возраста составляет 18,07 % [16,16; 19,47], распределены равномерно по всей ширине «центрального» слоя паравазальной соеди-

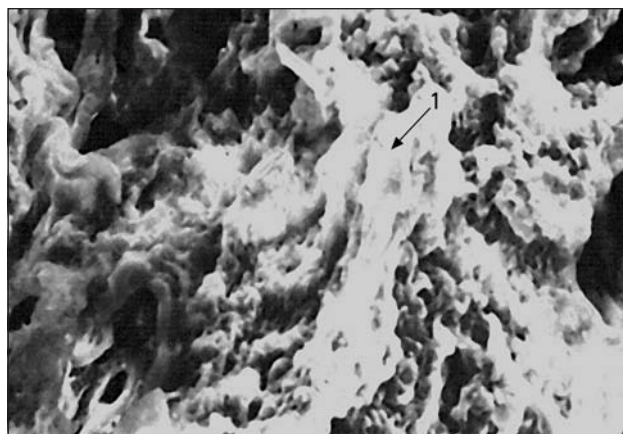


Рис. 3. Коллагеновые волокна пучкового характера (1), сильно деформированные, с формированием межволоконных взаимосвязей, внутриорганных кровеносных сосудов передней поверхности желудка мужчины 79 лет (СЭМ, ув. 1000)

нительной ткани. К пожилому возрасту содержание их уменьшается почти в 2 раза — до 9,58 % [8,85; 10,18], а к старческому становится минимальным — 5,53 % [5,07; 6,28] ($H=69,44$; $p < < 0,001$).

Гистохимическая картина основного вещества межклеточного матрикса в первом периоде зрелого возраста характеризуется слабой интенсивностью метахромазии, которая полностью отсутствует в пожилом и старческом возрасте, а также выраженной ШИК-позитивной реакцией, несколько снижающейся с возрастом.

В паравазальной соединительной ткани, расположенной на отдалении от кровеносных сосу-

дов желудка, в первом периоде зрелого возраста содержание волокнистого компонента составляет 63,66 % [60,75; 65,75], основного вещества — 36,34 % [34,26; 39,26]. В последующих возрастных группах доля волокон увеличивается до 74,60 % [72,47; 76,35] и 85,39 % [84,08; 87,33] в пожилом и старческом возрасте, соответственно ($H=69,45$; $\rho < 0,001$). Объем основного вещества в указанных возрастных группах соответственно снижается до 25,40 % [23,65; 27,53] и 14,61 % [12,67; 15,95] ($H=69,45$; $\rho < 0,001$).

В волокнистом компоненте преобладающими являются коллагеновые волокна, которые, независимо от возраста, не имеют четко упорядоченного расположения. При этом закономерности возрастной трансформации коллагеновых волокон оказались ожидаемыми: доля их возрастает от 64,63 % [61,35; 62,12] до 85,34 % [83,15; 86,23] ($H=69,22$; $\rho < 0,001$), толщина пучков увеличивается от 14,05 мкм [12,00; 15,85] в первом периоде зрелого возраста до 46,20 мкм [36,50; 50,00] к старческому возрасту ($H=63,11$; $\rho < 0,001$), *рис. 4*.

Содержание эластических волокон в структуре «периферического» слоя паравазальной соединительной ткани стенки желудка уменьшается постепенно от первого периода зрелого возраста до пожилого — 21,72 % [20,01; 23,10] и 18,04 % [17,08; 19,50], соответственно ($U=82,00$; $\rho < 0,001$).

За период от пожилого до старческого возраста снижение эластических волокон происходит более интенсивно до 12,07 % [10,12; 12,83] ($U=9,00$; $\rho < 0,001$). Данный вид волокон с возрастом теряет характерную для них извитость, толщина их

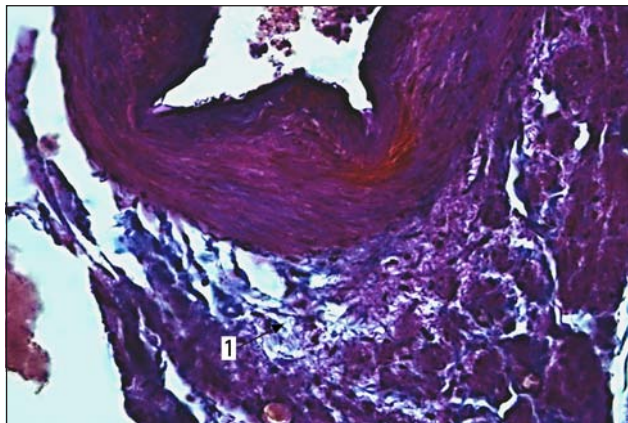


Рис. 4. Тяжи коллагеновых волокон (1) паравазальной соединительной ткани передней поверхности желудка мужчины 68 лет (окраска по Маллори, ув. 200)

уменьшается. Аналогичный характер возрастной изменчивости присущ и ретикулярным волокнам.

Расстояние между волокнами в структуре «периферического» слоя паравазальной соединительной ткани желудка за период от первого периода зрелого до пожилого возраста практически не изменяется, сокращение этого расстояния в 2,2 раза по сравнению с предыдущей возрастной группой характерно для старческого возраста.

Основное вещество межклеточного матрикса паравазальной соединительной ткани, расположенной на отдалении от кровеносных сосудов желудка, характеризуется снижением интенсивности ШИК-реакции в пожилом и старческом возрасте по сравнению с первым периодом зрелого возраста.

Для подтверждения этапной возрастной изменчивости в структуре паравазальной соединительной ткани была проведена оценка маркеров двух основных биологических процессов, обеспечивающих функционирование органов и тканей и лежащих в основе неопластической трансформации — пролиферации и апоптоза [10].

Наше исследование показало, что в первом периоде зрелого возраста в паравазальной соединительной ткани желудка количество TUNEL-позитивных клеток невелико и составляет всего $6,97 \pm 0,49$ % (*рис. 5*).

С возрастом процентное содержание TUNEL-позитивных клеток в структуре паравазальной соединительной ткани увеличивается. К пожилому возрасту количество фибробластов, находящихся в состоянии апоптоза, увеличивается до $15,53 \pm 1,02$ % ($\chi^2=7,22$). После 75 лет количество TUNEL-позитивных клеток продолжает

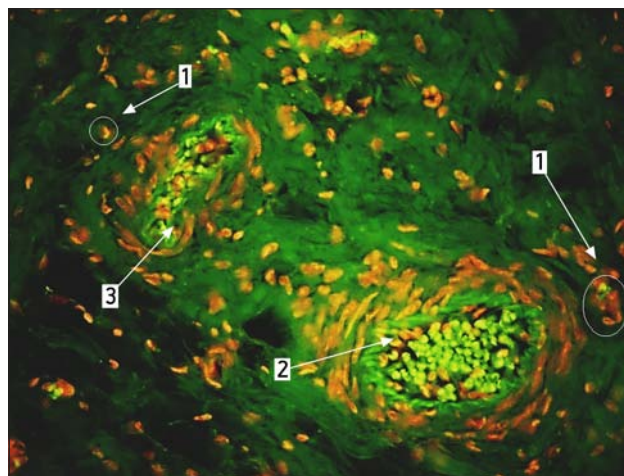


Рис. 5. TUNEL-позитивные клетки (1) в структуре паравазальной соединительной ткани артерии (2) и вены (3) стенки желудка мужчины 35 лет (ув. 200)

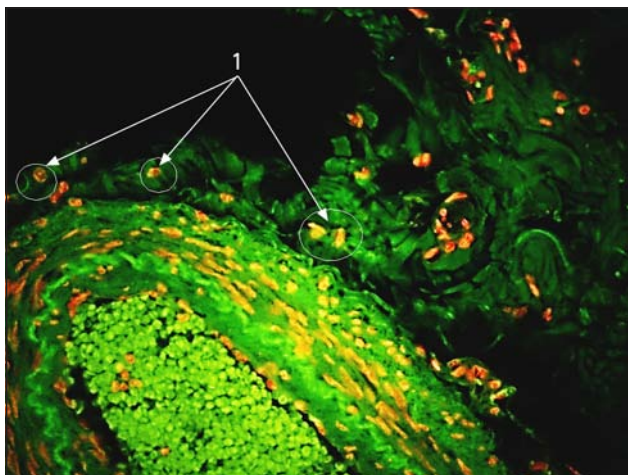


Рис. 6. TUNEL-позитивные клетки (1) в структуре паравазальной соединительной стенки желудка мужчины 88 лет (ув. 200)

увеличиваться до $23,63 \pm 1,78\%$ ($\chi^2=3,7$), однако темпы прироста замедляются (рис. 6).

При определении индекса пролиферации фибробластов паравазальной соединительной ткани желудка установлено, что в первом периоде зрелого возраста фибробласты, находящиеся в состоянии пролиферации, составляют $43,26 \pm 0,48\%$.

Выявлено, что в первом периоде зрелого возраста клетки паравазальной соединительной ткани желудка характеризуются достаточно высоким индексом пролиферации, что может свидетельствовать о больших потенциальных возможностях клеток и, следовательно, может сказываться на функциональной активности кровеносных сосудов.

С возрастом отмечается снижение индекса пролиферации до $22,78 \pm 0,38\%$ ($\chi^2=14,06$, $p < 0,01$) к пожилому и до $20,50 \pm 0,79\%$ ($\chi^2=0,34$) к старческому возрасту, соответственно (рис. 7), однако данный показатель остается на достаточно высоком уровне, что создает условия в данной возрастной группе для увеличения риска возникновения клеточных линий, имеющих мутации генов.

Заключение

Установлены основные закономерности возрастной изменчивости паравазальной соединительной ткани желудка на этапах постнатального онтогенеза, которые полностью вписываются в общую картину возрастных изменений соединительной ткани организма.

В то же самое время, высокий уровень пролиферативной активности в клетках паравазаль-

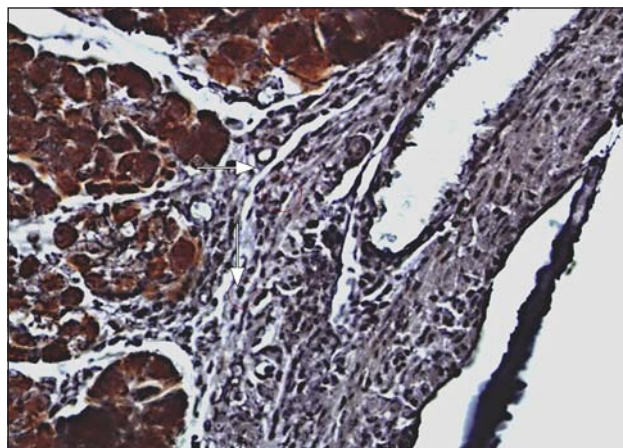


Рис. 7. Ki-67-позитивные клетки в паравазальной соединительной ткани стенки желудка мужчины 88 лет (ув. 200)

ной соединительной ткани желудка при среднем уровне апоптозной активности в старческом возрасте свидетельствует о больших пролиферативных возможностях, которые увеличивают шанс образования клеток с поврежденной ДНК, и, как следствие, возможно возникновение «злокачественных» мутаций, которые, в свою очередь, приводят к опухолевой трансформации [10].

Литература

1. Артюхов И.П., Каскаева Д.С. Оценка состояния здоровья студентов высших учебных заведений города Красноярска // Сибир. мед. обозрение. 2014. Т. 90. № 6. С. 61–64.
2. Вентцель Е.С. Теория вероятностей. М.: Высш. шк., 1999.
3. Щербаков И.Т., Леонтьева Н.И., Щербакова Э.Г., Хренников Б.Н. Гистологическая и морфометрическая характеристика слизистой оболочки разных отделов толстой кишки при адаптационной норме // Морфол. ведомости. 2013. № 4. С. 93–102.
4. Гржибовский А.М. Корреляционный анализ // Экология человека. 2008. № 9. С. 50–60.
5. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. Основы гистологической техники. СПб.: СпецЛит, 2010.
6. Некрасова И.Л., Шестакова В.Г., Фадеев М.Ю. Особенности микроциркуляции в слизистой оболочке желудка при хроническом гастрите // Морфология. 2013. Т. 144. № 5. С. 99.
7. Осипенко М.Ф., Скалинская М.И., Холин С.И., Осипенко М.Ф. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани и функциональные заболевания билиарного тракта // Сибир. мед. обозрение. 2011. Т. 70. № 4. С. 29–32.
8. Солдатова О.Г., Пац Ю.С., Савченков Ю.И., Медведев В.С. Соотношение свойств темперамента с показателями функциональной активности желудочно-кишечного тракта // Сибир. мед. обозрение. 2012. Т. 75. № 3. С. 54–56.
9. Henriksen N.A., Yadete D.H., Sorensen L.T. et al. Connective tissue alteration in abdominal wall hernia // Brit. J. Surg. 2011. Vol. 98. P. 210–219.
10. Fan X.P., Wang K., Liu Y. et al. Plasma alpha-tocopherol is negatively correlated with hepatocyte apoptosis in chronic hepatitis B patients // Int. Med. 2009. Vol. 48. № 18. P. 1585–1593.

V. V. Nickel, V. P. Efremova

AGE CHANGES IN CONNECTIVE TISSUE STRUCTURES OF THE STOMACH

V. F. Voyno-Yasenetskii Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022; e-mail: vica-nic@mail.ru

The study of paravasal connective tissue of the stomach was carried out on the preparations of 80 men corpses of three age groups: the first period of adulthood ($n=20$), the elderly ($n=30$) and senile ($n=30$) ages. With the help of standard histological and histochemical methods, the features of the age-related variability of the fiber composition were established; the level of apoptosis and proliferation in fibroblasts has been investigated with the help of immunohistochemical methods. The regularities of the structural organization of the paravasal connective tissue of the stomach during the period of biological stability (the first period of adulthood), as well as its age transformations at the stages of postnatal ontogeny (in the older age groups), were revealed.

Key words: *paravasal connective tissue, stomach, fibroblasts, proliferation index, apoptosis index, postnatal ontogenesis*

И. Б. Соколова¹, Г. А. Рыжак², В. Х. Хавинсон^{1,2}

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ КУМУЛЯЦИЯ ВЛИЯНИЯ ПЕПТИДНОГО БИОРЕГУЛЯТОРА СОСУДОВ НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА У СПОНТАННО ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; e-mail: sib@kolt.infran.ru;² АНО НИЦ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

В исследовании изучали влияние пептидного биорегулятора сосудов «Славином» на микроциркуляцию в коре головного мозга у спонтанно гипертензивных крыс разного возраста (6 и 12 мес). Показано, что однократное курсовое введение пептидного биорегулятора сосудов молодым животным повышает плотность микрососудистой сети в пиальной оболочке в 1,2 раза и не влияет на уровень перфузии и сатурации кислородом в сенсомоторной коре головного мозга. У гипертензивных крыс в возрасте 12 мес после двух курсов препарата «Славином» выявили наличие функциональной кумуляции: плотность микрососудистой сети была повышена в 1,6 раза; уровень перфузии повысился на 15% относительно интактных животных того же возраста. Животные этой группы легче переносили спазм сосудов головного мозга (апликация вазоконстриктора на поверхность мозга): сохраняли самый высокий по сравнению с другими экспериментальными крысами уровень тканевой сатурации кислородом при практически неизменной перфузии.

Ключевые слова: пептидный биорегулятор сосудов, головной мозг, гипертензия, плотность микрососудистой сети, перфузия, сатурация кислородом, молодые и старые животные

Разработка новых методов лечения артериальной гипертензии — одна из наиболее актуальных задач современных физиологии и медицины. Стойкое повышение АД значительно ухудшает циркуляцию крови в головном мозге. В экспериментальных работах и клинических исследованиях показано, что при развитии артериальной гипертензии происходит урежение микрососудистой сети в ткани головного мозга [8, 13], ремоделирование сосудистого русла [11, 13], понижение скорости кровотока [7, 12].

В ранее опубликованных работах мы показали, что один курс пептидного биорегулятора сосудов «Славином» приводил к значительному повышению плотности микрососудистой сети в пиальной

оболочке коры головного мозга старых (возраст 22–24 мес) крыс [2] и улучшению микроциркуляции в сенсомоторной коре [4]. Пептидный биорегулятор «Славином» представляет собой комплекс полипептидов с молекулярной массой 72–678 Да, экстрагированных из сосудов телят.

Целями представленного исследования было изучение влияния пептидного биорегулятора сосудов «Славином» на микроциркуляцию в коре головного мозга у спонтанно гипертензивных крыс разного возраста (6 и 12 мес) и выявление у них функциональной кумуляции при двукратном применении препарата.

Материалы и методы

Работа выполнена с использованием животных из биокolleкции ИФ РАН. Эксперименты проведены на спонтанно гипертензивных крысах-самцах линии SHR. Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Исследования проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных целей (Страсбург, 1986).

Для представленного экспериментального исследования было сформировано четыре группы крыс линии SHR (спонтанно гипертензивные крысы), *таблица*.

В качестве контрольной группы были использованы интактные нормотензивные крысы линии Wistar — Kyoto в возрасте 12 мес.

Все курсы препарата «Славином» (0,25 мг) осуществляли внутримышечно по схеме: одна инъекция в сутки в течение 5 дней, перерыв 2 сут, одна инъекция в сутки в течение 5 дней — всего 10 инъекций на курс.

Экспериментальные группы спонтанно гипертензивных животных линии SHR

Группа	САД, мм рт. ст.	Сатурация кислородом ткани сенсомоторной коры головного мозга, %
1-я — интактные крысы-самцы в возрасте 6 мес, $n=6$	185,6±5,2	97,8±0,4
2-я — крысы-самцы в возрасте 6 мес, которым за 2 мес до исследования (в возрасте 4 мес) был проведен один курс Славинорма, $n=14$	182,6±3,4	96,5±0,3
3-я — интактные крысы-самцы в возрасте 12 мес, $n=6$	190,7±3,3	96,1±0,3
4-я — крысы-самцы в возрасте 12 мес, которым было проведено два курса введения Славинорма: 1-й — в возрасте 4 мес; 2-й — в возрасте 10 мес (за 2 мес до исследования), $n=14$	191,1±3	97,8±0,3

Температуру тела животных в течение всего опыта поддерживали на уровне 37 °С.

Визуализацию, мониторинг микрососудистой сети, измерение перфузии и сатурации кислородом в ткани сенсомоторной коры головного мозга проводили через 2 мес после курсового введения Славинорма. Крыс наркотизировали зоветилом — 20 мг/кг («Virbac», Франция) — интраперитонеально. Удаляли теменную кость и твердую мозговую оболочку, тем самым позволяя визуализировать пиальную оболочку сенсомоторной коры. Поверхность мозга непрерывно орошали физиологическим раствором при температуре 37 °С.

Для определения плотности микрососудистой сети животных помещали под объектив телевизионной установки (при общем ув. 40). Используя компьютерную программу «Photo M» (автор А. Черниговский), на статических изображениях подсчитывали общее количество сосудов на единицу площади.

Для измерения уровня перфузии и сатурации кислородом (SO_2) в сенсомоторной коре головного мозга использовали комплекс многофункциональной лазерной диагностики «ЛАКК-М» (НПП «Лазма», Россия). Данный комплекс определяет динамическую характеристику микроциркуляции крови — перфузию — изменение потока крови в единицу времени в исследуемом объеме ткани около 1 мм³ в относительных перфузионных единицах методом лазерной доплеровской флуометрии. Методом оптической тканевой оксиметрии оценивали SO_2 в этом же объеме ткани коры головного мозга. Исходно в стандартных условиях уровень перфузии и SO_2 регистрировали на поверхности каждого полушария в четырех точках с приблизительными координатами $AP=1, 2, 3, 4$ мм от брегмы; $SD=1,0$ мм латерально от сагиттального шва. Также изменения перфузии и SO_2 оценивали в условиях воздействия (апликации)

на поверхность головного мозга вазоконстриктора норадреналина ($10^{-3}M$).

При статистической обработке всех данных достоверность различий оценивали с помощью критерия Манна — Уитни, уровень достоверности различий $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При стойком повышении АД на сосудистую стенку артерий и артериол головного мозга оказывают влияние изменившиеся гемодинамические факторы (увеличение напряжения сдвига, усиление ламинарного потока и т. д.) и гуморальные факторы, характерные для гипертензии, в частности повышенное содержание в крови ангиотензина II, который вызывает спазм сосудов. Эти процессы запускают молекулярные сигнальные каскады, приводящие к эндотелиальной дисфункции и ремоделированию сосудистого русла [10, 11]. Длительное течение заболевания чревато осложнениями — формированием сосудистых аневризм, их разрывом (геморрагический инсульт) или утолщением сосудистой стенки и формированием атеросклеротических бляшек с полным закрытием мозговых сосудов (ишемический инсульт) [1, 15]. Славинорм обладает ангиопротективными свойствами [14]. Его применение при артериальной гипертензии направлено на восстановление микрососудистого русла головного мозга, поддержание метаболизма эндотелиальных клеток стенок сосудов [6]. Предполагаем, что устранение дисфункции сосудистого русла головного мозга может привести к восстановлению основных параметров микроциркуляции до уровня у нормотензивных животных.

В предыдущих работах было показано, что ремоделинг микрососудистого русла пиальной оболочки коры головного мозга у крыс линии SHR имел место уже в возрасте 3–4 мес, то есть еще до формирования стойкой артериальной гипертен-

зии. У этих животных была значительно понижена плотность микрососудистой сети в пиальной оболочке (в 1,4–1,9 раза) и уровень перфузии (в среднем на 24 %) [3] в сенсомоторной коре головного мозга по сравнению с нормотензивными крысами линии *Wistar – Kyoto* того же возраста. В возрасте 4–6 мес у крыс линии *SHR* уже сформировалась стойкая артериальная гипертензия [9]. Возрастные изменения у животных линии *SHR* менее выражены, чем у крыс с нормальным АД [5]. По мере старения от 6 до 12 мес у интактных крыс линии *SHR* АД значимо не изменялось (см. таблицу).

Применение одного курса Славинорма привело к повышению плотности микрососудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры головного мозга у крыс в возрасте 6 мес линии *SHR* в 1,2 раза (статистически достоверно), рис. 1. При этом уровень перфузии в сенсомоторной коре повысился от $23,8 \pm 1,3$ до $25,1 \pm 1,1$ пф (статистически недостоверно), рис. 2, а тканевое SO_2 не изменилось (см. таблицу). Следовательно, один курс Славинорма у молодых крыс линии *SHR* приводит к активации ангиогенеза в пиальной оболочке сенсомоторной коры, но не влияет на динамические характеристики микроциркуляции в головном мозгу.

Чтобы восстановить микроциркуляцию в коре головного мозга до уровня у нормотензивных животных, был проведен повторный курс пептидного биорегулятора сосудов. Установлено, что через 2 мес после второго курса Славинорма у крыс линии *SHR* (4-я группа) плотность микрососудистой сети в пиальной оболочке сенсомоторной коры повысилась примерно в 1,6 раза (статистически достоверно), см. рис. 1. Уровень перфузии у животных 4-й группы был выше, чем у интактных *SHR* того же возраста, примерно на 15 %, но ниже, чем у интактных нормотензивных животных в возрасте 12 мес (см. рис. 2). SO_2 в ткани коры головного мозга у всех групп животных было примерно одинаковым (см. табл.1).

Таким образом, при двукратном применении с разницей в полгода пептидного биорегулятора сосудов спонтанно гипертензивным животным выявлена функциональная кумуляция — увеличение плотности микрососудистой сети и уровня перфузии в сенсомоторной коре головного мозга. По всем параметрам микроциркуляции крысы линии *SHR* в возрасте 12 мес, получившие два курса препарата «Славинорм», соответствовали

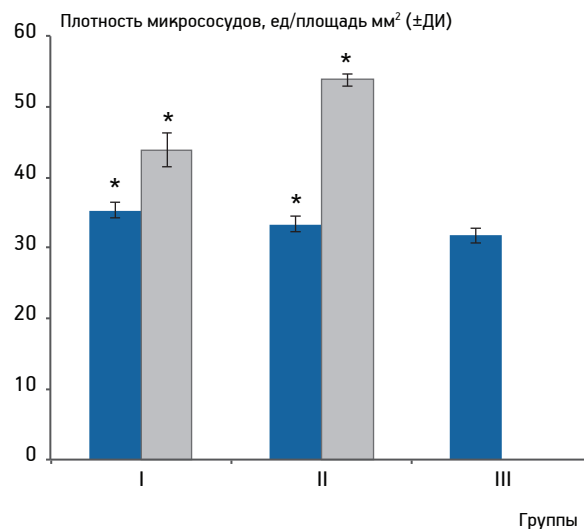


Рис. 1. Плотность микрососудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры у интактных крыс-гипертоников линии *SHR* и после применения пептидного биорегулятора сосудов.

Темные столбики — плотность микрососудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры головного мозга у интактных животных (* $p < 0,05$); светлые столбики — то же у животных, получавших пептидный биорегулятор сосудов ($p < 0,05$).

Здесь и на рис. 2, 3: по оси абсцисс — группы животных:
I — крысы-гипертоники линии *SHR* 6 мес;
II — крысы-гипертоники линии *SHR* 12 мес;
III — контрольные животные линии *Wistar–Kyoto* 12 мес

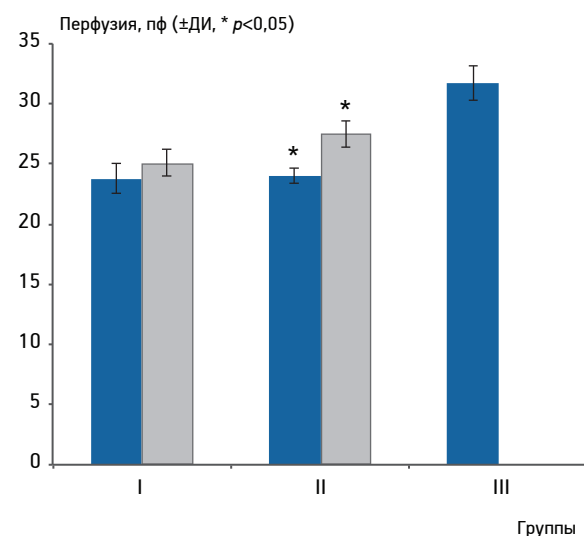


Рис. 2. Перфузия в ткани сенсомоторной коры головного мозга у крыс.

Темные столбики — перфузия в ткани сенсомоторной коры головного мозга у интактных животных; светлые столбики — то же у животных, получавших пептидный биорегулятор сосудов

нормотензивным животным той же возрастной категории.

Лица, особенно пожилого возраста, страдающие артериальной гипертензией, достаточно часто реагируют на неблагоприятные внешние факторы (гипоксия, повышенная тревожность, усталость, изменения погоды и т. д.) спазмированием сосудов головного мозга. В связи с этим представляется важным выявить влияние препарата «Славинорм» на микроциркуляцию в коре головного мозга у гипертензивных животных под воздействием вазоконстриктора. В экстремальных условиях ауторегуляция направлена на поддержание кислородного снабжения ткани головного мозга на постоянно высоком уровне. Как видно из данных рис. 3, а, при аппликации вазоконстриктора норадреналина (NA) на поверхность головного мозга у молодых интактных крыс линии SHR поддерживался высокий уровень тканевой сатурации кислородом, а интактные нормотензивные и гипертензивные крысы в возрасте 12 мес имели тканевое SO_2 примерно на 5 % ниже. Вероятно, при воздействии на поверхность мозга вазоконстриктора большее значение имеет возраст животных: старые крысы переносят спазм сосудов головного мозга хуже, чем молодые.

Под воздействием NA в разных точках измерения уровень перфузии мог понижаться или возрастать. У контрольных крыс линии Wistar—Kyoto величина уменьшения ($26,8 \pm 2,7\%$) и увеличения ($26,4 \pm 4,2\%$) уровня перфузии под воздействием NA была примерно одинаковой (см. рис. 3, б). Следовательно, для поддержания тканевой SO_2 на уровне $94,6 \pm 0,5\%$ у крыс этой группы не увеличивается средний уровень перфузии. У крыс линии SHR несколько иная картина. У интактных гипертензивных животных 6 и 12 мес в большинстве точек измерения уровень перфузии повышался в среднем на $46,7 \pm 13$ и $38,1 \pm 9,2\%$, соответственно, тогда как понижение перфузии в других точках измерения составляло $29,2 \pm 4$ и $15,1 \pm 3\%$, соответственно. Следовательно, для того чтобы под воздействием NA сохранить SO_2 в ткани коры головного мозга на уровне 94–97 % (см. рис. 3, а), у этих животных повышается тканевая перфузия на 17 и 23 %, соответственно (см. рис. 3, б). У крыс линии SHR в возрасте 6 мес, которые получили один курс препарата «Славинорм», были выявлены аналогичные изменения перфузии под воздействием NA: степень уменьшения составила $31 \pm 4,6\%$, а увеличения — $57 \pm 17,6\%$. Следовательно, для поддержания SO_2 в ткани коры головного мозга на уровне

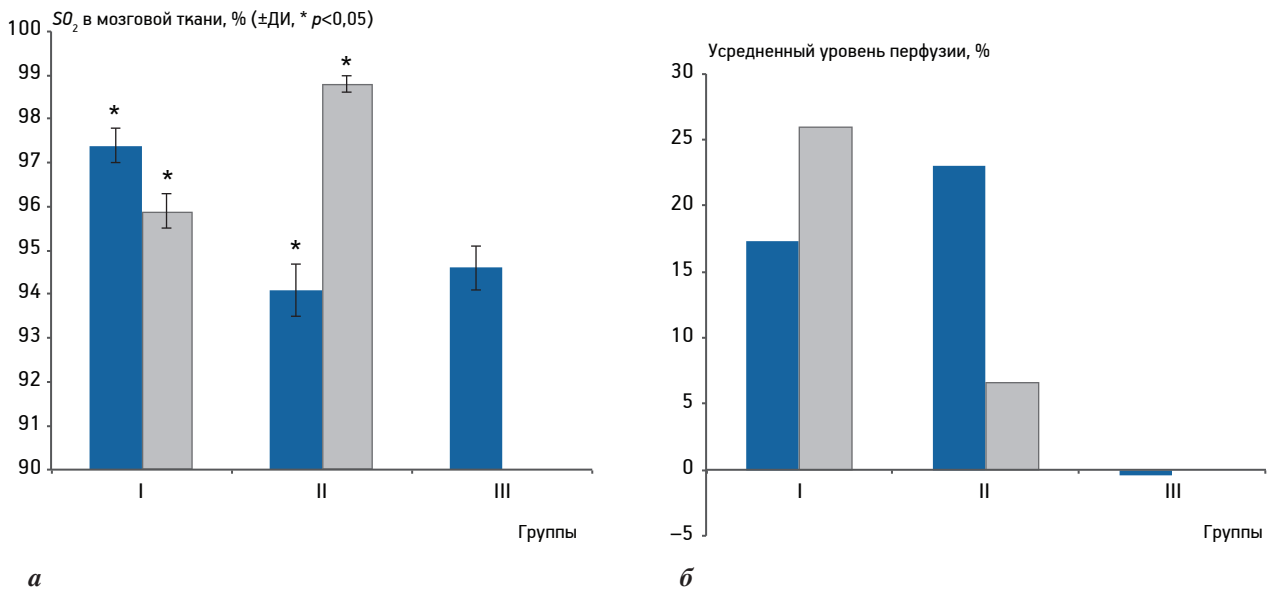


Рис. 3. Изменение сатурации кислородом и перфузии в ткани сенсомоторной коры головного мозга у крыс под воздействием вазоконстриктора (аппликация норадреналина на поверхность мозга).

а — SO_2 в ткани сенсомоторной коры головного мозга у крыс под воздействием вазоконстриктора; темные столбики — SO_2 в ткани сенсомоторной коры головного мозга у интактных животных; серые столбики — то же у животных, получавших пептидный биорегулятор сосудов;

б — усредненный уровень изменения перфузии в ткани сенсомоторной коры головного мозга у крыс под воздействием вазоконстриктора: темные столбики — усредненный уровень изменения перфузии в ткани сенсомоторной коры головного мозга у интактных животных; серые столбики — то же у животных, получавших пептидный биорегулятор сосудов

95,9±0,4% у этих животных повышается средняя перфузия на 26% (см. рис. 3, б). У крыс линии SHR в возрасте 12 мес, которые получили два курса пептидного биорегулятора сосудов, в большинстве точек измерения уровень перфузии понизился на 29,6±3,8%, а в других увеличился на 36,3±13,2%. При этом у данной группы животных под воздействием вазоконстриктора сохранялась самая высокая тканевая сатурация кислородом — 98,8±0,2%, а усредненная перфузия повысилась только на 6,7%.

Заключение

Таким образом, однократное курсовое введение пептидного биорегулятора сосудов «Славином» молодым спонтанно гипертензивным крысам позволило повысить плотность микрососудистой сети пиальной оболочки и не повлияло на другие параметры микроциркуляции в коре головного мозга. При повторном применении Славиорма в результате функциональной кумуляции плотность микрососудистой сети возросла примерно в 1,6 раза, а уровень перфузии — в среднем на 15%. Применение пептидного биорегулятора сосудов не влияло на уровень тканевой сатурации кислородом в коре головного мозга и на АД у животных всех возрастов. Однако функциональная кумуляция позволила старым спонтанно гипертензивным крысам легче переносить спазм сосудов головного мозга.

Литература

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997.

2. Соколова И.Б., Рыжак Г.А., Мельникова Н.Н. и др. Влияние пептидного биорегулятора сосудов на плотность микрососудистой сети коры головного мозга старых крыс // Бюл. экспер. биол. 2016. Т. 161. № 2. С. 266–269.

3. Соколова И.Б., Сергеев И.В., Дворецкий Д.П. Влияние повышенного артериального давления на микроциркуляцию в коре головного мозга молодых крыс // Бюл. экспер. биол. 2015. Т. 160. № 9. С. 276–279.

4. Соколова И.Б., Сергеев И.В., Рыжак Г.А., Хавинсон В.Х. Влияние пептидного биорегулятора сосудов на микроциркуляцию в коре головного мозга у старых крыс // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 2. С. 291–296.

5. Соколова И.Б., Сергеев И.В., Федотова О.Р. и др. Возрастные изменения микроциркуляции в коре головного мозга у крыс-гипертоников // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 4. С. 567–572.

6. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные геропротекторы — эпигенетические регуляторы физиологических функций организма. СПб.: Из-во РГПУ им. А.И.Герцена, 2014.

7. Davisson R. Hypertension and cerebrovascular dysfunction // Cell Metab. 2008. Vol. 7. № 6. P. 476–484.

8. Feihl F., Liaudet L., Waeber B., Levy B. Hypertension A disease of the microcirculation? // Hypertension. 2006. № 48. P. 1012–1017.

9. Gray S. Spontaneous hypertension in the neonatal rat. A review // Clin. exp. Hypertens. 1984. Vol. 6. № 4. P. 755–781.

10. Iadecola C., Park L., Capone C. Threats to the mind aging, amyloid, and hypertension // Stroke. 2009. № 40. P. S40–S44.

11. Intengan H., Schiffrin E. Vascular remodeling in hypertension // Hypertension. 2001. № 38. P. 581–587.

12. Jennings J., Muldoon M., Ryan C. et al. Reduced cerebral blood flow response and compensation among patients with untreated hypertension // Neurology. 2005. Vol. 64. № 8. P. 1358–1365.

13. Pires P., Ramos C., Matin N., Dorrance A. The effects of hypertension on the cerebral circulation // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2013. № 304. P. H1598–H1614.

14. Ryzhak A., Rutkovskaya V., Ryzhak G., Kuznik B. The antiatherosclerotic effects of a geroprotector peptide // Adv. Geront. 2012. Vol. 2. № 4. P. 332–335.

15. Tagami M., Nara Y., Kubota A. et al. Ultrastructural characteristics of occluded perforating arteries in stroke-prone spontaneously hypertensive rats // Stroke. 1987. № 18. P. 733–740.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 5. P. 671–675

I.B. Sokolova¹, G.A. Ryzhak², V.Kh. Khavinson^{1,2}

FUNCTIONAL CUMULATION OF INFLUENCE OF VASCULAR PEPTIDE BIOREGULATOR ON MICROCIRCULATION IN THE BRAIN CORTEX OF SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS

¹ I. P. Pavlov Institute of Physiology, RAS, 6, Makarova Emb., St. Petersburg, 199034; e-mail: sib@kolt.infran.ru;

² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, Dinamo Av., St. Petersburg, 197110

We investigated the influence of vascular peptide bioregulator on microcirculation in the brain cortex of spontaneously hypertensive rats of different ages and figured out whether there is functional cumulation during two-time application of the drug «Slavinorm» by above-mentioned animals. It was shown that a single course treatment with vascular peptide bioregulator had increased the density of microvascular network of the pia mater in young animals ca. 1,2-fold and had not affected the perfusion and oxygen saturation of sensorimotor cortex. The second course treatment with «Slavinorm» was provided in a 6 months. Functional cumulation was revealed in 12 month-aged rats which had 2 course treatments with vascular peptide bioregulation: the density of microvascular network of the pia mater was increased ca. 1,6-fold; level of perfusion was increased ca. 15% in comparison with intact animals of the same age. These animals were more tolerant to cerebral vasospasm (the application of vasoconstrictor on the surface of the brain): the highest level of tissue oxygen saturation was remained at fairly constant perfusion in comparison with other animals.

Key words: vascular peptide bioregulator, brain, hypertension, density of microvascular network, perfusion, oxygen saturation, young and old animals

Е. Л. Гагаринский, Н. Л. Векшин

ГОЛУБАЯ СМЕРТЬ НЕМАТОД

Институт биофизики клетки РАН, 142290, Московская обл., Пущино, ул. Институтская, 3; e-mail: nvekshin@rambler.ru

В данной работе показано, что старение, а также смерть нематод, сопровождающиеся возгоранием голубого свечения при флюоресцентной микроскопии, не связаны напрямую ни с накоплением липофусцина (пигмента старения), ни с выбросом антраниловой кислоты. Оказалось, что при флюоресцентной микроскопии существенный вклад в голубое свечение живых и мёртвых нематод, а также в голубую вспышку умирающих нематод вносит паразитный рассеянный свет, отражающийся от кутикулы и органов червя. При спектрофлуориметрии гомогенатов, получаемых из нематод, главный вклад в голубой области действительно даёт антраниловая кислота. Однако тотальное содержание антраниловой кислоты, измеренное спектрофлуориметрически, у взрослых особей оказалось, наоборот, ниже, чем у молодых (в расчёте на общий белок). При искусственном старении нематод (с помощью нагрева) не обнаруживается накопления антраниловой кислоты. Причиной старения нематод, по-видимому, является образование прочных поперечных сшивок между белками. В пользу этого свидетельствуют данные по триптофановой флюоресценции и светорассеянию гомогенатов: у старых червей обнаруживается большое количество денатурированного белка, обнаруживаемое по длинноволновому сдвигу триптофановой флюоресценции, а также много крупных белковых частиц с прочными сшивками, не разрушаемых детергентом, что детектируется по светорассеянию.

Ключевые слова: старение, нематоды, липофусцин, антраниловая кислота, белковые агрегаты, сшивки, флюоресценция, светорассеяние

Простыми удобными лабораторными животными, на которых принято изучать механизмы старения, являются мелкие нематоды длиной до 3 мм [5, 6, 29]. Продолжительность жизни нематод составляет всего около 1 мес. Причиной старения и смерти нематод некоторые исследователи считают накопление «внутриклеточного мусора» — липофусцина [5, 6, 24], флюоресцирующего в голубой области [24]. Однако авторы работы [16] осторожно написали про накопление в нематодах с возрастом «некоего флюоресцирующего вещества», но не утверждали, что это липофусцин.

Липофусцин, называемый «пигментом старения», — это сверхвысокомолекулярный прочный комплекс множества повреждённых агрегированных белков [18, 25], который образуется при старении в клетках многих живых организмов. В состав этого внутриклеточного «мусора» могут входить также окисленные липиды и другие вещества [17]. Внутриклеточный «мусор» более или менее успешно убирается с помощью лизосом и протеаз [15, 20], но чаще не убирается вообще [26].

Существуют различные виды липофусцина, в зависимости от вида клеток и внутриклеточных органелл, из которых он возникает [7, 11, 19, 23, 28], то есть «мусор» бывает самый разный. Особенно активно он образуется из старых митохондрий [7, 9]. При микроскопии этот липофусцин имеет вид гранул размером 1–2 мкм [1, 9, 12]. Возникновение липофусцина провоцируется АФК и ПОЛ [7, 16, 17, 19].

При агрегации повреждённых белков и окисленных липидов с образованием липофусцина возникают сшивки [7, 20, 21]. Во многих случаях они представляют собой шиффовы основания, имеющие полосу поглощения при 360 нм и полосу излучения в голубой области — около 460 нм [7]. Появление голубой флюоресценции стареющих клеток при возбуждении близким УФ-светом служит одним из признаков образования липофусцина [11]. Голубая липофусциновая флюоресценция особенно интенсивна при старении изолированных митохондрий [7].

Вместе с тем, голубое излучение как таковое не является прямым доказательством наличия липофусцина, ибо в районе 430–470 нм флюоресцируют также другие природные вещества, например никотинамидадениндинуклеотид — НАДН [2] и антраниловая кислота [8, 10]. Голубое свечение нематод долгое время приписывали именно липофусцину, но в работе [10] было сделано заключение, что это возгорание свечения нематод (при микроскопии) в момент их гибели вызвано не липофусцином. Авторы указанной работы пред-

положили, что за голубое свечение, наблюдаемое в микроскопе, ответственна антралиловая кислота. Конечно, антралиловая кислота в нематодах есть. Её наличие подтверждается не только спектрофлюориметрически, но и масс-спектрометрически [10]. Но она не может накапливаться быстро (независимо от того, образуется ли она в свободной гликозилированной форме из свободного триптофана или из триптофана, высвобожденного в результате гидролиза белка), а в указанной работе наблюдали относительно быстрые (десятки минут и 1–2 ч) голубые вспышки.

В одном из недавних исследований [22] отмечены трудности в различении собственно флюоресценции антралиловой кислоты, имеющейся в червях, и некоторого «фоновых сигнала», идущего от них. Причём авторы указанной работы продемонстрировали вспышку при умирании червей не только в голубой области, но также в зеленой и красной, и красная увеличивалась со временем. Этот результат невозможно объяснить выбросом антралиловой кислоты. Антралиловая кислота сама по себе не имеет зеленой и красной флюоресценции [8]. В принципе, вспышки в трёх разных областях спектра можно было бы объяснить выбросом трёх разных веществ. Однако, по нашему мнению, причина может крыться не в трёх разных веществах, а в погрешностях детекции на конфокальном микроскопе [4].

Цель работы — установление природы голубого свечения нематод и критическая проверка обеих гипотез: о накоплении в нематодах при старении или смерти больших количеств липофусцина или антралиловой кислоты (на примере укусных нематод вида *Turbatrix aceti*).

Материалы и методы

Множество размножающихся нематод *Turbatrix aceti* содержали несколько месяцев при 20 °С или, когда нужно было ускорить старение, несколько часов при 38 °С. Гомогенаты получали путем тщательного растирания нематод на холоду в пробирке с притертым пестиком.

Все спектрофотометрические и спектрофлюориметрические измерения осуществляли после добавления к гомогенатам детергента — 1% додецилсульфата натрия (*SDS*), разрушающего клеточные структуры и устраняющего неоднородность и мутность. Кроме того, детергент приостанавливает многие ферментативные процессы, фиксируя

определённое состояние гомогената. Полученные пробы выравнивали по содержанию белка, определяя концентрацию УФ-фотометрическим методом — по поглощению триптофана при 286 нм [27]. Причём пробы получали как из общей колонии нематод, так и по отдельности из мелких и крупных червей, разделяемых путём осаждения. Мелкие черви являются молодыми, а крупные — стареющими (взрослыми и старыми).

Для активации старения нематод и для получения мёртвых нематод использовали умеренный нагрев — множество нематод помещали в стерильную 15 мл пластиковую пробирку и грели в термостате 4 ч при 38 °С. Нематоды при этом постепенно умирали, в итоге — почти 90%. После этого разрушали термоубитых нематод с помощью механического растирания и затем осуществляли растворение частиц гомогената с помощью детергента *SDS*, далее измеряли поглощение и флюоресценцию.

Спектры поглощения полученных образцов записывали на спектрофотометре «ПромЭкоЛаб-5400УФ» (Санкт-Петербург) или «М-40» (Германия). Спектры флюоресценции регистрировали на модернизированных спектрофлюориметрах «Perkin-Elmer MPF-44B» и «Carry ECLIPSE» (США) в 1 см кварцевых кюветках при 20 °С. Все спектры приведены за вычетом фонового спектра.

Микроскопирование нематод во флюоресцентном режиме при разной длине волн возбуждения и излучения проводили на микроскопе «Leica DM 6000». Кроме того, фотографии голубого излучения (420–490 нм) делали на микроскопе «ЛЮМАМ 2И» при возбуждении через светофильтр УФС-6 (пропускание от 300 до 400 нм) и анализировали в программе ImageJ.

Результаты и обсуждение

Спектрофлюориметрия нематодных гомогенатов

Ранее в нашей лаборатории было установлено [3], что для корректного фотометрического или флюоресцентного измерения количества каких-либо светопоглощающих веществ внутри частиц, например липофусцина в митохондриях [7], необходимо разрушить частицы. В противном случае из-за светорассеяния на каждой отдельной частице уменьшается вероятность поглощения фотонов хромофорами внутри неё, что приводит также к осла-

бленной флюоресценции. Детергенты, например SDS, разрушают белковые агрегаты и мембраны, но не разрушают липофусцин, так как в нём имеются флюоресцирующие конъюгаты шиффовых оснований окисленных липидов и денатурированных белков, а также, возможно, дисульфидные связи. Добавление SDS в наших предшествующих опытах к изолированным митохондриям [17] резко снижало светорассеяние (хотя не устраняло полностью) и снимало тиндалевский гипохромизм, что позволяло корректно детектировать митохондриальный липофусцин по его флюоресценции. Кроме того, детергент должен извлекать из частиц антралиловую кислоту, если она есть.

На рис. 1 показаны спектры голубой флюоресценции детергентных гомогенатов мелких (молодых) и крупных (стареющих) нематод. Форма спектра и положение максимума в районе 420 нм не характерны для липофусцина (он имеет широкий спектр при 450–480 нм [1, 7, 24]), но напоминают известную флюоресценцию антралиловой кислоты [8, 10]. Поэтому мы присоединяемся к точке зрения авторов [10], что не липофусцин, а именно антралиловая кислота может являться одной из главных субстанций голубой флюоресценции нематод. При этом эндогенный НАДН даёт пренебрежимо малый вклад (в противном случае спектр был бы существенно шире и смещён

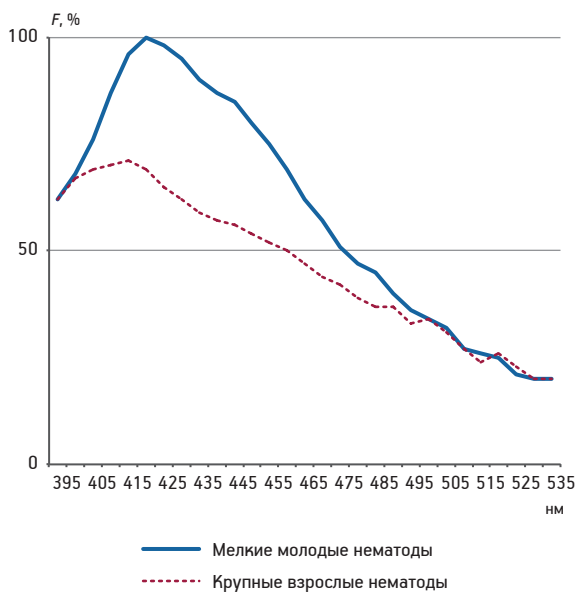


Рис. 1. Голубая флюоресценция растворов (в 1% SDS), полученных после гомогенизации нематод. Максимальное значение флюоресценции F принято за 100%.

Здесь и на рис. 2, 3: измерено на спектрофлюориметре «Саргу» в 1 см кварцевых кюветках при 20 °С

к 450 нм). Об этом же говорит тот факт, что добавление ротенона (ингибитора митохондриальной НАДН-дегидрогеназы) не влияло на спектр (на рис. 1 не показано). Клетки нематод содержат мало митохондрий, и в их клетках вообще мало НАДН (в сравнении с клетками млекопитающих).

Спектр возбуждения (рис. 2) убедительно подтверждает, что именно антралиловая кислота (с максимумом возбуждения при 330 нм), а не липофусцин (максимум должен быть при 360 нм) обуславливает голубую флюоресценцию нематодных гомогенатов. Причём спектр возбуждения был снят нами даже не в максимуме излучения при 420 нм, а на склоне — при 460 нм (где должен был бы излучать липофусцин). Ни липофусцин, ни НАДН не имеют такого спектра возбуждения с максимумом при 330 нм. Он характерен как раз для антралиловой кислоты [8].

При сравнении количеств антралиловой кислоты в молодых и стареющих нематодах нами был получен неожиданный результат: в молодых червях её оказалось гораздо больше (если принять, что количество общего белка в гомогенате пропорционально количеству червей), см. рис. 1. Это означает, что антралиловая кислота при взрослении и старении нематод не накапливается. Поэтому вряд ли она может являться причиной старения и уж тем более — усиления голубого свечения при старении или смерти.

При естественном старении нематод обнаруживаются существенные изменения в белковой УФ-флюоресценции (рис. 3). Спектр УФ-излучения гомогенатов молодых нематод (в 1% SDS) состоит из двух перекрывающихся компонент: тирозиновой с максимум около 305 нм и триптофановой — около 340 нм. При старении червей интенсивность триптофановой флюоресценции возрастает, а положение максимума сдвигается в длинноволновую сторону. Полученный результат не согласуется с работой [13], где триптофановая флюоресценция стареющих нематод (измеренная весьма некорректно — непосредственно на живых червях, с их поверхности, а не в гомогенатах) почти никак не менялась с возрастом.

Как известно [2, 27], длинноволновый максимум при 355 нм характерен для «водного» триптофана, для развёрнутых белков, в частности — денатурированных. При денатурации белков триптофановые остатки попадают в водное (более полярное) окружение и начинают излучать в длинноволновой области. У молодых

нематод значительная доля белков имеет «спрятанные» триптофаны, то есть у молодых червей мало денатурированных белков. Поскольку обе пробы (из мелких червей и из крупных, см. рис. 3) были в 1% SDS, то значит детергент не разрушает какие-то прочные белковые конгломераты, имеющиеся в большом количестве у старых червей и флюоресцирующие в более длинноволновой УФ-области. Можно заключить, что при взрослении и старении червей происходит агрегация денатурированных белков, а также их сшивание (прочные сшивки в агрегатах не разрушаются детергентом). Причём эти агрегаты не принадлежат к флюоресцирующим липофусцинам и поэтому не обладают флюоресценцией в голубой области. В принципе, о подобных агрегатах есть сведения как для нематод [21], так и для других объектов [20].

Светорассеяние гомогенатов (с добавлением детергента и при выравненной концентрации по белку), полученных из больших нематод, было выше, чем из маленьких, например, оптическая плотность светорассеяния при 510 нм составляла 0,18 и 0,15 (в 1 см кювете), соответственно. Это тоже говорит в пользу того, что в стареющих червях имеются более крупные прочно сшитые белковые частицы, оставшиеся от органов и кутикулы.

Известно, что продолжительность жизни нематод зависит от температуры окружающей среды [14, 29]. Инкубация при повышенной температуре резко усиливает и метаболизм, и процессы старения. Мы осуществили искусственное старение нематод путём инкубации червей (вместе — мелких и крупных) при 38 °С. Если бы при этом накапливалась антралиловая кислота, то появлялась бы её голубая флюоресценция. Однако в ходе эксперимента (рис. 4) наблюдали обратную тенденцию: после 3-го часа инкубации червей интенсивность голубой флюоресценции гомогенатов, полученных из них, снижалась почти вдвое (измерено

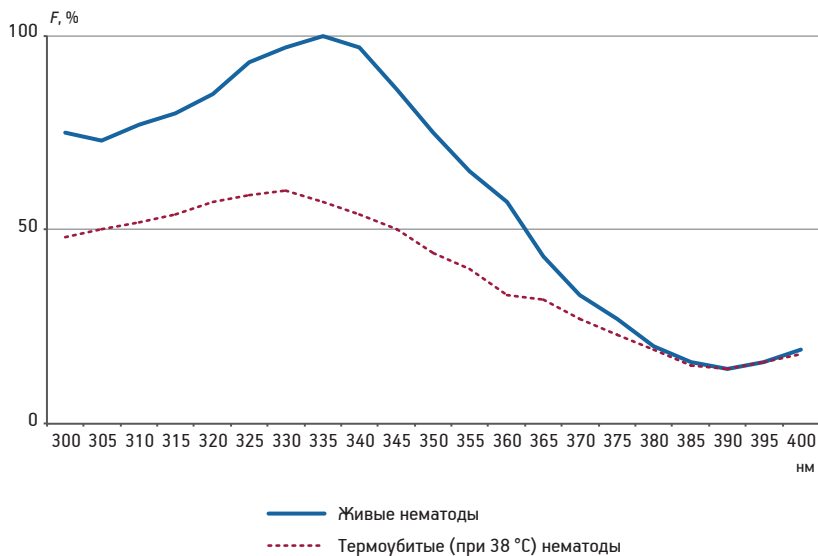


Рис. 2. Спектр возбуждения голубой флюоресценции растворов (в 1% SDS), полученных после гомогенизации нематод; излучение — 460 нм

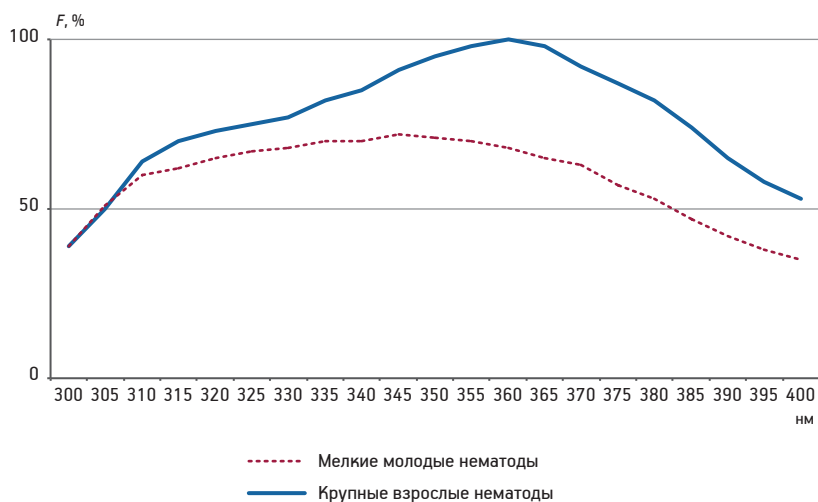


Рис. 3. Белковая флюоресценция растворов (в 1% SDS), полученных после гомогенизации нематод; возбуждение — 275 нм

в детергентном гомогенате при комнатной температуре). Это говорит об отсутствии накопления антралиловой кислоты во время быстрого старения нематод; наоборот, наблюдается обратное. Флюоресценция триптофана снижалась не сильно, но сдвигалась в длинноволновую сторону (рис. 5), что свидетельствует о повышенной денатурации белков в червях при 38 °С. Плечо в районе 305 нм, принадлежащее тирозиновым остаткам, при термогибели нематод заметно возросло, так как при денатурации белков тирозиновые остатки выходят в водную фазу, где их квантовый выход излучения, как известно [2], обычно гораздо выше, чем внутри белковой глобулы.

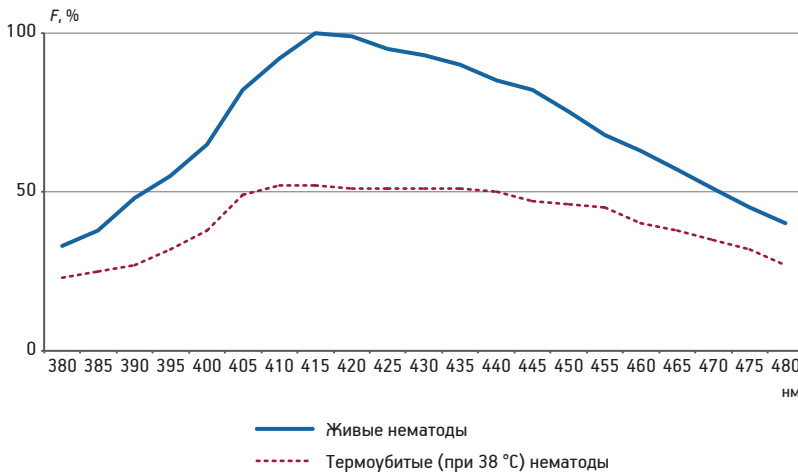


Рис. 4. Спектры голубой флуоресценции растворов, полученных после гомогенизации нематод с последующим разрушением частиц детергентом SDS; возбуждение — 360 нм, щели — 5 нм.

Здесь и на рис. 5: измерено на спектрофлуориметре «Perkin-Elmer» в 1 см кварцевых кюветах при 20 °С

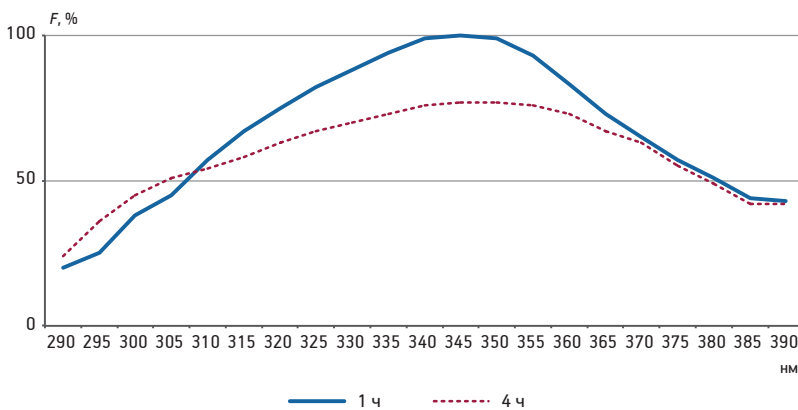


Рис. 5. Спектры белковой УФ-флуоресценции гомогенатов нематод, инкубированных в течение 1 и 4 ч при $t=38$ °С; перед измерениями везде добавлен 1% SDS; возбуждение — 275 нм, щели монохроматоров — 5 нм

Ранее в опытах с изолированными митохондриями из печени крысы [7] наблюдали возникновение интенсивной липофусциновой флуоресценции после трехчасового нагрева суспензии при 49 °С. Мы попытались получить липофусцин или антраниловую кислоту в нематодах тем же способом: нагревали червей 3 ч при 49 °С. Однако голубое излучение гомогенатов, детектируемое на спектрофлуориметре, после 3 ч прогрева червей не возрастало (на рисунке не показано; измеряли SDS-лизированные гомогенаты). Это означает, что за 3 ч сильного прогрева в червях не образовались ни липофусцин, ни антраниловая кислота.

Полученные нами результаты не во всём согласуются с результатами работ [10, 13]. В частности,

в [10] говорилось о выбросе больших количеств антраниловой кислоты при умирании нематод, а в [13] наблюдали двукратное возрастание голубого свечения стареющих нематод. Причем в указанных работах регистрировали флуоресценцию непосредственно самих нематод (не гомогенатов), то есть реально флуоресценция клеток внутренних органов червей из-за тиндалевского светорассеяния должна быть минимальной, зато в канал регистрации, как мы предполагаем, могло попадать за счёт отражения от поверхностных мышц червей много паразитного возбуждающего света (~350 нм), а также неизбежно — рамановская полоса рассеяния, находящаяся как раз в голубой области (~430 нм).

Флуоресцентная микроскопия живых нематод

Оптическая микроскопия выявляет в нематодах *C. elegans* и *T. aceti* небольшие гранулы, не имеющие никакого отношения к липофусцину [10]. Они содержат антраниловую кислоту. Функции этих гранул до сих пор не ясны.

При флуоресцентной микроскопии сигнал наблюдается и от гранул, и от других частей нематоды [10, 22]. В работе [13] голубое свечение, измеренное спектрофлуориметрически, у живых червей при старении возрастало вдвое, а на флуоресцентном микроскопе яркость голубого свечения усиливалась при старении в десятки раз (см. яркость участков на фото в [13]). Столь сильное парадоксальное расхождение почему-то авторами никак не обсуждалось. В статье [10] контуры живой и мёртвой одиночной нематоды на фотографии удивительным образом идеально совпали. Это очень странно, ибо живой червь весьма подвижен, он извивается даже в вязкой среде. И вряд ли можно объяснить сильную голубую вспышку, наблюдавшуюся при флуоресцентной микроскопии во время гибели червя, выбросом антраниловой кислоты. Мы предполагаем, что вспышки, детектировавшиеся на микроскопе в указанных работах, являлись методическим артефактом (см. ниже).

Учитывая вышесказанное, мы провели проверочные опыты по оптической микроскопии (в проходящем свете и во флюоресцентном режиме микроскопа) живых и термоубитых нематод. При флюоресцентной микроскопии живых нематод в голубой области обнаруживается заметный сигнал (рис. 6). Однако величина сигнала от старых нематод оказалась ниже, чем от взрослых, что противоречит версиям о накоплении липофусцина или антраниловой кислоты при старении (таблица).

Термоубитые нематоды светятся сильнее живых (см. рис. 6, фотографии делали в течение 30 мин после смерти червей; после 1–2 ч сигнал был примерно такой же). Однако это свечение вряд ли имеет прямое отношение только к липофусцину или антраниловой кислоте. Оно вообще не является флюоресценцией в чистом виде, так как в контрольных опытах на волокнах белой

**Интенсивность голубого сигнала
от нематод разного размера и от волокон ваты**

Нематоды	Интенсивность, отн. ед.
Мелкие (молодые)	11
Средние (зрелые)	25
Крупные (старые)	20
Волокна ваты	31

Примечание. Микроскоп «ЛЮМАМ 2И», возбуждение — через УФС-6, излучение — через голубой фильтр; изображения анализировали в программе ImageJ; приведены среднеарифметические округлённые значения для десятка нематод каждого вида.

ваты (вместо нематод, см. рис. 6 и таблицу) была получена максимальная интенсивность сигнала, то есть рассеянный паразитный возбуждающий свет (плюс, возможно, переизлучение светофильтров) вкупе с неизбежным рамановским комбинационным рассеянием вызывают сигнал на фотодетекторе и создают иллюзию флюоресцен-

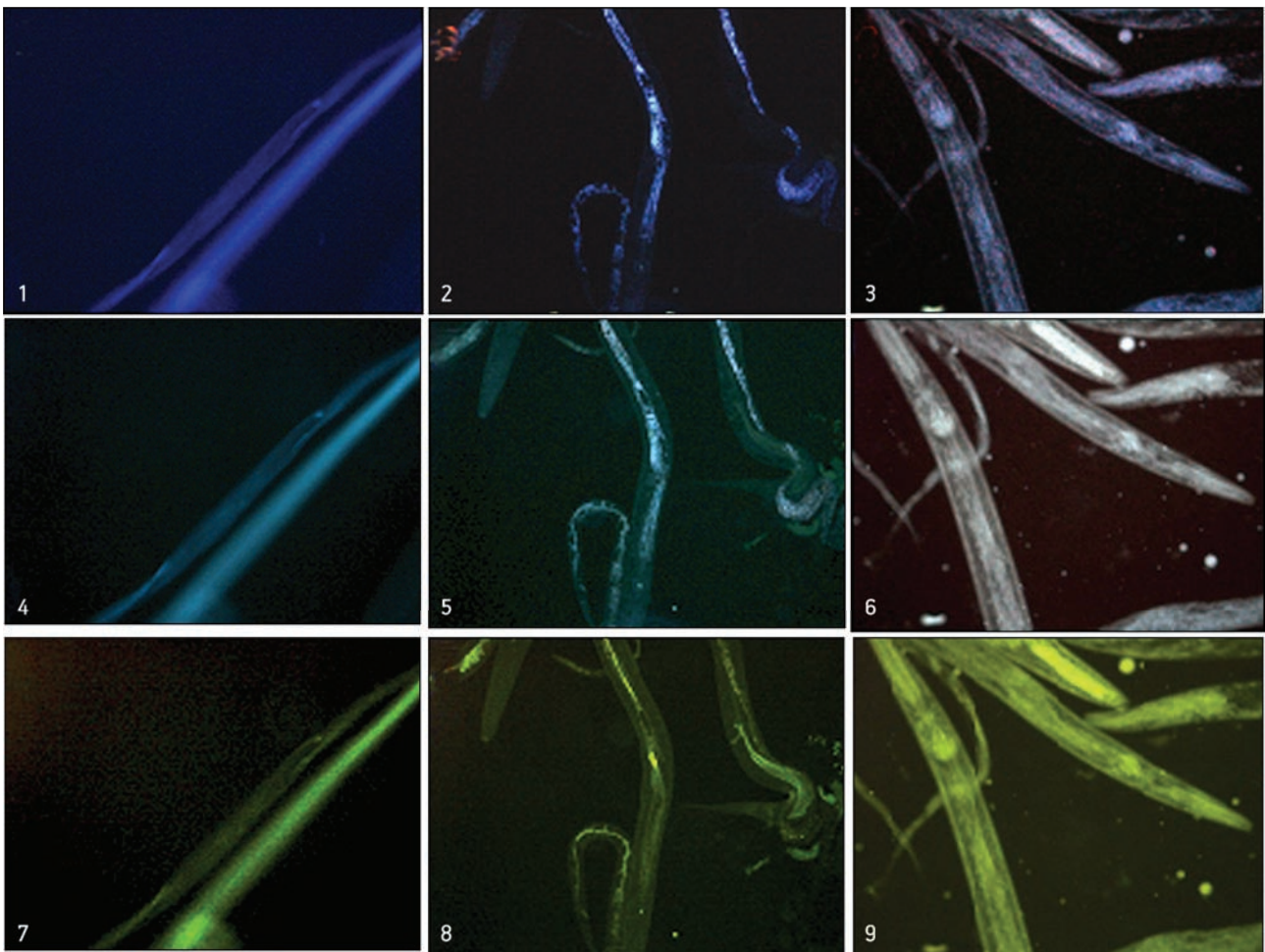


Рис. 6. Микроскопия живых и термоубитых нематод, а также волокон ваты.

Микроскоп «Leica DM 6000» во флюоресцентном режиме; пропускание флюоресценции от 430 нм, возбуждение — 340–380 нм: 1 — волокна ваты, 2 — живые нематоды, 3 — термоубитые нематоды; пропускание от 470 нм, возбуждение — 355–425 нм: 4 — волокна ваты, 5 — живые нематоды, 6 — термоубитые нематоды; пропускание от 510 нм, возбуждение 450–490 нм: 7 — волокна ваты, 8 — живые нематоды, 9 — термоубитые нематоды

дии. По-видимому, сходный артефакт (вклад светорассеяния неизвестной амплитуды) имел место в статье [10], авторы которой использовали конфокальную флюоресцентную микроскопию.

Рассмотрение артефактов конфокальной микроскопии было проведено нами в [4]. При флюоресцентной микроскопии некоторая доля паразитного возбуждающего света, попадая из-за дифракции и рассеяния в канал детекции, имитирует собой флюоресценцию. Кроме того, вклад даёт комбинационное рамановское рассеяние (сдвинутое в длинноволновую сторону по отношению к полосе возбуждения). Оно может усиливаться за счёт тиндалевского рассеяния на частицах, давая заметный сигнал в той же области, где детектируется флюоресценция. Кроме того, в большинстве конфокальных микроскопов окрашивание в разные цвета осуществляется компьютерной программой без связи с реальным спектром излучения.

Мы провели ряд контрольных опытов с нематодами на флюоресцентном микроскопе «Leica» при другой длине волн возбуждения и получили столь же интенсивное зеленое и желтое свечение (см. рис. 6), что и в случае голубого свечения. Это невозможно объяснить ни вкладом липофусцина, ни антраниловой кислоты. Максимальный вклад во всех случаях даёт паразитный свет.

При измерении на микроскопе интенсивности голубого свечения *одиночной* нематоды (нахо-

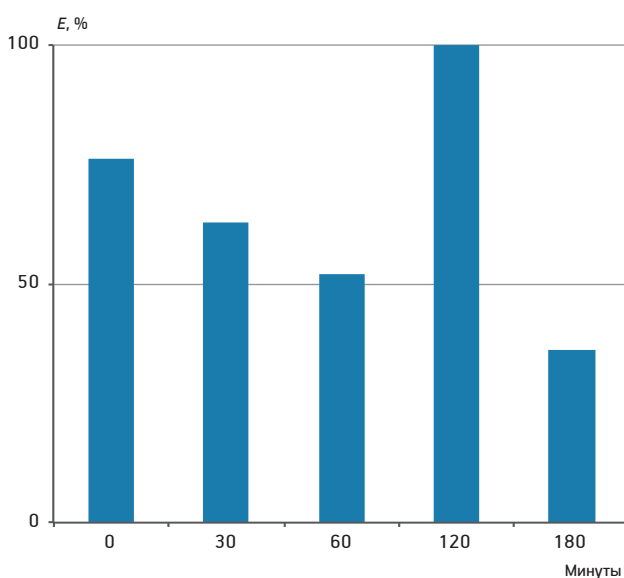


Рис. 7. Изменение голубой интенсивности *одиночной* нематоды во времени.

Микроскоп «ЛЮМАМ 2И»; на 2-м часу начались предсмертные судороги нематоды

дящейся под покровным стеклом) на втором часу возникла вспышка (рис. 7), вызванная началом предсмертных судорог червя. Эта вспышка вряд ли имеет прямое отношение к антраниловой кислоте и липофусцину, ибо вызвана усилением светорассеяния на кутикуле червя при судорожном сокращении мышц, при котором возрастает показатель преломления, в результате чего усиливается светорассеяние.

Голубое свечение *одиночной* нематоды при микроскопии возрастало при добавлении нескольких микролитров спирта под покровное стекло (рис. 8). В момент контакта червя с молекулами этанола происходит рефлекторное сжатие мышц с попыткой уйти от раздражителя, что приводит к большему светорассеянию на поверхности нематоды и возрастанию голубого сигнала. Голубая вспышка, наблюдаемая на конфокальном микроскопе в работе при умирании нематоды [10], не имеет, по нашему мнению, прямого отношения к антраниловой кислоте. Вероятно, вспышка была вызвана изменением светорассеяния при интенсивном сокращении или расслаблении мускулатуры колец червя. Мы наблюдали изменения её интенсивности также при поворотах червя (данные не приведены).

Выводы

Старение, а также смерть нематод, сопровождающиеся возгоранием голубого свечения при флюоресцентной микроскопии, не связаны напрямую ни с накоплением липофусцина, ни с выбросом антраниловой кислоты.

При флюоресцентной микроскопии существенный вклад в голубое свечение живых и мёртвых нематод, а также в голубую вспышку умирающих нематод вносит паразитный рассеянный свет, отражающийся от кутикулы и органов червя.

При спектрофлюориметрии гомогенатов, получаемых из нематод, главный вклад в голубой области даёт антраниловая кислота. Однако тотальное содержание антраниловой кислоты, измеренное спектрофлюориметрически, у взрослых особей оказалось ниже, чем у молодых.

При искусственном старении нематод с помощью нагрева не обнаруживается накопления антраниловой кислоты.

Причиной старения нематод, по-видимому, является образование прочных поперечных сшивок между белками. В пользу этого свидетельствуют

данные по триптофановой флюоресценции и светорассеянию гомогенатов: у старых червей обнаруживается большое количество денатурированного белка, выявляемое по длинноволновому сдвигу триптофановой флюоресценции, а также много крупных белковых частиц с прочными сшивками, не разрушаемых детергентом, что детектируется по светорассеянию.

Авторы выражают признательность фирме «BRL» (Тайвань) за финансовую поддержку исследований.

Литература

1. Белякович А.Г. Изучение митохондрий и бактерий с помощью соли тетразолия p-НТФ. Пушино: ОНТИ НЦБИ, 1990.
2. Векшин Н.Л. Флюоресцентная спектроскопия биополимеров. Пушино: Фотон-век, 2009.
3. Векшин Н.Л., Фролова М.С., Ковалев В.И., Бегунова Е.А. Тиндалевский гипохромизм суспензий // Биофизика. 2015. Т. 60. № 1. С. 129–135.
4. Векшин Н.Л., Фролова М.С. Артефакты конфокальной микроскопии // Биофизика. 2014. Т. 59. № 5. С. 1034–1039.
5. Минуллина Р.Т., Фахруллин Р.Ф., Ишмухаметова Д.Г. Caenorhabditis elegans в токсикологии и нанотоксикологии // Вестн. ВГУ: химия, биология, фармацевтика. 2012. № 2. С. 172–176.
6. Овчаренко Д., Марусич Е., Лашманова Е. и др. Изучение на модели C. elegans способности новых ингибиторов Р1ЗК к продлению жизни // В сб. тез.: V Международная конференция Физтехбио. Долгопрудный, 2015. С. 84–86.
7. Фролова М.С., Сурин А.М., Браславский А.В., Векшин Н.Л. Дегградация митохондрий в липофусцин при нагреве и освещении // Биофизика. 2015. Т. 60. № 5. С. 1125–1131.
8. Abou-Zied O.K., Al-Busaidi B.Y. Husband solvent effect on anthranilic acid spectroscopy // J. Phys. Chem. A. 2014. Vol. 118. № 1. P. 103–109.
9. Brunk U.T., Terman A. The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging: accumulation of damaged mitochondria as a result of imperfect autophagocytosis // Europ. J. Biochem. 2002. Vol. 269. P. 1996–2002.
10. Coburn C., Allman E., Mahanti P. et al. Anthranilate fluorescence marks a calcium-propagated necrotic wave that promotes organismal death in C. elegans // PLoS Biol. 2013. Vol. 11. № 7. P. 1–10.
11. Donato H., Sohal R.S. Age-related changes in lipofuscin-associated fluorescent substances in the adult male housefly Musca domestica // Exp. Geront. 1978. Vol. 13. № 3–4. P. 171–179.
12. Fattoretti P., Bertoni-Freddari C., Casoli T. et al. Morphometry of age pigment lipofuscin and of ceroid pigment deposits associated with vitamin E deficiency // Arch. Geront. Geriat. 2002. Vol. 34. № 3. P. 263–268.
13. Gerstbrein B., Stamatas G., Kollias N., Driscoll M. In vivo spectrofluorimetry reveals endogenous biomarkers that report healthspan and dietary restriction in Caenorhabditis // Aging Cell. 2005. Vol. 4. P.127–132.
14. Garigan D., Hsu A.L., Fraser A.G. et al. Genetic analysis of tissue aging in Caenorhabditis elegans: a role for heat-shock

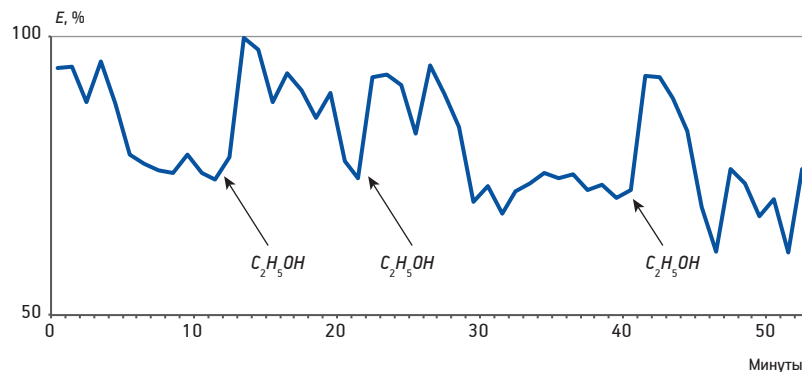


Рис. 8. Голубые всплески при сокращении мышц одиночной нематоды под действием небольших добавок спирта на 11-й, 21-й и 40-й минутах эксперимента.

Микроскоп «Leica DM 6000» во флюоресцентном режиме

- factor and bacterial proliferation // Genetics. 2002. Vol. 161. P. 1101–1107.
15. Höhn A., Grune T. Lipofuscin: formation, effects and role of macro-autophagy // Redox Biol. 2013. Vol. 1. P. 140–144.
16. Hosokawa H., Ishii N., Ishida H. et al. Rapid accumulation of fluorescent material with aging in an oxygen-sensitive mutant mev-1 of C. elegans // Mech. Ageing Dev. 1994. Vol. 74. P. 162–166.
17. Ichimura Y., Takao T., Satomi Y. et al. A ubiquitin-like system mediates protein lipidation // Nature. 2000. Vol. 408. № 6811. P. 488–492.
18. Jung T., Bader N., Grune T. Lipofuscin: formation, distribution, and metabolic consequences // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2007. Vol. 1119. P. 97–111.
19. Marzabadi M.R., Sohal R.S., Brunk U.T. Effect of alpha-tocopherol and some metal chelators on lipofuscin accumulation in cultured neonatal rat cardiac myocytes // Analyt. Cell Path. 1990. Vol. 2. № 6. P. 333–346.
20. Mizushima N., Noda T., Yoshimori T., Tanaka Y. et al. A protein conjugation system essential for autophagy // Nature. 1998. Vol. 395. P. 395–398.
21. Nowotny K., Jung T., Grune T., Hohn A. Accumulation of modified proteins and aggregate formation in aging // Exp. Geront. 2014. Vol. 59. P. 3–12.
22. Pincus Z., Mazer T.C., Slack F.J. Autofluorescence as a measure of senescence in C. elegans: look to red, not blue or green // Aging (Albany NY). 2016. Vol. 8. № 5. P. 889–898.
23. Schutt F., Ueberle B., Schnölzer M. et al. Proteome analysis of lipofuscin in human retinal pigment epithelial cells // FEBS Lett. 2002. Vol. 528. № 1–3. P. 217–221.
24. Shulkin D.J., Zuckerman B.M. Spectrofluorometric analysis of the effect of centrophenoxine on lipofuscin accumulation in the nematode C. elegans // Age. 1982. Vol. 5. P. 50–55.
25. Terman A., Brunk U.T. Lipofuscin: mechanisms of formation and increase with age // APMS. 1998. Vol. 106. № 2. P. 265–276.
26. Terman A., Brunk U.T. On the degradability and exocytosis of ceroid/lipofuscin in cultured rat cardiac myocytes // Mech. Ageing Dev. 1998. Vol. 100. № 2. P. 145–156.
27. Vekshin N.L. Photonics of biopolymers. Berlin: Springer-Verlag, 2002.
28. Zglinicki T., Nillson E., Docke W.D., Brunk U.T. Lipofuscin accumulation and aging of fibroblasts // Gerontology. 1995. Vol. 41. № 2. P. 95–108.
29. Zuckerman B. M., Himmelhoch S. // In: B.M. Zuckerman (Ed.). Nematodes as Biological Models. Vol. 2. New York: Academic Press, 1980. P. 3–28.

E. L. Gagarinskyi, N. L. Vekshin

BLUE DEATH OF NEMATODES

Institute of Cell Biophysics, RAS, 3, Institutskaya str., Pushchino, Moscow region, 142290;
e-mail: nvekshin@rambler.ru

This paper shows that the aging and death of nematodes, accompanied by the ignition of a blue glow under fluorescent microscopy, are not directly linked to any lipofuscin (aging pigment), nor with the anthranilic acid (a product of degradation of tryptophan residues of proteins). The main contribution in the blue flash of the dying nematodes belongs to parasitic light, scattered on the cuticle and bodies of the worm. The main contribution in the blue region at spectrofluorometry of homogenates, obtained from nematodes, really gives anthranilic acid. However, the content of anthranilic acid, measured by spectrofluorimetry, in adult nematodes is lower than that in the young ones. Artificial aging of nematodes by moderate heating revealed no accumulation of anthranilate and no loss of tryptophan, from which it must be formed. Thus, it is hardly lipofuscin or anthranilic acid. The cause of aging and death of nematodes is the formation of strong cross-links between proteins. This is supported by data on tryptophan fluorescence and light scattering of homogenates: the old worms show a large number of denaturated proteins and large protein particles with a strong cross-links, which are not destroyed by detergent.

Key words: *aging, nematodes, lipofuscin, anthranilic acid, cross-linked proteins, cross-links, fluorescence, light scattering*

Д. В. Думачев¹, К. И. Прощаев², Э. А. Щербань¹, А. Н. Полторацкий³, Л. И. Кузина⁴

ГЕРИАТРИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОК С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85; e-mail: orionim@yandex.ru; ² Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», 125319, Москва, ул. 1-я Аэропортовская, 6; ³ НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68; ⁴ Белгородский онкологический диспансер, 3080101, Белгород, ул. Куйбышева, 1

В статье представлены результаты сравнительного анализа гериатрического статуса, индекса коморбидности M. Charlson, гериатрического варианта кумулятивного индекса коморбидности (CIRS-G) у пациенток разных возрастных групп с раком молочной железы с учетом сопутствующей патологии (синдрома ХСН). Установлено, что возрастная классификация ВОЗ при определении соматического и гериатрического статуса пациенток с раком молочной железы представляется более валидной. Дана оценка выраженности гериатрических синдромов. Выявлено, что у лиц среднего и пожилого возраста в большей степени выражены синдром мальнутриции и когнитивные нарушения. Определена необходимость равнозначного учета старческой астении и коморбидности с целью увеличения точности предсказания неблагоприятных событий.

Ключевые слова: старческая астения, специализированный гериатрический осмотр, хроническая сердечная недостаточность, рак молочной железы, коморбидность, индекс коморбидности M. Charlson, кумулятивная шкала рейтинга заболеваний (CIRS-G)

По данным ВОЗ, в 2015 г. в мире от рака умерли 8,8 млн человек, в том числе 571 тыс. женщин — от рака молочной железы (РМЖ). С возрастом частота этого заболевания неуклонно растет, и на фоне увеличения продолжительности жизни населения эта патология все чаще встречается у пожилых пациенток [8, 10, 11].

Лечение злокачественных новообразований у лиц пожилого и старческого возраста является проблемой достаточно острой, поскольку в этот период появляются дополнительные факторы, способные влиять на исход лечения. Одним из таких факторов, представляющих большой интерес, является старческая астения. Однако исследований на данную тему проведено немного, поскольку пожилой и старческий возраст нередко является кри-

терием исключения из многоцентровых онкологических исследований [16, 17, 21, 23, 28, 29].

В соответствии с возрастной классификацией ВОЗ, люди 25–44 лет относятся к лицам молодого возраста, 45–59 лет — среднего, 60–74 лет — пожилого, старше 75 лет — старческого, в котором выделяются долгожители — люди 90 лет и старше.

В РФ также пользуются классификацией, утвержденной в 1965 г. на симпозиуме Академии педагогических наук СССР. В соответствии с ней, средний возраст делится на два периода: 1-й период — 21/22–35 лет (ж/м); 2-й период — 36–55/60 лет (ж/м); пожилые люди — 56/61–75 лет (ж/м); старческий возраст — 76–90 лет; долгожители — после 90 лет.

Одной из важных характеристик здоровья пациентов старшего и пожилого возраста является наличие синдрома старческой астении — состояния особой уязвимости гомеостаза к воздействиям стрессоров, таких как химиотерапия или хирургическая операция, поэтому освещение вопросов эпидемиологии и влияния старческой астении на онкопатологию является важным аспектом в контексте выработки стратегии оказания специализированной онкогериатрической помощи [18, 19].

Международное общество гериатрической онкологии (SIOG), а также ряд исследователей рекомендуют подход, основанный на комплексной гериатрической оценке (CGA), позволяющей выбрать наиболее эффективный метод лечения онкологической патологии [13, 15, 16, 22, 25].

Некоторые исследователи показали большое значение специализированного гериатрического осмотра как предиктора осложнений при лечении онкопатологии, однако вопрос непосредственного влияния старческой астении на течение онкологического заболевания ими не рассматривался [7, 26].

Более половины лиц пожилого и старческого возраста с выявленной онкопатологией имеют старческую астению или преастеничное состояние, что подвергает их повышенному риску при проведении специализированных методов лечения. Помимо этого, в анамнезе таких пациентов присутствует ряд других заболеваний, оказывающих влияние на выбор лечения и особенности ведения больных. Исследования показали, что в половине случаев пациенты с РМЖ умирают от иных заболеваний, в первую очередь от сердечно-сосудистых. Инсульт, инфаркт миокарда, ХСН и другие заболевания усиливают проявление синдрома старческой астении, ухудшают прогноз лечения основного заболевания [2, 27].

ХСН является достаточно распространенным синдромом. В России диагноз ХСН имеют 7,9 млн человек, то есть 7% населения, в первую очередь пожилого и старческого возраста [9].

В качестве комплексного подхода достаточно хорошо зарекомендовали себя шкалы оценки тяжести состояния и прогноза при многих заболеваниях, часто очень сходных. Однако исследователи отмечают актуальность разработки интегральной системы оценки функционального состояния и прогноза [2].

Наиболее распространенной методикой для определения гериатрического статуса пациента является специализированный гериатрический осмотр, основанный на выявлении степени выраженности гериатрических синдромов, таких как гипомобильность, мальнутриция, когнитивные способности, психоэмоциональные нарушения, а также снижение степени независимости в повседневной жизни. Однако при оценке старческой астении по результатам специализированного гериатрического осмотра выраженность сопутствующей патологии учитывается опосредовано.

Для определения особенностей лечения коморбидных состояний важно оценить не только гериатрический, но также соматический и онкологический статус. В связи с тем, что соматический и онкологический статус трудно поддаются прямой оценке, перспективным является использование комплексных индексов коморбидности, учитывающих как объективный статус пациента по органам и системам, так и стадию развития онкопатологии.

Для стандартизации научных исследований сочетанных заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста были разработаны следующие индексы: индекс коморбидности M. Charlson (балльная система оценки возраста и наличия определенных со-

путствующих заболеваний); кумулятивная шкала рейтинга заболеваний (*Cumulative Illness Rating Scale — CIRS*) и др.

Важным показателем, способствующим определению тактики ведения пациентов в условиях коморбидности, является оценка его соматического статуса, для определения которого также существует ряд шкал, из которых чаще всего в клинической практике для диагностики и в прогностических целях используют шкалу Карновского (*Karnovsky Performance Index — KPI*) и шкалу трудоспособности (*Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG*) [4].

Таким образом, целью работы явился сравнительный анализ гериатрического статуса пациенток с РМЖ в условиях коморбидности.

Материалы и методы

В условиях отделения химиотерапии Белгородского онкологического диспансера были обследованы 33 пациентки 35–71 года с РМЖ, в том числе страдающих ХСН I–II степени I–II ФК ($n=10$).

Проводили сравнительный анализ показателей гериатрического статуса, индекса коморбидности M. Charlson, гериатрического варианта кумулятивного индекса коморбидности (*CIRS-G*) у пациенток разных возрастных групп с РМЖ с учетом сопутствующей патологии (синдрома ХСН). Результаты исследования анализировали по следующим возрастным категориям пациенток:

- три группы пациенток, ранжированные в соответствии с классификацией ВОЗ (<45 лет, 45–59 лет, > 60 лет);
- две группы пациенток, ранжированные в соответствии с классификацией среднего и пожилого возраста в РФ (≤ 55 лет и > 55 лет);
- три группы пациенток, ранжированные в соответствии с классификацией среднего и пожилого возраста в РФ; при этом группу в возрасте ≤ 55 лет рассматривали в качестве контрольной ($n=12$), группа пациенток старше 55 лет была разделена исходя из наличия в анамнезе ХСН как сопутствующей патологии ($n=10$) или ее отсутствия ($n=11$).

Соматический (общий) статус оценивали в соответствии со шкалой трудоспособности ECOG [20].

Для определения степени выраженности синдрома старческой астении был проведен специализированный гериатрический осмотр, полученные

данные регистрировали и обрабатывали с помощью программы «Оптимизация ухода в гериатрии в зависимости от степени старческой астении» [5, 6].

Индекс коморбидности M. Charlson с учетом возраста и наличия определенных сопутствующих заболеваний, сравнительный риск смертности (*Relative risk of death* — *RR*) и *CIRS-G* рассчитывали по методикам [3, 12, 14, 24].

Результаты обработаны статистическими методами с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistic 6.0, Excel.

Результаты и обсуждение

Соматический статус пациенток определяется, главным образом, уровнем их активности, поскольку индекс *ECOG* отражает нарушение общего состояния на фоне основного и сопутствующих заболеваний. Оценка индекса *ECOG* у пациенток с РМЖ показала, что уровень активности в группе молодых женщин (до 45 лет) в среднем соответствовал 0,3 балла, то есть достаточной функциональной активности, когда пациенты способны выполнять привычные трудовые действия без ограничений.

У пациенток среднего и пожилого возраста по шкале ВОЗ величина индекса *ECOG* составила в среднем, соответственно, 1 и 1,2 балла, что указывает на проявление утомления в процессе обычной деятельности, но при этом способность к передвижению и выполнению легкой и сидячей работы сохранена.

При анализе данных по возрастной шкале РФ, у пациенток среднего возраста индекс *ECOG* в среднем был равен 0,8, у пожилых — 1. Индекс *ECOG* у пациенток старше 55 лет, имеющих сопутствующую патологию — ХСН, в проведенных исследованиях не превысил 1,1 балла.

Анализ данных специализированного гериатрического осмотра у пациенток молодого и среднего возраста с РМЖ (в соответствии с классификацией ВОЗ) позволил установить, что их гериатрический статус характеризовался как старение с формированием астении, у пациенток пожилого возраста — как старение с формированием частичной зависимости от посторонней помощи (табл. 1).

У пациенток всех возрастных групп не выявлено достоверных отличий по основным показателям гериатрического статуса. Установлены определенные нарушения общей двигательной активности: от легкой степени у молодых пациенток до умеренных нарушений у лиц среднего и пожилого возраста; наличие риска развития нарушения питания (синдрома мальнутриции); легкая степень нарушения когнитивной сферы; хорошее моральное состояние и легкая степень зависимости в повседневной жизни.

Степень однородности полученных данных, пределы их варьирования с высокой степенью достоверности можно оценить при помощи коэффициента вариации (*Cv*, %). Чем выше значение коэффициента вариации, тем относительно больший разброс и меньшая выравненность у исследуемых значений. При величине *Cv* < 10 % изменчивость

Таблица 1

Гериатрический статус пациенток разного возраста с раком молочной железы

Возрастная группа, лет	Гипомобильность, баллы	<i>Cv</i> , %	Синдром мальнутриции, баллы	<i>Cv</i> , %	Оценка когнитивных способностей, баллы	<i>Cv</i> , %	Оценка морального состояния, баллы	<i>Cv</i> , %	Оценка степени независимости в повседневной жизни, баллы	<i>Cv</i> , %
<i>Группы пациенток по возрастным критериям ВОЗ</i>										
<45	34,5±2,3	3,7	23,5±1,8	10,7	23,3±3,4	19,7	41,3 ±14,4	47,4	98,8±1,9	2,5
45–59	33,6±3,9	13,7	21,8±2,5	14,4	23,8±3,8	19,9	41,3±13,6	40,1	92,9±9,7	13,0
>60	32,1±3,7	15,1	20,6±4,0	21,8	23,9±4,4	23,1	35,4±9,8	34,9	93,5±7,1	9,8
<i>Группы пациенток по возрастным критериям РФ</i>										
≤55	33,3±3,4	12,5	22,6±2,3	11,7	24,2±4,0	19,8	43,4 ±13,3	36,2	91,7±1,71	12,2
>55	33,2±4,0	14,2	21,0±3,3	18,6	23,5±3,9	20,9	37,2±11,5	41,1	95,0±6,2	8,2
<i>Группы пациенток по возрастным критериям РФ с учетом коморбидности (ХСН)</i>										
≤55	33,3±3,4	12,5	22,6±2,3	11,7	24,2±4,0	19,8	43,4 ±13,3	36,3	91,7±11,7	15,5
>55 без ХСН	34,0±3,5	12,5	22,0±3,4	18,3	25,1±4,0	19,7	40,0±14,4	46,7	95,0±6,4	8,2
>55 с ХСН	32,4±4,4	16,4	20,1±3,3	18,7	21,8±3,4	20,5	34,2±8,8	31,2	95,0±6,0	8,6

принято считать незначительной, а совокупность абсолютно однородной; при 10–20 % — уровень изменчивости средний, а совокупность достаточно однородна; величина $C_v > 20\%$ свидетельствует о значительной изменчивости, неоднородности, а более 60 % — о большой изменчивости. Однако в последние годы все чаще рекомендуют использовать более широкие диапазоны изменчивости при характеристике однородности совокупности данных: <17, 17–33 и более 33 %, соответственно [1].

У пациенток пожилого возраста выявлено снижение показателей психоэмоционального статуса на 14,3 % в сравнении с другими группами.

Наименьшие коэффициенты вариации ($C_v=2,5–10,7\%$) были характерны для показателей гипомобильности, мальнутриции и степени независимости у пациенток молодого возраста. У пациенток среднего и пожилого возраста уровень варьирования показателей значительно возрастал.

При анализе гериатрического статуса пациенток среднего и пожилого возраста в соответствии с классификацией РФ было установлено, что степень выраженности гериатрических синдромов, оцененная по уровню коэффициента вариации ($C_v, \%$), изменялась в пределах 8,2–41,1 %. При этом разница абсолютных значений не превышала ошибки опыта на фоне достаточно высоких коэффициентов вариации. Исключение составили данные по моральному статусу и показателю степени независимости, которые в группе пациенток

пожилого возраста снизились на 14,3 и 9,6 %, соответственно.

Анализ гериатрического статуса пожилых пациенток старше 55 лет (по классификации РФ) в зависимости от наличия или отсутствия у них синдрома ХСН позволил установить, что на фоне ХСН отмечено снижение показателя гипомобильности на 4,7 %, мальнутриция выражена сильнее на 8,3 %. По сравнению с группой среднего возраста и группой пожилых без ХСН, у пациенток, страдающих этой патологией, снижаются показатели когнитивного и психоэмоционального статуса на 9,9–13,2 % и на 21,2–14,5 %, соответственно.

В современной научной медицинской литературе, как отечественной, так и зарубежной, вопрос целесообразности использования практическими врачами индексов коморбидности и гериатрического статуса обсуждается достаточно широко. Для оценки соматического состояния пациенток, ранжированных в соответствии с возрастными критериями ВОЗ, провели расчет индекса коморбидности М. Charlson и сравнительного риска смертности, табл. 2.

Оба показателя во всех возрастных группах имели высокий коэффициент вариации ($C_v=25,7–75,1\%$). При этом у лиц молодого и среднего возраста индексы коморбидности отличались только величиной коэффициента вариации ($C_v, \%$).

У лиц пожилого возраста индекс коморбидности и сравнительный риск смертности достоверно превышали показатели у остальных возрастных групп. В частности, индекс коморбидности был выше на 77 %, а сравнительный риск смертности увеличился в 2,58 раза.

Анализ индекса коморбидности у лиц среднего и пожилого возраста по классификации РФ также выявил его существенные различия на фоне высоких коэффициентов вариации: у пациенток старше 55 лет индекс коморбидности возрос на 56,4 %, риск смертности увеличился в 2,12 раза.

Изучение влияния коморбидности показало, что у лиц пожилого возраста на фоне ХСН индекс коморбидности увеличился в 1,87 раза, а без ХСН — лишь на 28 %.

Риск смертности на фоне ХСН возрос в 2,69 раза, без ХСН — на 58,8 %.

Расчет гериатрического варианта кумулятивного индекса коморбидности (CIRS-G) у пациенток возрастных групп по классификации ВОЗ показал, что суммарный балл тяжести по категориям с патологией выше у лиц стар-

Таблица 2

Индекс коморбидности М. Charlson и сравнительный риск смертности у пациенток разного возраста с раком молочной железы

Возрастная группа, лет	Индекс коморбидности	$C_v, \%$	Сравнительный риск смертности	$C_v, \%$
<i>Группы пациенток по возрастным критериям ВОЗ</i>				
<45	4,3±1,8	48,5	5,9±3,3	65,5
45–59	4,3±1,4	40,9	5,9±3,3	75,1
>60	7,6±1,5	25,7	15,2±5,1	38,0
<i>Группы пациенток по возрастным критериям РФ</i>				
<55	3,9±1,4	41,4	5,1±2,8	61,9
>55	6,1±2,0	39,1	10,8±6,2	63,4
<i>Группы пациенток по возрастным критериям РФ с учетом коморбидности (ХСН)</i>				
<55	3,9±1,4	41,4	5,1±2,8	61,9
>55 без ХСН	5,0±1,5	37,9	8,1±5,1	77,5
>55 с ХСН	7,3±1,9	32,3	13,7±5,6	46,9

Кумулятивная шкала рейтинга заболеваний CIRS-G у пациенток разного возраста с раком молочной железы

Возрастная группа, лет	Суммарный балл по категориям с патологией	Cv, %	Общее число категорий с патологией	Cv, %	Число категорий с уровнями тяжести «3» и «4»	Cv, %	Индекс тяжести	Cv, %
<i>Группы пациенток по возрастным критериям ВОЗ</i>								
<45	10,5±2,5	27,5	3,8±0,8	25,5	2,5±0,5	23,1	2,8±0,2	10,8
45–59	13,6±3,3	30,4	4,9±1,1	28,8	2,8±0,7	28,2	2,7±0,2	10,5
>60	18,6±5,2	33,2	6,6±1,9	35,9	3,8±1,2	36,9	2,9±0,3	14,0
<i>Группы пациенток по возрастным критериям РФ</i>								
≤55	11,2±2,9	33,0	4,1±0,9	32,1	2,5±0,6	27,0	2,8±0,2	12,0
>55	16,2±4,1	31,5	5,9±1,3	30,7	3,3±1,0	34,9	2,7±0,3	12,4
<i>Группы пациенток по возрастным критериям РФ с учетом коморбидности (XCH)</i>								
≤55	11,2±2,9	33,0	4,1±0,9	32,1	2,5±0,6	27,0	2,8±0,2	12,0
>55 без XCH	14,2±3,7	30,9	5,3±1,3	29,5	2,9±0,8	35,9	2,7±0,2	8,3
>55 с XCH	18,4±4,0	27,92	6,6±1,4	28,7	3,7±1,0	31,3	2,8±0,3	15,6

ше 60 лет (на 77,1% по сравнению с молодыми и на 39,8% — с лицами среднего возраста), табл. 3.

Оценка рейтинга заболеваний показала, что у пациенток пожилого возраста в соответствии с классификацией РФ индекс CIRS-G был на 30,8% выше, чем у лиц среднего возраста. При этом выявлено увеличение количества сопутствующих заболеваний на 69,5%.

Введение дополнительного критерия (заболевания XCH) при расчете индекса CIRS-G показало, что пациентки, страдающие XCH, имеют более выраженный индекс коморбидности на фоне возрастающего числа категорий сопутствующей патологии.

Однако индекс тяжести коморбидности, рассчитываемый как отношение суммарного балла по категориям с патологией к числу этих категорий, имел минимальный коэффициент вариации и в среднем составлял 2,7–2,9 при Cv=8,3–15,6%.

Был проведен корреляционный анализ основных показателей гериатрического статуса, индекса коморбидности M. Charlson и шкалы CIRS-G для возрастных групп пациенток с РМЖ как в зависимости от разных возрастных классификаций, так и при выделении как отдельного сопутствующего фактора наличия XCH.

Установлена положительная связь между показателями возраста и суммарного балла по категориям с патологией CIRS-G ($r=0,556, p<0,01$), общего числа категорий с патологией ($r=0,571, p<0,01$), индексом коморбидности ($r=0,601,$

$p<0,01$), а также индексом смертности ($r=0,613, p<0,01$).

Выявлена положительная корреляция средней силы между степенью выраженности старческой астении и числом нозологических единиц выраженной тяжести ($r=0,407, p<0,05$).

Индекс коморбидности имеет средней силы корреляцию с суммарным баллом CIRS-G ($r=0,504, p<0,01$), а также общим числом категорий с патологией CIRS-G ($r=0,546, p<0,01$).

Риск смертности, определяемый по индексу M. Charlson, имеет корреляционную связь средней силы с суммарными баллами CIRS-G ($r=0,569, p<0,01$), общим числом категорий с патологией CIRS-G ($r=0,609, p<0,01$), а также числом нозологических единиц выраженной тяжести ($r=0,403, p<0,05$).

Выявленные закономерности определяют важность дальнейших исследований по оценке наиболее эффективных методов диагностирования старческой астении как важного фактора, влияющего на результаты лечения онкопатологии у лиц пожилого и старческого возраста.

Выводы

Возрастная классификация ВОЗ при определении соматического и гериатрического статуса пациенток с раком молочной железы представляется более валидной, так как ее использование позволяет выявить различия в функциональной и трудовой активности и идентифицировать степень выраженности гериатрических синдромов.

Анализ выраженности гериатрических синдромов у пациенток с раком молочной железы показал, что у лиц среднего и пожилого возраста в большей степени выражены синдром мальнутриции и когнитивные нарушения.

Для увеличения точности предсказания неблагоприятных событий рекомендуется равнозначный учет синдромов старческой астении и коморбидности.

Индекс коморбидности M. Charlson достаточно объективно описывает соматический статус пациенток с раком молочной железы только у лиц пожилого возраста (свыше 60 лет). Применение индекса M. Charlson у пациенток старше 55 лет позволяет выявить различия при введении дополнительного фактора (наличие либо отсутствие ХСН).

Кумулятивная шкала рейтинга заболеваний (CIRS-G) более полно отражает соматический статус пациенток при всех вариантах возрастной классификации. При этом пациентки, страдающие ХСН, имеют более выраженный индекс коморбидности CIRS-G на фоне возрастающего числа категорий сопутствующей патологии.

Литература

1. Баврин И.И. Теория вероятностей и математическая статистика. М.: Высш. шк., 2005.
2. Беялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Иркутск: РИО ИГМАПО, 2014.
3. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2003 гг.: отчет по данным регистра Российского диализного общества // Нефрология и диализ. 2005. Т. 7. № 3. С. 204–275.
4. Гнездилов А.В., Губачев Ю.М. Терминальные состояния и паллиативная терапия. СПб.: Гиппократ, 1997.
5. Горелик С.Г., Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., Богат С.В. Специализированный гериатрический осмотр (инструкция по применению компьютерной программы «Оптимизация ухода в гериатрии в зависимости от степени старческой астении» на основании проведения специализированного гериатрического осмотра). М., 2014.
6. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Специализированный гериатрический осмотр // Геронтол. журн. им. В.Ф.Купревича. 2012. № 4–5. С. 66–84.
7. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Старческая астения (Frailty) как концепция современной геронтологии // Геронтология. 2013. Т. 1. № 1. С. 408–412.
8. Мерабишвили В.М. Эпидемиология и выживаемость больных раком молочной железы // Вопр. онкол. 2013. № 3. С. 314–319.
9. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 г., на Правлении ОССН 31 марта 2013 г. и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 г.
10. Пынзарь В.А., Емельянов С.И., Нечушкин М.И., Уйманов В.А. Рак молочной железы у пожилых женщин: современное состояние проблемы // Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. 2006. Т. 17. № 4. С. 1–18.
11. Рак. Информационный бюллетень ВОЗ. Февраль 2017 г. [Электронный ресурс] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/>.
12. Стругов В.В., Стадник Е.А., Вириц Ю.В. и др. Значение возраста и сопутствующих заболеваний в терапии хронического лимфолейкоза // Клин. онкогематол. 2016. Т. 9. № 2. С. 162–175.
13. Bernabei R., Venturiero V., Tarsitani P., Gambassi G. The comprehensive geriatric assessment: when, where, how // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2000. Vol. 33. P. 45–56.
14. Charlson M., Szatrowski T.P., Peterson J., Gold J. Validation of a combined comorbidity index // J. clin. Epidemiol. 1994. Vol. 47. № 11. P. 1245–1251.
15. Chen C.C.-H., Kenefick A.L., Tang S.T., McCorkile R. Utilization of comprehensive geriatric assessment in cancer patients // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2004. Vol. 49. P. 53–67.
16. Extermann M., Aapro M., Bernabei R. et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2005. Vol. 55. P. 241–252.
17. Extermann M., Muss H.B. Conducting clinical trials for patients who are frail or elderly // In: Govindan R. (ed.) American Society of Clinical Oncology. 2009. Educational Book. Alexandria: ASCO, 2009. P. 289–293.
18. Ferrucci L., Guralnik J.M., Cavazzini C. et al. The frailty syndrome: a critical issue in geriatric oncology // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2003. Vol. 46. P. 127–137.
19. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2001. Vol. 56. P. 146–156.
20. Handbook of cancer chemotherapy, 4th edn. / Ed. by Roland T., Skeel and Neil A. Lachant. Boston: Little, Brown and Company, 2011.
21. Hutchins L.F., Unger J.M., Crowley J.J. et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials // New Engl. J. Med. 1999. Vol. 341. P. 2061–2067.
22. Liu J.J., Extermann M. Comprehensive geriatric assessment and its clinical impact in oncology // Clin. Geriatr. Med. 2012. Vol. 28. P. 19–31.
23. McMillan Cancer Support. The age old excuse: the under treatment of older cancer patients. 2012. www.macmillan.org.uk/Documents/GetInvolved/Campaigns/AgeOldExcuse/.
24. Miller M.D., Paradis C.F., Houck P.R. et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale // Psychiat. Res. 1992. Vol. 41. P. 237–248.
25. Pal S.K., Katheria V., Hurria A. Evaluating the older patient with cancer: understanding frailty and the geriatric assessment // CA Cancer. J. Clin. 2010. Vol. 60. P. 120–132.
26. Puts M.T., Hardt J., Monette J. et al. Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: a systematic review // J. nat. Cancer. Inst. 2012. Vol. 104. P. 1133–1163.
27. Riihimak M., Thomse H., Brand A. et al. Death causes in breast cancer patients // Ann. Oncol. 2012. № 23. P. 604–610.
28. Talarico L., Chen G., Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration // J. clin. Oncol. 2004. Vol. 2. P. 4626–4631.
29. Quaglia A., Tavilla A., Shack L. et al. The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening // Europ. J. Cancer. 2009. Vol. 45. P. 1006–1016.

*D. V. Dumachev*¹, *K. I. Prashchayev*², *E. A. Shcherban*¹, *A. N. Poltoratskiy*³, *L. I. Kuzina*⁴

THE GERIATRIC STATUS IN PATIENTS WITH THE BREAST CANCER IN THE CONDITIONS OF COMORBIDITY

¹ Belgorod National Research University, 85, Pobedy str., Belgorod, 308015; ² Research Medical Center «Gerontology», 6, 1st Aeroportovskaya str., Moscow, 125319; ³ N. N. Petrov National Research Center of Oncology, 68, Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758; ⁴ Belgorod oncology dispensary, 1, Kuibysheva str., Belgorod, 308010

The article represents the results of a comparative analysis of the geriatric status, the Charlson comorbidity index and the geriatric variant of the cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G) in patients of different age groups with breast cancer, considering the concomitant pathology (CHF). It was revealed that the age classification of the WHO is more valid in determining the somatic and geriatric status of women with breast cancer. Also the evaluation of the severity of geriatric syndromes is given. It was revealed that the malnutrition syndrome and cognitive impairment syndrome are more expressed in people of middle age and elderly with breast cancer. As well the importance of detecting both frailty and comorbidity is determined with the aim of increasing the accuracy of prediction of adverse events of treatment.

Key words: *frailty, special geriatric assessment, chronic heart failure, breast cancer, comorbidity, M. Charlson comorbidity index, CIRS-G*

В. Н. Дмитриев

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОВТОРНОЙ ИНВАЛИДНОСТИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ В ДИНАМИКЕ ЗА 2000–2015 ГГ.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85;
e-mail: vadd@mail.ru

В Белгородской области за 16 лет наблюдения (2000–2015 гг.) число повторно ежегодно признаваемых инвалидами вследствие злокачественных новообразований увеличилось на 113,4%. Их удельный вес статистически достоверно увеличился от 6,9 до 24,2%, в среднем за год равен $11,3\% \pm 5,9$ п.п. (процентные пункты) от общего числа повторно признанных инвалидами. В 2015 г. злокачественные новообразования в качестве причины повторной инвалидности заняли 2-е ранговое место после болезней системы кровообращения. Контингент повторно признанных инвалидами вследствие злокачественных новообразований формируется преимущественно лицами среднего ($46,4\% \pm 9,9$ п.п.) и пенсионного ($27,7\% \pm 19,7$ п.п.) возраста, инвалидами II–III группы ($37,2\% \pm 4,3$ п.п. и $50,8\% \pm 4,1$ п.п., соответственно). С возрастом утяжеляется повторно устанавливаемая группа инвалидности. Установленная негативная динамика уровня, структуры и тенденций повторной инвалидности взрослого населения вследствие злокачественных новообразований свидетельствует об актуальности и большой медико-социальной и экономической значимости проблемы.

Ключевые слова: Белгородская область, взрослое население, злокачественные новообразования, повторная инвалидность

Заболееваемость злокачественными новообразованиями представляет собой проблему большой социально-экономической значимости и относится к числу наиболее сложных медико-социальных проблем из-за возрастающей ее распространенности, преждевременной смертности и инвалидизации населения, что приводит к значительным экономическим потерям, складывающимся из прямых и косвенных затрат [3, 13]. Злокачественные новообразования являются второй по частоте после болезней системы кровообращения причиной смертности населения, формирующей отрицательный демографический баланс в нашей стране [2, 6, 7, 9]. По данным Росстата, в целом по РФ от-

мечается снижение смертности по основным классам причин смерти, кроме новообразований [4, 5]. Очевидна необходимость поиска путей наиболее эффективного использования ресурсов, выделяемых государством для противораковой борьбы [8, 13]. В экономически развитых странах бремя рака растет в результате старения населения и широкого распространения малоподвижного образа жизни, курения, «западного» типа питания, увеличивающих риск развития злокачественного новообразования [10, 11, 14]. Пожилые люди подвержены большему риску заболеть раком, чем молодые, из-за физиологических изменений, сопутствующих процессу старения, которые способствуют возникновению и росту опухолей. К тому же, прогрессирование некоторых новообразований меняется в зависимости от возраста пациента [1]. В исследуемый период отмечается увеличение показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями как в Белгородской обл., так и по РФ, однако показатели заболеваемости населения в первой превышают общероссийские [12]. Рост показателей заболеваемости и инвалидности вследствие злокачественных новообразований у взрослого населения Белгородской обл. явился основанием для нашего исследования.

Цель исследования — выявление тенденции повторной инвалидности взрослого населения в возрастном аспекте вследствие злокачественных новообразований в Белгородской обл.

Материалы и методы

Для оценки повторной инвалидности проведен анализ уровня, структуры инвалидности взрослого населения вследствие злокачественных новообразований в Белгородской обл. в динамике за 16-летний период — 2000–2015 гг. по трем

возрастным группам взрослого населения в соответствии с критериями формы № 7-собес: 1-я (молодой возраст) — мужчины 18–49 и женщины 18–44 лет (2000–2005 гг.), мужчины и женщины 18–44 лет (2006–2015 гг.); 2-я (средний возраст) — мужчины 50–59 и женщины 45–54 лет (2000–2005 гг.), мужчины 45–59 и женщины 45–54 лет (2006–2015 гг.); 3-я (пенсионный возраст) — мужчины от 60 и женщины от 55 лет (2000–2015 гг.).

Исследование проводили сплошным методом. Методы сбора и обработки статистического материала: аналитический, аналитико-графический, выкопировки данных из документов, статистический (*t*-критерий, *z*-критерий, *F*-критерий). Статистическую обработку цифровых данных выполняли с помощью IBM PC Intel Core i5–2500K. Математическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ StatSoft Statistica 12.5.

Источник информации — данные Белгородского государственного университета, годовые отчетные формы № 7-собес Главного бюро медико-социальной экспертизы по Белгородской обл.

Результаты и обсуждение

За 16 лет в Белгородской обл. суммарное число впервые и повторно признанных инвалидами вследствие злокачественных новообразований увеличилось на 113,4%, в среднем составляет $3123,1 \pm 694,1$ человека в год.

В общем контингенте инвалидов вследствие злокачественных новообразований доля повторно признанных инвалидами (ППИ) колеблется в пределах 52,0–67,8% и в среднем составляет $61,1\% \pm 3,7$ п.п. (рис. 1).

Число ППИ вследствие злокачественных новообразований увеличилось от 2 041 в 2000 г. до 4 355 в 2015 г. (прирост составил +113,4%), в среднем составляет $3123,4 \pm 694,5$ человека в год. Наибольший темп прироста числа ППИ отмечается в 2005 (на 14,7%) и 2008, 2012 гг. (на 13,4 и 13,2%, соответственно).

Удельный вес инвалидов вследствие злокачественных новообразований статистически достоверно увеличился от 6,9% в 2000 г. до 24,2% в 2015 г., в среднем за год равен $11,3\% \pm 5,9$ п.п. от общего числа ППИ (табл. 1).

В Белгородской обл. злокачественные новообразования в качестве причины повторной инвалидности взрослого населения в 2000 г. среди



Рис. 1. Структура общей инвалидности вследствие злокачественных новообразований по виду освидетельствования в Белгородской области

всех классов болезней занимали 5-е ранговое место (удельный вес 6,9%) после болезней системы кровообращения (26,8%), костно-мышечной системы (15,3%), последствий травм и отравлений (9,5%) и психических расстройств (8,0%). В 2015 г. злокачественные новообразования в качестве причины повторной инвалидности вышли на 2-е ранговое место (удельный вес 24,2%) после болезней системы кровообращения (33,0%), табл. 2.

По РФ динамика показателей аналогичная.

Контингент ППИ вследствие злокачественных новообразований формируется преимущественно лицами среднего (в среднем $46,4\% \pm 9,9$ п.п.) и молодого ($25,9\% \pm 11,0$ п.п.) возраста, на долю лиц пенсионного возраста приходится $27,7\% \pm 19,7$ п.п.; инвалиды трудоспособного возраста составляют 72,3% от общего числа ППИ. При этом удельный вес инвалидов среднего возраста составляет 50,6% в 2000 г., увеличивается до 55,4% в 2003 г., снижается до 55,0% в 2004 г. и достигает максимума в 2007 г. — 60,9%, затем снижается до 29,8% в 2015 г.; инвалидов молодого возраста — уменьшается от 41,7% в 2000 г. до 14,1% в 2015 г.; инвалидов пенсионного возраста — составляет 5,2–7,7% в 2000–2004 гг., увеличивается до 56,0% в 2015 г. С 2000 по 2015 г. увеличилась доля лиц пенсионного возраста с 7,7 до 56,0% при $p < 0,05$ (прирост составил +627,3%) и уменьшилась доля лиц средне-

Доля и уровень инвалидности вследствие злокачественных новообразований в повторной инвалидности в Белгородской обл. в динамике за 2000–2015 гг.

Годы	Повторно признанные инвалидами (ППИ)			ППИ вследствие злокачественных новообразований			
	всего, человек	темп роста/убыли, %	на 10 тыс. взрослого населения	всего, человек	темп роста/убыли, %	удельный вес, %	на 10 тыс. взрослого населения
2000	29712	–	255,1	2041	–	6,9	13,2
2001	32963	+10,9	280,4	2191	+7,3	6,6	13,8
2002	36601	+11,0	309,6	2302	+5,1	6,3	13,7
2003	39543	+8,0	329,1	2430	+5,6	6,1	13,3
2004	41325	+4,5	340,6	2492	+2,6	6,0	19,0
2005	47083	+13,9	384,4	2859	+14,7	6,1	16,9
2006	46099	–2,1	372,7	2823	–1,3	6,1	13,8
2007	42584	–7,6	341,2	2991	+6,0	7,0	13,0
2008	39793	–6,6	316,1	3392	+13,4	8,5	12,8
2009	29904	–24,9	236,0	3494	+3,0	11,7	14,7
2010	24317	–18,7	191,4	3349	–4,1	13,8	15,0
2011	22235	–8,6	175,5	3427	+2,3	15,4	17,3
2012	22570	+1,5	177,5	3881	+13,2	17,2	17,8
2013	21350	–5,4	167,7	3808	–1,9	17,8	18,3
2014	20408	–4,4	160,2	4139	+8,7	20,3	20,3
2015	18032	–11,6	141,8	4355	+5,2	24,2	20,7
<i>M±δ</i>	32157,1±9554,1	–	261,2±80,5	3123,4±694,5	–	11,3±5,9	15,9±2,6
2015–2000, %	–39,3	–	–44,4*	+113,4	–	+250,7*	+56,8*

* Различие достоверно, $p < 0,05$.

го возраста с 50,6 до 29,8% при $p < 0,05$ (темперистота составил –41,1%) и молодого возраста — с 41,7 до 14,1% при $p < 0,05$ (темперистота составил –66,2%), *рис. 2*. Значительное увеличение с 2005 г. общего числа ППИ за счет лиц пенсионного возраста объясняется значительно возросшей их обращаемостью в бюро после принятия в 2004 г. Федерального закона № 122 о монетизации льгот.

Общий уровень повторной инвалидности вследствие злокачественных новообразований статистически достоверно увеличился от 17,5 в 2000 г. до 34,2 в 2015 г. (прирост составил +95,4%), в среднем за год составил 25,1±4,9 инвалида на 10 тыс. взрослого населения. Линейный тренд изменения уровня повторной инвалидности вследствие злокачественных новообразований статистически достоверен (коэффициент регрессии составил +1,05).

Увеличение уровня инвалидности вследствие злокачественных новообразований в регионе обусловлено ростом «грубых» показателей заболеваемости

от 328,18 в 2000 г. до 436,27 на 100 тыс. населения в 2015 г. (прирост составил +32,9%).

В изученном периоде снизился уровень повторной инвалидности в молодом возрасте с 13,2 до 10,4 при $p < 0,05$ (темперистота составил –21,2%) и в среднем возрасте — с 61,5 до 47,6 при $p < 0,05$ (темперистота составил –22,6%), увеличился в пенсионном возрасте с 4,5 до 59,7 при $p < 0,05$ (прирост составил +1226,7%). При этом уровень повторной инвалидности в среднем за год составил у лиц молодого возраста 11,6±2,1, у лиц среднего возраста — 56,5±9,6, у лиц пенсионного возраста — 26,4±20,8 инвалида на 10 тыс. соответствующего населения. Линейные тренды изменения доли инвалидов молодого, среднего и пенсионного возраста в структуре всех ППИ вследствие злокачественных новообразований статистически достоверны (коэффициент регрессии составил –0,40, –1,73 и +4,36, соответственно), *рис. 3*.

В контингенте ППИ вследствие злокачественных новообразований преобладают инвалиды II (37,2%±4,3 п.п.) и III (50,8%±4,1 п.п.) группы, на долю инвалидов I группы приходится

Распределение повторно признанными инвалидами (ППИ) в Белгородской обл. по классам болезней, 2000 и 2015 гг.

Класс болезней	2000 г.			2015 г.		
	ППИ, чел.	%	ранговое место	ППИ, чел.	%	ранговое место
<i>Всего</i>	29712	100,0	–	18032	100,0	–
Туберкулез	602	2,0	12	29	0,2	14
Болезнь, вызванная ВИЧ	1	0,003	14	26	0,1	15
Злокачественные новообразования	2041	6,9	5	4355	24,2	2
Болезни эндокринной системы	1483	5,0	8	444	2,5	8
Психические расстройства	2379	8,0	4	1687	9,3	4
Болезни нервной системы	1915	6,4	6	908	5,0	5
Болезни глаза	1442	4,9	9	650	3,6	7
Болезни уха	136	0,5	13	155	0,9	12
Болезни системы кровообращения	7953	26,8	1	5955	33,0	1
Болезни органов дыхания	1504	5,1	7	263	1,5	9
Болезни органов пищеварения	688	2,3	11	236	1,3	10
Болезни костно-мышечной системы	4557	15,3	2	1702	9,4	3
Болезни мочеполовой системы	–	–	–	147	0,8	11
Последствия травм, отравлений	2808	9,5	3	664	3,7	6
Последствия производственных травм	608	2,0	12	110	0,6	12
Профессиональные болезни	159	0,5	13	52	0,3	13
Прочие болезни	1436	4,8	10	649	3,6	7



Рис. 2. Возрастная структура повторной инвалидности вследствие злокачественных новообразований в Белгородской обл.

ся $12,0\% \pm 2,2$ п.п. от общего числа в среднем за год (рис. 4). Высокий удельный вес инвалидов I–II группы в контингенте ППИ обусловлен диагностикой злокачественных новообразований в запущенных стадиях.

При повторном освидетельствовании с возрастом утяжеляется устанавливаемая инвалидность. Так, в среднем за год удельный вес ППИ след-

ствие злокачественных новообразований составляет:

- по I группе инвалидности: в молодом возрасте — $6,1\% \pm 2,0$ п.п., в среднем возрасте — $8,1\% \pm 2,2$ п.п., в пенсионном возрасте — $41,6\% \pm 26,0$ п.п.;

- по II группе инвалидности: в молодом возрасте — $35,4\% \pm 5,0$ п.п., в среднем возрасте

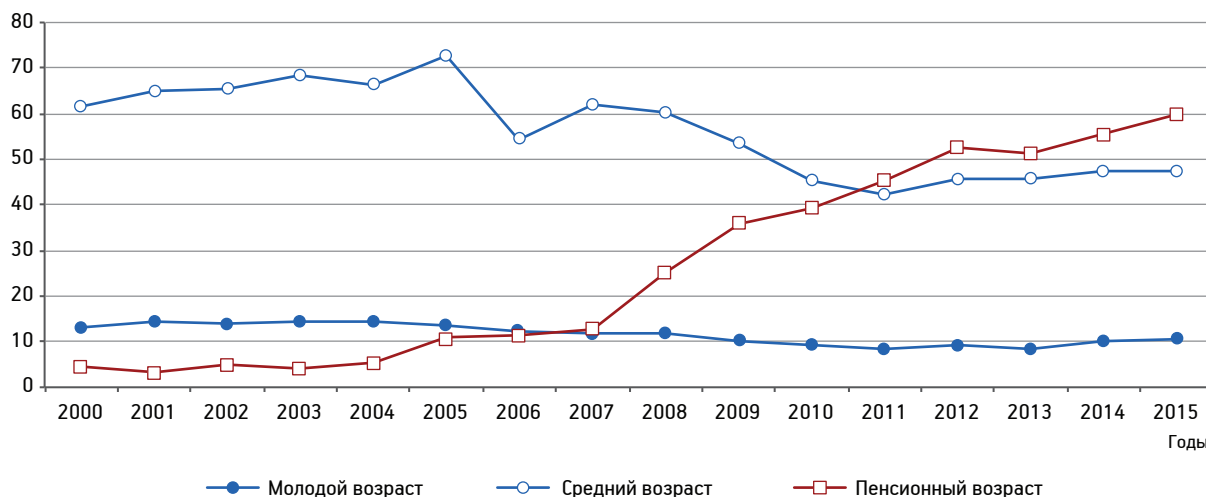


Рис. 3. Уровень повторной инвалидности вследствие злокачественных новообразований с учетом возраста в Белгородской обл. (на 10 тыс. соответствующего населения)

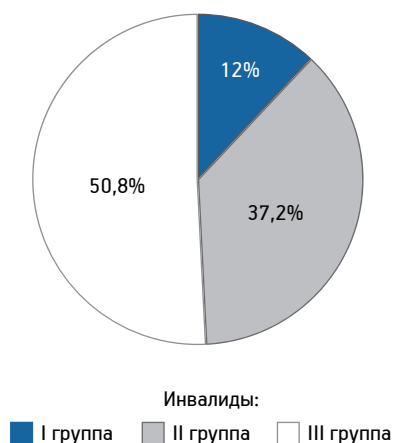


Рис. 4. Структура повторной инвалидности вследствие злокачественных новообразований по группам инвалидности в Белгородской обл. в среднем за 2000–2015 гг.

те — $38,3\% \pm 5,1$ п. п., в пенсионном возрасте — $32,6\% \pm 9,5$ п. п.;

- по III группе инвалидности: в молодом возрасте — $58,8\% \pm 4,4$ п. п., в среднем возрасте — $53,6\% \pm 4,5$ п. п., в пенсионном возрасте — $25,9\% \pm 21,3$ п. п. от общего числа (рис. 5).

Выводы

За период 2000–2015 гг. в Белгородской обл. показатели повторной инвалидности взрослого населения вследствие злокачественных новообразований имеют негативную динамику.

Данная патология в качестве причины инвалидности занимает 5-е ранговое место в 2000 г. и 2-е ранговое место после болезней системы кровообращения в 2015 г.

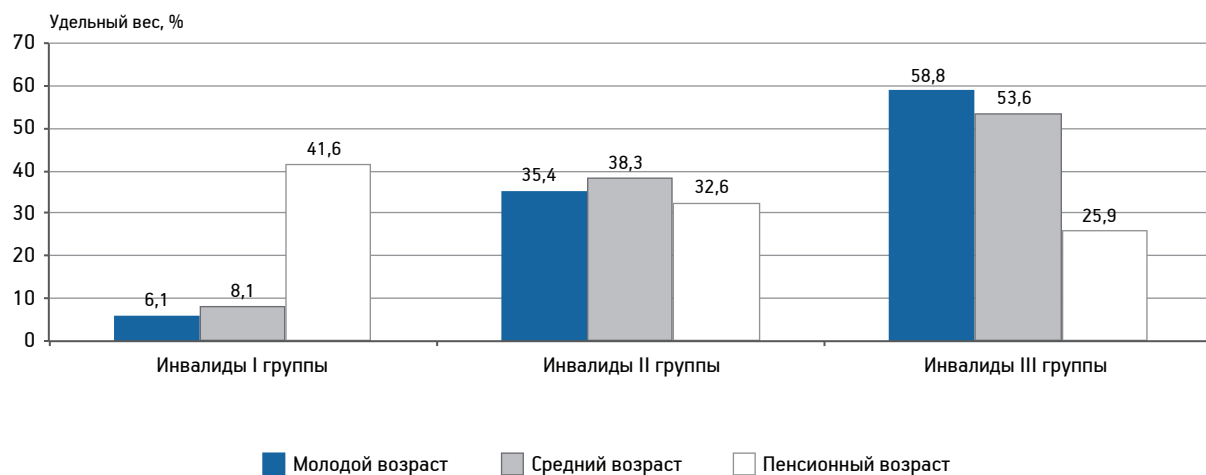


Рис. 5. Распределение контингента повторно признанных инвалидами вследствие злокачественных новообразований по возрасту и группам инвалидности в Белгородской обл. в среднем за 2000–2015 гг.

Контингент лиц повторно признанных инвалидами вследствие злокачественных новообразований формируется преимущественно за счет лиц среднего и пенсионного возраста, инвалидов II и (в меньшей степени) I группы; в пенсионном возрасте значительный удельный вес повторно устанавливаемой инвалидности по I группе.

Вышеизложенное свидетельствует об актуальности и большой медико-социальной значимости проблемы повторной инвалидности взрослого населения вследствие злокачественных новообразований в Белгородской обл.

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
2. Герасименко Н.Ф. Сверхсмертность населения — главная демографическая проблема России в контексте европейских тенденций здоровья // *Здравоохранение РФ*. 2009. № 3. С. 10–14.
3. Гордиенко В.П., Капитоненко Н.А., Павлов А.В. и др. Заболеваемость и смертность при раке органов репродуктивной системы в отдельно взятом регионе // *Дальневосточ. мед. журн.* 2010. № 2. С. 116–120.
4. *Демографический ежегодник России*. 2012: Стат. сб.: Федеральная служба государственной статистики / Пред. редкол.: М.А. Дианов. М.: Росстат, 2012.
5. *Демографический ежегодник России*. 2013: Стат. сб.: Федеральная служба государственной статистики / Пред. редкол.: М.А. Дианов. М.: Росстат, 2013.
6. *Злокачественные новообразования в России в 2014 году: заболеваемость и смертность* / Под ред. А.Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — фил. НМИРЦ Минздрава России, 2016.
7. *Злокачественные новообразования в России в 2015 году: заболеваемость и смертность* / Под ред. А.Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — фил. НМИРЦ Минздрава России, 2017.
8. *Модель региональной программы первичной профилактики рака: Метод. рекомендации* (утв. Роспотребнадзором 08.10.2010 г.). Справочная правовая система «Консультант Плюс». Разд. «Законодательство». Информ. банк «Правовые акты по здравоохранению».
9. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России: Обзор статистической информации за 1993–2013 гг. / Под общ. ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — фил. НМИРЦ Минздрава России, 2015.
10. Сон И.М., Леонов С.А., Огрызко Е.В. Современные особенности заболеваемости взрослого населения // *Здравоохранение РФ*. 2010. № 1. С. 3–6.
11. *Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году* / Под ред. В.И. Чиссова и др. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России, 2012.
12. Сукачев В.Е. Комплексный анализ заболеваемости, смертности, инвалидности вследствие злокачественных новообразований и пути оптимизации реабилитации больных и инвалидов в Белгородской области: Автореф. дис. канд. мед. наук. 14.02.03. М., 2013.
13. Чиссов В.И. Модернизация онкологической службы — важнейшее направление системного совершенствования онкологической помощи населению России // *Тер. арх.* 2012. Т. 84. № 10. С. 4–8.
14. *GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012*. WHO. Lyon: IARC, 2014. URL: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (date of access 10.05.2017).

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 5. P. 692–697

V.N. Dmitriev

AGE SPECIFIC RECURRENT CANCER DISABILITY OF ADULT POPULATION IN THE BELGOROD REGION IN DYNAMICS IN 2000–2015

Belgorod National Research University, 85, Pobedy Str., Belgorod, 308015; e-mail: vadd@mail.ru

In the Belgorod region for 16 years of observation (2000–2015) number of persons who are annually recognized as recurrently disabled due to cancer increased by 113,4%. Their specific weight increased from 6,9 up to 24,2% and its average annual rate is 11,3±5,9% of total number of recurrently disabled persons. In 2015 cancer as a reason of recurrent disability was on the 2d ranking place after cardiovascular system diseases. Cohort of persons recognized as recurrently disabled due to cancer include mainly persons of average (46,4±9,9%) and pension (27,7±19,7%) age, persons with disability groups II and III (37,2±4,3% and 50,8±4,1% respectively). With increasing age the degree of the recurrently granted disability group gets heavier. Specified negative dynamisc of levels, structure and trends of recurrent cancer disability of adult population shows the importance and great medical and social as well as economical significance of the problem.

Key words: the Belgorod region, adult population, cancer, recurrent disability

Н. В. Фридман¹, Н. С. Линькова^{1,2}, В. О. Полякова^{3,4}, А. О. Дробинцева^{3,5},
С. В. Трофимова¹, И. М. Кветной^{3,4}, В. Х. Хавинсон^{1,6}

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ГЕРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПЕПТИДА KE В КУЛЬТУРЕ ФИБРОБЛАСТОВ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: linkova@gerontology.ru; ² Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29; ³ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3; ⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; ⁵ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194353, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2; ⁶ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

Старение кожи является актуальной проблемой современной геронтокосметологии. Одним из перспективных методов замедления процесса возрастных изменений кожи является применение косметики с короткими пептидами. Цель работы — изучение влияния пептида KE (*Lys-Glu*, Вилон) на экспрессию маркеров старения фибробластов кожи человека в модели *in vitro*. Методом иммунофлюоресцентной конфокальной микроскопии в «молодых» и «старых» культурах фибробластов кожи изучена экспрессия коллагена 1-го типа и сиртуина-6. Установлено, что при старении в культурах фибробластов кожи площадь экспрессии коллагена 1-го типа и сиртуина-6 снижается, соответственно, в 3,5 и 3,6 раза. Пептид KE повышает площадь экспрессии коллагена 1-го типа в «старых» культурах фибробластов кожи на 83%, увеличивает площадь экспрессии сиртуина-6 в «молодых» и «старых» культурах фибробластов кожи, соответственно, в 1,6 и 2,6 раза. Таким образом, пептид KE повышает функциональную активность фибробластов кожи и замедляет их старение.

Ключевые слова: фибробласты кожи, клеточное старение, пептид KE

Процесс старения кожи обусловлен эпигенетическими и генетическими факторами. Генетические структурные изменения кожи являются следствием метилирования генов, кодирующих сигнальные молекулы, которые регулируют функциональную активность клеток кожи и носят индивидуальный характер. Генетические и эпигенетические факторы старения вызывают гистологические изменения кожи, которые заключаются в уплотнении эпидермальных гребней, ослаблении поверхностных контактов между эпидермисом и дермой, что приводит к ухудшению обмена питательными веществами и метаболитами между слоями кожи.

Скорость возрастных изменений в коже неодинакова у мужчин и женщин и зависит от гормонального фона организма. Эпигенетические факторы, включающие воздействие солнечных лучей, загрязнение окружающей среды, курение, повторяющиеся движения лицевых мышц, образ жизни, можно контролировать с помощью различных профилактических мер [3]. К препаратам, способствующим замедлению процессов старения кожи, относятся короткие пептиды. Так, методом иммунофлюоресцентной конфокальной микроскопии было изучено влияние пептидов KE (*Lys-Glu*, Вилон), KED (*Lys-Glu-Asp*, Везуген), AED (*Ala-Glu-Asp*, Карталакс) и AEDG (*Ala-Glu-Asp-Gly*, Эпиталон) на процессы пролиферации (Ki67), регенерации и старения (CD98hc), апоптоза (каспаза-3) и ремоделирования межклеточного матрикса (ММП-9) в фибробластах кожи при их старении в культуре. Все изученные пептиды снижали синтез ММП-9, возрастающий при старении фибробластов кожи крыс, и повышали экспрессию молекул Ki67, CD98hc, синтез которых снижается при клеточном старении. Пептиды AED и AEDG снижали выраженность каспаза-зависимого апоптоза, повышающегося при старении культур клеток [1].

Пептид KE — один из представителей пептидных тимомиметиков, который был обнаружен в составе тималина. При изучении иммуномодулирующих свойств пептида KE было установлено, что он стимулирует клеточный иммунитет и неспецифическую резистентность организма, а также оказывает стимулирующее действие на макрофаги и нейтрофилы [4, 5]. Пептид KE усиливает процессы дифференцировки лимфоидных клеток, кроме того, он проявил выраженные геропротек-

торные свойства в модели ускоренного (радиационного) старения организма и способствовал увеличению продолжительности жизни животных [8]. При этом молекулярно-клеточные аспекты геронпротекторного действия пептида *KE* в отношении фибробластов кожи человека в настоящее время изучены недостаточно.

Цель работы — изучение влияния пептида *KE* на экспрессию маркеров старения фибробластов кожи человека в модели *in vitro*.

Материалы и методы

Фибробласты выделяли из кожи окологубной области, полученной в результате операции по круговой подтяжке лица у женщины (1970 г. р.). После получения кожу обрабатывали в стерильных условиях раствором диспазы II в концентрации 2,4 ЕД/мл в течение 18 ч при 4 °С, затем механически отделяли эпидермис от дермы. Для получения суспензии клеток дерму измельчали ножницами до кусочков размером 2–3 мм и помещали в раствор коллагеназы I типа в среду M199. Полученную суспензию клеток осаждали при 1000 об/мин в течение 5 мин, после чего осадок клеток ресуспендировали в питательной среде. Питательная среда состояла из среды M199, 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 1% *L*-глутамин, 1,5% *Neres*-буфера и раствора пенициллина и стрептомицина (пенициллин—стрептомицин, 100-кратный раствор, «ПанЭко», флакон 5 мл содержит: пенициллина — 5000 ед/мл, стрептомицина — 5000 мкг/мл, растворитель — 0,9% *NaCl*). Через 5 дней первичная культура достигала монослоя и ее пересеивали в соотношении 1:3. Для снятия клеток с подложки использовали раствор трипсина—версена (соотношение трипсина и версена 1:1, стерильный, готовый к использованию во флаконах по 200 мл, «Биолот»), который добавляли по 500 мкл на флакон (объем 50 мл, площадь 25 см², стерильный, с адгезивной поверхностью и вентилируемой крышкой, CellATTACH, «Jet Biofil»), время действия — 3 мин при $t=37$ °С. Открепление клеток от подложки контролировали под микроскопом. Для блокирования ферментативной реакции добавляли полную питательную среду по 5 мл на флакон. Затем суспензию клеток центрифугировали 5 мин при 1000 об/мин. Концентрация клеток для нулевого пассажа составила 50 тыс. клеток на 1 мл среды в одной лунке 24-луночного планшета (стерильный, с адгезивной поверхностью, CellATTACH, «Jet Biofil»). Пассирование

производили через 3 сут на 4-е, когда культура достигала монослоя. Культивирование проводили до 3-го и 14-го пассажа, на котором клетки были рассеяны на планшет.

Клетки 3-го и 14-го пассажа были разделены на три группы: 1-я — контрольные культуры (без добавления пептида); 2-я — культуры с добавлением пептида *KE* в концентрации 20 нг/мл; 3-я — культуры с добавлением контрольного панкреопротекторного пептида *KEDW* (Панкраген, *H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂*) в концентрации 20 нг/мл [7]. Концентрацию пептидов 20 нг/мл выбрали потому, что в предыдущих исследованиях она оказалась наиболее эффективной в отношении фибробластов кожи для других коротких пептидов [1]. В соответствии с рекомендацией Международной ассоциации исследований клеточных культур (Сан-Франциско, 2007), 3-й пассаж расценивали как «молодые», а 14-й — как «старые» культуры. Затем было произведено иммуноцитохимическое окрашивание культур. Для проведения пермеабилзации использовали 0,1% Тритон X-100 («Биолот»), растворенный в фосфатно-солевом буфере. Затем культуры клеток инкубировали в 1% фосфатно-солевом буфере (pH 7,5) в течение 30 мин для блокировки неспецифического связывания. Инкубацию с первичными антителами проводили в течение 60 мин. В работе использовали первичные моноклональные антитела к коллагену 1-го типа (1:100, «Abcam», США) и сиртуину-6 (1:200, «Abcam», США).

Конфокальную микроскопию клеток проводили в инвертированном конфокальном микроскопе «Olympus» Fluoview CM FV300-IX70 с использованием апохроматического объектива 60Б UPlan. Для спецификации флюоресценции исследуемых маркеров использовали волну возбуждения аргонового лазера 488 нм. Ядра клеток окрашивали Hoechst 33258 («Sigma»), в результате чего они флюоресцировали темно-синим. Зеленая или красная флюоресценция характеризовала экспрессию исследуемых маркеров (инкубация с вторичными антителами, конъюгированными с флюорохромом Alexa Fluor 488 (1:1000, «Abcam») или Alexa Fluor 647 (1:1000, «Abcam»), в течение 30 мин при комнатной температуре, в темноте). Готовые препараты заключали под покровные стекла в монтирующую среду Dako Fluorescent Mounting Medium («Dako», США).

Для анализа полученных результатов использовали программное обеспечение ВидеоТест-Морфология 5.2, как было описано ранее [6, 10].

В каждом случае анализировали пять полей зрения при ув. 200. Площадь экспрессии рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах. Этот параметр характеризует количество клеток, в которых экспрессируется исследуемый маркер. Также в условных единицах (у. е.) оценивали оптическую плотность экспрессии, отражающую количество исследуемого маркера, синтезируемого в одной клетке.

В статистическую обработку данных был включен подсчет среднего арифметического, стандартного отклонения и доверительного интервала для каждой выборки, обработку проводили в программе Statistica 6.0. Для анализа вида распределения использовали критерий Шапиро—Уилка. Для проверки статистической однородности нескольких выборок были использованы непараметрические процедуры однофакторного дисперсионного анализа (критерий Крускала—Уоллиса). В случаях, когда дисперсионный анализ выявлял статистически значимую неоднородность нескольких выборок, для последующего выявления неоднородных групп (путем их попарных сравнений) применяли процедуры множественных сравнений с помощью *U*-критерия Манна—Уитни. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы (об отсутствии различий) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Площадь экспрессии коллагена 1-го типа в «старых» культурах фибробластов была в 3,5 раза ниже, чем в «молодых» культурах (табл. 1). При этом оптическая плотность экспрессии коллагена 1-го типа в «молодых» и «старых» культурах фибробластов кожи достоверно не различалась (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о том, что при старении количество фибробластов кожи, в которых происходит активный синтез коллагена 1-го типа, снижается. Пептид *KE* повышал площадь экспрессии коллагена 1-го типа в «старых» культурах фибробластов на 83%, но не влиял на этот показатель в «молодых» культурах (см. табл. 1, рисунок). При этом пептид *KE* повышал оптическую плотность экспрессии коллагена 1-го типа в «молодых» и «старых» культурах фибробластов, соответственно, на 9 и 21% (см. табл. 2). Пептид *KEDW*, тропный к ткани поджелудочной железы, не влиял на площадь и оптическую плотность экспрессии коллагена в культурах фибробластов кожи при их старении.

Площадь экспрессии сиртуина-6 в «старых» культурах фибробластов была в 3,6 раза ниже, чем в «молодых» культурах (см. табл. 1). Такую же тенденцию наблюдали и для оптической плотности. Оптическая плотность экспрессии сиртуина-6 в «старых» культурах фибробластов кожи

Таблица 1

Влияние пептидов на площадь экспрессии маркеров старения фибробластов кожи

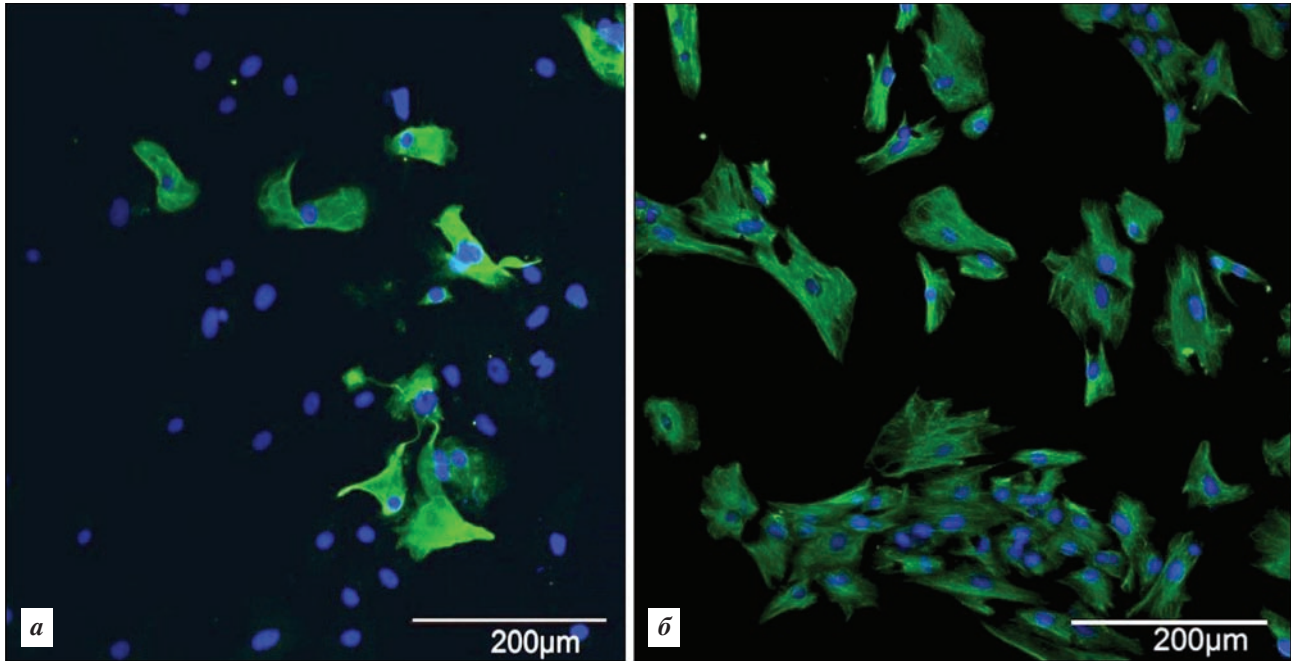
Маркер	Площадь экспрессии, %					
	«молодые» культуры			«старые» культуры		
	контрольные культуры	пептид <i>KE</i>	пептид <i>KEDW</i>	контрольные культуры	пептид <i>KE</i>	пептид <i>KEDW</i>
Коллаген 1-го типа	27,22±2,78	29,75±1,10	26,13±2,98	7,92±1,51*	14,54±1,17**	8,16±1,76
Сиртуин-6	8,54±1,16	13,69±0,73**	6,79±2,00	2,37±0,31*	6,12±0,63**	2,03±0,42

Примечание. Здесь и табл. 2: * $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в контроле в «молодых» культурах; ** $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в контроле.

Таблица 2

Влияние пептидов на оптическую плотность экспрессии маркеров старения фибробластов кожи

Маркер	Площадь экспрессии, %					
	«молодые» культуры			«старые» культуры		
	контрольные культуры	пептид <i>KE</i>	пептид <i>KEDW</i>	контрольные культуры	пептид <i>KE</i>	пептид <i>KEDW</i>
Коллаген 1-го типа	34,7±1,8	37,9±0,9**	32,2±0,8	31,4±2,2	38,0±2,1**	31,6±1,8
Сиртуин-6	20,1±2,3	26,5±1,4**	21,3±1,4	7,6±0,5*	10,9±0,6**	7,3±0,7



Экспрессия коллагена 1-го типа в культуре фибробластов кожи на 14-м пассаже («старая» культура):
а — контроль; б — пептид *KE*.

Имунофлуоресцентная конфокальная микроскопия, ув. 200; ядра клеток докрашены Hoechst 33258 — темно-синяя флуоресценция; зеленая флуоресценция — окрашивание на коллаген 1-го типа

была в 2,6 раза ниже, чем в «молодых» клетках (см. табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о том, что при старении количество фибробластов кожи, в которых синтезируется сиртуин-6, снижалось. Пептид *KE* повышал площадь экспрессии сиртуина-6 в «молодых» и «старых» культурах фибробластов, соответственно, в 1,6 и 2,6 раза (см. табл. 1). Пептид *KE* повышал оптическую плотность экспрессии сиртуина-6 в «молодых» и «старых» культурах фибробластов, соответственно, в 1,3 и 1,4 раза (см. табл. 2). Пептид *KEDW* не влиял на площадь и оптическую плотность экспрессии сиртуина-6 в культурах фибробластов кожи при их старении.

Закключение

Удельный вес коллагена в коже снижается при хронологическом старении и при фотостарении. В ходе морфометрических исследований кожи живота у пациентов разных возрастных групп (10–75 лет) выявлено прогрессивное уменьшение доли соединительной ткани, содержащей коллагеновые волокна, с возрастом. Эти изменения более выражены в средней части дермы и достигают существенных величин уже к 50 годам. При этом происходит снижение синтеза коллагена 1-го и 3-го типа [2]. Однако темпы снижения 1-го бо-

лее значимы, в связи с этим происходит изменение соотношения коллагена 3-го типа к коллагену 1-го типа (у молодых 15 и 80 %, соответственно), коррелирующее с возрастом пациентов [12]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами, свидетельствующими о том, что площадь экспрессии коллагена 1-го типа в «старых» культурах фибробластов в 3,5 раза ниже, чем в «молодых» культурах. При этом пептид *KE* может частично замедлять возрастное снижение синтеза коллагена в фибробластах кожи человека, повышая их функциональную активность.

Белок сиртуин-6 (*SIRT6*) является критическим регулятором транскрипции стабильности генома, длины теломер, репарации ДНК и метаболического гомеостаза [11]. Сиртуин-6 модулирует теломерный хроматин, деацетилируя лизин 9 гистона *H3* и предотвращая теломерную дисфункцию и раннее клеточное старение [9]. Выявленное нами снижение синтеза сиртуина-6 в фибробластах кожи при их старении и повышение экспрессии этого белка под действием пептида *KE* может указывать на перспективность применения этого пептида в качестве геропротектора в косметологии.

Литература

1. Линькова Н.С., Дробинцева А.О., Орлова О.А. и др. Пептидная регуляция функций фибробластов кожи при их старении *in vitro* // Клеточные технологии в биол. и мед. 2016. № 1. С. 40–44.
2. Смирнова Г.О., Мантурова Н.Е., Топчиева Г.В. и др. Прогнозирование результатов эстетических вмешательств по механизмам старения кожи и соотношению коллагена III типов // Фундаментальные исследования. 2012. № 7. С. 191–194.
3. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Куканова Е.О. и др. Молекулярные механизмы снижения функциональной активности клеток кожи при ее старении // Успехи физиол. наук. 2016. Т. 47. № 2. С. 62–76.
4. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // *Biogerontology*. 2010. Vol. 11. № 2. P. 139–149.
5. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide bioregulators: the new class of geroprotectors. Message 2. Clinical studies results // *Adv. Geront.* 2013. Vol. 26. № 1. P. 20–37.
6. Khavinson V.Kh., Polyakova V.O., Linkova N.S. et al. Peptides regulate cortical thymocytes differentiation, proliferation, and apoptosis // *J. Amino Acids*. 2011. Vol. 2011. P. 1–5.
7. Khavinson V.Kh., Tendler S.M., Kasyanenko N.A. et al. Tetrapeptide KEDW Interacts with DNA and Regulates Gene Expression // *Amer. J. Biomed. Sci.* 2015. Vol. 7. № 3. P. 156–169.
8. Linkova N.S., Poliakova V.O., Kvetnoi I.M. et al. Characteristics of the pineal gland and thymus relationship in aging // *Adv. Geront.* 2011. Vol. 24. № 1. P. 38–42.
9. Michishita E., McCord R.A., Berber E. et al. SIRT6 is a histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin // *Nature*. 2008. Vol. 452. № 7186. P. 492–496.
10. Paltsev M.A., Polyakova V.O., Kvetnoy I.M. et al. Morphofunctional and signaling molecules overlap of pineal gland and thymus: role and significance in aging // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7. № 11. P. 11972–11983.
11. Sharma A., Diecke S., Zhang W.Y. et al. The role of SIRT6 protein in aging and reprogramming of human induced pluripotent stem cells // *J. Biol. Chem.* 2013. Vol. 288. № 25. P. 18439–1847.
12. Yang H., Li J., Wang Q.H. Role of CD14 and TLR4 in type I, type III collagen expression, synthesis and secretion in LPS-induced normal human skin fibroblasts // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. Vol. 8. № 2. P. 2429–2434.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 5. P. 698–702

N. V. Fridman¹, N. S. Linkova^{1,2}, V. O. Polyakova^{3,4}, A. O. Drobintseva^{3,5}, S. V. Trofimova¹,
I. M. Kvetnoy^{3,4}, V. Kh. Khavinson^{1,6}

**MOLECULAR ASPECTS OF KE PEPTIDE GEROPROTECTIVE EFFECT
IN THE CULTURE HUMAN SKIN FIBROBLASTS**

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, Dynamo pr., St. Petersburg, 197110; e-mail: linkova@gerontology.ru; ² Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, 29, Polytechnicheskaya str., St. Petersburg, 195251; ³ D. J. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 3, Mendeleevskaya line, St. Petersburg, 199034; ⁴ Saint-Petersburg University, 7/9, Universitetskaya emb., St. Petersburg; ⁵ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194353; ⁶ Pavlov Institute of Physiology of RAS, 6, Makarova emb., St. Petersburg, 199034

Skin aging is one of the topical issues in modern gerontocosmetology. Application of cosmetic products with short peptides is a promising measure for retardation of skin aging. This research is aimed at investigation of *KE* (*Lys-Glu*, *Vilon*) dipeptide influence on the expression of markers of aging in human skin fibroblasts *in vitro*. Collagen type I and sirtuin-6 expression in «young» and «old» skin cell fibroblasts cultures was studied using immunofluorescence confocal microscopy method. The areas of expression of collagen type I and sirtuin-6 are known to decrease in skin fibroblasts with aging by 3,5 and 3,6 times accordingly. *KE* dipeptide increases collagen type I expression area in «old» skin fibroblasts cultures by 83%. *KE* dipeptide increases expression area of sirtuin-6 in «young» and «old» skin fibroblasts cultures by 1,6 and 2,6 times correspondingly. Thus, *KE* dipeptide promotes functional activity of skin fibroblasts and inhibits their aging.

Key words: skin fibroblasts, cell senescence, *KE* peptide

*D. Prudius, P. Weber, H. Matějovská Kubešová, H. Meluzínová, V. Polcarová, K. Bieláková***PULMONARY EMBOLISM IN THE HOSPITALIZED PATIENTS 65+ IN RELATION TO PRESENCE OF DIABETES IN 2007–2015**

Department of Internal Medicine, Geriatrics and Practical Medicine, Faculty Hospital Brno and Masaryk University, Jihlavská 20, Brno, 625 00, Czech Republic; e-mail: d.web@seznam.cz

The aim was to compare an occurrence of acute PE in hospitalized patients 65+ years old with diabetes mellitus (DM) with those without any DM. It was a retrospective analysis of data collected in documentation of patients who were hospitalized at the geriatric department in the years 2007–2015. In this period we had 11 947 patients of an average age of 79,9±8,5 years (min – 65, max – 103 years). Out of this number there were 4 069 diabetics. Acute PE was found in 344 patients of an average age 80,3±7,4 years. 121 of them died (35,3%) and 223 survived (64,7%). From total patients 88 were diabetics with PE. Mortality on PE did not influence the presence of DM. She was the same in both groups of patients ($p=NS$) – with and without DM. Results: Prevalence PE in the hospitalized 65+ years old was 2,9%. Mortality of PE among all the hospitalized 65+ was 1,0%. Higher prevalence of PE was found in non-diabetics – 3,2%, as compared to the diabetics – 2,3% ($p<0,025$). The average age of patients with diabetes both with and without PE was lower as compared to the non-diabetics ($p<0,01$). Among risk factors we found significantly more frequently obesity in the diabetics as compared to the non-diabetics both surviving ($p<0,001$) and those who died ($p<0,05$). The most important risk factor of PE was in all the patient's immobility. One risk factor appeared in the set of survivors more frequently in the non-diabetics as compared to the diabetics ($p<0,05$). Simultaneous occurrence of three risk factors appeared more frequently in the surviving diabetics ($p<0,001$) as compared to the non-diabetics. Although overall presence of risk factors was higher in the diabetics, PE prevalence in the DM patients was lower as compared to the non-diabetics. The immobility in general was the most important risk factor for PE occurrence, in the diabetics then also obesity.

Key words: advanced age, pulmonary embolism, venous thromboembolism, risk factors, diabetes mellitus, immobility, obesity

Patients in advanced age show up as a very heterogeneous group from the medical point of view, often with ambiguous and rather atypical symptomatology [3, 17, 19]. Their number constantly grows including their typical multi-morbidity [4, 17, 42], which often covers disease symptoms up and this can threaten pa-

tients' life as well. Pulmonary embolism (PE) or rather venous thromboembolism (VTE) is the third most frequent cardiovascular affection after the myocardial infarction and stroke [9, 24]. About 1% of hospitalized patients die of PE. The ratio of the PE deaths between surgical and intern fields is 1:3 [36]. P.O. Hansson [20] points out, that majority of the PE deceased did not show any symptoms of previous VTE and they were not treated for that.

Pulmonary embolism belongs to the circulatory system diseases which are least frequently correctly and timely diagnosed [37, 45]. The course of PE in advanced age is more serious as compared to the younger age groups [15]. The symptoms are either non-specific or even totally absent, so the PE may be a contingent section finding [38]. Optimum treatment of the PE may change the course of the disease for the better and also its prognosis in the elderly including the diabetics and it is possible to reach sufficient stabilization of the somatic status including complication prevention [33]. The incidence of VTE grows exponentially with the age and belongs to the most frequent causes of death [12, 15, 23]. Mi Yuhong [46] in their meta-analysis points out to controversial results of numerous studies dealing with a relation of diabetes mellitus (DM) and PE.

Our study was aimed at finding whether the occurrence of PE in our set of the diabetics is more frequent or not. We performed a retrospective analysis of the patient 65+ data pertaining to those who had the acute PE diagnosed at admission or in the course of hospitalization. In the individuals with and without DM we compared prevalence, mortality and risk factors of PE. At the same time we compared data of survivors and the deceased of both groups.

Description of the dataset structure

Parameter	Patients without DM	Patients with DM	Total	Statistical significance
Number of all patients	7878 (65,9 %)	4069 (34,1 %)	11947	
Age ¹ , years	81,2±7 (65–103)	79,3±7 (65–101)	80,5±7 (65–103)	$t=16,542$ $p<0,01$
Number of non-PE	7568 (66 %)	3945 (34 %)	11603	
Age, years	80,7±6,9 (65–103)	79,9±6,7 (65–101)	80,7±6,9 (65–103)	$t=5,969$ $p<0,01$
No of deceased non-PE	780 (9,9 %)	289 (7,1 %)	1,069	
No of PE	254	90	344	
Age, years	80,4±7,4 (65–96)	78,1±6,8 (65–94)	80,3±76,4 (65–96)	$t=2,579$ $p<0,01$
No of deceased PE	80 (31,6 %)	27 (30 %)	107	

Notes. ¹ mean±SD (min–max); DM — diabetes mellitus; PE — Pulmonary embolism.

Occurrence of pulmonary embolism in non-diabetics (non-DM) and diabetics (DM) according to age ranges (65–74; 75–84 and ≥ 85 years)

Pulmonary embolism	Non-DM	DM	Statistical significance (c ² -test)
Age 65–74 years	51 20,0 %	28 31,1 %	$\chi^2=4,665$ $p<0,05$
Age 75–84 years	116 45,5 %	44 48,9 %	$\chi^2=0,310$ $p=NS$
Age ≥ 85 years	88 34,5 %	18 20,0 %	$\chi^2=6,601$ $p<0,01$
Total	254	90	

Materials and methods

Patients. In the years 2007–2015 there were 11 947 elderly patients of an average age 79,9±8,5 years (min — 65, max — 103 years) hospitalized at the acute geriatric department, out of which there were 4 069 (34 %) diabetics. The whole set of the patients as well as a set of patients with and without PE including their age and mortality regarding the DM presence are depicted in the *tabl. 1*.

Tabl. 2 deals with a set of non-diabetics and diabetics according to the age bands — 65–74, 75–84 and ≥85 years. In the age range 65–74 years there were more diabetics ($p<0,01$) and in the subgroup of the «oldest old» (≥ 85 years) there were more non-diabetics.

We performed a retrospective analysis of patient with an acute PE in the said period of time data. All in-patients 65+ y. were randomly admitted for internal hospitalization without any pre-selection from the catchment area of the Brno city where there are approx.

120 000 inhabitants. The acute PE was then found either at admission or it occurred during the hospitalization at the inpatient ward or the intensive care unit. In the patients who died suddenly the diagnosis of PE was stated by the pathological autopsy.

Methodology. Every patient had a standard intern examination — i. e. anamnesis, physical examination, electrocardiogram (ECG), chest radiograph, basic biochemical and hematological analyses (D-dimers) and in majority of symptomatic cases also additional different examinations. In 271 patients (79 %) PE was verified by imaging methods: helical computed tomography (CT AG) of pulmonary vessels or a perfusion scan of the lungs; if appropriate it was completed also with transthoracic echocardiography (TTE). As a standard when there was a suspicion of PE the laboratory value of the D-dimers was determined. Thanks to their high negative predictive value they were easily accessible examination in the differential diagnostics of PE.

Further on we wanted to find out whether any of PE symptoms such as hard breathing, chest pains, syncope, cough or haemoptysis was present at the admission or occurred in the course of hospitalization. We also assessed the risk factors: immobility, heart failure — HF, deep venous thrombosis — DVT, tumors — TU, obesity, injuries and surgical interventions within last four weeks, ictus with hemiparesis occurring in the last month.

PE at the admission was found in 221 patients based on subjective symptoms and results of objective examinations. In 35 patients PE occurred during the hospitalization. Post mortem PE was diagnosed by the pathological autopsy in 88 cases.

Analyses of risk factors of pulmonary embolism according to the presence of DM and the life (survivors and deceased)

Group of patients	Heart failure	Immobility	Stroke	Tumors	Deep venous thrombosis	Trauma	Obesity	Surgical intervention
DM Survivors	18	15	3	17	15	4	35	3
DM Deceased	22	23	6	12	1	4	9	3
Non-DM Survivors	32	26	10	37	67	17	23	6
Non-DM Deceased	35	72	23	45	17	13	6	8

The level of the D-dimers was increased in 205 patients with a PE suspicion at the admission (93%). In the case of the D-dimer increase there were not found any statistically significant differences regarding the DM presence.

All the dates were collected in PC and statistically analyzed by the Microsoft Office Excell programme (χ^2 -test; Student's t-test; Pearson's correlation coefficient).

Results and Discussion

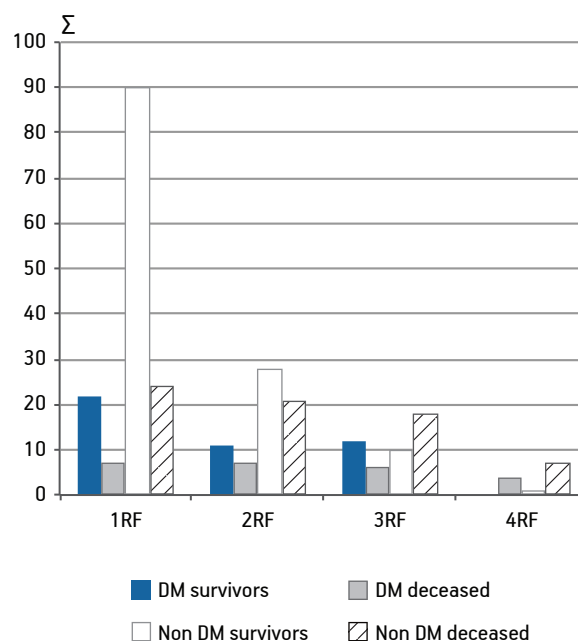
Acute PE was found in 344 patients of an average age $80,3 \pm 7,4$ years. Out of this number 107 patients died (31,1%) and 235 survived (68,9%). 90 PE patients altogether had diabetes and 254 were non-diabetics.

PE prevalence in the hospitalized 65+ y. was 2,9%. Interannually it varied from 23 to 46 patients/a year. Higher occurrence of PE was found in the non-diabetics — 3,2%, as compared to the diabetics — 2,2% ($\chi^2=9,655$; $\rho < 0,005$). PE mortality in the hospitalized 65+ at the acute geriatric department was 1,0%. Statistically significant differences between mortality of both groups were not found. The number of the deceased was in both sets very close (31,6% in the DM set vs. 30% in the non-DM one).

The diabetics, as a whole set, both with and without PE, were statistically significantly younger than the non-diabetics of our set (see tabl. 1; $\rho < 0,01$).

The PE occurrence had an increasing trend with the age. Pearson's coefficient of correlation between age and frequency of PE is for people up to age 80 y. $r = 0,887$; up to age 85 y. $r = 0,759$ and up to 90 y. $r = 0,576$ (for all $\rho < 0,01$).

As far as the risk factors (RF) are concerned certain differences between both groups were found (tabl. 3). The diabetics were always more obese as compared to the non-diabetics. Even in the diabetic survivors obesity was present significantly more frequently as compared to the non-diabetics ($\chi^2=24,1$;



Absolute number of risk factors (RF) according to survival and DM

$\rho < 0,001$). Similarly in the deceased obesity was present more frequently in the patients with DM ($\chi^2=4,218$; $\rho < 0,05$). The most important RF for PE was immobility which was in the deceased non-diabetics 20,0% as compared to the survivors — 12,8%, in the diabetics it was then 21,6% vs. 7,5%. Further risk factors such as heart failure, stroke, tumors, deep venous thrombosis, injuries not even surgical interventions did not show any statistically significant differences both in the survivors and the deceased, diabetics or non-diabetics — see tabl. 3.

A single RF in the set of the survivors occurred more frequently in the non-diabetics as compared to the diabetics ($\chi^2=4,05$; $\rho < 0,05$). Three simultaneously occurring RFs were more frequent in the surviving diabetics ($\chi^2=31,177$; $\rho < 0,001$). All the other RF comparisons in the deceased for 1, 2 and 3 RFs do not reach any statistical significance. The survey of the RF numbers regarding survival and DM is to be found in the Figure.

The VTE, which includes both DVT and PE, is a serious problem in every age (but even more serious in the advanced age) because it is connected with high morbidity and mortality [8, 24, 36]. Problems of acute PE are not paid with an appropriate attention [15].

In a relation between DM and PE there is a series of controversies [36]. Diabetes is usually considered a RF for VTE and to a certain extent also for the pro-coagulation condition [9, 25]. More studies confirm a positive relation leading to an increase of the VTE and PE risks [7, 10, 13, 28, 30, 35, 39, 43]. There are, however, also studies which do not confirm this relation [11, 22, 26–29]. In our set of the PE patients we found higher occurrence thereof in the subgroup of the non-diabetics as compared to the diabetics ($p < 0,25$). This fact can be explained partly with systematic care for the risk groups of patients among whom the diabetics surely belong to. On the other hand many hospitalized diabetics of our set were admitted primarily for the DM decompensation and not for the venous and circulators complications. We did not find any difference in the PE mortality between the groups with and without DM.

According to A. Akirov et al. [1] there is a risk in the non-diabetics in an admission blood glucose regarding the TEN risk in a value of over 10 mmol/l. Y. J. Wang et al. [41] found a similar risk in the diabetics at the similar value of glycemias. Hyperglycemia over 10 up to 15 mmol/l is according to many authors also connected with contingent increase of TEN and PE risks [14, 21, 29, 34, 40]. Nevertheless Tromsø study [27] did not prove any influence of neither hyperglycemia nor higher HbA1c level in connection with higher VTE risk. Hypoglycemia in the patients in critical condition occurs seldom only and its origin is almost always iatrogenic, it deteriorates the prognosis more than mild hyperglycemia [2].

VTE (especially PE) belongs to frequent causes of morbidity and mortality in advanced age [15, 43, 44]. Similarly as the arterial thromboembolism also the occurrence of VTE grows exponentially with the age. We also observed increasing PE occurrence with the age up to 81 y. and then slight decrease thereof.

Among the risk factors, similarly as other authors [5, 16, 32], we found more frequently present obesity in the diabetics both surviving ($p < 0,001$) and the deceased ($p < 0,05$) as compared to the non-diabetics. The most important RF for PE was in both subgroups (with and without DM) immobility in the elderly which enhanced also the risk of mortality: in the

non-diabetics (20 % vs. 12,8 %), while in the diabetics its occurrence was (21,6 % vs 7,5 %) in the ratio of the deceased and survivors. An emphasis on immobility appears with many authors [6, 28, 31].

A single RF in the set of survivors occurred more frequently in the non-diabetics as compared to the diabetics ($p < 0,05$), while three RFs occurred more frequently at the same time in surviving diabetics ($p < 0,001$). This fact only confirms general riskiness of DM as compared to the non-diabetics. In the set of the deceased there were more significantly expressed multi-morbidity, higher age and also more serious course of PE.

Conclusion

The authors point out in this notification to some controversial views in literature which exist as far as the relation of DM and VTE (or PE) is concerned and they add their own results. Our study makes useful epidemiological information about the occurrence of PE in newly admitted patients to the hospital. According to our results the randomly acutely hospitalized non-diabetics are more frequently affected by pulmonary embolism as compared to the diabetics. Out of all the risk factors the most frequent occurrence was with immobility in all the elderly and obesity in the diabetics. The DM patients are threatened with higher cardiovascular risk and according to our results they are bearers of more RF than the non-diabetics.

References

1. Akirov A., Grossman A., Shochat T., Shimon I. Blood glucose on admission and mortality in patients with venous thromboembolism // *J. Diabet. Complications*. 2017. Vol. 31. № 2. P. 358–363.
2. Altabas V., Altabas K., Berković-Cigrovski M. et al. Glucose metabolism disorders in patients with acute coronary syndromes // *Acta Clin. Croat*. 2012. Vol. 51. № 1. P. 71–77.
3. *Altersmedizin aktuell*. Interdisziplinäre geriatrische Versorgung, 32. Ergänzungslieferung / Ed. by Heiss H.W. Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg: Ecomed MEDIZIN, 2014.
4. *American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity*. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians // *J. Amer. Geriat. Soc*. 2012. Vol. 60. № 10. P. E1–E25.
5. Barba R., Zapatero A., Losa J.E. et al. Body mass index and mortality in patients with acute venous thromboembolism: findings from the RIETE registry // *J. Thromb. Haemost*. 2008. Vol. 6. P. 595–600.
6. Baumgarten M., Margolis D.J., Localio A.R. et al. Pressure ulcers among elderly patients early in the hospital stay // *J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci*. 2006. Vol. 61. P. 749–754.
7. Bell E.J., Selvin E., Lutsey P.L. et al. Glycemia (hemoglobin A_{1c}) and incident venous thromboembolism in the atheroscle-

- rosis risk in communities cohort study // *Vasc. Med.* 2013. Vol. 18. № 5. P. 245–250.
8. Busse L.W., Vourlekis J.S. Submassive pulmonary embolism // *Crit. Care Clin.* 2014. Vol. 30. № 3. P. 447–473.
9. Carr M.E. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state // *J. Diabetes Complications.* 2001. Vol. 15. P. 44–54.
10. Chung W.S., Lin C.L., Kao C.H. Diabetes increases the risk of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based cohort study // *Thromb. Haemost.* 2015. Vol. 114. № 4. P. 812–818.
11. Delluc A., Malécot J.M., Kerspern H. et al. Lipid parameters, lipid lowering drugs and the risk of venous thromboembolism // *Atherosclerosis.* 2012. Vol. 220. P. 184–188.
12. Dúbrava M. Sudden cardiac death in the aged // *Bratisl. Lek. Listy.* 1997. Vol. 98. № 7–8. P. 400–406.
13. Fabbian F., Gallerani M., Pala M. et al. In-hospital mortality for pulmonary embolism: relationship with chronic kidney disease and end-stage renal disease: The hospital admission and discharge database of the Emilia Romagna region of Italy // *Int. Emerg. Med.* 2013. Vol. 8. № 8. P. 735–740.
14. Falciglia M., Freyberg R.W., Almenoff P.L. et al. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis // *Crit. Care Med.* 2009. Vol. 37. № 12. P. 3001–3009.
15. Faller N., Limacher A., Méan M. et al. Predictors and causes of long-term mortality in elderly patients with acute venous thromboembolism: a prospective cohort study // *Amer. J. Med.* 2017. Vol. 130. № 2. P. 198–206.
16. Franks P.W., Atabaki-Pasdar N. Causal inference in obesity research // *J. Internal Med.* 2017. Vol. 281. № 3. P. 222–232.
17. *Geriatric medicine: an evidence-based approach* / Ed. by Cassel C.K., Leipzig R., Cohen H.J. et al. N. Y.: Springer-Verlag Inc., 2013.
18. *Geriatric Medicine: an evidence-based approach* / Lally F., Roffe Ch. (Eds.). Oxford, London: Oxford University Press, 2014.
19. *Geriatric Medicine: Problems and Practice* paperback / Ed. by Pathy M.S., Finucane J.P. N. Y.: Springer, 2014.
20. Hansson P.O., Welin L., Tibblin G., Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population: The Study of Men Born in 1913 // *Arch. intern. Med.* 1997. Vol. 157. P. 1665–1670.
21. Hermanides J., Cohn D.M., Devries J.H. et al. Venous thrombosis is associated with hyperglycemia at diagnosis: a case-control study // *J. Thromb. Haemost.* 2009. Vol. 7. P. 945–949.
22. Holst A.G., Jensen G., Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart study // *Circulation.* 2010. Vol. 121. P. 1896–1903.
23. Kniffin W.D., Baron J.A., Barrett J. et al. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly // *Arch. intern. Med.* 1994. Vol. 154. P. 861.
24. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. et al. Task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism // *Europ. Heart J.* 2014. Vol. 35. P. 3033–3069.
25. Lemkes B.A., Hermanides J., Devries J.H. et al. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? // *J. Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 8. P. 1663–1669.
26. Lerstad G., Brodin E.E., Enga K.F. et al. Hyperglycemia, assessed according to HbA_{1c}, and future risk of venous thromboembolism: the Tromsø study // *J. Thromb. Haemost.* 2014. Vol. 12. № 3. P. 313–319.
27. Mahmoodi B.K., Cushman M., Anne Næss I. et al. Association of traditional cardiovascular risk factors with venous thromboembolism: an individual participant Data Meta-Analysis of Prospective Studies // *Circulation.* 2017. Vol. 135. № 1. P. 7–16.
28. Martin F.C., Hart D., Spector T. et al. Fear of falling limiting activity in young-old women is associated with reduced functional mobility rather than psychological factors // *Age Ageing.* 2005. Vol. 34. P. 281–287.
29. Mraovic B., Hipszer B.R., Epstein R.H. et al. Preadmission hyperglycemia is an independent risk factor for in-hospital symptomatic pulmonary embolism after major orthopedic surgery // *J. Arthroplasty.* 2010. Vol. 25. № 1. P. 64–70.
30. Prandoni P., Bilora F., Marchiori A. et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis // *New Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 1435–1441.
31. Rantakokko M., Mänty M., Rantanen T. Mobility decline in old age // *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2013. Vol. 41. № 1. P. 19–25.
32. Sanchez O., Trinquart L., Caille V. et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol. 181. P. 168–173.
33. Sare G.M., Gray L.J., Bath P.M. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis // *Europ. Heart J.* 2008. Vol. 29. P. 2031–2041.
34. Scherz N., Labarère J., Aujesky D., Méan M. Elevated admission glucose and mortality in patients with acute pulmonary embolism // *Diabetes Care.* 2012. Vol. 35. № 1. P. 25–31.
35. Sechterberger M.K., Hutten B.A., Hermanides J. et al. The incidence of diabetes mellitus following pulmonary embolism: a retrospective cohort study // *J. Thromb. Haemost.* 2012. Vol. 10. № 12. P. 2628–2630.
36. Siccama R.N., Janssen K.J., Verheijden N.A. et al. Systematic review: diagnostic accuracy of clinical decision rules for venous thromboembolism in elderly // *Ageing Res. Rev.* 2011. Vol. 10. P. 304–313.
37. Stamm J.A., Long J.L., Kirchner H.L. et al. Risk stratification in acute pulmonary embolism: frequency and impact on treatment decisions and outcomes // *South Med. J.* 2014. Vol. 107. № 2. P. 72–78.
38. Stein P.D., Gottschalk A., Sostman H.D. et al. Methods of Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis III (PIOPE III) // *Semin. Nucl. Med.* 2008. Vol. 38. P. 462–470.
39. Tsai A.W., Cushman M., Rosamond W.D. et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology // *Arch. intern. Med.* 2002. Vol. 162. P. 1182–1189.
40. Vaidyula V.R., Rao A.K., Mozzoli M. et al. Effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on circulating tissue factor procoagulant activity and platelet CD40 ligand // *Diabetes.* 2006. Vol. 55. P. 202–208.
41. Wang Y.J., Seggelke S., Hawkins R.M. et al. Impact of glucose management team on outcomes of hospitalization in patients with type 2 diabetes admitted to the medical service // *Endocr. Pract.* 2016. Vol. 22. № 12. P. 1401–1405.
42. Weber P., Prudius D., Meluzínová H. Geriatrická multimorbidita — jeden z klíčových problémů současné medicíny // *Vnitř. Lék.* 2015. Vol. 61. № 12. P. 1042–1048.
43. Werth S., Kamvissi V., Stange T. et al. Outpatient or inpatient treatment for acute pulmonary embolism: a retrospective cohort study of 439 consecutive patients // *J. Thromb. Thrombolysis.* 2015. Vol. 40. № 1. P. 26–36.
44. West J., Goodacre S., Sampson F. The value of clinical features in the diagnosis of acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis // *QJM.* 2007. Vol. 100. P. 763–769.
45. Widimský J. Diagnostika a léčba akutní plicní embolie v roce 2010 // *Vnitř. Lék.* 2011. Vol. 57. № 1. P. 5–21
46. Yuhong M., Yan S., Lu Y. et al. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* 2016. Vol. 95. № 32. P. e4495.

D. Prudius, P. Weber, H. Matějovská Kubešová, H. Meluzínová, V. Polcarová, K. Bieláková

**ЛЕГОЧНАЯ ЭМБОЛИЯ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ЛИЦ СТАРШЕ 65 ЛЕТ
В СВЯЗИ С НАЛИЧИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА В 2007–2015 гг.**

Кафедра внутренней медицины, гериатрии и практической медицины, Факультетская больница Брно и Масариков Университет, Jihlavska 20, Brno, 625 00, Czech Republic; e-mail: d.web@seznam.cz

В исследовании анализировали распространенность острой легочной эмболии у госпитализированных пациентов старше 65 лет с сахарным диабетом (СД) и без него. Был проведен по собранной документации ретроспективный анализ данных 11 947 пациентов (средний возраст $79,9 \pm 8,5$ года, *min* — 65 лет, *max* — 103 года), госпитализированных в гериатрическое отделение в 2007–2015 гг., из них 4 069 пациентов с СД. Острая легочная эмболия была выявлена у 344 пациентов (средний возраст $80,3 \pm 7,4$ года), из них 121 (35,3%) человек умер и 223 (64,7%) выжили. Из общего числа пациентов с СД всего у 88 была легочная эмболия. Наличие СД не влияло на смертность, которая была одинаковой в обеих группах пациентов — с СД и без него. Распространенность легочной эмболии у госпитализированных пациентов 65 лет и старше была 2,9%. Смертность от легочной эмболии у всех госпитализированных лиц 65 лет и старше составляет 1,0%. У пациентов без СД распространенность легочной эмболии была выше по сравнению с диабетиками — 3,2; 2,3%, соответственно, ($p < 0,025$). Средний возраст пациентов с СД и легочной эмболией и без нее был ниже по сравнению с больными группы без СД ($p < 0,01$). Среди факторов риска ожирение было значительно чаще выявлено у больных с СД — как у выживших ($p < 0,001$), так в случаях со смертельным исходом ($p < 0,05$). Самый важный фактор риска легочной эмболии заключался в неподвижности пациентов. В выборке выживших наличие одного фактора риска чаще встречали у пациентов без СД по сравнению больными с СД ($p < 0,05$), но одновременное наличие трех факторов риска более распространено у выживших с СД ($p < 0,001$). Хотя в целом наличие факторов риска было выше у больных с СД, распространенность легочной эмболии у них была ниже по сравнению с пациентами без СД. Самым важным фактором риска для наступления легочной эмболии в целом была неподвижность, у пациентов с СД также ожирение.

Ключевые слова: преклонный возраст, легочная эмболия, венозная тромбоэмболия, факторы риска, сахарный диабет, неподвижность, ожирение

А. А. Гарганеева, О. В. Тукиш, Е. А. Кужелева

ОТДАЛЕННАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 634012, Томск, ул. Киевская, 111 а; e-mail: kitti-lit@yandex.ru

В работе представлены результаты исследования пятилетней выживаемости больных пожилого и старческого возраста после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) в зависимости от тактики ведения в остром периоде заболевания. Показано, что у данной категории пациентов, по сравнению с более молодыми, реже применяется инвазивная лечебно-диагностическая стратегия. Подтверждена эффективность первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST в отношении отдаленной выживаемости, однако между группами успешной тромболитической терапии и фармакоинвазивной стратегии лечения достоверных различий выявлено не было. Этот факт, а также противоречивые данные современных исследований в этой области подтверждают, что выбор тактики лечения острого ИМ у пожилых людей является сложной задачей и требует индивидуального подхода.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, отдаленная выживаемость, пожилые, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

Снижение смертности от болезней системы кровообращения (БСК) является одной из приоритетных задач современного здравоохранения [15]. Благодаря работе в данном направлении, в частности широкому использованию высокотехнологических методов диагностики и лечения, а также достижениям в области современной фармакотерапии, за 9 лет (2005–2014 г.) удалось снизить показатель смертности от БСК с 905,4 на 100 тыс. населения в 2005 г. до 653,9 на 100 тыс. — в 2014 г. Однако уровень смертности от острого инфаркта миокарда (ИМ) за этот период времени остался неизменным (44,6 на 100 тыс. населения в 2005 г. по сравнению с 44,4 на 100 тыс. — в 2014 г.) [10]. Этот факт можно объяснить ростом заболеваемости и смертности от повторных ИМ [5]. Как известно, риск развития повторного ИМ увеличивается с возрастом, и, учитывая тенден-

цию к глобальному постарению населения, следует ожидать дальнейшее увеличение данного показателя [2, 6].

Необходимо учитывать, что по отношению к пациентам старших возрастных групп врачи вынуждены руководствоваться имеющимися рекомендациями по лечению острого ИМ, хотя и основанными на результатах многочисленных клинических рандомизированных исследований и метаанализов, но из которых зачастую исключались лица пожилого и старческого возраста [19]. При этом до сих пор врачи сталкиваются с трудностями в принятии решения при выборе тактики ведения данной тяжелой категории пациентов. Одной из основных проблем является выбор между консервативным и инвазивным подходом, так как на данный момент времени нет завершенных крупных исследований с участием лиц пожилого и старческого возраста, которые бы однозначно продемонстрировали безопасность и эффективность каждого из них. Однако положительное влияние на прогноз некоторых подходов к ведению пожилых пациентов с острым ИМ известно достаточно давно. Так, например, преимущество первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) над тромболитической терапией было показано в исследованиях GUSTO-IIb, STREAM, DANAMI-2 не только для относительно молодых пациентов, но и для лиц пожилого и старческого возраста [13, 16, 17, 20, 22, 23]. Вместе с тем, следует учесть, что и в этих исследованиях число лиц старших возрастных групп было невелико. Результаты регистровых исследований также подтвердили несомненное преимущество первичного ЧКВ над системной тромболитической терапией при ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) у пожилых пациентов [11]. Однако вопрос применения у них фармакоинвазивной стратегии остается спор-

ным, а данные имеющихся исследований противоречивы [1, 7, 8, 21].

Что касается отдаленных исходов острого ИМ, то в последнее время все больше исследований посвящается изучению данного вопроса [4, 12], однако для пациентов старших возрастных групп показатели отдаленной выживаемости остаются малоизученными. В связи с этим, представляется актуальным исследование отдаленных исходов острого ИМ у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от тактики ведения в остром периоде заболевания.

Цель — оценка пятилетней выживаемости после перенесенного ИМ у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от тактики ведения в остром периоде заболевания.

Материалы и методы

Исследование выполняли с использованием усовершенствованной программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда», функционирующей на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ с 1984 г. Использование унифицированных критериев постановки диагноза и стандартизованное изучение клинико-anamnestических, лабораторно-инструментальных характеристик ИМ, а также оказываемой медицинской помощи исследуемой категории пациентов обеспечивает максимальную объективность получаемых данных. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

В исследование включены 410 пациентов 60 лет и старше, выживших после перенесенного острого ИМ в 2008–2009 гг. Анализировали отдаленную выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от тактики ведения в остром периоде ИМ.

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием статистических программ Statistica 10.0 («StatSoft Inc.») и SPSS Statistics Trial («IBM Analytics»). Проверку распределения количественных данных осуществляли с использованием критерия Колмогорова—Смирнова. Распределение количественных данных не соответствовало нормальному закону распределения и их описание выполняли при помощи медианы и интерквартильного размаха (Me (Q_{25} ; Q_{75})). Сравнение количественных данных в двух независимых выборках производили с помощью U -критерия Манна — Уитни. Качественные зна-

чения представлены в абсолютных и относительных величинах (n (%)). Для определения статистической значимости различий качественных признаков применяли непараметрический критерий χ^2 Пирсона для парных значений, при необходимости с поправкой на непрерывность Йетса. Сравнение выживаемости оценивали методом Каплана — Майера и логарифмического рангового критерия. Рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследуемая группа представлена практически одинаковым числом мужчин ($n=212$) и женщин ($n=198$). Медиана возраста пациентов составила 71 (66; 77) год. Женщины в исследуемой группе были в среднем на 5 лет старше мужчин (медиана возраста для мужчин — 69 (63; 74) лет, для женщин — 74 (69; 80) года, $p < 0,001$). Коронарную ангиографию в остром периоде применяли у 49% пациентов, причем чаще у мужчин ($p=0,002$). Для оценки факторов, влияющих на выбор тактики ведения в остром периоде ИМ, пациенты были разделены на две группы: в 1-й ($n=210$) у больных применяли консервативную тактику (не проводили коронарную ангиографию); во 2-й ($n=200$) — инвазивную тактику (проводили коронарную ангиографию). Пациенты, в отношении которых была выбрана консервативная тактика, оказались в среднем на 6 лет старше пациентов, подвергшихся инвазивной диагностической процедуре ($p < 0,001$). Кроме того, состояние пациентов 1-й группы чаще было отягощено сопутствующей патологией, такой как хроническая болезнь почек, сахарный диабет, ожирение ($p < 0,001$), в анамнезе у них чаще имела место ХСН и стенокардия напряжения ($p=0,003$ и $p=0,012$, соответственно). При анализе структуры осложнений острого периода заболевания выявлено, что рецидив ИМ в течение 1-го месяца после коронарной катастрофы чаще развивался во 2-й группе больных (15,5 против 4,8%, $p < 0,001$), в то время как частота других осложнений была сопоставима в обеих группах (таблица).

Уровень годичной летальности в исследуемой когорте пациентов составил 11% ($n=45$), от сердечно-сосудистых заболеваний умерли 8,8% ($n=36$) больных, несердечные причины смерти установлены у 0,7% ($n=3$), не удалось устано-

Характеристика пациентов обеих групп при разной тактике лечения в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ)

Показатель	Консервативная тактика, n=210	Инвазивная тактика, n=200	Уровень значимости, p
Мужчины, n (%)	93 (44,3)	119 (59,5)	0,002
Женщины, n (%)	117 (55,7)	81 (40,5)	0,002
Возраст, Me(Q25;Q75)	75(69; 80)	69(62,25; 73)	<0,001
ИМ в анамнезе, n (%)	73 (34,8)	61 (30,5)	0,358
Стенокардия напряжения в анамнезе, n (%)	138 (65,7)	107 (53,5)	0,012
ХСН в анамнезе, n (%)	155 (76,4)	123 (62,8)	0,003
ОНМК в анамнезе, n (%)	32 (15,2)	21 (10,5)	0,153
Хроническая болезнь почек, n (%)	91 (47,2)	49 (25,5)	<0,001
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	51 (41,1)	30 (21,7)	0,001
Ожирение, n (%)	71 (38,4)	46 (23,4)	0,001
Тромболитическая терапия, n (%)	59 (28,1)	67 (33,5)	0,205
Чрескожное коронарное вмешательство, n (%)	0	156 (78)	–
первичное	0	102 (51)	–
спасительное	0	22 (11)	–
отсроченное	0	32 (16)	–
аортокоронарное шунтирование	0	6 (3)	0,013
Осложнения острого периода ИМ, n (%)	131 (62,4)	129 (64,5)	0,656
Нарушения ритма сердца, n (%)	76 (36,2)	69 (34,5)	0,720
Кровотечения, n (%)	2 (1)	1 (0,5)	0,754
Рецидив ИМ, n (%)	10 (4,8)	31 (15,5)	<0,001
Тромбоэмболия легочной артерии, n (%)	4 (1,9)	3 (1,5)	1,00
ОНМК, n (%)	0 (0)	1 (0,5)	0,534
Острая левожелудочковая недостаточность, n (%)	25 (11,9)	29 (14,5)	0,437
Кардиогенный шок, n (%)	8 (3,8)	12 (6)	0,424
Перикардит, n (%)	1 (0,5)	3 (1,5)	0,467

вить причину смерти в 1,5 % ($n=6$) случаев. Через 5 лет летальность составила 42,4 % ($n=174$), при этом от сердечно-сосудистых заболеваний умерли 33,7 % ($n=138$) пациентов, смерть в результате несердечных причин была установлена у 6,9 % ($n=12$) пациентов, в 13,8 % ($n=24$) случаев причину смерти выяснить не удалось. Среди установленных причин смерти лидировал повторный острый ИМ (34 %, $n=59$), который чаще развивался у женщин (41 против 26 % в мужской когорте, $p<0,05$). Причем выживаемость при повторном ИМ была достоверно ниже как в течение 1-го года (ОШ 2,22, 95 % ДИ 1,12–4,43, $p=0,019$), так и при пятилетнем наблюдении (ОШ 2,38, 95 % ДИ 1,55–3,66, $p<0,001$). Общая пятилетняя летальность у женщин составила 45,5 % ($n=90$), у мужчин — 39,6 % ($n=84$, $p=0,171$). В 1-й группе пятилетняя летальность была достоверно выше и составила 54,3 % ($n=114$) по сравнению с 30 % ($n=60$) во 2-й группе ($p<0,001$). Повторный ИМ в течение 1-го года и в течение

5 лет наблюдения чаще регистрировали в 1-й группе пациентов (14 против 8,5 %, $p=0,025$ и 26,2 против 18,5 %, $p=0,004$, соответственно).

Следует отметить, что из 200 пациентов, направленных на коронарную ангиографию, интервенционную реваскуляризацию миокарда проводили 155 (77,5 %) больным. При пятилетнем сравнительном анализе было обнаружено, что стентирование коронарных артерий статистически значимо улучшало показатели отдаленной выживаемости у пациентов пожилого и старческого возраста (ОШ 2,29, 95 % ДИ 1,46–3,59, $p<0,001$), рис. 1.

В результате установлено, что ИМпСТ регистрировали у пациентов старших возрастных групп в 74,6 % ($n=306$) случаев, ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпСТ) — в 25,4 % ($n=104$). При сравнительном анализе пятилетней выживаемости между пациентами, перенесшими ИМпСТ и ИМбпСТ, ни через 1 год, ни через 5 лет наблюдения различий выявлено не было ($p=0,269$).

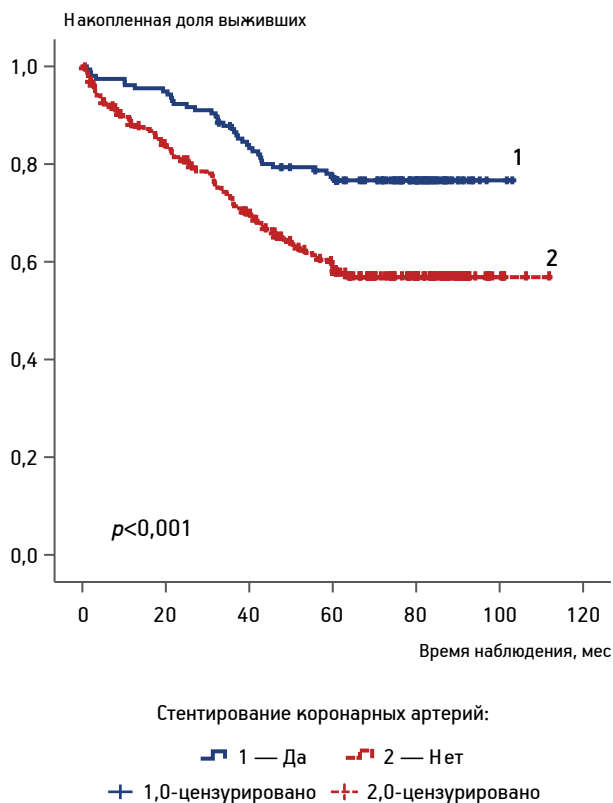


Рис. 1. Пятилетняя выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от тактики лечения в остром периоде инфаркта миокарда

Из 104 пациентов, перенесших ИМбпST, ЧКВ подверглись 38,5 % ($n=40$) пациентов. При ИМбпST в зависимости от тактики ведения пациентов в остром периоде заболевания разницы в выживаемости также обнаружено не было ($p=0,610$).

Из 306 пациентов, перенесших ИМпST, первичное ЧКВ выполнено 64 (20,9%) пациентам, догоспитальную тромболитическую терапию проводили 125 (40,8%) больным, эффективность ее достигала 71,2%. При этом в 10% ($n=31$) от общего количества случаев была выбрана фармакоинвазивная стратегия в рамках отсроченного ЧКВ в первые сутки после ИМ. При неэффективном тромболлизисе фармакоинвазивную стратегию в рамках спасительного ЧКВ применяли у 6,9% ($n=21$) пациентов [16]. У 4 пациентов в остром и подостром периодах ИМ восстановление коронарного кровотока проводили путем аортокоронарного шунтирования (рис. 2).

Сравнительный анализ отдаленной выживаемости у пациентов старших возрастных групп в зависимости от выбора стратегии лечения в остром периоде ИМ показал лучшую выживаемость у лиц, подвергшихся ЧКВ (ОШ 2,87, ДИ 1,69–

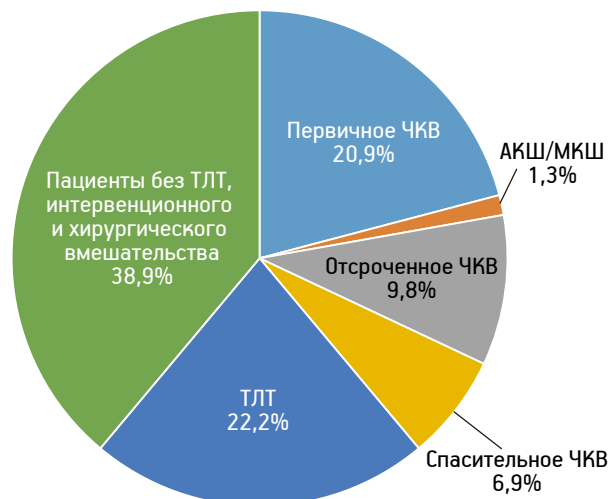


Рис. 2. Выбор стратегии восстановления коронарного кровотока у пациентов пожилого и старческого возраста с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

АКШ/МКШ — аортокоронарное/маммарокоронарное шунтирование; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ТЛТ — тромболитическая терапия

4,88, $p<0,001$). При сравнении групп пациентов, которым проводили первичное ЧКВ и для которых была выбрана стратегия медикаментозного восстановления кровотока, выявлены достоверные различия в пятилетней выживаемости (ОШ 2,35, 95% ДИ 1,2–4,6, $p=0,004$), что не противоречит данным литературы [18, 23, 24] (рис. 3).

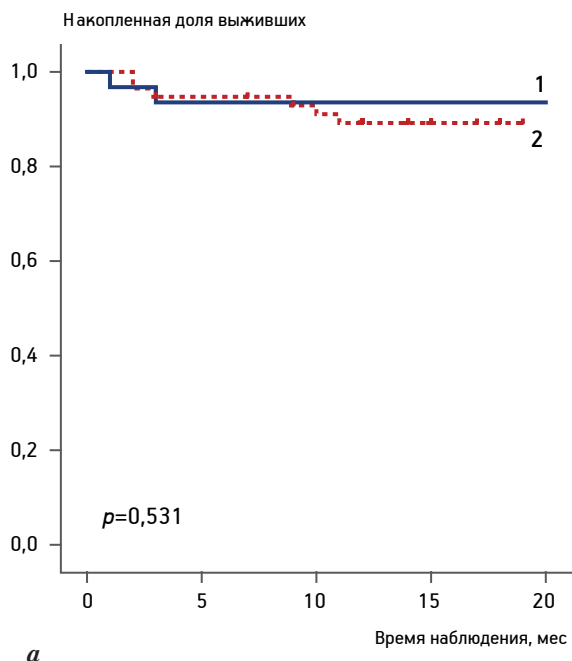
Для более углубленного анализа отдаленной выживаемости пациенты с ИМпST, получавшие тромболитическую терапию и имевшие косвенные признаки реперфузии миокарда по ЭКГ (снижение сегмента ST на $\geq 50\%$ в информативных отведениях), были разделены на две группы в зависимости от дальнейшей тактики ведения: 1-я — больные получали консервативную терапию после эффективного тромболизиса; 2-я — больные были направлены на коронарную ангиографию с дальнейшим стентированием коронарных артерий в рамках отсроченного ЧКВ (фармакоинвазивная стратегия). По нашим данным, после эффективного тромболизиса на коронарную ангиографию были направлены лишь 40,7% пациентов, из них стентирование коронарных артерий провели в 82,9% случаев. Пациенты 1-й группы были на 7 лет старше (75 (68; 79)) больных 2-й группы (68 (61; 73), $p<0,001$). При анализе выживаемости пациентов пожилого и старческого возраста статистически значимых различий между группами успешной тромболитической терапии и фармакоинвазивной стратегии в рамках отсро-

ченного ЧКВ через 1 год и через 5 лет наблюдения выявлено не было ($p=0,531$ и $p=0,137$, соответственно), рис. 4.

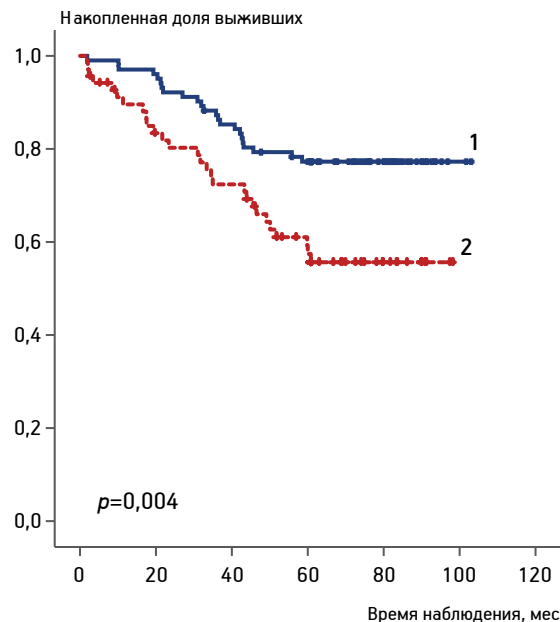
Заключение

В результате исследования выявлено, что чем старше пациенты, тем чаще для них выбирается консервативная тактика ведения, их реже направляют на коронарную ангиографию и еще реже им проводят стентирование коронарных артерий. Этот факт может быть объяснен длительным отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, более частым наличием у данной категории пациентов коморбидной патологии и возможными противопоказаниями к инвазивному вмешательству, что требует дальнейшего изучения [3].

В нашем исследовании выявлено, что рецидив инфаркта миокарда чаще возникал в группе инвазивной тактики ведения пациентов. Возможно, это связано с тем, что у лиц старших возрастных групп часто имеются когнитивные нарушения, которые оказывают негативное влияние на приверженность лечению, приводят к несоблюдению строгих рекомендаций по медикаментозной терапии после механической реваскуляризации миокарда и, соответственно, к ухудшению клинического состояния пациентов, о чем свидетельствуют



а

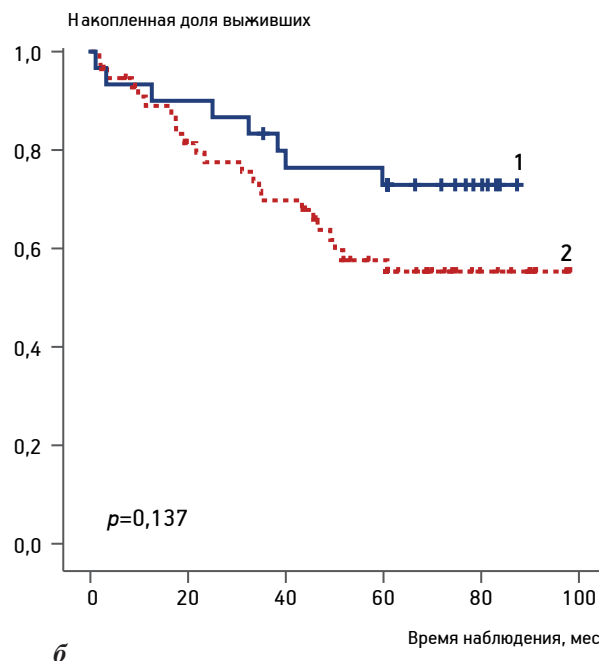


— 1 — Первичное ЧКВ — 2 — Тромболитическая терапия

+ 1,0-цензурировано + 2,0-цензурировано

Рис. 3. Пятилетняя выживаемость у пациентов старших возрастных групп, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, в зависимости от выбора стратегии лечения в остром периоде.

ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство



б

1 — Тромболитическая терапия 2 — Фармакоинвазивная стратегия

Рис. 4. Выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST через 1 год (а) и через 5 лет (б) наблюдения в зависимости от стратегии лечения

и данные литературы [7]. Однако следует учесть, что показатели пятилетней выживаемости в данной группе оказались значительно выше. Также в нашем исследовании подтверждена высокая эффективность первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов пожилого и старческого возраста с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* в отношении отдаленной выживаемости, показанная в немногочисленных исследованиях [23–25].

Согласно современным рекомендациям, при невозможности выполнения первичного чрескожного коронарного вмешательства в установленные сроки необходимо проведение тромболитической терапии с дальнейшим восстановлением кровотока в инфаркт-связанной артерии, что обуславливает выбор фармакоинвазивной стратегии [17]. Однако в результате нашего исследования достоверных различий по отдаленной выживаемости между группами успешной тромболитической терапии и фармакоинвазивной стратегии в рамках отсроченного чрескожного коронарного вмешательства выявлено не было. Результаты выполненного исследования, а также противоречивые данные современных исследований в этой области подтверждают, что выбор тактики лечения острого инфаркта миокарда у пожилых людей является сложной задачей и, безусловно, требует индивидуального подхода [2, 18]. Данная проблема не потеряет своей актуальности в ближайшие десятилетия, учитывая процесс глобального постарения населения, неизбежно ведущий к увеличению доли пожилых людей в структуре данного заболевания [9, 14, 22]. Это обуславливает необходимость продолжения исследований в данной области с целью оптимизации оказания медицинской помощи при инфаркте миокарда пациентам старших возрастных групп.

Литература

1. Аветисян В.Ю., Вышлов Е.В. Рутинное отсроченное чрескожное коронарное вмешательство после тромболитической терапии у больных старческого возраста с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* // Сибир. мед. журн. (Томск). 2016. Т. 31. № 2. С. 48–51.
2. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Барбараш О.Л. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST* электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика: Российские клинические рекомендации // Рос. кардиол. журн. 2015. Т. 117. № 1. С. 6–52.
3. Арьева Г.Т., Советкина Н.В., Овсянникова Н.А., Арьев А.Л. Коморбидные и мультиморбидные состояния в гериатрии (обзор) // Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 612–619.
4. Богомолов А.Н., Козлов К.Л., Курочкина О.Н. Выживаемость пожилых больных, перенесших стентирование коронарных артерий в острый период инфаркта миокарда: ретроспективный анализ // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 3. С. 468–473.
5. Бунова С.С., Усачева Е.В., Замахина О.В. Динамика заболеваемости инфарктом миокарда в регионах Российской Федерации за 11-летний период (2002–2012 гг.) // Социальные аспекты здоровья населения. 2015. Т. 40. № 6. С. 1–14.
6. ВОЗ. Глобальное резюме для Всемирного дня здоровья, Женева. 2012. С. 13–15.
7. Вологодина И.В., Симаненков В.И., Порошина Е.Г., Минько Б.А. Качество жизни и приверженность терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью, коморбидными когнитивными и аффективными нарушениями // Вестн. СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2016. Т. 8. № 1. С. 45–49.
8. Вышлов Е.В., Филюшкина В.Ю., Крылов А.Л., Марков В.А. Эффективность реперфузионных мероприятий при инфаркте миокарда с подъемом сегмента *ST* у больных 70 лет и старше // Сибир. мед. журн. (Томск). 2014. Т. 29. № 1. С. 25–30.
9. Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н. и др. Инфаркт миокарда на рубеже двух столетий: демографические и социальные тенденции // Клин. мед. 2016. Т. 94. № 6. С. 463–466.
10. Демографический ежегодник России. М., 2015. С. 148.
11. Кочергина А.М. Ведение пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом. Проблемы и пути решения // Атеросклероз. 2013. Т. 9. № 3–4. С. 65–72.
12. Крючков Д.В., Артамонова Г.В. Отдаленная выживаемость после инфаркта миокарда // Кардиология. 2016. Т. 56. № 6. С. 32–35.
13. Сулимов В.А. Тромболитическое или первичное чрескожное коронарное вмешательство при инфаркте миокарда с подъемом *ST*-сегмента? Исследование STREAM (Strategic reperfusion early after Myocardial Infarction) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. Т. 9. № 6. С. 640–649.
14. Тукиш О.В., Округин С.А., Юнусова Е.Ю. и др. Острый инфаркт миокарда у лиц пожилого и старческого возраста: эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 1. С. 123–127.
15. Яковлева Т.В., Вергазова Э.К. Развитие системы профилактики неинфекционных заболеваний в Российской Федерации: Доклад Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» 2015 [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.gnicpm.ru/UserFiles/Yakovleva_Vergazova_Razvitie_sistemy_profNIZ.pdf.
16. Armstrong P.W., Gershlick A., Goldstein P. et al., on behalf of the STREAM Steering Committee. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study // Amer. Heart J. 2010. № 160. P. 30–35.
17. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Europ. Heart J. 2012. Vol. 33. P. 2569–2619.
18. Gao L., Hu X., Liu YQ, Xue Q, Feng QZ. Percutaneous coronary intervention in the elderly with ST-segment elevation myocardial infarction // Clin. Interv. Aging. 2014. № 9. P. 1241–1246.
19. Konrat C., Boutron I., Trinquart L. et al. Underrepresentation of elderly people in randomised controlled trials: The example of trials of 4 widely prescribed drugs // PLoS ONE. 2012. Vol. 7. № 3. P. e33559. doi:10.1371/journal.pone.0033559.
20. Lee K.H., Jeong M.N., Chung C.Y. et al. Successful percutaneous coronary intervention in a centenarian patient with acute myocardial infarction // Korean Circ. J. 2012. № 42. P. 355–359.
21. Libungan B., Karlsson T., Albertsson P., Herlitz J. Elderly patients with myocardial infarction selected for conservative or invasive treatment strategy // Clin. Interv. Aging. 2015. № 10. P. 321–327.

22. Lo D.K.Y., Chan C.K., Wong J.T. Outcomes in octogenarians undergoing percutaneous coronary intervention // *Asian J. Geront. Geriat.* 2011. Vol. 6. № 1. P. 7–13.

23. Nielsen Peter H., Maeng M., Busk Martin. The DANAMI-2 investigators primary angioplasty versus fibrinolysis in acute myocardial infarction long-term follow-up in the danish acute myocardial infarction 2 trial // *Circulation.* 2010. № 121. P. 1484–1491.

24. Stenestrand U., Lindbäck J., Wallentin L. The RIKS-HIA registry: Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction // *J.A.M.A.* 2006. № 296. P. 1749–1756.

25. Wang T.Y., Gutierrez A. Percutaneous coronary intervention in the elderly: outcomes of PCI in the elderly // *Ulster Med. J.* 2007. Vol. 76. № 1. P. 18–21.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 5. P. 709–715

A.A. Garganeeva, O.V. Tukish, E.A. Kuzheleva

**LONGTERM SURVIVAL OF ELDERLY PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION
DEPENDING ON MANAGEMENT IN THE ACUTE PERIOD OF THE DISEASE**

Cardiology Research Institute, Tomsk NPMC, 111-A, Kievskaya str., Tomsk 634012; e-mail: kitti-lit@yandex.ru

The paper presents the results of study 5-year survival of elderly patient after acute myocardial infarction. It is shown that this category of patients, used less invasive diagnostic and treatment strategy, compared with younger. In our study the effectiveness of primary percutaneous coronary intervention confirmed in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI) in relation to long-term survival. However, between the groups of successful thrombolytic therapy and pharmacoinvasive treatment strategy, no significant differences have been identified. This fact and the conflicting data of modern researches in this area confirm that the choice of treatment strategy of acute myocardial infarction in the elderly is challenging and requires an individual approach.

Key words: *acute myocardial infarction, longterm survival, elderly patients, myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI)*

Г. В. Дьячкова, Н. М. Ключин, К. А. Дьячков, Т. А. Ларионова

КАЧЕСТВО КОСТИ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 60 ЛЕТ С ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПО ДАННЫМ МУЛЬТИСРЕЗОВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г. А. Илизарова,
640014, Курган, ул. М. Ульяновой, 6; e-mail: dgv2003@list.ru

Методом рентгенографии и мультисрезовой КТ (МСКТ) обследованы 30 больных старше 60 лет с хроническим остеомиелитом длинных костей нижних конечностей. Среди обследованных преобладали мужчины с посттравматическим остеомиелитом костей голени. 16 больных лечились по поводу хронического остеомиелита более 5 лет, 9 больных — более 15 лет. Две контрольные группы включали 30 больных 20–45 лет и 30 больных 46–59 лет с хроническим остеомиелитом длинных костей. Отличительной особенностью рентгенологической картины у 19 (63,3%) больных основной группы было наличие остеомиелитической полости в бедренной или большеберцовой кости. У всех больных рентгеноморфологические изменения касались и смежного сегмента. Изменение архитектоники кости проявлялось выраженным полиморфизмом, без явных проявлений остеопороза, поскольку длительный воспалительный процесс приводил к распространенному склерозированию в остеомиелитическом очаге. Полученная в предоперационном периоде методом МСКТ информация была исчерпывающей и выявляла локализацию гнойно-некротического очага, характер деструкции, распространенность и границы поражения костной ткани, что обеспечивало возможность выбора наиболее оптимального хирургического вмешательства.

Ключевые слова: хронический остеомиелит, компьютерная томография, длинные кости нижних конечностей

Хронический остеомиелит остается одним из самых распространенных и тяжелых заболеваний опорно-двигательного аппарата человека [1, 5, 7, 9]. Длительно существующий хронический гнойно-некротический процесс, сопровождающийся чередованием обострений и ремиссий, нарушение опороспособности и функции конечности приводят к патологическим изменениям практически во всех анатомических и структурных образованиях сегмента и конечности в целом [3, 6, 13]. Особенно выраженные изменения воз-

никают у больных старше 60 лет с рецидивирующим остеомиелитом, когда процесс затягивается на десятилетия, ограничение функции конечности и возрастные изменения усугубляют состояние бедренной и большеберцовой костей.

Определенная роль в особенностях развития остеомиелитического процесса у пожилых людей принадлежит остеопорозу, который связан как с возрастными изменениями, так и с ограничением нагрузки на конечность. Снижение местного и общего иммунитета у больных хроническим остеомиелитом, особенно в пожилом возрасте, способствует периодическому присоединению инфекционного воспаления, что является вторичным фактором в патогенезе рецидива посттравматического остеомиелита [8]. Как показали клинические и рентгенологические исследования, лечение больных старше 60 лет с хроническим остеомиелитом сопровождается не только необходимостью обширных реконструктивных операций по резекции очага воспаления и деструкции, формирующихся на протяжении многих лет, но и коморбидностью заболеваний и синдромов, развивающихся у данных больных с течением времени [5, 7, 15, 17]. Однако главной проблемой остаются выраженные изменения анатомии и структуры кости, связанные с обширным поражением всех ее отделов и, почти в 100% случаев, распространяющиеся на смежный сегмент. Проведенные предварительно исследования показали, что при длительном течении остеомиелитического процесса, когда рецидивы хронического остеомиелита возникают у лиц старше 60 лет, характер анатомических и рентгеноморфологических изменений в костях имеет ряд отличий от проявления остеомиелита у пациентов в молодом возрасте [3].

Наиболее объективные данные о прижизненных анатомических и структурных изменениях костей при хроническом остеомиелите позволяет получить мультисрезовая КТ (МСКТ), успешно применяющаяся для этих целей в остеологии и считающаяся «золотым стандартом» [2–4, 6, 11, 14, 16]. Возможности МСКТ позволяют в настоящее время изучать структуру кости практически на гистологическом уровне, выявляя изменения корковой пластинки, трабекулярной кости с количественной оценкой плотностных характеристик, оценивая качество кости, которое изучается разными методами. На основе спиральной КТ в течение последнего десятилетия разработаны разнообразные приложения, которые позволяют изучать не только плотность костной ткани, но макро- и микроструктуру кости [12]. Так, в работе Т. Ваши и соавт. (2015 г.) показано, что МСКТ позволяет визуализировать трабекулярную костную структуру прижизненно в любой части скелета с оценкой основных характеристик архитектоники кости [10].

Цель исследования — изучение результатов МСКТ у больных старше 60 лет с хроническим остеомиелитом и выявление рентгеноморфологических особенностей для выбора оптимальной тактики лечения.

Материалы и методы

Рентгеновские и МСКТ-исследования проведены трем группам больных по 30 человек в каждой с хроническим остеомиелитом длинных костей нижних конечностей: 1-я (контрольная) — 18–45 лет; 2-я (контрольная) — 46–59 лет; 3-я (основная) — старше 60 лет. Исследования выполняли на компьютерных томографах «GE Light Speed VCT», «Toshiba Aquilion-64». МСКТ проводили в положении больного лёжа на спине, краниокаудально по отношению к гентри, с использованием специального алгоритма реконструкции «BONE», повышающего пространственное разрешение и улучшающего визуализацию структуры кости. Плотность кости измеряли в единицах Хаунсфилда (HU).

Обработку аксиальных срезов проводили в режиме мультипланарной реконструкции в корональной и сагиттальной плоскостях. Изучали особенности рентгеноморфологии и проводили количественную оценку показателей плотности костных структур длинных костей нижних конечностей. На третьем этапе проводили анализ топографо-анатомических изменений в режи-

ме 3D-реконструкций с применением фильтров рабочей станции. Для оценки «качества кости», исходя из возможностей КТ, измеряли плотность кости в области эпифиза и метафиза (HU); плотность корковой пластинки (общей и локальной, HU); плотность кости в области некротически измененных участков, секвестров. Изучали трабекулярный рисунок кости на аксиальных срезах и мультипланарных реконструкциях (MPR). Выявляли специфические изменения кости, характерные для конкретной локализации остеомиелита (форма и протяженность участков остеосклероза, зон резорбции, некроза, число и размеры секвестров, полостей), качественные характеристики кости. Все больные были оперированы с применением аппарата Илизарова и различных вариантов чрескостного остеосинтеза исходя из уровня, протяженности остеомиелитического процесса, наличия полостей, секвестров.

Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками Минздрава РФ, одобрено этическим комитетом РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А.Илизарова. Все больные подписали информированное согласие на публикацию данных без идентификации личности.

Статистическую обработку параметров плотности проводили с помощью программы Attestat, встроенной в Microsoft Excel. Для подтверждения выводов о различиях между полученными результатами в двух группах, учитывая малые выборки, применяли *U*-критерий Манна–Уитни. Выборочные параметры, приводимые далее в таблицах, имели следующие обозначения: *M* — среднее, *σ* — стандартное среднеквадратичное отклонение, *Me* — медиана, *m* — ошибка средней, *n* — число больных, *p* — достигнутый уровень значимости. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Основную группу составили 30 пациентов пожилого возраста, лечившихся в Клинике гнойной остеологии РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А.Илизарова в 2012–2014 гг. и прошедших обследование методом МСКТ, — 19 мужчин и 11 женщин 60–72 лет. Хронический посттравматический остеомиелит бедра был у 7 (23,3%), костей голени — у 14 (46,7%), костей стопы — у 5 (16,7%),

перипротезная инфекция — у 4 (13,3 %) пациентов.

В 1-й контрольной группе ($n=30$, 20–45 лет, 24 (80 %) мужчины и 6 (20 %) женщин) распределение больных по локализации хронического остеомиелита выглядело следующим образом: бедро — 5 (16,7 %), голень — 18 (60,3 %), стопа и голеностопный сустав — 7 (23,3 %) больных. Причинами хронического остеомиелита в 1-й контрольной группе были закрытые и открытые переломы, операции по поводу ортопедической патологии. В данной возрастной группе не было пациентов с перипротезной инфекцией, поскольку обычно операции по эндопротезированию проводят в более старшем возрасте. Давность заболевания более 3 лет имела место у 10 (33,3 %), более 5 лет — у 12 (40 %) больных, более 10 лет лечились по поводу хронического остеомиелита 4 (13,3 %) пациента.

Во 2-й контрольной группе ($n=30$ пациентов, 46–59 лет, 25 (83,3 %) мужчин, 5 (16,7) женщин) локализация остеомиелитического очага на бедре была у 7 (23,3 %), в области большеберцовой кости — у 17 (56,7 %), на стопе — у 6 (20 %) пациентов. Остеомиелитическая полость выявлена у 5 больных, дефект-псевдоартроз — в одном случае бедра, в одном — голени, ложный сустав голени — у одного больного. Тотальное поражение бедренной и большеберцовой костей — по одному случаю. Давность заболевания более 3 лет имела место у 7 (23,3 %) человек, 5 лет — у 11 (36,7 %) больных, более 5 лет лечились по поводу хронического остеомиелита 12 (40 %) пациентов.

Основные причины, приведшие к остеомиелиту костей нижних конечностей, у 17 (56,7 %) больных старше 60 лет — операция по поводу закрытого перелома, у 7 (23,3 %) — операция эндопротезирования, у 6 (24 %) — оперативные вмешательства по поводу открытого перелома. Свищи разной локализации были у 22 (73,3 %) больных. Хронический остеомиелит у большинства больных имел многолетнюю историю, неоднократно рецидивировал, больные много раз были оперированы. Давность заболевания больше 5 лет имела место у 10 (33,3 %), более 10 лет — у 8 (30 %), более 15 лет — у 7 (23,3 %), более 25 лет — у 5 (16,7 %) пациентов.

Всем пациентам с хроническим остеомиелитом до поступления в Центр проводили хирургические вмешательства: секвестрнекрэктомию, вскрытие абсцессов, дренирование, установку спейсеров у больных с перипротезной инфекци-

ей. В Клинике гнойной остеологии РНЦ «ВТО» им. акад. Г. А. Илизарова больным выполняли ревизию в области остеомиелитического очага, корригирующие остеотомии бедра, голени, наложение аппарата Илизарова, артродезы, повторные секвестрнекрэктомии, пластику раны местными тканями, установку спейсеров. У всех больных было по две операции и более, у 10 (33,3 %) человек — 3–5 хирургических вмешательств.

Результаты исследования методом рентгенографии и МСКТ выявили у всех обследованных больных основной группы выраженные изменения не только в заинтересованном, но и в смежном сегменте и суставах. У 4 больных был полностью разрушен коленный сустав, значительно укорочена длина конечности, дистальный конец бедренной и проксимальный — большеберцовой кости не имели характерного органотипического строения, плотность кости была снижена, имелись участки резорбции разной протяженности с плотностью в отрицательном спектре шкалы Хаунсфилда ($-196HU$), полости разной протяженности (рис. 1).

При локализации патологического процесса в проксимальной или дистальной трети голени плотность кости в метафизарном и эпифизарном отделах (особенно локальная) колебалась в значительных пределах, что необходимо было учитывать при определении зон проведения спиц во время хирургического вмешательства (рис. 2).

Имели место отличия в плотности корковой пластинки в области остеомиелитической полости, расположенной в проксимальном и дистальном отделах большеберцовой кости (рис. 3).

Отличительной особенностью рентгенологической картины у 19 (63,3 %) больных основной группы было наличие остеомиелитических полостей в бедренной или большеберцовой кости. У 4 больных на протяжении бедренной кости было две полости. Полости имели разную протяженность, у 10 больных длина полости превышала 8 см (рис. 4).

У всех больных с полостями функционировали свищи с локальным дефектом корковой пластинки: 5–7 мм — у 4, 8–10 мм — у 9, 11–15 мм — у 6 больных. Свищи с величиной дефекта корковой пластинки 5–7 мм были выявлены у трех больных без остеомиелитической полости.

При расположении полости протяженностью 9–11 см в проксимальной трети большеберцовой кости прилежащие участки были представлены костной тканью различной плотности. В случа-

ях с центрально расположенной остеомиелитической полостью корковая пластинка вне зоны дефекта имела характерное трехзональное строение с дефектами при наличии свищей (рис. 5).

В тех случаях, когда полость располагалась асимметрично или занимала по ширине практически все пространство метафиза или диафиза, структура корковой пластинки была изменена — неравномерно утолщена или истончена, не имела характерного трехзонального строения, с большими колебаниями плотности. У 3 пациентов с локализацией полости в дистальном метафизе бедренной кости выраженные изменения были выявлены в области эпифиза: зоны резорбции, уменьшение плотности, нарушение архитектоники. У всех больных при локализации воспаления в области диафиза была снижена плотность бедренной и большеберцовой костей в метаэпифизарном отделе. Показатели плотности имели выраженные колебания (таблица).

При MPR и трехмерной визуализации хорошо определялись топографические взаимоотношения полостей и изменение анатомии бедренной кости в области остеомиелитического очага (рис. 6).

В качестве клинического примера приводим данные больной П., 68 лет. Поступила в отде-

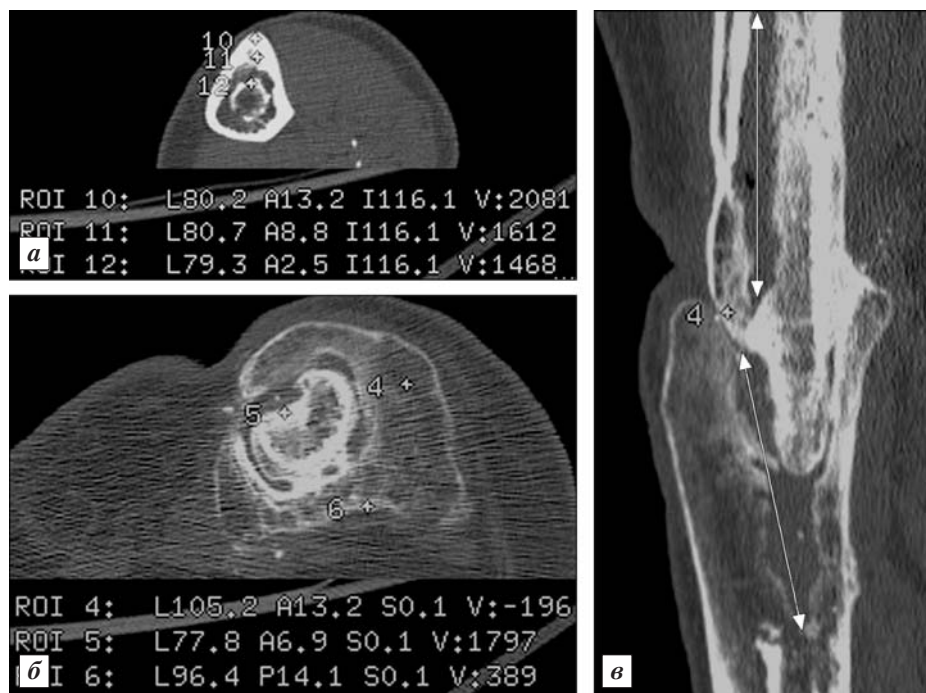


Рис. 1. Мультисрезовая КТ коленного сустава больного Ф., 67 лет.

Хронический посттравматический остеомиелит бедренной и большеберцовой костей, состояние после артрореза коленного сустава, локальные участки консолидации по задней и наружной поверхности; полость деструкции в большеберцовой кости протяженностью 8 см; дефект корковой пластинки по передней поверхности большеберцовой кости, свищевой ход; а, б — аксиальные срезы; в — MPR, остеомиелитические полости (стрелки)

ление гнойной ортопедии № 2 с диагнозом хронического остеомиелита костей правой голени. Дефект — псевдоартроз большеберцовой кости в нижней трети. Комбинированная контрактура голеностопного сустава. По поводу поперечного перелома костей правой голени лечилась с применением пластины в другом лечебном учреждении. В процессе лечения произошел перелом пластины, присоединился воспалительный процесс. На рентгенограмме костей правой голени после удаления пластины определялся дефект-псевдоартроз большеберцовой кости, периостальные наслоения,

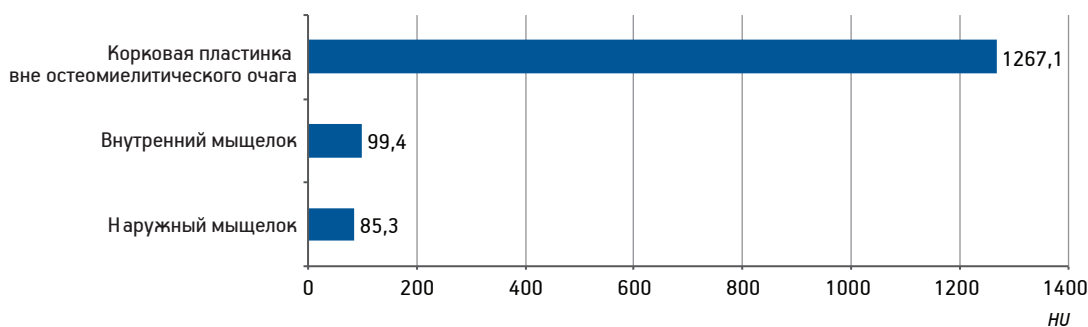


Рис. 2. Общая плотность различных отделов большеберцовой кости при локализации остеомиелитического процесса в области проксимальной трети голени



Рис. 3. Плотность корковой пластинки в области остеомиелитической полости, расположенной в проксимальном и дистальном отделах большеберцовой кости

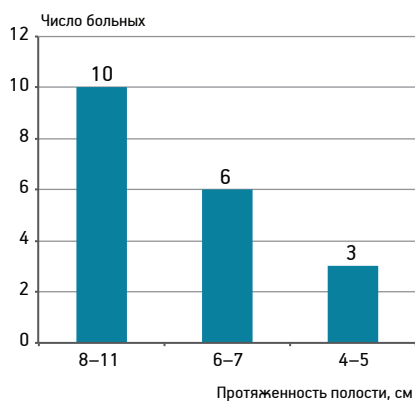


Рис. 4. Распределение больных по протяженности остеомиелитической полости

Плотность большеберцовой кости в метаэпифизарном отделе у больных основной группы при локализации остеомиелитического процесса в области диафиза, n=9

Зона интереса	M	m	σ	Me
Наружный мыщелок				
метафиз	24,7*	8,4	10,3	27,6
эпифиз	62,5	11,3	21,7	65,3
Внутренний мыщелок				
метафиз	69,41	6,2	14,4	71,8
эпифиз	90,8	12,3	49,3	94,7

* $p < 0,05$ — отличия плотности наружного мыщелка в метаэпифизарном отделе от плотности в других отделах.

«размытые» контуры корковой пластинки в зоне псевдоартроза. Больной для уточнения протяженности изменения кости и структуры произведена МСКТ. Она позволила выявить наличие полости в проксимальном фрагменте большеберцовой кости, которая не визуализировалась на рентгенограмме, определить ее размеры, также размеры и локализацию секвестров, изменение структуры дистального фрагмента большеберцовой кости, корковой пластинки, таранной и пяточной костей, состояние мягких тканей.

После анализа данных МСКТ больной выполнены корригирующая остеотомия правой большеберцовой кости, секвестрнекрэктомия большеберцовой кости, открытое моделирование фрагментов большеберцовой кости до конгруэнтности, остеосинтез голени, стопы аппаратом Илизарова (рис. 7).

У больных 20–45 лет 1-й контрольной группы остеомиелитическая полость выявлена у 1 больного, у 1 пациента имел место дефект-псевдоартроз большеберцовой кости, в одном случае — лож-



Рис. 5. Мультисрезовая КТ голени больного Г., 61 год.

Хронический остеомиелит; полость деструкции в проксимальном отделе большеберцовой кости протяженностью 9,7 см; а — аксиальный срез; б, в — МРР, определение протяженности и топографии остеомиелитической полости и плотности кости в метаэпифизарном отделе; г — VRT, дефект корковой пластинки, остеомиелитическая полость



Рис. 6. Мультисрезовая КТ дистального отдела бедра больного К., 60 лет.

Хронический остеомиелит бедренной кости; остеомиелитические полости; а, б — аксиальные срезы, определение плотности эпифиза бедренной кости; в, г, д — MPR, определение протяженности и топографии остеомиелитических полостей; е — VRT, анатомические изменения бедренной кости

ный сустав бедренной кости, свищевая форма хронического остеомиелита была у 10 больных.

У больных 46–59 лет 2-й контрольной группы остеомиелитическая полость выявлена у 5 больных, дефект-псевдоартроз — в одном случае бедра, в одном — голени, ложный сустав голени — у 1 больного. Тотальное поражение бедренной и большеберцовой костей — по одному случаю.

Анатомические дефекты большеберцовой кости были индивидуальными у каждого больного 1-й и 2-й контрольных групп: неправильно сросшийся перелом, ложный сустав, дефект разной

протяженности, дефекты корковой пластинки, деформации. Рентгеноморфологические проявления различались по степени выраженности, но у всех имело место нарушение строения корковой пластинки, разной протяженности периостальные и эндостальные наслоения. При наличии дефекта в области концов костных отломков выражены явления склероза, увеличение плотности кости до 1704 HU. В области метаэпифизов плотность кости была снижена до 70–90 HU при наличии зон с отрицательной плотностью (рис. 8).



Рис. 7. Рентгенограммы костей правой голени больной П.

а, б — до операции; в, г — мультисрезовая КТ правой голени, МРР; д — рентгенограмма правой голени после операции; е — рентгенограмма правой голени после демонтажа аппарата

Остеомиелитические полости у больных в двух контрольных группах имели место только в шести случаях, что составило 10%, в отличие от основной группы, где полости были у 63,3% больных.

Анализ историй болезни больных старше 60 лет с хроническим остеомиелитом показал, что 18 больных лечились по поводу хронического остеомиелита более 5 лет, 12 больных — более 15 лет. Многократные обострения, многочисленные хирургические вмешательства, возрастные изменения привели к выраженным нарушениям анатомии

и структуры бедренной и большеберцовой костей. По данным МСКТ, одной из характерных особенностей хронического остеомиелита у лиц старше 60 лет было наличие полостей деструкции протяженностью 3–8 см и более, которые выявлены в 63,3% случаев. Полости таких размеров с наличием свищей приводили к изменению структуры кости на значительном протяжении, сопровождалась краевыми дефектами, разрушением суставов, выраженным изменением мягких тканей. Нарушение функции суставов и опороспособности конечности способствовало прогрессированию изменений

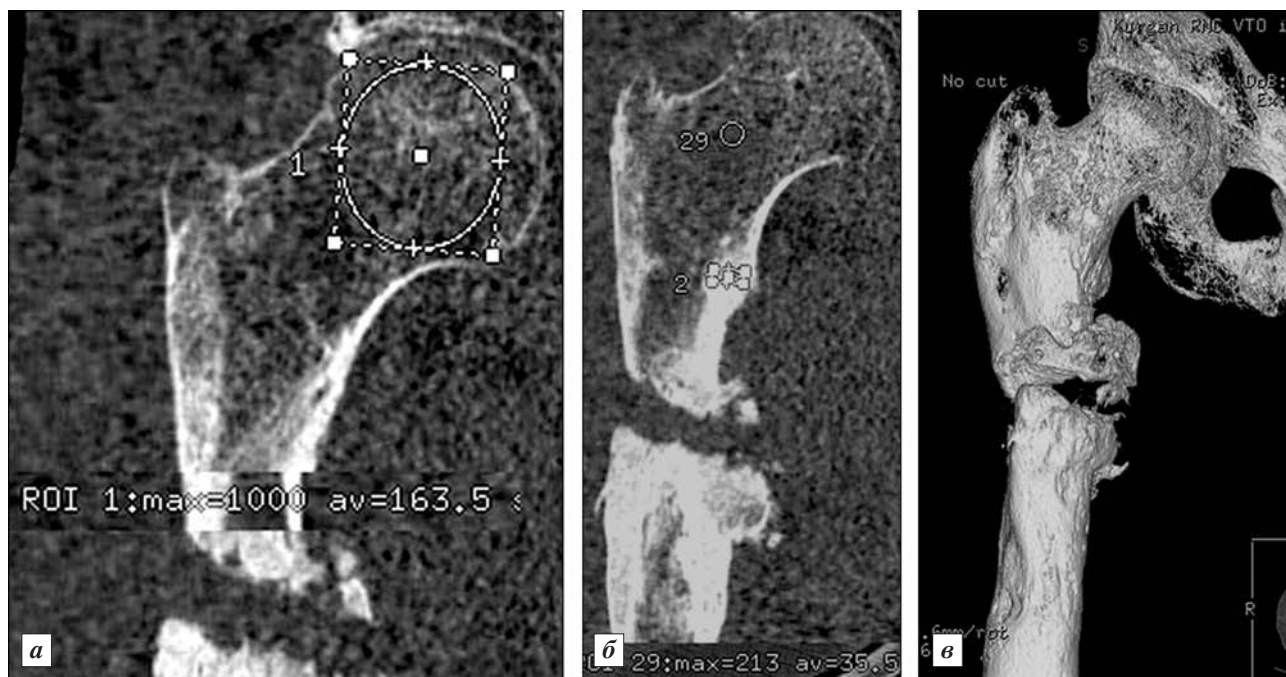


Рис. 8. Мультисрезовая КТ больного С., 48 лет.

Хронический остеомиелит верхней трети бедренной кости; дефект — диастаз; а, б — МРР; в — VRT

в кости, которые проявлялись выраженным полиморфизмом, без явных проявлений остеопороза, поскольку длительный воспалительный процесс приводил к распространенному склерозированию в остеомиелитическом очаге, прилежащих отделах кости. Тем не менее, имело место локальное уменьшение плотности кости, прилежащей к очагу остеомиелита. Как правило, это отмечали у больных с расположением полости проксимальнее или дистальнее метафиза. Площадь зон с пониженной плотностью колебалась в значительных пределах, особенно в области эпифиза, где визуализировались также зоны резорбции. У пациентов с локализацией полости в непосредственной близости к эпифизу преобладали склеротические изменения. В тех случаях, когда остеомиелитический очаг располагался в дистальном отделе большеберцовой кости, выраженные изменения отмечали в костях стопы, особенно таранной и пяточной. У больных 1-й и 2-й контрольных групп остеомиелитические полости отмечали значительно реже (один случай в 1-й группе и пять случаев во 2-й), однако изменения структуры кости у 57% больных также имели выраженный характер.

Заключение

Полученные в предоперационном периоде методом мультисрезовой КТ объективные данные

о рентгеноморфологических особенностях костей у больных старше 60 лет с хроническим остеомиелитом выявили значительные анатомические и структурные изменения. Характерным проявлением остеомиелитического процесса у пожилых больных были выраженные изменения не только в заинтересованном, но и смежном сегменте и суставах. Плотность кости в метафизарном и эпифизарном отделах (особенно локальная) колебалась в значительных пределах, имели место зоны резорбции различной площади. Длительный воспалительный процесс приводил к распространенному склерозированию в остеомиелитическом очаге, прилежащих отделах кости до полной эбурнеации, в связи с чем возможности рентгенографии для изучения структуры кости были крайне ограничены.

Отличительной особенностью, выявленной впервые, было наличие остеомиелитических полостей протяженностью 8–10 см у большинства больных старше 60 лет. Лечение больных хроническим остеомиелитом, осложненным наличием полостей, представляет собой более сложную задачу, поскольку структура кости изменена на всем ее протяжении, необходима резекция значительного участка кости с последующим ее замещением различными способами. В связи с этим, необходимо тщательное обследование остеомиелитического очага с полным представлением о его трехмерной конфигурации, нужны плотностные характеристики

прилежащих участков кости. Современные методы обработки данных мультисрезовой КТ позволили получить полное представление о характере и протяженности остеомиелитического очага, изменении кости на всём протяжении и обеспечили возможность выбора оптимальной тактики хирургического вмешательства у пациентов старше 60 лет.

Литература

1. Булыгина Е.А., Зленко И.С. Исследование частоты встречаемости повторных операций при остеомиелите // Вестн. Рос. гос. мед. ун-та. 2010. № 2 (спец. вып.). С. 161.
2. Вовк Е.А., Гребенников В.В. Роль комплекса лучевых методов в диагностике хронического остеомиелита // Врач-аспирант. 2012. Т. 50. № 12. С. 267–272.
3. Дьячкова Г.В., Дьячков К.А., Александров С.А. и др. Оценка качества кости методом мультисрезовой компьютерной томографии у больных хроническим остеомиелитом // Травматол. и ортопед. России. 2013. № 3. С. 88–95.
4. Кармазановский Г.Г., Косова И.А. Рентгенологическая семиотика хронического остеомиелита длинных костей. М.: ВИДАР, 2013.
5. Ключин Н.М., Шляхов В.И., Чакушин Б.Э. и др. Чрескостный остеосинтез в лечении больных хроническим остеомиелитом после эндопротезирования крупных суставов // Гений ортопедии. 2010. № 2. С. 37–43.
6. Ковалинин В.В., Клещевникова К.Ю., Джанчатова Б.А. Лучевая диагностика остеомиелита // Рос. электрон. журн. лучевой диагностики. REJR. 2014. Т. 4. № 3. С. 66–76. Режим доступа: <http://www.rejr.ru/volume/15/kovalinin.pdf> (дата обращения 11.09.2016).
7. Леонова С.Н., Рехов А.В., Камека А.Л. Факторы риска развития репаративных осложнений у больных с переломами

костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом // Инфекции в хир. 2012. № 4. С. 38–43.

8. Тевс Д.С., Калуцкий П.В., Лазаренко В.А. Нарушения иммунного и цитокинового статуса у больных хроническим остеомиелитом костей стопы // Казан. мед. журн. 2013. Т. 94. № 4. С. 460–463.
9. Aytac S., Schnetzke M., Swartman B. et al. Posttraumatic and postoperative osteomyelitis: surgical revision strategy with persisting fistula // Arch. Orthop. Trauma Surg. 2014. Vol. 134. № 2. P. 159–165.
10. Baum T., Grande Garcia E., Burkart R. et al. Osteoporosis imaging: effects of bone preservation on MDCT-based trabecular bone microstructure parameters and finite element models // BMC Med. Imaging. 2015. Vol. 15. P. 22.
11. Bires A.M., Kerr B., George L. Osteomyelitis: an overview of imaging modalities // Crit. Care Nurs. Q. 2015. Vol. 38. № 2. P. 154–164.
12. Engelke K., Libanati C., Fuerst T. et al. Advanced CT based *in vivo* methods for the assessment of bone density, structure, and strength // Curr. Osteoporos. Rep. 2013. Vol. 11. № 3. P. 246–255.
13. Ikpeme I.A., Ngim N.E., Ikpeme A.A. Diagnosis and treatment of pyogenic bone infections // Afr. Health Sci. 2010. Vol. 10. № 1. P. 82–88.
14. Pineda C., Vargas A., Rodriguez A.V. Imaging of osteomyelitis: current concepts // Infect. Dis. Clin. North Amer. 2006. Vol. 20. № 4. P. 789–825.
15. Renner L., Perka C., Trampuz A., Renz N. Treatment of periprosthetic infections // Chirurg. 2016. Vol. 87. № 10. P. 831–838.
16. Rubin G.D. Computed tomography: revolutionizing the practice of medicine for 40 years // Radiology. 2014. Vol. 273 (Suppl. 2). P. S45–S74.
17. Tseng C.H., Huang W.S., Muo C.H., Kao C.H. Increased risk of dementia among chronic osteomyelitis patients // Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2015. Vol. 34. № 1. P. 153–159. doi:10.1007/s10096-014-2200-1.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 5. P. 716–724

G. V. Diachkova, N. M. Klyushin, K. A. Diachkov, T. A. Larionova

BONE QUALITY OF LOWER LIMBS IN PATIENTS WITH CHRONIC OSTEOMYELITIS AGED OVER 60 YEARS ACCORDING TO MULTI-SLICE COMPUTED TOMOGRAPHY

Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, 6, M. Ulianovoy str., Kurgan 640014; e-mail: dgvt2003@list.ru

Radiography and multi-slice computed tomography (MSCT) were used to examine 30 patients with chronic osteomyelitis of lower limb whose age was over 60 years. There were more male patients with posttraumatic osteomyelitis of tibia. 16 patients were treated for chronic osteomyelitis for more than 5 years and 9 patients for more than 15 years. Control groups included 30 patients with chronic osteomyelitis of long bone aged 20 to 45 years and 30 patients aged 46 to 59 years. Radiographs of 19 patients of index group (63,3%) showed osteomyelitic cavities in the femur and tibia. Radiomorphological changes were observed in the adjacent segment of all the patients. Changes in bone architecture were manifested in expressed polymorphism, without evident signs of osteoporosis due to the spread sclerosis in osteomyelitic nidus. Information obtained with MSCT preoperatively was comprehensive and revealed location of purulent and necrotic nidus, type of destruction, extent and location of involved bone tissue that provided a possibility of choice of the most efficient surgical intervention.

Key words: chronic osteomyelitis, computed tomography, long bones of lower limbs

В. Ю. Мурылев^{1,2}, П. М. Елизаров^{1,2}, Я. А. Рукин^{1,2}, Г. Г. Рубин², Г. А. Куковенко¹

ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА КАК ВОЗМОЖНОСТЬ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ЛОЖНЫМ СУСТАВОМ ШЕЙКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; e-mail: nmuril@yandex.ru; ² Городская клиническая больница им. С. П. Боткина, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5

Проанализированы результаты эндопротезирования тазобедренного сустава у 58 пациентов старческого возраста с ложным суставом шейки бедренной кости. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от вида лечения (оперативное или консервативное) и сроков удаления установленных ранее металлоконструкций (до операции эндопротезирования или в ходе нее). В целом хорошие и удовлетворительные результаты по шкале Харриса были получены в 94,8% наблюдений. Рассмотрены послеоперационные осложнения в каждой группе.

Ключевые слова: тазобедренный сустав, эндопротезирование, ложный сустав шейки бедра, пациенты старческого возраста

Вместе с пожилым возрастом приходит неизбежная старость — заключительный период индивидуального личностного развития. Согласно Классификации Европейского регионального бюро ВОЗ, начало старости определяется возрастом 75 лет. Людей старше 90 лет считают долгожителями [6]. К сожалению, с возрастом приходит не только мудрость, но и накапливается целый багаж различных хронических заболеваний, беспомощность, утрата логики мышления и ясности сознания. Переломы шейки бедренной кости — это в 90% случаев участь пожилых людей старше 65 лет. Согласно литературным источникам, даже в развитых странах 30% «возрастных» пациентов умирают в течение года после перелома шейки бедра [16, 20]. В Великобритании больные с внутрисуставными переломами составили 8,8% от всех больных с переломами проксимального отдела бедра. У пожилых лиц эта статистика неумолимо возрастает [21]. Невыполнение по показаниям операций этим пациентам влечет за собой их прикованность к постели, они активизируются крайне сложно, что катастрофически влияет

на здоровье. Обостряются хронические заболевания, усугубляется сердечная недостаточность, развивается застойная пневмония, образуются пролежни. Возрастает риск погибнуть от тромбоза и восходящей уроинфекции.

При переломах шейки бедра со смещением частота формирования ложных суставов достигает 42% [10]. Для повышения вероятности сращения применяют, в дополнение к остеосинтезу, современные методики, например остеосинтез шейки бедренной кости с несвободной костной аутопластикой кровоснабжаемым трансплантатом из гребня подвздошной кости [5]. Ложный сустав шейки бедра не является угрожающим жизни состоянием. Однако болевой синдром, резкое снижение опорности ноги, ходьба на костылях, укорочение конечности заставляют вести больного неполноценную жизнь и делают его инвалидом. Для улучшения качества жизни таких пациентов надо оперировать, несмотря на «заслуженный» возраст. Безусловно, пациенты старше 75 лет имеют разную степень активности, страдают разнообразной соматикой, иногда деменцией, все это добавляет сложности для выполнения операции эндопротезирования [22]. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава является, пожалуй, самым эффективным методом лечения ложных суставов шейки бедренной кости [2, 8]. Длительное рандомизированное обследование 2 500 пациентов, проведенное Н. Гао и соавт. в 1979–2010 гг., доказало, что эндопротезирование уменьшает риск развития соматических осложнений в сравнении с выполненным остеосинтезом у пациентов с переломом шейки бедренной кости [12]. Длительно существующий ложный сустав характеризуется низким качеством костной ткани ввиду сниженной или отсутствующей опороспособности конечности, на-

рушения питания проксимального отдела бедра, имеют место укорочение и массивный рубцовый процесс [2]. Плохое качество кости может быть критично в выборе бесцементного типа эндопротеза, а рубцовый процесс удлиняет время операции и усиливает кровопотерю [9, 10].

Цель работы — оценка результатов эндопротезирования у пациентов старческого возраста (старше 75 лет) с ложными суставами шейки бедренной кости, для которых имплантация эндопротеза тазобедренного сустава являлась единственной возможностью вернуться к полноценной жизни.

Материалы и методы

За последние 4 года в Московском городском центре эндопротезирования костей и суставов на базе ГКБ им. С. П. Боткина, клинической базе кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Первого МГМУ им. И. М. Сеченова было выполнено 58 операций эндопротезирования тазобедренного сустава пациентам старческого возраста с ложным суставом шейки бедренной кости. Средний срок, прошедший с момента получения травмы до получения пациентом операции эндопротезирования, составил 18,1 (13–53) мес. У всех больных на поликлиническом уровне клинически и рентгенологически выявлен ложный сустав шейки бедра. Из 58 пациентов — 46 (79,3%) женщин и 12 (20,7%) мужчин, средний возраст — 77,1 года (75–89 лет).

В соответствии с целью исследования было сформировано три группы больных. 1-я группа включала 31 (53,4%) больного, которому ранее при первичной госпитализации был выполнен остеосинтез шейки бедренной кости с использованием различных металлоконструкций — трехлопастного гвоздя, канюлированных винтов, систем *PFN*, *DHS*, *Targon*. В этой группе металлоконструкции были удалены ранее, до операции эндопротезирования. Причинами удаления фиксаторов являлась их миграция с болевым синдромом (43,1%), неправильная рентгенологическая трактовка «как сросшийся» перелом (7%) и тяжелая соматическая патология (49,9%) у больных, требующая разделения операций удаления фиксатора и эндопротезирования на две операционные сессии. Во 2-ю группу вошли 18 (31,1%) ранее оперированных больных, у которых фиксаторы были удалены нами в ходе операции эндопротезирования за одну операционную сессию. 3-ю группу составили 9 (15,5%) больных, у которых первичное лече-

ние было консервативным с использованием методики ранней активизации.

Важно подчеркнуть, что при ретроспективном анализе первичных рентгенограмм у 7 (14,3%) больных 1-й и 2-й групп был выявлен перелом шейки бедра III–IV типа по R. S. Garden. При таком повреждении шейки бедренной кости операция остеосинтеза не дает положительного результата [7], этим больным исходно было показано первичное эндопротезирование тазобедренного сустава.

У всех пациентов имел место выраженный болевой синдром, больные передвигались на костылях либо в ходунках, конечность была неопорной с укорочением в пределах 3–6 см (среднее укорочение — 3,5 см). При анкетировании исходное состояние по шкале Харриса было оценено в среднем на 42 (22–69) балла.

Оперативные вмешательства выполняли с применением различных видов имплантатов производителей «Zimmer», «DePuy», «Biomet», «Stryker», «ImplantCast». У пациентов с ложными суставами шейки бедренной кости мы считаем обоснованным выполнение тотального эндопротезирования тазобедренного сустава в связи с высоким риском развития вторичных дегенеративных изменений вертлужной впадины (остеопороза и артроза). Данный вид вмешательства проведен у 56 (96,6%) больных, из них у 19 (32,8%) — с использованием имплантатов бесцементной фиксации, у 10 (17,2%) — гибридной (вертлужный компонент бесцементной фиксации, бедренный — цементной фиксации) и у 27 (46,5%) — цементной. В работе чаще использовали цементную методику имплантации эндопротеза, что полностью соответствует данным S. S. Mahmoud и соавт., которые у пожилых использовали цементную методику в 88% случаев, бесцементную технику — в 10%, гибридное эндопротезирование — в 2% [21].

В двух (3,5%) случаях ввиду наличия тяжелой декомпенсированной соматической патологии мы выполнили однополюсное эндопротезирование тазобедренного сустава с применением биполярной пары трения. Установлены бедренные компоненты цементной фиксации. Согласно зарубежным данным, у пациентов старшей возрастной группы использование эндопротезирования с биполярной парой трения при переломах шейки бедра значительно снижает риск возможного послеоперационного вывиха с 6,8 до 2,3% [14]. При тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава предпочтение отдавали вертлужным компонентам с покрытием из пористого тантала. Такие компоненты установ-

лены 20 пациентам (34,5 % — от общей группы, 51,7 % — от пациентов с вертлужными компонентами бесцементной фиксации). Мы считаем, что повышенная объемная пористость тантала [3, 11], высокий коэффициент трения по отношению к спонгиозной кости (0,88–0,98) делают незаменимым применение данного покрытия в условиях порозной кости вертлужной впадины у лиц старческого возраста и обеспечивают стабильную первичную фиксацию вертлужного компонента с последующей остеоинтеграцией [9, 11, 15, 18, 23]. Гистологически доказано, что 40–50 % пор тантала заполняется костью уже к 4-й неделе после имплантации [4].

Эндопротезирование тазобедренного сустава выполняли из стандартного переднелатерального или заднелатерального доступа (37 (63,8 %) и 21 (36,2 %) пациент, соответственно). Следует отметить, что у всех больных в процессе операции возникли технические сложности, обусловленные остеопорозом, необходимостью иссечения массивных рубцов и экзостозов. Данное обстоятельство требовало от хирурга большой точности и аккуратности, чтобы максимально предвидеть и избежать возможность кровотечения. Кроме того, у 100 % больных были отмечены выраженные укорочение конечности, измененные взаимоотношения анатомически важных структур, из-за чего в 26 % наблюдений было сложно даже типировать вертлужную впадину как таковую. Все эти особенности служили фактором риска повреждения сосудисто-нервных стволов в ходе операции, дополнительного кровотечения. Кроме того, также увеличивают риск интраоперационного перипротезного перелома укорочение, контрактуры и плохое качество костной ткани у стариков.

В послеоперационном периоде придерживались стандартов активизации, учитывая наш «непростой, заслуженный контингент» пациентов: в 1-е сутки больных под наблюдением методистов ЛФК активизировали в постели и сажали в кровати, на 2-е сутки — сажали в кровати и некоторых активизировали в ходунках или на костылях с дозированной нагрузкой на оперированную конечность. Далее (через 4–7 дней) больного направляли на занятия в кабинет ЛФК. Сроки активизации пропорционально зависели от соматического статуса больного после перенесенной операции эндопротезирования. Дозированную нагрузку до 20–25 % массы тела с использованием костылей рекомендовали в течение 4–5 нед после операции в случаях использования цемент-

ной техники протезирования, 6 нед — при гибридной фиксации эндопротеза и 6–7 нед — при бесцементной методике. По окончании данного срока выполняли пациентам рентгенконтроль и они переходили на трость. Полную нагрузку разрешали в среднем через 3 мес после операции. Учитывая возрастной контингент наших пациентов, рекомендовали при ходьбе на большие расстояния использовать трость в противоположной руке — не столько для дополнительной поддержки, сколько для уверенности при ходьбе. 12 пациентов (20,7 % от общего количества) во время активизации в стационаре пользовались ходунками и только затем перешли на дозированную нагрузку при ходьбе с костылями.

Для профилактики тромбоэмболических осложнений осуществляли эластичное бинтование нижних конечностей, назначали антикоагулянтную терапию на весь период госпитализации (11–16 дней) и затем еще в течение 1 мес после выписки.

В ближайшем послеоперационном периоде мы ограничивали сгибание оперированной конечности в тазобедренном суставе до 90°, а для предотвращения избыточного приведения между ног пациента укладывали клиновидный валик, обращенный широким основанием дистально. Для улучшения микроциркуляции и уменьшения выраженности болевого синдрома назначали курс магнитотерапии (обычно 10 сеансов).

Результаты проведенной работы анализировали спустя 3, 6 и 12 мес после операции, далее ежегодно. Максимальный срок наблюдения за пациентами — 4 года. Анализировали рентгенограммы оперированного тазобедренного сустава в динамике и оценивали по шкале Харриса.

Результаты и обсуждение

Средний срок наблюдения за пациентами после эндопротезирования тазобедренного сустава составил 37 (3–47) мес. Различные осложнения отмечены у 12 (20,7 %) из 58 больных (табл. 1).

Наиболее грозным осложнением у 2 (6,4 %) пациентов 1-й группы (3,4 % от общего количества) явилась клиническая картина поздней глубокой перипротезной инфекции с формированием свища. Обоим больным эндопротез удален, установлен артикулирующий спейсер. Одному из них уже выполнено ревизионное эндопротезирование, рецидива инфекции нет.

Таблица 1

Распределение по осложнениям больных старческого возраста после эндопротезирования, абс. число (%)

Осложнение	1-я группа, n=31	2-я группа, n=18	3-я группа, n=9
Поздняя глубокая перипротезная инфекция	2 (6,4)	–	–
Гематома	3 (9,6)	1 (5,5)	1 (11,1)
Перелом большого вертела (интраоперационный)	1 (3,3)	–	1 (11,1)
Вывихи	–	1(5,5)	1 (11,1)
Перипротезный перелом (послеоперационный)	–	–	1 (11,1)

У 5 пациентов (8,6 % от общего количества) констатировали формирование ранней послеоперационной гематомы, из них у 4 выполняли пункции гематом, у одного проведена saniрующая операция, после которой также наступило выздоровление с заживлением раны.

У 2 (3,5 %) пациентов на фоне остеопороза произошел интраоперационный перелом большого вертела в виде значительного костного фрагмента (см. табл. 1), в связи с чем в обоих случаях выполнен остеосинтез большого вертела спицами и стягивающей петлей. Оба пациента были из групп, в которых никакие операции по поводу перелома шейки бедра не производили.

В двух случаях на сроках 9 дней и 3 нед с момента операции имели место вывихи головки эндопротеза. Причина вывихов заключалась в нарушении режима и плохом комплаенсе пациентов. Впоследствии больные получили ревизионное эндопротезирование с установкой головки *Dual Mobility*.

У одной пациентки 3-й группы спустя 1 мес после операции произошел перипротезный перелом диафиза бедренной кости, повлекший развитие нестабильности бедренного компонента эндопротеза (тип *Vancoover B2*). Пациентке было выполнено ревизионное эндопротезирование с применением длинной конической ревизионной ножки и перипротезной пластины. Наступила консолидация перелома, бедренный компонент стабилен. При анализе послеоперационных рентгенограмм в динамике на сроках 3, 6 мес, 1 год после операции и далее один раз в год не было отмечено ни одного случая расшатывания компонентов эндопротеза.

Таблица 2

Результаты эндопротезирования у больных старческого возраста с ложным суставом шейки бедра на сроке 1 год после операции, абс. число (%)

Результат по шкале Харриса	1-я группа, n=31	2-я группа, n=18	3-я группа, n=9
Хороший	19 (61,3)	13 (72,2)	7 (77,8)
Удовлетворительный	10 (32,3)	4 (22,2)	2 (22,2)
Неудовлетворительный	2 (6,4)	1(5,6)	0
<i>Всего</i>	31 (53,4)	18(31,1)	9 (15,5)

Результаты оценивали по шкале Харриса, согласно которой при сумме 80–100 баллов констатируют хороший результат, 70–79 баллов — удовлетворительный и менее 70 баллов — неудовлетворительный.

Как следует из данных табл. 2, наибольшая доля хороших результатов отмечена у больных 2-й и 3-й групп — 72,2 и 77,8 %, соответственно. Неудовлетворительные результаты констатировали у 3 (5,2 %) больных 1-й и 2-й групп. В течение первого года после операции мы не отмечали ни одного случая летального исхода у больных, учитывая их старческий возраст. В дальнейшем зафиксировано 10 (17,3 %) смертельных исходов у больных старческого возраста, которым было выполнено эндопротезирование, на сроках от 14 до 26 мес по причинам, не связанным с эндопротезированием.

Приводим клиническое наблюдение. Пациент М. в 75-летнем возрасте в июле 2013 г. получил перелом шейки левой бедренной кости с переходом на межвертельную зону и отрывом малого вертела. По месту полученной травмы выполнен остеосинтез шейки левой бедренной кости системой *PFN*. В октябре 2014 г. выявлена миграция фиксаторов. Перелом не консолидировался, сформировался ложный сустав шейки бедренной кости (рис. 1, а, б). Учитывая отягощенный анамнез пациента, наличие рубцовых изменений и, соответственно, планируемую кровопотерю, травматичность вмешательства, решено разделить планируемое удаление металлоконструкции с последующим эндопротезированием на две операционные сессии. В апреле 2015 г. металлоконструкции удалены (рис. 2, а, б). Исходное состояние по шкале Харриса оценено в 30,2 балла. Пациент получил курс остеотропной терапии. Летом 2015 г. выполнено тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава имплантатом бесцементной фиксации (рис. 3, а, б). Послеоперационный

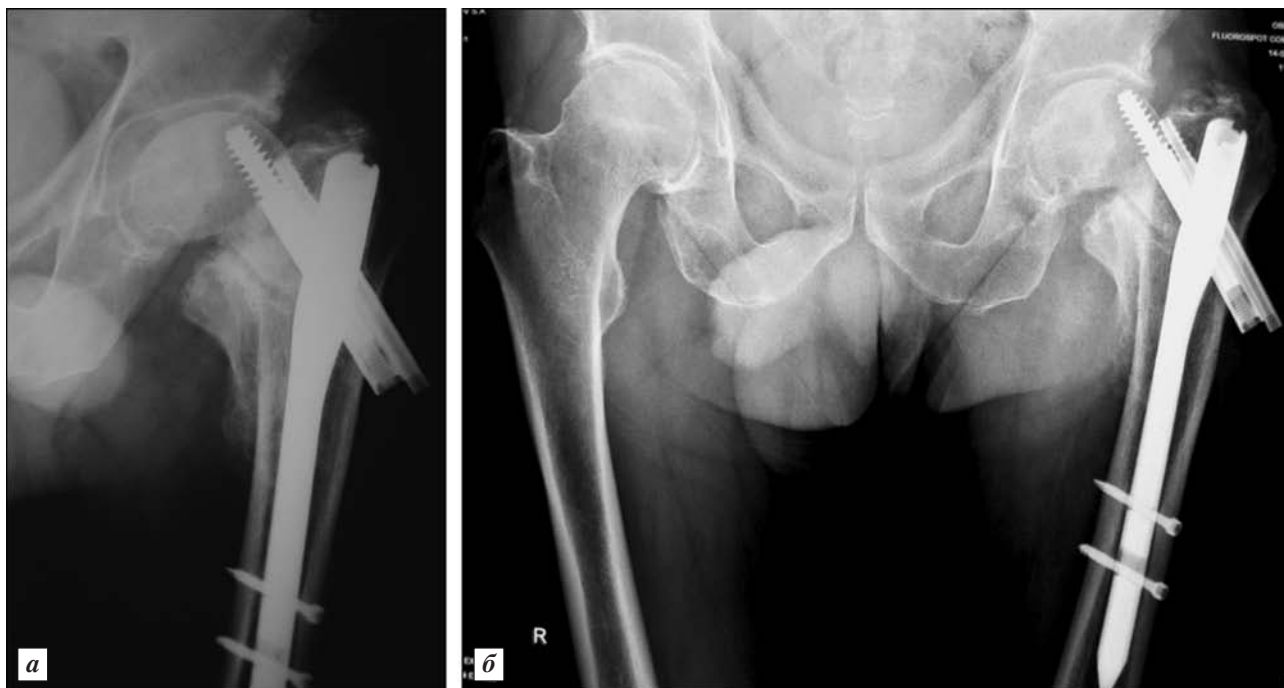


Рис. 1. Рентгенограммы левого тазобедренного сустава в прямой и боковой проекциях у больного М., 75 лет. Сращения перелома шейки нет; миграция конструкции PFN; сросшийся перелом малого вертела; остеопороз головки бедра



Рис. 2. Рентгенограммы левого тазобедренного сустава в прямой и боковой проекциях того же больного М., 75 лет. Металлоконструкция удалена; ложный сустав шейки левого бедра; головка бедра с участками костной резорбции

период без особенностей. Средний балл по шкале Харриса спустя 3, 6, 12 мес после операции составил 65, 81, 86, соответственно, что соответствует удовлетворительному результату спустя 3 мес и хорошему — в ходе последующего наблюдения.

Ложный сустав шейки бедренной кости теоретически не угрожает жизни, однако невозможность ходьбы без костылей, укорочение, неопорность ноги и упорный болевой синдром в подавляющем большинстве случаев приводят к инвалидизации пациентов и нарушению их способности к самообслуживанию. Резко снижается качество жизни.

Согласно исследованиям S.S.Mohmaud и соавт., проведенным в 2016 г., неудачи остеосинтеза при переломе шейки бедра составляют более 30%. Ложные суставы образуются у 48% пострадавших, у 42% — асептический некроз головки бедра. У 10% развивается посттравматический остеоартроз. Интервал между внутренней фиксацией перелома шейки и последующей миграцией фиксатора составляет, по литературным данным, 5,5–31,2 мес. Интервал между внутренней фиксацией и выполнением эндопротезирования варьирует в диапазоне 5,5–37 мес [21]. Частое форми-

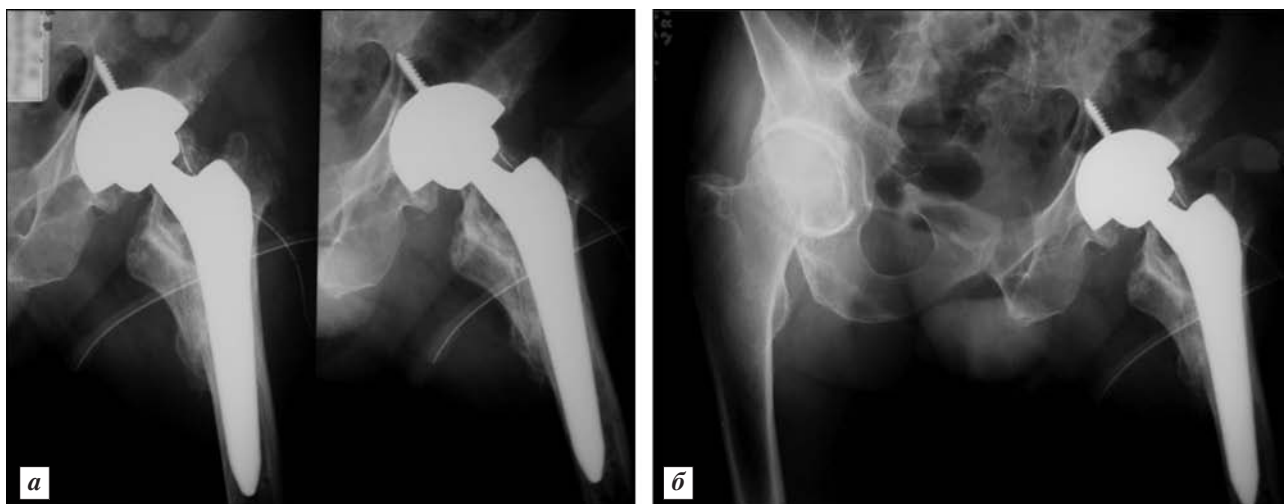


Рис. 3. Рентгенограммы левого тазобедренного сустава того же больного М., 75 лет. Выполнено тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава протезом фирмы «Zimmer» (чашка «Continuum», ножка «Alloclassic»); правильное и стабильное положение эндопротеза

рование ложного сустава в этой зоне обусловлено, в первую очередь, особенностями кровоснабжения проксимального отдела бедренной кости и, нередко, плохим качеством кости, особенно у пациентов старческого возраста.

Свою лепту в формирование ложного сустава вносит и неправильная малоинвазивная концепция, когда производятся попытки остеосинтеза шейки бедренной кости у пациентов с переломами, которые заведомо никогда не консолидируются, нарушаются принципы фиксации Ассоциации остеосинтеза [1]. Доктор S. E. Asnis и соавт. в 2014 г. опубликовали интересные данные, согласно которым остеосинтез, выполненный при переломах типа Garden II–III, в 20 % наблюдений приводит к несращению и неудовлетворительному результату, а при переломах типа Garden IV в 30 % наблюдений дает неудовлетворительный результат. Эти переломы относятся к нестабильным и сопровождаются высоким удельным весом несращений, асептического некроза головки бедра и формирования ложного сустава [7].

Эндопротезирование тазобедренного сустава является эффективным методом лечения ложного сустава шейки бедренной кости, особенно у возрастных пациентов. E. P. Su и S. L. Su в обширном обследовании больных с переломами шейки бедра советуют шире подходить к показаниям к эндопротезированию, а результаты последнего можно улучшить применением большого размера диаметра головок эндопротеза, применением вкладыша из Cross-link полиэтилена, использованием головок с двойной мобильностью [22].

Ложный сустав шейки бедра сам по себе представляет осложнение перелома шейки бедренной кости, но в ряде случаев наличие тяжелой сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, при которой выполнение операции эндопротезирования ставит под угрозу жизнь возрастного пациента, заставляет сознательно идти на формирование ложного сустава [2].

В настоящем исследовании мы оценили результаты эндопротезирования достаточно сложного контингента пациентов — лиц старческого возраста с ложными суставами, разделенных на группы в зависимости от предшествующего лечения перелома шейки бедренной кости. Наибольшая доля хороших результатов отмечена во 2-й и 3-й группах — у пациентов, которым выполнено удаление металлоконструкции за одну операционную сессию с выполненным нами эндопротезированием, и у пациентов «на функциональном лечении», без какого-либо хирургического лечения перелома — 72,2 и 77,8 %, соответственно. Неудовлетворительные результаты констатировали у 3 (5,2 %) больных из 1-й и 2-й групп. Только в 1-й группе (больные с неэффективным остеосинтезом шейки бедренной кости с последующей отдельной операцией удаления металлоконструкции) у 2 (6,4 %) пациентов отмечена глубокая перипротезная инфекция. Это может быть связано с риском инфицирования во время остеосинтеза. Большая частота послеоперационных гематом в 1-й, 2-й группах (9,6 и 5,5 %, соответственно) как послеоперационных осложнений связана и с предшествовавшим остеосинтезом, результатом которого

явилось формирование рубцов при несращении перелома. 3-я группа больных — больные с наибольшим укорочением и остеопорозом. В данной группе была отмечена гематома у 1 (11,1%) больного, что составило лишь 1,7% к общему количеству оперированных больных. Ни одна из выявленных гематом не привела к послеоперационному нагноению. Интраоперационные переломы большого вертела отмечали лишь в двух наблюдениях в 1-й и 3-й группах (3,3 и 11,1%, соответственно). В обоих случаях выявлен остеопороз (критерий Т по результатам денситометрии 3,8 и 4,2). В одном случае перелом произошел на этапе обработки канала бедра, в другом — в момент тестового вправления. Следует отметить у пациентов выраженное суммарное анатомическое и функциональное укорочение и ригидность мышц при плохом качестве костной ткани. Возможность перелома большого вертела у пациентов с ложными суставами шейки бедренной кости мы связываем с остеопорозом, трудностями операции, контрактурами и необходимостью низведения бедренной кости.

Оба послеоперационных вывиха эндопротезов (3,5% от общего количества прооперированных больных) не связаны с некорректной установкой имплантов: пациенты с деменцией были неосторожны в послеоперационном периоде. Им выполнено вправление под ЭОП-контролем (с помощью электронного оптического преобразователя) с последующей ревизионной операцией с установкой большой по диаметру головки *Dual Mobility*. Лишь у одного пациента отметили перипротезный перелом на сроке 1 мес после операции, спровоцированный падением, что составило 1,7% от общего количества пациентов.

Наши данные сопоставимы со статистикой, представленной в работе J. C. McKinley и С. М. Robinson, согласно которой вывихи наступают в 2% наблюдений [19]. В исследовании мы имели дело с больными старше 75 лет. По данным S. G. Li и соавт., 20–30% таких пожилых пациентов умирают в течение года после операции [17]. Ни один из наших больных не умер при наблюдении в течение 1 года после операции, но, к сожалению, последующая статистика не так лучезарна. На сроках 14–26 мес после операции умерли 10 (17,3%) оперированных больных. Согласно опубликованным данным, статистика неутешительная: 35% пожилых пациентов погибают от респираторной инфекции, 21% — от ИБС, 13% — от недостаточности кровоснабжения [13]. В нашем случае гибель пациентов не связана с ранее выполненным

протезированием: у 2 пациентов — летальный исход от тромбоэмболических осложнений, у 2 — «кардиопроблемы», у одного — выявлена сливная пневмония, у одного пациента — в результате закрытой черепно-мозговой травмы; в четырех случаях причина смерти не сообщена при опросе родственников по телефону. Судьба 11 пациентов (19% от общего количества больных) неизвестна, их не удалось разыскать. Исследование позволило проследить на сроке до 4 лет после операции за 37 пациентами (63,8% от общего количества больных). У 31 (83,8%) пациента достигнут хороший результат, у 6 (16,2%) — удовлетворительный по шкале Харриса. К труду вернулись 6 больных, несмотря на их «почтенный» возраст, 7 продолжают водить автомобиль.

Заключение

Эндопротезирование тазобедренного сустава у пациентов старческого возраста с ложными суставами шейки бедренной кости позволяет достичь хороших и удовлетворительных результатов в 94,8% наблюдений в течение первого года после операции и является единственной возможностью улучшить качество жизни больного и получить опорную конечность.

Большая частота осложнений после эндопротезирования отмечена у пациентов, которым ранее выполняли остеосинтез, что связано с нарушением микроциркуляции и прогрессированием рубцового процесса вследствие перенесенных операций. Одномоментное удаление установленных ранее металлоконструкций и выполнение эндопротезирования тазобедренного сустава сопряжено, возможно, с большим объемом интраоперационной кровопотери и инфекции. Целесообразнее разделять вмешательства на две операционных сессии. Для исключения возможных септических осложнений в течение раневого процесса у больных старческого возраста с ложными суставами шейки бедра показано обследование на наличие инфекции в области ранее установленных фиксаторов.

Высокие показатели смертности на сроках более года после эндопротезирования (10 (17,3%) человек) не связаны с выполненным эндопротезированием. Использование больших по диаметру головок «двойной мобильности» является профилактикой возможных вывихов эндопротеза.

Литература

1. Гиршин С.Г. Клинические лекции по неотложной травматологии: Учеб. пособие. СПб.: Азбука, 2004. С. 125–129.
2. Кавалерский Г.М., Мурылев В.Ю., Рубин Г.Г. и др. Эндопротезирование тазобедренного сустава у пациентов с ложными суставами шейки бедренной кости // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н.Приорова. 2016. № 1. С. 21–26.
3. Мурылев В.Ю., Терентьев Д.И., Елизаров П.М. и др. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава с использованием танталовых конструкций // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н.Приорова. 2012. № 1. С. 24–29.
4. Мурылев В.Ю., Холодаев М.Ю., Рубин Г.Г., Елизаров П.М. Первичное эндопротезирование тазобедренного сустава с применением вертлужных компонентов из трабекулярного тантала // Врач. 2013. № 1. С. 73–77.
5. Тихилов Р.М., Кочиш А.Ю., Карелкин В.В., Корнилов Б.М. Оригинальный способ остеосинтеза шейки бедренной кости с несвободной костной аутопластикой // Травматол. и ортопед. России. 2011. Т. 3. № 61. С. 91–96.
6. Цыганков В.А., Жаркова С.Л. Классификация и систематизация трудоспособного населения по возрастным группам // Омск. науч. вестн. 2009. Т. 4. № 79. С. 67–70.
7. Asnis S.E., Wanek-Sgaglione L. Intracapsular fractures of the femoral neck. Results of cannulated screw fixation // J. Bone Joint Surg. Amer. 1994. Vol. 76-A. P. 1793–1803.
8. Benabdeslam A., Berrady M.A., Kherrmaz M. et al. Pseudarthrosis of the femoral neck treated with total hip arthroplasty // Int. J. Sci. Tech. Res. 2014. Vol. 3 № 6. P. 196–200.
9. Black J. Biological performance of tantalum // Clin. Mater. 1994. Vol. 16. P. 167–173.
10. Blomfeldt R., Tornkvist H., Ponzer S. et al. Internal fixation versus hemiarthroplasty for displaced fractures of the femoral neck in elderly patients with severe cognitive impairment // J. Bone Joint Surg. Brit. 2005. Vol. 87. № 4. P. 523–529.
11. Bobyn J.D., Hacking S.A., Chan S.P. et al. Characterization of new porous tantalum biomaterial for reconstructive orthopaedics // In: 66th Ann. Meeting of the AAOS. Anaheim, CA, 1999.
12. Gao H., Liu Z., Xing D., Gong M. Which is the best alternative for displaced femoral neck fractures in the elderly? A meta-analysis // Clin. Orthop. Relat. Res. 2012. Vol. 470. P. 1782–1791.
13. Chatterton B.D., Moores T.S. Cause of death and factors associated with early in-hospital mortality after hip fracture // Bone Joint J. 2015. Vol. 97-B. P. 246–251.
14. Kanto K., Sihvonen R., Eskelinen A., Laitinen M. Uni- and bipolar hemiarthroplasty with a modern cemented femoral component provides elderly patients with displaced femoral neck fractures with equal functional outcome and survivorship at medium-term follow-up // Arch. Orthop. Trauma Surg. 2014. Vol. 134. № 9. P. 1251–1259.
15. Karageorgiou V., Kaplan D. Porosity of biomaterial scaffolds and osteogenesis // Biomaterials. 2005. Vol. 26. P. 5474–5491.
16. Konetsky M., Miller J., Tripp C. Femoral neck stress fracture // J. Orthop. Sports Phys. Ther. 2013. Vol. 43. № 4. P. 275–276.
17. Li S.G., Sun T.S., Liu Z. et al. Factors influencing postoperative mortality one year after surgery for hip fracture in Chinese elderly population // Chin. Med. J. (Engl). 2013. Vol. 126. P. 2715–2719.
18. Meneghini R.M., Ford K.S., McCollough C.H. et al. Bone remodeling around porous metal cementless acetabular components // J. Arthroplasty. 2010. Vol. 25. № 5. P. 741–747.
19. McKinley J.C., Robinson C.M. Treatment of displaced intra-capsular hip fractures with total hip arthroplasty: comparison of primary arthroplasty with early salvage arthroplasty after failed internal fixation // J. Bone Joint Surg. Amer. 2002. Vol. 84-A. P. 2010–2015.
20. Moroni A., Hoque M., Waddell J.P. Surgical treatment and management of hip fracture patients // Arch. Orthop. Trauma Surg. 2014. Vol. 134. № 2. P. 277–281.
21. Mahmoud S.S., Pearse E.O., Smith T.O., Hing C.B. Outcomes of total hip arthroplasty, as a salvage procedure, following failed internal fixation of intracapsular fractures of the femoral neck // Bone Joint J. 2016. Vol. 98-B. № 4. P. 452–460. doi:10.1302/0301-620X.98B4.36922.
22. Su E.P., Su S.L. Femoral neck fractures a changing paradigm // Bone Joint J. 2014. Vol. 96-B (Suppl. 11). P. 43–47.
23. Unger A.S., Lewis R.J., Gruen T. Evaluation of a porous tantalum uncemented acetabular cup in revision total hip arthroplasty: clinical and radiological results of 60 hips // J. Arthroplasty. 2005. Vol. 20. № 8. P. 1002–1009.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 5. P. 725–732

V. Yu. Murlylov^{1,2}, P. M. Elizarov^{1,2}, Ya. A. Rukin^{1,2}, G. G. Rubin², G. A. Kukovenko¹

HIP ARTHROPLASTY AS A CHANCE TO IMPROVE QUALITY OF LIFE IN ELDERLY GROUP OF PATIENTS

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2, Trubetskaya Str., Moscow, 119991;
e-mail: nmuril@yandex.ru; ² S. P. Botkin City Clinical Hospital, 5, 2nd Botkinsky proezd Str, Moscow, 125284

Hip arthroplasty outcomes for «difficult» elderly group of patient, aged 75–89 years, with femoral neck pseudarthrosis were analyzed. All patients were divided into 3 groups depending on the type of treatment (surgical or conservative) and terms of the removal of previously implanted metal constructions (before or during surgical procedure). Good and satisfactory results by Harris hip score were achieved in 94,8% of observations. The reasons of postoperative complications were considered for every group of patients.

Key words: hip joint, joint replacement, pseudarthrosis of femoral neck, elderly patient

В. В. Петров¹, Д. Л. Теплый²

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОНАЗАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У ЧЕЛОВЕКА

¹ Южно-Российский гуманитарный институт, 414045, Астрахань, ул. Н. Островского, 56а, e-mail: glavlor@rambler.ru;² Астраханский государственный университет, 414000, Астрахань, ул. Шаумяна, 1

Состояние защитной функции полости носа определяет ее гомеостаз. На этапах постнатального развития и инволюции функциональные параметры эндоназального гомеостаза претерпевают ряд специфических изменений, изучение которых имеет не только научное, но и прикладное значение для экспериментальной физиологии и клинической медицины. В статье приведены данные о возрастной динамике таких функциональных показателей эндоназального гомеостаза человека, как буферные свойства и морфофункциональные особенности назального секрета. Данные показатели изучены на этапах постнатального развития в сравнительном аспекте на основе изучения их возрастных градиентов и с позиции учения об энтропии.

Ключевые слова: геронтология, возрастная физиология, инволюция, онтогенез, полость носа, носовая слизь, гомеостаз, градиент, энтропия

Важнейшим условием нормального функционирования системы дыхания человека является качество воздуха, поступающего в респираторный тракт. «Первой линией функциональной защиты» системы дыхания является полость носа [1, 8]. Защитная функция носа заключается в нагревании, увлажнении и очищении воздуха от пылевых частиц и микробных тел [8, 13]. Важнейшим фактором резистентной способности полости носа является носовой секрет (элюат) [4]. Обеспечение постоянной влажности слизистой оболочки носа крайне необходимо для функции мерцательного эпителия, волоски которого в норме покрыты тонким слоем слизи [10]. Непосредственно, защитная (бактерицидная) функция обеспечивается функциональными свойствами элюата, которые реализуются через механизмы синтеза факторов естественной резистентности и иммуноглобулинов, а также клеточными компонентами секрета (лейкоциты, лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги) и его буферными свойствами [7, 10]. Сведения о составе муконазального секрета известны в научной литературе [2, 3, 12], однако данные о функ-

циональных особенностях элюата, определяющих эндоназальный гомеостаз, на этапах постнатального онтогенеза лишены целостного анализа [2] и недостаточно систематизированы [6, 9], что и определило тематику нашего исследования.

Цель исследования — выявление возрастных особенностей эндоназального гомеостаза и их сравнительный анализ на этапах развития и инволюции.

Материалы и методы

Исследования функциональных показателей полости носа выполнены в период 2011–2016 гг. в рамках плановых диспансерных осмотров жителей Астрахани и Астраханской обл. Обследованы 240 здоровых лиц детского, подросткового, юношеского (ранний постнатальный онтогенез), зрелого (дефинитивное состояние), пожилого и старческого (этап инволюции) возраста. Критерии исключения: наличие фоновой патологии полости носа и органов дыхания. Обследованные лица разделены на шесть групп по 40 человек следующим образом: детский возраст — 5–12 лет (21 мальчик, 19 девочек); подростковый возраст — 12–16 лет (20 мальчиков, 20 девочек); юношеский возраст — 17–21 год (19 юношей, 21 девушка); зрелый возраст — 22–60 лет (20 мужчин, 20 женщин); пожилой возраст — 60–74 года (22 мужчины, 18 женщин); старческий возраст — 75–80 лет (19 мужчин, 21 женщина).

Нами были проведены:

- структурно-функциональный анализ муконазального элюата, включающий: исследование методом риноцитогаммы с определением количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов, эозинофилов; оценку показателей нейтрофильно-макрофагального индекса; определение уровня иммуноглобулинов класса А, G, M, E, ЦИК; оценку цитологического состава эндоназальной слизи (десквамированного,

метаплазированного, плоского, цилиндрического эпителия); выявление дополнительных включений (эпителиальных чешуек);

- определение кислотно-основного равновесия (КОР) элюата стандартной тест-полоской «mediatest»;

- комплексный анализ эндоназального гомеостаза, включающий оценку вышеуказанных критериев, а также определение его градиента и энтропии в разные возрастные периоды на основе принципов математического моделирования живых систем (разработка лаборатории математической физиологии Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН) [11].

Статистическую обработку показателей проводили с помощью программы MS Excel в компьютерной обработке с определением среднестатистического отклонения, критерия Стьюдента, корреляционным анализом. Все функциональные исследования у здоровых лиц выполнены в соответствии с положениями Хельсинкской декларации.

Результаты и обсуждение

При изучении возрастных особенностей назального элюата было выявлено, что в раннем постнатальном онтогенезе (детский, подростковый, юношеский возраст) показатели риноцитогаммы (пейзажа носовой слизи) соответствовали средним нормальным функциональным значениям [2, 8]. При сравнении полученных нами результатов с более ранними научными исследованиями [2, 6, 12] достоверных отличий ($p > 0,05$) от среднестатистической нормы выявлено не было. Данная тенденция прослеживалась независимо от типов конституции обследованных лиц и их гендерной принадлежности ($p = 0,05$). Показатели уровня иммуноглобулинов, лимфоцитов и лейкоцитов, нейтрофильно-макрофагального индекса не превышали среднестатистической нормы, а содержание эпителиально-клеточных компонентов элюата в указанных возрастных категориях находилось у верхней ее границы. Клеточные и иммунные компоненты функционировали в условиях муконазальной среды с показателем КОР 6,5–7,4. Статистически достоверных различий данного показателя в указанных группах нами не выявлено ($p \geq 0,05$). Изучение КОР носовой слизи по гендерному и конституционному критериям также не выявило различий ($p > 0,05$) в группах, а средний показатель составил $6,95 \pm 0,45$.

В динамике указанных параметров были отмечены признаки положительной нелинейной корреляционной связи ($r = 0,53$).

В зрелом возрасте достоверно значимого прироста морфофункциональных показателей риноцитогаммы не происходило, что свидетельствовало о сохранении дефинитивного состояния эндоназального гомеостаза, незначительные колебания отдельных показателей цитологического пейзажа не имели значимых статистических отличий от показателей на ранних этапах постнатального развития ($p > 0,05$). Отличий в группе по гендерному и типологическому критериям в процессе исследования элюата также не выявлено ($p > 0,05$). Показатели клеточного и иммунного гомеостаза функционировали в условиях КОР 6,5–7,3. Буферный показатель имел сходные результаты во всех исследованных категориях раннего постнатального онтогенеза ($p > 0,05$), в том числе и при раздельном анализе показателя в 1-м и 2-м зрелом (взрослом) периодах (1-й период — 21/20–35, 2-й период — 35–60/55 для муж./жен., соответственно). При этом среднее значение КОР в зрелом возрасте соответствовало уровню $6,9 \pm 0,4$. Это, с нашей точки зрения, свидетельствует о статичности (дефинитивности) данного функционального показателя во всех исследуемых возрастных периодах. В динамике указанных параметров выявлены признаки положительной линейной корреляционной связи ($r = 0,47$).

На инволюционных этапах онтогенеза (пожилой и старческий возраст) имела место специфическая динамика параметров ринонормограммы. В пожилом возрасте практически у всех исследованных лиц на фоне относительного постоянства клеточного состава элюата появлялись изменения эпителиального компонента носовой слизи (прежде всего процентного содержания цилиндрического и плоского эпителия, чешуек и метаплазированных клеток). Полученные результаты в полной мере согласуются с данными морфологических исследований [6, 9], согласно которым в пожилом возрасте появляются начальные признаки возрастных дегенеративных изменений всех слоев мукоперихондрия, прежде всего эпителиального.

При изучении цитологического пейзажа элюата в старческом возрасте указанные выше изменения носили более выраженный характер: были визуализированы скопления слизевидных и волокнистых масс, единичные лейкоциты, умеренное количество клеточных элементов эпителиального

покрова, а в отдельных полях обнаружены клетки цилиндрического эпителия, часто с отсутствием дифференцировки ресничек. Выявлено присутствие полиморфных эпителиальных клеток с резко выраженными признаками атипии. Главной особенностью цитологического пейзажа в старческом возрасте являлось присутствие десквамированного эпителия слизистой оболочки полости носа. На фоне глубоких инволюционных изменений компонентов эндоназального секрета имело место компенсаторное увеличение клеточных показателей элюата — нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов, эозинофилов, фагоцитарного индекса, а в некоторых случаях и иммунных компонентов А/С и ЦИК.

Достоверность отличий показателей риноцитогаммы в пожилом и старческом возрасте от аналогичных критериев на ранних этапах онтогенеза составила, соответственно, $\rho < 0,03$ и $\rho < 0,01$. В динамике показателей цитологического пейзажа элюата в пожилом и старческом возрасте прослеживалась умеренная корреляционная связь ($r = 0,36$).

Перечисленные количественные и качественные морфофункциональные изменения элюата происходили на фоне изменения КОР муконазального секрета. Первые признаки отклонения уровня носового буфера отмечены нами в пожилом возрасте. Однако изменения показателя носили неоднородный характер: в 59,7% случаев КОР соответствовало нормальным значениям в интервале 6,9–7,5, в остальных случаях (40,3%) тест-полоски выявляли умеренный сдвиг буферного маркера носовой слизи в щелочную сторону, что проявлялось увеличением показателя до 7,7–8,0. Отличия буферного значения носового секрета в пожилом возрасте от аналогичного показателя в юношеском, подростковом и детском периодах были достоверны ($\rho < 0,04$). Среднее значение КОР элюата составило $7,85 \pm 0,15$. В старческом возрасте данные изменения были выражены максимально: имел место дальнейший сдвиг водородного показателя в щелочную сторону, при этом данные изменения наблюдали в 87,6% случаев. У остальных (12,4%) буферные значения носового секрета находились на пограничном уровне. В целом отмечено увеличение КОР элюата в интервале 7,9–8,2, со средним показателем $8,05 \pm 0,15$.

Важной особенностью возрастной динамики функциональных параметров муконазального секрета является достоверное увеличение клеточных

(нейтрофилы, фагоцитарный индекс), эпителиальных (чешуйки, метаплазия) и отдельных иммунных (ЦИК, Ig A, G) показателей ринограммы в сторону верхней границы нормы. В динамике показателей эпителиальных компонентов элюата выявлена сильная прямая корреляционная связь ($r = +0,71$), а в динамике иммунного и клеточного компонентов назального секрета имела место обратная умеренная корреляционная связь ($r = -0,68$).

С нашей точки зрения, такая динамика показателей свидетельствует о постепенном нарастании адаптационной напряженности функциональных свойств эндоназальной слизи как фактора резистентности полости носа. Мы полагаем, что эндоназальный гомеостаз по профилю данной функции с возрастом компенсируется увеличением клеточных и иммунных компонентов, необходимых для обеспечения защитной функции полости носа. Важным аспектом этого является тот факт, что указанные изменения эндоназального гомеостаза происходят на фоне структурных инволюционных изменений слизистой оболочки полости носа (рис. 1). Данные таблицы находятся в диапазоне нормориноцитогаммы. Указаны градиенты функциональных показателей с их суперпозицией в пожилом и старческом возрасте. Максимальные различия показателей по градиенту 1 отмечены в детском возрасте и на этапах инволюции по уровню нейтрофилов и фагоцитарному индексу ($\rho < 0,02$). Различия по градиенту 2 наиболее выражены по тем же показателям на ранних и инволюционных стадиях постнатального онтогенеза ($\rho < 0,01$).

Данные на рис. 2, характеризующем эпителиальные компоненты назального элюата, находятся в пределах диапазона нормориноцитогаммы. Указан градиент возрастной функциональной динамики показателей. Функциональный пик параметров — в пожилом и старческом возрасте (различия с ранними этапами онтогенеза — $\rho < 0,01$). Отмечены признаки положительной линейной корреляционной связи ($r = 0,57$) показателей.

Данные на рис. 3, показывающем иммунные компоненты назального элюата, также находятся в пределах диапазона норморинограммы. Показаны суперпозиция функциональных значений на этапах инволюции, отличия показателей на этапе инволюции от других возрастных групп по значению ЦИК, $\rho < 0,01$, признаки нелинейно обратной корреляционной связи градиентов исследуемых показателей ($r = 0,46$).

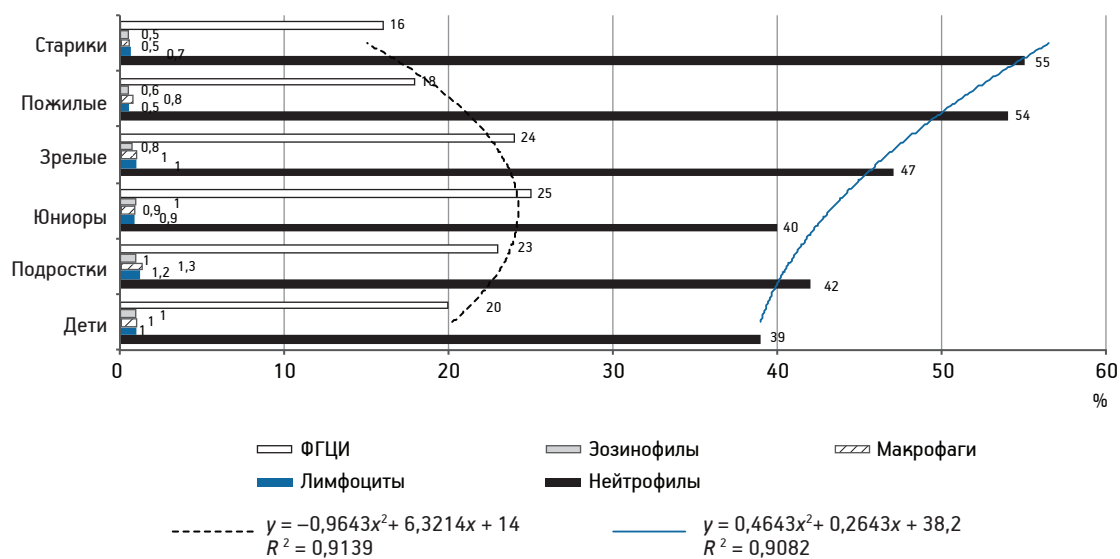


Рис. 1. Клеточный гомеостаз назального элюата у лиц обследованных групп (n=240)

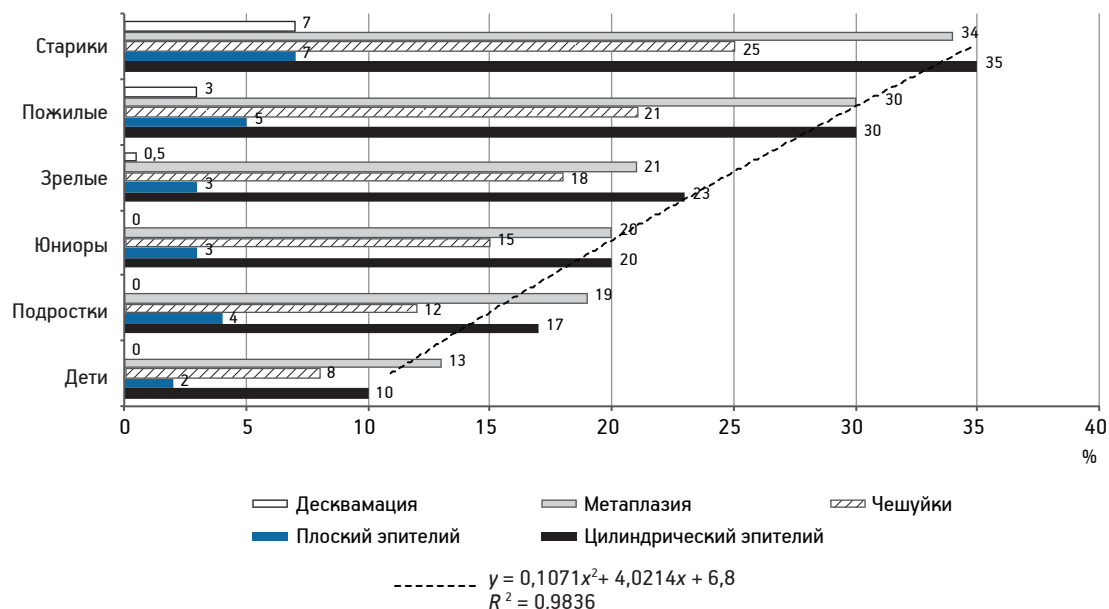


Рис. 2. Эпителиальные компоненты назального элюата у лиц обследованных групп (n=240)

Анализ иллюстративного материала, основанного на статистической обработке данных, показал, что значения эндоназального гомеостаза являются наиболее стабильными на ранних этапах постнатального онтогенеза (детский и подростковый возраст) и в дефинитивном состоянии (юношеский и зрелый возраст). Напряженность адаптивных возможностей эндоназальной резистентности проявляется формированием суперпозиции функциональных показателей на этапах инволюции (в пожилом и старческом возрасте) по сравнению с более ранними возрастными периодами. На стадии инволюционных изменений компенсация гомеостаза по-

лости носа осуществляется за счет максимального прироста всех компонентов муконазального секрета.

Исходя из положений учения об энтропии в биологических системах [5, 11], каждый этап изменения эндоназального гомеостаза идет через явления неустойчивости в точках экстремумов (критических периодах онтогенеза). В раннем постнатальном онтогенезе и в дефинитивном состоянии значения энтропии эндоназального гомеостаза находятся на самых низких уровнях, что свидетельствует о ее гармоничном состоянии. С точки зрения теории функциональных систем —

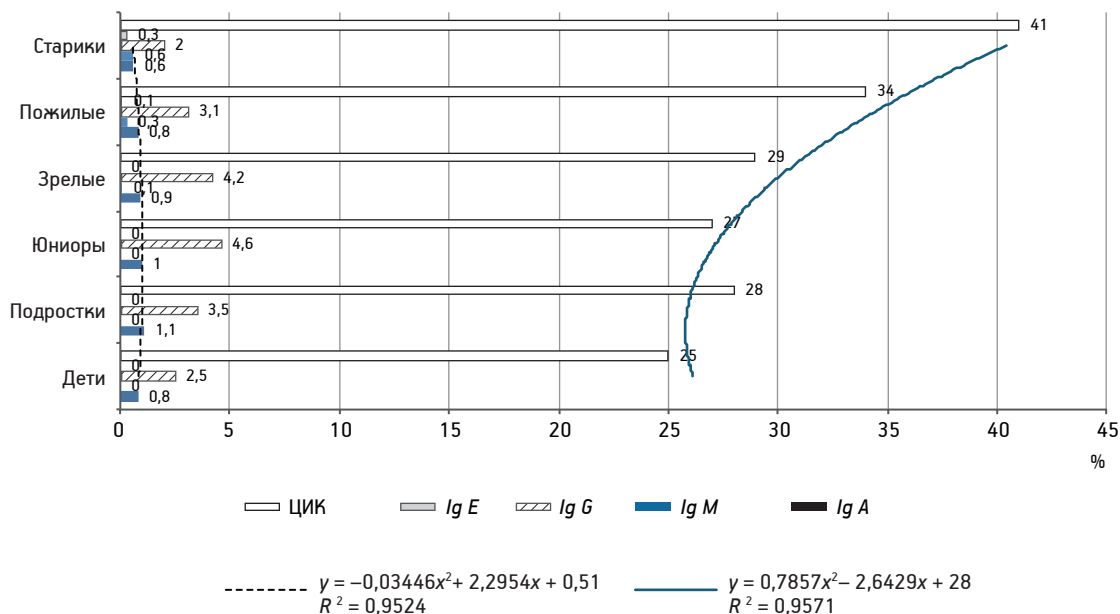


Рис. 3. Иммунологические компоненты назального элюата у лиц обследованных групп (n=240)

это биологически обусловленная необходимость поддержания эндоназального гомеостаза и его адаптивных возможностей на оптимальном уровне. На этапах инволюции происходит переход от состояния гармоничного динамического равновесия данной функции к максимальной напряженности параметров — высокий уровень энтропии, и, следовательно, регресс адаптивных возможностей этого функционального состояния полости носа.

Заключение

Таким образом, полученные нами результаты:

- существенно дополняют отдельные, более ранние, научные данные о возрастных особенностях эндоназального гомеостаза;
- содержат новые сведения о возрастной специфике данной функции полости носа и суперпозиции ее функциональных значений;
- позволили изучить возрастные градиенты и функциональную энтропию эндоназального гомеостаза с позиции принципов математической физиологии;
- могут быть использованы в практической работе врачей-оториноларингологов для оценки состояния полости носа при диспансеризации клинически здоровых лиц различных возрастных категорий, а также для дифференциальной диагностики преморбидных состояний и эндоназальной патологии.

Литература

1. Анохина И.П. Биологические защитные механизмы полости носа и респираторной системы человека. М.: Мед. практика, 2011. С. 13–33.
2. Безруких М.М., Сонькин В.Д., Фарбер Д.А. Возрастная физиология органов дыхания. М.: Академия, 2010.
3. Быкова В.П. Слизистая оболочка носа и околоносовых пазух как иммунный барьер верхних дыхательных путей // Рос. ринология. 1993. № 1 С. 40–46.
4. Быкова В.П. Структурные основы мукозального иммунитета полости носа и верхних дыхательных путей // Рос. ринология. 2010. № 1. С. 5–9.
5. Гельфанд И.М. Модели структурно-функциональной организации некоторых биологических систем. М.: Наука, 1992.
6. Капилович Л.В., Дьякова Е.Ю. Возрастная морфология органов дыхания. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 2009.
7. Лазыко М.В. Организация системы адаптации человека в онтогенезе // Успехи соврем. естествознания. 2013. № 11. С. 65–67.
8. Пискунов С.З. Физиология и патофизиология носа и околоносовых пазух // Рос. ринология. 2012. № 3. С. 19–39.
9. Петров В.В., Грачев В.А. Инволюционные процессы полости носа человека // Астрахан. госпитальный вестн. 2013. № 1. С. 73–76.
10. Плужников М.С., Шантуров А.Г., Носуля Е.В. Слизистая оболочка носа: механизмы гомеостаза и гомеокинеза. СПб.: Медицина, 1995.
11. Соловьева О.Э., Мархасин В.С., Кацнельсон Л.Б. и др. Математическое моделирование живых систем. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2013.
12. Ageinr G.H., Graets K.W. Functional of medface // J.R. Coll. Surg. Edind. 2013. Aug. P. 195–198.
13. Holt G.R. Nasal region and its functional features // Otolaryngol. Clin. North. Amer. 2014. P. 317–319.

V. V. Petrov¹, D. L. Teplyy²

AGE PECULIAR BY ENDONASAL HOMEOSTASIS IN HUMANS

¹ South-Russian humanitarian Institute, 56 a, N. Ostrovskogo str., Astrakhan, 414045; e-mail: glavlor@rambler.ru;

² Astrakhan state University, 1, Shaumyana str., Astrakhan, 414000

The state of protective functions of the nasal cavity determines its homeostasis. At the stages of post-natal development and involution of functional parameters by endonasal homeostasis undergo a number of specific changes, the study of which has not only scientific value but also practical value for experimental physiology and clinical medicine. The article presents data on the age dynamics of functional indicators by endonasal homeostasis of human as buffer properties and morphological features of nasal secret. These indicators are examined at the stages of postnatal development in a comparative perspective based on the study of the age gradients and the position of the doctrine of entropy.

Key words: *gerontology, developmental physiology, involution, ontogeny, nasal cavity, nasal mucus, homeostasis, gradient, entropy*

В. В. Петров¹, Д. Л. Теплый²

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЛОСТИ НОСА В АСПЕКТЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

¹ Южно-Российский гуманитарный институт, 414045, Астрахань, ул. Н. Островского, 56а, e-mail: glavlor@rambler.ru;² Астраханский государственный университет, 414000, Астрахань, ул. Шаумяна, 1

Полость носа — «первичная линия защиты» и важнейший отдел респираторного тракта человека. Многообразие функциональных зон и областей, структурных образований полости носа позволяет, на современном этапе развития биологии и медицины, рассматривать ее как сложноорганизованную функциональную подсистему в структуре органов дыхания. Возрастные преобразования морфофункциональных параметров полости носа полиморфны и специфичны. Важным аспектом возрастной физиологии органов дыхания является изучение взаимосвязи этих изменений с морфофункциональными преобразованиями других систем организма. В статье представлены результаты анализа такой сопряженности на примере корреляций эндоназального кровотока с общей гемодинамикой и функциональным состоянием вегетативной нервной системы, респираторной функции полости носа и дыхательной системы, а также других функций полости носа в их взаимосвязи с общеростовыми процессами, критическими периодами развития и инволюции. В процессе такого анализа выявлены тесные корреляционные связи с комплексными изменениями морфофункциональных параметров систем организма человека, наиболее выраженных в критические периоды постнатального онтогенеза.

Ключевые слова: полость носа, возрастная физиология, адаптивность, постнатальный онтогенез, функциональные системы, сопряженность функций

Физиологическая роль полости носа в системе дыхания человека огромна. Это обусловлено структурным и функциональным полиморфизмом эндоназальных образований, спецификой морфогенеза, гистологии и морфометрических параметров слизистой оболочки. Многообразие физиологических и рефлекторных связей функциональных зон и областей полости носа с другими органами и системами организма служит фундаментальной основой для рассмотрения носовой полости как единой, сложноорганизованной подсистемы респираторного тракта человека. Современный период в раз-

витии морфологии и медицины (ринологии) обусловил формирование новой концепции, согласно которой полость носа структурно рассматривается «как парное органное образование, что предусматривает наличие механизмов координации функционирования его частей» [8, 9, 13]. Как известно из многочисленных научных источников, на этапах развития и инволюции полость носа претерпевает ряд морфофункциональных изменений. Однако в научной литературе выявляется дефицит сведений о сопряженности этих процессов с ростовыми тенденциями организма человека. Это определило направление нашего исследования.

Цель работы — изучение сопряженности возрастных изменений функциональных параметров полости носа с ростовыми преобразованиями морфофункциональных параметров систем организма человека на основе анализа научной литературы и собственных данных.

Материалы и методы

Методология исследования включала анализ научной отечественной и зарубежной литературы, а также систематизацию собственных данных [8] на основе ранее опубликованных исследований. Данные, с учетом поставленной цели, оценивали на основе изучения следующих возрастных групп (145 мужчин, 142 женщины): детский возраст — 5–12 лет; подростковый возраст — 12–16 лет; юношеский возраст — 17–21 год; зрелый возраст — 22–60 лет; пожилой возраст — 60–74 года; старческий возраст — 75–80 лет (табл. 1), общее число исследованных лиц в наших наблюдениях [8] составило 287.

В исследование не включали лиц с фоновой патологией полости носа и органов дыхания. Статистическую обработку показателей проводили с помощью программы MS Excel в ком-

Таблица 1

Гендерные категории обследованных лиц

Возрастной период	Мужчины	Женщины	Всего
Детский возраст (5–12 лет)	24	23	47
Подростки (12–16 лет)	25	24	49
Юниоры (17–21 год)	24	24	48
Зрелый период (22–60 лет)	25	24	49
Пожилый (60–74 лет)	24	23	47
Старческий (75–85 лет)	23	24	47

пьютерной обработке с определением среднестатистического отклонения, критерия Стьюдента, корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

Воздухоносная функция полости носа является основной. Траектория воздушной струи в полости носа отличается своей спецификой и определяется строением эндоназальных компонентов. Особенностью носового дыхания является его тесная связь с системой околоносовых пазух, так как во многом определяется размером внутриносовых полостей и их анатомической геометрией. Важнейшее значение в обеспечении нормальной физиологии носового дыхания принадлежит носовым раковинам и перегородке, а ее нарушение негативно отражается на состоянии функциональных систем организма. Известно, что носовая респираторная дисфункция тесно связана с изменениями окислительных реакций, возникновением функционального дисбаланса системы кровообращения, дыхательной аритмией, изменениями интракраниального лимфо- и кровообращения. Такие изменения в работе органов и систем организма человека ополморфны и многообразны [4, 10, 14].

По данным научной литературы, дыхательная функция полости носа на этапах постнатального онтогенеза «претерпевает ряд морфофункциональных изменений» [3, 7, 8]. Согласно нашим данным [8], максимальная выраженность возрастной динамики эндоназальных показателей прослеживается во втором детстве, когда отмечается значимый прирост функций, совпадающий с развитием черепа (особенно лицевого его отдела и, соответственно, эндоназальных структур), а также подростковый период с максимальной выраженностью этих изменений на фоне его гормональной перестройки в организме подростка. Типичным является увеличение параметров скорости и объема воздуш-

ного потока в полости носа, с соразмерным изменением сопротивления эндоназальных структур воздушной струе, а также увеличением легочных показателей, преимущественно ЖЁЛ. В юношеском возрасте изменения морфофункциональных параметров полости носа менее выражены, так как происходит подготовка организма к переходу в дефинитивное состояние. В этот период сохраняется небольшой прирост респираторной функции носа и ЖЁЛ. Дефинитивной стадии эти показатели достигают в зрелом возрасте, сохраняя свое постоянство в 1-м и 2-м (относительное) взрослых периодах зрелости. На инволюционных этапах постнатального онтогенеза все указанные выше параметры полости носа характеризуются относительной (в пожилом возрасте) и абсолютной (в старческом) убылью респираторных показателей. При этом прослеживается четкая прямая, сильная корреляционная связь между показателями полости носа и убылью ЖЕЛ (табл. 2).

Важнейшей функциональной особенностью эндоназальных компонентов является специфика внутриносовой гемодинамики, ее адаптивных возможностей и реактивность микроциркуляторного русла [5, 8]. Морфологическим субстратом данных особенностей являются каверны носовых раковин (преимущественно нижних и средних), коллекторы между артериолами и венами, артерии замыкательного типа, клапанный и сфинктерный аппараты венозных сосудов, полиморфный медиаторный «сосудистый интерфейс». Особенности эндоназального кровотока, наличие многоуровневого принципа функционирования сосудов мукоперихондрия способствовали формированию концепции о «носом сосудистом клапане» [5]. Динамичность онтогенетических процессов эндоназального кровотока сопряжена с возрастными изменениями функционального состояния системы кровообращения в целом и возрастной спецификой вегетативной иннервации [8]. В функциональном отношении это проявляется усилением объемной и линейной скорости кровотока в сосудах полости носа, нарастанием их морфометрических параметров, увеличением площади артериальных и венозных сосудов, усилением коллатерального кровотока по системе микроциркуляторного русла мукоперихондрия полости носа, усложнением их иннервации, а в целом — увеличением внутриносковой гемодинамики, ее компенсаторных возможностей и реактивности сосудов. По нашим данным [8], наибольшую выраженность эти изменения имеют в подростковом возрасте, а максимальная

Характеристика дыхательной функции носа в аспекте возрастной динамики системы дыхания человека

Период онтогенеза	Ростовые процессы	Динамика носового дыхания	Динамика респираторной системы
1-е детство Детский период	Первое увеличение роста и массы тела	Увеличение размеров перегородки носа, носовых раковин и параназальных синусов, увеличение скоростных и объемных параметров носового дыхания	Увеличение морфометрических параметров верхних (гортани, трахеи) и нижних (bronхи, легкие) дыхательных путей, их функциональных показателей (преимущественно ЖЁЛ)
Подростковый (пубертатный)	Второе (кризисное) увеличение роста и массы тела	Критический прирост размеров перегородки носа, носовых раковин и параназальных синусов, увеличение скоростных и объемных параметров носового дыхания	Кризисный тип увеличения морфометрических параметров респираторного тракта, максимальный уровень дыхательного объема
Юношеский	Затихание процессов роста	Минимальный прирост размеров перегородки носа, носовых раковин и параназальных синусов скоростных и объемных параметров носового дыхания	Индукция структурных и функциональных изменений респираторного тракта с относительным приростом параметров легочного дыхания (ЖЁЛ)
Зрелый	Дефинитивный статус	Отсутствие дальнейшего прироста размеров перегородки носа, носовых раковин и параназальных синусов скоростных и объемных параметров носового дыхания	Дефинитивность морфофункциональных показателей бронхолегочной системы, ЖЁЛ
Пожилой	Начальная убыль роста и массы тела	Относительная дефинитивность эндоназальных показателей. Возможно начальное снижение скоростных и объемных параметров носового дыхания	Относительная дефинитивность морфофункциональных показателей бронхолегочной системы, ЖЁЛ
Старческий и долгожители	Прогресс «отрицательного роста»	Критическое уменьшение размеров перегородки носа, носовых раковин и параназальных синусов, снижение скоростных и объемных параметров носового дыхания	Структурно-функциональная инволюция респираторного тракта, значимое уменьшение функциональных параметров легких (прежде всего ЖЁЛ), снижение компенсаторных возможностей дыхательной системы

убыль функциональных параметров сосудов полости носа характерна для инволюционного этапа онтогенеза (старческого возраста), *табл. 3*.

Одной из ведущих функций полости носа является кондиционирование и увлажнение входящего воздушного потока. В обеспечении этой функции непосредственное участие принимают калориферная и секреторная способности мукоперихондрия [8], в свою очередь тесно связанные с функциональным состоянием сосудистого русла полости носа [2, 4]. Продукция назального элюата обеспечивается железистыми структурами мукоперихондрия и спецификой их иннервации. По нашим данным, в раннем постнатальном онтогенезе железистый слой мукоперихондрия характеризуется постепенным увеличением удельных площадей секреторных полей слизистых и серозных желез, утолщением их просвета. На этапах инволюции эти процессы приобретают отрицательно индуцированный характер, сопровождаясь частичной редукцией железистых комплексов мукоперихондрия, суб- или атрофическими

процессами железистого и ресничного аппаратов слизистой оболочки полости носа. Секреторная активность сопряжена с функциональным состоянием ресничного аппарата эпителия слизистой оболочки носа (мукоцилиарным аппаратом) и эндоназальным гомеостазом (секреция антимикробных факторов муконазального элюата) [4, 11, 12, 14]. В сравнительном аспекте, онтогенетически обусловленные изменения ресничного и мукоцилиарного аппаратов протекают более интенсивно, чем в нижележащих отделах респираторного тракта (трахее, бронхах). По-видимому, это генетически детерминированный процесс [14].

Эндоназальный гомеостаз — важнейшая функция носовой полости. Он обеспечивается комплексом факторов и тесно связан с дыхательной функцией, муконазальным транспортом и секреторной способностью полости носа [3, 8, 13]. Полученные нами данные выявили, что возрастная динамика назального гомеостаза наиболее четко прослеживается в изменении состояния муконазальной системы. Своего максимума эти показа-

Сопряженность возрастных изменений эндоназального кровотока с функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы и вегетативной нервной системы (ВНС) организма человека

Возрастной период	Динамика эндоназального кровотока	Динамика системы кровообращения	Вегетативный статус
Детский	Нарастание морфометрических параметров эндоназальных сосудов, увеличение линейной и объемной скорости кровотока, высокая реактивность сосудов. Эукинетический тип реакции сосудов на нагрузку. Преобладание параметров во 2-м периоде детства	Увеличение диаметров сосудов, емкостных и скоростных параметров кровотока, увеличение объема сердца. Повышение адаптации к нагрузкам. Высокая реактивность сосудов. Относительный разброс диапазона АД и ритма сердца. Нарастание объема сосудистой сети и развитие коллатералей в органах	Относительная устойчивость вегетативной реактивности, формирование новых и совершенствование имеющихся рефлекторных связей в ЦНС, относительная функциональная незрелость ВНС с импульсным типом регуляции
Подростковый	Максимальная (кризисная) прибавка морфометрических параметров сосудов, линейной и объемной скорости кровотока, высокая реактивность сосудов носа с дифференцированным типом ответа, специализация сосудистой реакции, билатеральная асимметрия кровотока справа, высокая адаптивность эндоназальных сосудов	Увеличение диаметров сосудов, емкостных и скоростных параметров кровотока, увеличение объема сердца. Повышение адаптации к нагрузкам. Высокая реактивность сосудов. Чаще дистонический тип колебаний АД и ЧСС, дыхательная аритмия; увеличение объема сердца, максимальный прирост сосудистой сети, увеличение коллатералей	Усложнение рефлекторных связей в ЦНС, функциональная дисфункция ВНС с импульсным типом регуляции; полиморфизм рефлекторных влияний, нередко дисбалансного типа на фоне гормонального кризиса
Юношеский	Завершение ростовых изменений сосудистой системы мукоперихондрия полости носа, нормотоническая регуляция сосудистой системы, высокие ее адаптивность и реактивность. Сглаживание гендерных отличий и билатеральной асимметрии эндоназального кровотока	Стабильные показатели деятельности сердечно-сосудистой системы, завершение ростовых изменений сосудов, сердца, формирование широкой сосудистой сети и развитость коллатерального кровотока. Предефинитивное состояние системы	Зрелая вегетативная система. Состоятельные функциональные связи в ЦНС, гармоничная вегетативная регуляция
Зрелый	Дефинитивное состояние эндоназальной гемодинамики, морфометрическая асимметрия сосудистых параметров, функциональная симметрия показателей кровотока. Высокие реактивность и адаптивность сосудистой системы полости носа	Дефинитивное состояние системы кровообращения	Зрелость ЦНС и ВНС, состоятельные и многоуровневые рефлекторные связи, гармоничная вегетативная регуляция. Высокая и дифференцированная адаптивность вегетативных реакций
Пожилый	Выход из дефинитивного состояния, четкая морфометрическая билатеральная асимметрия сосудов, сохранение функциональной симметрии кровотока. Высокие реактивность и адаптивность сосудистой системы полости носа. Дифференцированный тип реакции сосудистой системы	Выход из дефинитивного состояния, инициация изменений сосудистой регуляции и их тонуса. Относительная дисфункция ЧСС, АД. Инициация инволюционных изменений сердца, сосудистой системы	Относительная стабильность вегетативных функций, их компенсаторных механизмов
Старческий	Убыль морфометрических параметров эндоназальных сосудов, редукция сосудистого русла, снижение линейной и объемной скорости кровотока, низкая реактивность сосудов, снижение их адаптивности к нагрузкам. Сглаживание морфометрической асимметрии	Снижение функциональных параметров гемодинамики, низкая реактивность сосудов; широкий диапазон колебаний ЧСС, АД; признаки недостаточности коронарного или системного кровотока	Вегетативная дисфункция; деградация рефлекторных связей в ЦНС и ВНС, очаговые или диффузные ишемические зоны головного мозга (сосудистого типа). Признаки хронической ишемии мозга

тели достигают во 2-м периоде детства и на пубертатном этапе постнатального онтогенеза. Такая динамика сопряжена, прежде всего, с морфологи-

ческой перестройкой и увеличением морфометрических параметров ресничного эпителия, наиболее высоким энергетическим потенциалом клеток по-

верхностного эпителия, высоким уровнем обменных процессов в клетках. На этапах инволюции (в пожилом и старческом возрасте) муконазальный аппарат проявляет признаки снижения своей активности, постепенно нарастающего функционального дисбаланса, что обусловлено явлениями частичной десквамации ресничного эпителия, его редукцией, истощением энергетического потенциала клеток на фоне общего снижения уровня энергетических и обменных процессов в организме. Специфична сопряженность характера и интенсивности этих процессов в полости носа и трахеобронхиальном отделе респираторного тракта [14].

Обонятельная способность — важнейшая, специфичная и наиболее тонко организованная функция полости носа. Ее состояние определяется тесной взаимосвязью функционального состояния периферической части обонятельного анализатора (обонятельного эпителия мукоперихондрия), промежуточной части (ольфакторного тракта) и центральным отделом (обонятельной зоны коры головного мозга) [13, 14]. В этой связи важными являются возрастные преобразования не только в полости носа, но в структурах ЦНС, ответственных за анализ ольфакторной чувствительности. По нашим данным, усовершенствование структуры, дифференцирование функциональной активности, специфичности и адаптивности ольфакторных клеток обонятельной зоны полости носа происходят наиболее интенсивно во 2-м периоде детства и подростковом возрасте, достигая своего дефинитивного статуса в зрелом возрасте, сохраняя его относительность до пожилого, а иногда и старческого возраста. Аналогичные тенденции проявляются и в сохранении адаптивности ольфакторной и одориметрической способности полости носа с ярко выраженной гендерной специфичностью. Специфично то, что даже на фоне инволюции морфометрических параметров обонятельной зоны мукоперихондрия ольфакторный аппарат полости носа сохраняет свою функциональную самодостаточность. С нашей точки зрения, это генетически детерминированная способность ольфакторного аппарата носовой полости. С точки зрения возрастных преобразований мозговой части обонятельного анализатора и его сопряженности с состоянием ольфакторной зоны полости носа эти процессы во многом определены «высоким уровнем организации ассоциативных связей в коре головного мозга и других отделах ЦНС в раннем постнатальном онтогенезе, юношеском и зрелом возрас-

те» [13, 14]. Инволюция ольфакторной способности полиморфна, но в целом во многом определяется «инволюцией рефлекторных связей в коре мозга и дегенеративными изменениями респираторного эпителия, вплоть до развития гипосмии» [8, 14].

Заключение

Таким образом, анализ литературных источников и наши собственные исследования [8] подтвердили, что возрастные изменения функциональных параметров полости носа полиморфны и специфичны и имеют тесную сопряженность с «профильными» (для каждой функции полости носа) изменениями систем организма человека. Данная сопряженность проявляет признаки прямой корреляционной связи, выраженность которых строго специфична и определяется типом эндоназальной функции и количеством рефлекторных связей с «органами-мишенями». Наиболее сильная связь характерна для респираторной, мукоцилиарной, секреторной и обонятельной функций, а также для гемодинамического потенциала полости носа.

Практическая значимость результатов исследований заключается в возможности их использования при анализе функционального состояния полости носа у разных возрастных групп населения во время диспансерных медицинских осмотров, выявлении преморбидных состояний полости носа, а также при комплексных экспериментальных исследованиях в медицине и биологии.

Литература

1. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы. М.: Наука, 1980.
2. Бонашевская Т.И., Кумпан Н.Б. Защитно-приспособительные реакции воздухоносных отделов дыхательной системы человека // Архив АГЭ. 2006. № 4. С. 41–48.
3. Косарев В.В., Лотков В.С., Жестков А.В. Возрастные особенности респираторного тракта человека // Пульмонология. 2006. № 3. С. 70–74.
4. Буков В.А., Фельбербаум Р.А. Рефлекторные влияния с верхних дыхательных путей. М.: Медицина, 2007.
5. Егоров В.Н. Сосудистые реакции слизистой оболочки полости носа и их регуляторные механизмы // Вестн. оториноларингол. 2009. № 3. С. 55–60.
6. Лазько М.В., Асфандияров Р.И., Лазько А.Е. Критические периоды онтогенеза биологических систем и организация системы адаптации человека в онтогенезе. Астрахань: АГМА, 2009.
7. Ошикер Т.М., Клишевич В.А. Критические периоды морфогенеза респираторного тракта человека в пожилом и старческом возрасте. Астрахань: АГМА, 2006.
8. Петров В.В. Комплексная характеристика функциональных особенностей полости носа человека в норме

и на этапах инволюции // Астрахан. госпитальный вестн. 2016. № 1. С. 5–12.

9. *Baumann I., Peinkert P.* Nasal cavity: function parameters // *MMW. Fortsch. Med.* 2010. № 5. P. 37–40.

10. *Casteel R., Mc Mahon J.* Human nasal resistance // *J. Rhinol.* 2007. Vol. 13. P. 19–23.

11. *Dintenas L.* Respiratories of nasal and paranasal sinus. Boston, 2013.

12. *Graets K.W., Sailer H.F., Eyrich G.K.* Anatomy of med- face: naso-orbito-etmoidal // *R. Coll. Surg. Edind.* 2007. № 6. P. 359–362.

13. *Reilly B.I., Simpson D.C.* Nose and paranasal sinus // *Clin. Otolaryngol.* 2009. № 2. P. 24–27.

14. *Rogan W.J.* The respiratory tract of human // *Otolaryngol. Clin. North. Amer.* 2010. № 1. P. 61–69.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 5. P. 739–744

V.V.Petrov¹, D.L.Tepliy²

THE FUNCTIONAL STATE OF NASAL CAVITY IN THE ASPECT OF STRUCTURAL-FUNCTIONAL CHANGES OF THE HUMAN ORGANISM IN POSTNATAL ONTOGENESIS

¹ South-Russian humanitarian Institute, 56a, N. Ostrovskogo str., Astrakhan, 414045; e-mail: glavlor@rambler.ru;

² Astrakhan state University, 1, Shaumyana str., Astrakhan, 414000

Nasal cavity — «the primary line of defense» and a major division of the respiratory tract. A variety of functional areas and regions, structural formations of the nasal cavity allows, at the present stage of development of biology and medicine, consider it as a complex functional subsystem in the structure of the respiratory system. The age transformations of morphological and functional parameters of the nasal cavity are polymorphic and specific. An important aspect of developmental physiology of the respiratory system is a study of the relationship of these changes with morphological and functional transformations of other systems of the body. The article presents the results of the analysis of such contingency-for example, by endonasal correlations with amount of blood flow hemodynamics and functional state of the autonomic nervous system, respiratory function of the nasal cavity and respiratory system, as well as other functions of the nasal cavity and their relationship with general growth processes, critical periods of development and involution. In the process of this analysis revealed a close correlation with complex changes of the morphofunctional parameters of the systems of the human body, most pronounced during in critical periods of postnatal ontogenesis.

Key words: *nasal cavity, age physiology, adaptability, postnatal ontogeny, functional, system, conjugation of functions*

И. Л. Большевидцева, А. Н. Нехорошкова, И. С. Депутат

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ПОСТОЯННОГО ПОТЕНЦИАЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПОЖИЛЫХ ЖЕНЩИН С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ТРЕВОГИ*

Северный (Арктический) федеральный университет им. М. В. Ломоносова, 163002, Архангельск, Наб. Северной Двины, 17;
e-mail: i.deputat@narfu.ru

В статье представлены результаты исследования особенностей распределения уровня постоянного потенциала головного мозга у женщин пожилого возраста с высоким уровнем тревоги. Анализ распределения уровня постоянного потенциала проводили путем картирования полученных с помощью монополярного измерения значений постоянных потенциалов и расчета отклонений в каждом из отведений от средних значений, зарегистрированных по всем областям головы. Результаты исследования свидетельствуют о повышении фонового уровня постоянного потенциала в большинстве отделов головного мозга и своеобразии его распределения у женщин пожилого возраста с высоким уровнем тревоги. Обнаружена тенденция к деформации межполушарной асимметрии с преобладанием энергетических затрат в центральной области правого полушария и сглаживание межполушарной асимметрии в височных и теменных областях. Полученные данные позволяют предполагать влияние высокой тревоги на изменение энергетического метаболизма головного мозга в пожилом возрасте.

Ключевые слова: геронтогенез, тревога, уровень постоянного потенциала, энергетический метаболизм головного мозга

Период геронтогенеза зачастую сопровождается негативными эмоциональными переживаниями, связанными с ухудшением физического здоровья, социально-экономического статуса, изменением самооценки и др. [11, 13]. Частое психоэмоциональное напряжение может повлечь за собой снижение адаптированности пожилого человека к неблагоприятным условиям внешней среды, усиливая процессы преждевременного старения, что наиболее ярко проявляется в женской популяции [3].

К наиболее распространенным психоэмоциональным деструктивным изменениям личности у женщин пожилого возраста относятся тревожные

нарушения, выражающиеся в состоянии устойчивой общей тревоги, не связанной с определёнными объектами или ситуациями [3, 7]. Тревога — это переживание сигналов угрозы организму и личности, возникающих при нарушении личностно-средового взаимодействия. Как субъективное психологическое состояние, она лежит в основе начальной фазы эмоционально-эффективной реакции — острого эмоционального или психологического стресса [1, 6, 8]. Длительная невозможность пожилого человека справиться со стрессорными факторами зачастую провоцирует клинические формы тревоги [18], которые отличаются склонностью к затяжному течению и рецидивированию, высокой коморбидностью с другими заболеваниями, что отягощает прогноз заболевания и снижает вероятность ремиссии, и относятся к факторам риска кардиоваскулярных, церебрально-сосудистых заболеваний и когнитивных нарушений. Поэтому очевидна необходимость доклинического выявления тревожных расстройств в пожилом возрасте, пока симптомы не приобрели еще стойкий и чрезмерный характер, что предопределяет важность и своевременность подобного рода научных исследований.

Проявления тревоги можно регистрировать на центральном и периферическом уровнях нервной системы. Но периферические изменения происходят гораздо медленнее тревожного реагирования и неспецифичны по отношению к эмоциям в силу зависимости от большого числа факторов [1, 9]. Изучение эмоциональных процессов на центральном уровне более информативно и лишено вышперечисленных недостатков [9, 10, 15].

* Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского гуманитарного научного фонда и Правительства Архангельской обл. в рамках научного проекта № 16-16-29005 а (р) «Стратегии поведенческого реагирования женщин пожилого возраста с высокой тревожностью, проживающих в условиях Крайнего Севера».

В настоящее время перспективным методом исследования мозговых механизмов эмоциональных проявлений является регистрация уровня постоянного потенциала (УПП), которая позволяет оценить суммарные энергозатраты головного мозга и его отдельных областей [4, 16]. Регистрация основана на оценке интенсивности церебрального метаболизма и является методом его биохимической нейровизуализации. Величина УПП мозга коррелирует с показателями энергетического обмена — соотношением окисленных и восстановленных форм дыхательных ферментов, а также с интенсивностью реакций ПОЛ в мозге [2, 14].

Цель исследования — изучение особенностей распределения УПП головного мозга при высокой тревоге у женщин пожилого возраста.

Материалы и методы

Поперечное одномоментное исследование проводили на базе Института медико-биологических исследований САФУ им. М. В. Ломоносова (Архангельск) с информированного согласия участников. Обследованы 89 женщин среднего и пожилого возраста 55–64 лет (простая случайная выборка), средний возраст — 61 год. Критерий исключения — наличие психических расстройств.

С помощью опросника Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS — The hospital Anxiety and Depression Scale, Zigmond A. S., Snaith R. P.) испытуемые были разделены на две группы: 1-я — 44 женщины с нормальным уровнем тревоги (результаты теста ≤ 7 баллов); 2-я — 45 женщин с высоким уровнем тревоги (результаты теста ≥ 8 баллов).

В обеих группах была проведена оценка распределения УПП головного мозга с помощью 12-канального аппаратно-программного диагностического комплекса «Нейроэнергометр-КМ» (ООО НМФ «Статокин») в монополярных отведениях. Активные электроды располагали на голове по схеме 10–20 в лобной области (F_{pz}), лобной правой области (F_d), лобной левой области (F_s), центральной области (C_z), центральной правой области (C_d), центральной левой области (C_s), теменной области (P_z), теменной правой области (P_d), теменной левой области (P_s), затылочной области (O_z), правой и левой височной областях (T_d , T_s). Референтный электрод — на запястье правой руки. Регистрацию производили после мероприятий, направленных на элиминацию артефактов электродного и кожного происхожде-

ния: до наложения электродов на голову испытуемого производили их предварительное тестирование в гипертоническом растворе (30 %) $NaCl$, разность потенциалов между электродами не превышала 20 мВ, а межэлектродное сопротивление равнялось 1–20 кОм. Длительность измерения составляла 15 мин, в этот период контролировали значения кожного сопротивления (не выше 30 кОм) в местах отведений УПП. При сборе материала соблюдали все необходимые условия для составления выборок: исследования проводили в одно и то же время суток, при максимальном физическом и психическом покое испытуемых.

Полученные данные подвергнуты статистической обработке с применением пакета прикладных программ SPSS 21.0 for Windows. Для каждого из исследуемых показателей выполняли оценку распределения признаков на нормальность с использованием критерия Шапиро–Уилка ($n < 60$), который показал соответствие изучаемых переменных закону нормального распределения. Для выявления различий между показателями УПП использовали t -критерий Стьюдента для независимых выборок. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ распределения УПП в исследуемых группах позволяет сделать вывод о разнице энергетического состояния головного мозга у женщин пожилого возраста в зависимости от уровня тревоги. Так, в результате исследования было установлено, что у пожилых женщин с высокой тревогой имеется тенденция к повышению УПП как по суммарному показателю, так и по каждому из отведений головного мозга, за исключением центрального лобного (табл. 1).

На наш взгляд, увеличение энергозатрат головного мозга у женщин 2-й группы может свидетельствовать о напряженности резервного звена и повышении функциональной активности мозга при развертывании первой стадии стресса, которая, согласно концепции Г. Селье, соответствует стадии тревоги [1, 9, 20]. Можно предполагать, что в состоянии тревоги при запуске механизмов постоянного неосознанного контроля усиливается церебральный мозговой кровоток, происходит перестройка энергетических обменных процессов, и мозг «включает» резервные механизмы энергообмена. В качестве источника энергии при этом

используются продукты окисления жирных кислот — кетоновые тела или аминокислоты, возрастает роль гликолиза и других метаболических путей, сопровождающихся накоплением в мозговых структурах кислых продуктов обмена, что, в свою очередь, выражается увеличением суммарных показателей УПП у пожилых женщин с высокой тревогой [4, 16].

Из представленных в табл. 1 данных видно, что достоверное повышение значений постоянных потенциалов у женщин с высоким уровнем тревоги было зарегистрировано в центральном, центральном правом, правом височном и затылочном отведениях (*Cz*, *Cd*, *Td*, *Oz*), что превысило показатели УПП женщин с нормальной тревогой по данным отведениям на 4,6; 4,04; 4,71; 3,44 МВ, соответственно. Подобное состояние гиперактивации резервного метаболизма головного мозга, вероятно, может быть обусловлено несбалансированным отношением регуляторных подкорково-стволовых структур при усилении тревоги в пожилом возрасте. Очевидно, при высоком уровне тревоги формируется состояние перевозбуждения в ЦНС. В силу того, что медленные сдвиги постоянного потенциала являются отражением процесса возбуждения, наблюдается увеличение показателей УПП головного мозга у пожилых женщин 2-й группы. Кроме того, при повышении уровня тревоги любая поступающая информация оценивается как важная, что, в свою очередь, приводит к уменьшению процессов торможения сенсорного потока. Таким образом, можно предполагать, что увеличение интенсивности церебрального энергообмена в затылочной и височной областях при высокой тревоге в пожилом возрасте может быть обусловлено также возрастанием сенсорной реактивности организма.

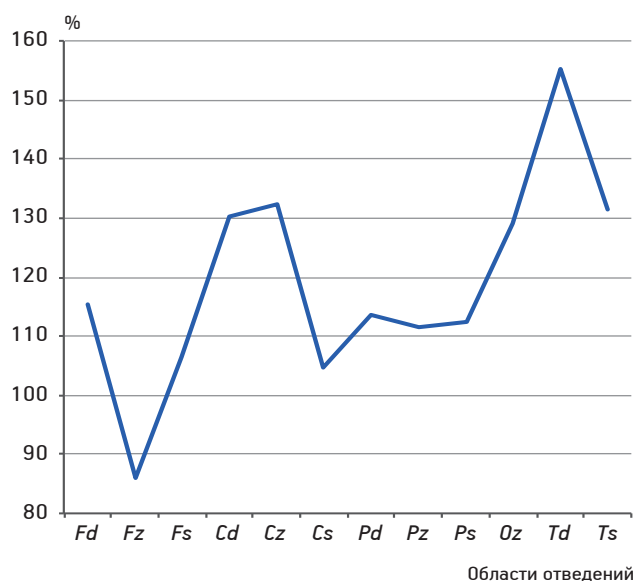
На рисунке представлен профиль распределения УПП головного мозга у женщин с высоким уровнем тревоги относительно таких показателей в 1-й группе. При анализе относительных значений распределения УПП в группах пожилых женщин были отмечены те же тенденции, что и в их абсолютных характеристиках: наибольшая разница процентного соотношения показателей УПП установлена по височным, центральным и затылочному отведениям — их повышение при тревожности составляет, соответственно, 55 % (*Td*), 32 % (*Ts*), 32 % (*Cz*), 30 % (*Cd*), 29 % (*Oz*).

Важно отметить, что повышение параметров распределения УПП у пожилых женщин с высокой тревогой установлено по всем отве-

Абсолютные значения уровня постоянного потенциала (мВ) у пожилых женщин с разным уровнем тревоги

Область отведения	1-я группа (с нормальным уровнем тревоги), n=44	2-я группа (с высоким уровнем тревоги), n=45	Критический уровень значимости, p
<i>Fpz</i>	10,35±1,53	8,90±1,25	0,464
<i>Fd</i>	8,13±1,47	9,39±1,37	0,534
<i>Fs</i>	9,82±1,48	10,45±1,41	0,76
<i>Cd</i>	13,35±1,42	17,39±1,32	0,041
<i>Cz</i>	14,26±1,40	18,86±1,26	0,017
<i>Cs</i>	14,00±1,46	14,67±1,23	0,75
<i>Pd</i>	13,25±1,47	15,05±1,36	0,37
<i>Pz</i>	13,72±1,29	15,32±1,15	0,35
<i>Ps</i>	13,41±1,27	15,07±1,21	0,35
<i>Oz</i>	11,78±1,27	15,22±1,10	0,045
<i>Td</i>	8,54±1,36	13,25±1,41	0,019
<i>Ts</i>	10,49±1,34	13,80±1,67	0,12
<i>Sum</i>	141,15±12,99	167,42±74,72	0,128

Примечание. Здесь и табл. 2: *Sum* — суммарное значение всех показателей уровня постоянного потенциала по группе.



Профиль распределения уровня постоянного потенциала головного мозга у женщин с высоким уровнем тревожности.

За 100 % приняты значения уровня постоянного потенциала у женщин контрольной группы

дениям, за исключением центральных лобных (*Fz*), в которых показатели снижены на 14 % по сравнению с их значениями у лиц 1-й группы. Таким образом, при высокой тревоге в пожилом возрасте наблюдается снижение энергозатрат во фронталь-

ных участках мозга. По мнению Л. П. Соколовой, подобное распределение УПП характеризует снижение функции контроля лобных областей головного мозга [14, 21]. На наш взгляд, эти особенности можно связать с функциональной организацией состояния продолжительной тревоги. Переживание тревоги во многом обусловлено работой неокортекса, поскольку ощущение опасности определяется главным образом тем, как человек ее понимает. Важную роль в этом играют лобные доли: они вовлечены в процессы оценивания, планирования, координации стратегий и принятия решений, а кроме того, входят в ассоциативную систему с лимбическими структурами. В нормальных условиях кора головного мозга человека может тормозить нижележащие центры, что позволяет организму смягчать проявления или регулировать интенсивность тревоги [12]. Однако длительное переживание состояния тревоги связано с постоянным непрерывным контролем над поведением и деятельностью со стороны лобных отделов, что, в свою очередь, может приводить к формированию состояния перевозбуждения в данных областях головного мозга и ослаблению физиологической активности звеньев функциональной системы кора — таламус — лимбическая система. Вероятно, снижение показателей УПП в центральных лобных отделах при высокой тревоге свидетельствует

об изменениях структурно-функциональной организации данного эмоционального состояния у женщин в пожилом возрасте.

Особенности протекания церебральных энергетических процессов у пожилых женщин с высоким уровнем тревоги выявлены и при анализе распределения постоянного потенциала по отделам мозга (табл. 2).

Основной характеристикой нормального нейроэнергообмена выступает принцип куполообразности, при котором максимальные значения потенциала регистрируются в центральном отведении (Cz) и плавно снижаются к периферии [13, 16] (значения УПП в центральных отведениях (Fz, Pz, Oz) — («вертикаль» куполообразности); значения УПП в правых и левых отведениях (Fd, Fs, Cd, Cs, Pd, Ps, Td, Ts) должны снижаться по отношению к УПП в соответствующих центральных отведениях (Fz, Cz, Pz) — «горизонталь» куполообразности).

Из представленных данных видно, что у пожилых женщин с нормальным уровнем тревоги зарегистрированные в центральных отделах мозга значения УПП превышают таковые в остальных отведениях. При этом разница между показателями центрального и затылочного отведения составляет 2,48 мВ, центрального и лобного — 3,91 мВ, что можно отнести к нормативным значениям. Таким образом, распределение УПП у женщин с нормальным уровнем тревоги подчиняется принципу куполообразности (как по вертикали, так и по горизонтали), что соответствует нормальному нейроэнергообмену: в центральных и теменных областях наблюдали наиболее высокие фоновые значения УПП, несколько ниже эти значения в затылочной области, и еще большее снижение отмечено в височных и лобной областях.

В группе женщин с высоким уровнем тревоги картина распределения постоянного потенциала головного мозга несколько иная: наиболее высокие фоновые значения зарегистрированы в центральных, теменных и затылочной областях, показатели УПП снижаются в височных областях, а наиболее низкие их значения в данной группе выявлены в лобных областях. При этом в исследуемой группе сохраняется «вертикаль» куполообразности в виде снижения центральных показателей УПП (от Cz к Pz, Oz, Fz), тогда как «горизонталь» куполообразности изменена: значения УПП в центральном теменном отведении фактически равны показателям в правой и левой теменных об-

Таблица 2

Показатели уровня постоянного потенциала у пожилых женщин с разным уровнем тревоги относительно среднего значения

Показатель	1-я группа (с нормальным уровнем тревоги), n=44	2-я группа (с высоким уровнем тревоги), n=45	Критический уровень значимости, p
Fpz-Хср	-1,41±1,21	-4,93±1,05	0,03
Fd-Хср	-3,63±1,11	-4,44±1,01	0,58
Fs-Хср	-1,93±0,97	-3,38±1,15	0,34
Cd-Хср	1,59±0,77	3,55±0,86	0,96
Cz-Хср	5,00±2,85	5,02±0,96	0,99
Cs-Хср	2,23±0,78	0,83±0,84	0,22
Pd-Хср	1,49±0,86	1,21±1,00	0,83
Pz-Хср	1,96±0,79	1,49±0,75	0,67
Ps-Хср	1,65±0,64	1,23±0,82	0,68
Oz-Хср	0,02±0,76	1,38±0,70	0,19
Td-Хср	-3,22±1,05	-0,59±1,07	0,08
Ts-Хср	-1,26±0,73	-0,03±1,02	0,33

Примечание. Хср — средний показатель уровня постоянного потенциала по всем отведениям.

ластях, а центральные лобные показатели снижены по сравнению с правой и левой лобными областями.

Анализ представленных в таблице показателей позволяет также сделать вывод о деформации плавности распределения УПП при тревоге в пожилом возрасте, что проявляется более выраженной разностью потенциалов между центральным и лобным отведением у женщин 2-й группы по сравнению с этим показателем в 1-й группе (9,95 и 6,41 мВ, соответственно). При этом по показателям отклонения от среднего значения УПП в центральных отделах головного мозга у группы пожилых женщин не имеют статистически достоверных отличий, а по показателям отклонения от среднего значения УПП в лобных отделах разница между женщинами с высокой и нормальной тревогой значительна ($p \leq 0,05$) и составляет 3,52 мВ.

Отдельного внимания заслуживает рассмотрение особенностей межполушарной асимметрии при тревоге у женщин в пожилом возрасте. Исходя из возрастных нормативов, показатели межполушарной асимметрии УПП распределяются следующим образом: разность потенциалов в лобных ($Fd-Fs$) и височных ($Td-Ts$) отведениях указывает на левополушарное доминирование, в центральных ($Cd-Cs$) и теменных ($Pd-Ps$) отведениях — на тенденцию к сглаживанию межполушарной асимметрии.

Разность потенциалов между правой и левой теменной областью, выявленная в нашем исследовании у высокотревожных женщин, составила $-0,02$ мВ, что указывает на тенденцию к сглаживанию межполушарной асимметрии. Сглаживание межполушарной асимметрии отмечено и по показателям височных областей головного мозга (показатель $Td-Ts$ составляет $-0,56$ мВ), тогда как в контрольной группе разность потенциалов в височных отведениях отчетливо указывает на левополушарное доминирование ($-1,96$ мВ). Разность потенциалов между центральными отведениями ($Cd-Cs$) в группе высокотревожных женщин указывает на правополушарное доминирование (2,72 мВ), что, согласно современным данным, может свидетельствовать о повышении активности симпатического отдела вегетативной нервной системы на фоне продолжительного эмоционального возбуждения [17, 19]. Известно, что тип и выраженность межполушарной асимметрии является критерием надежности функционирования ЦНС, а также важным показателем адаптационных механизмов при стрессе. Соответственно, можно предположить, что ре-

зервные адаптационные возможности при эмоциональном стрессе у высокотревожных женщин будут снижены [5, 17].

Заключение

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о повышении фонового уровня постоянного потенциала в большинстве отделов головного мозга и своеобразии его распределения у женщин пожилого возраста с высоким уровнем тревоги. Обнаружена тенденция к деформации межполушарной асимметрии с преобладанием энергетических затрат в центральной области правого полушария и сглаживание межполушарной асимметрии в височных и теменных областях. Полученные данные позволяют предполагать влияние высокой тревоги на изменения энергетического метаболизма головного мозга в пожилом возрасте.

Литература

1. Вербицкий Е.В. Психофизиология тревожности. Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 2003.
2. Галимов Н.М., Вильданова Э.Р., Хидиятов И.И., Кальметьев А.Х. и др. Сверхмедленные физиологические процессы головного мозга человека и животных в экспериментальных и клинических исследованиях // Мед. вестн. Башкортостана. 2009. № 4 (3). С. 63–69.
3. Горшунова Н.К., Григорьян М.Ф. Стрессочувствительность и стрессоустойчивость лиц пожилого и старческого возраста // Геронтология. 2014. Т. 2. № 1. С. 82–91.
4. Кирсанов В.М. Оценка степени адаптации индивида на основе показателей энергетического потенциала головного мозга и психодиагностического обследования // Инновации в науке. 2012. Т. 1. № 8. С. 64–68.
5. Корабельникова Е.А., Вейн А.М. Особенности метаболизма головного мозга больных с невротическими расстройствами // Альманах клин. мед. 2001. № 4. С. 112–114.
6. Костина Л.М. Методы диагностики тревожности. СПб.: Речь, 2006.
7. Кэрзуш Я. В., Большевидцева И.Л. Оценка поведенческого реагирования у женщин пожилого возраста с высоким уровнем личностной тревожности // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 511–516.
8. Малкова Е.Е. Семантико-этимологический анализ понятия «тревога» при использовании его в современной отечественной и зарубежной психологии // Вестн. ЮУрГУ (серия «Психология»). 2011. № 42. С. 25–29.
9. Нехорошкова А.Н., Грибанов А.В., Джос Ю.С. Проблема тревожности как сложного психофизиологического явления // Экология человека. 2014. № 6. С. 47–54.
10. Нехорошкова А.Н., Грибанов А.В. Распределение уровня постоянного потенциала головного мозга у младших школьников с высокой тревожностью // Вестн. САФУ (серия «Медико-биологические науки»). 2015. № 3. С. 30–36.
11. Плакуев А.Н., Юрьева М.Ю., Юрьев Ю.Ю. Современные концепции старения и оценка биологического возраста человека // Экология человека. 2011. № 4. С. 17–25.
12. Резникова Т.Н., Терентьева И.Ю., Катаева Г.В., Семиволос В.И. и др. Особенности метаболизма структур головного мозга при осознанной и неосознанной тревожности // Физиология человека. 2008. Т. 34. № 5. С. 1–8.

13. Сатина Л.В. Депрессия позднего периода жизни: горе и осложнения, связанные с ним в пожилом возрасте: Расширенный реферат // Психология зрелости и старения. 2001. № 1. С. 90–96.

14. Соколова Л.П. Функциональная активность мозга и нейрометаболизм при когнитивных нарушениях различного генеза // Мед. науки. 2011. № 11. С. 131–136.

15. Украинцева Ю.В., Русалова М.Н. Уровень личностной тревожности и независимости у лиц с разной пространственно-временной организацией биопотенциалов мозга // Журн. высш. нервн. деят. 2004. Т. 54. № 3. С. 331–339.

16. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. М.: Антидор, 2003.

17. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Кротенкова М.В., Коновалов Р.Н. Факторы, определяющие динамиче-

ские свойства функциональной межполушарной асимметрии // Асимметрия. 2011. Т. 5. № 1. С. 5–20.

18. Alboni P., Alboni M. Psychosocial factors as predictors of atherosclerosis and cardiovascular events: contribution from animal models // G. Ital. Cardiol. 2006. Vol. 7. № 11. P. 747–753.

19. Hugdahl K. Symmetry and asymmetry in the human brain // Europ. Rev. 2005. Vol. 13. № 2. P. 119–133.

20. Semivolos V.I., Reznikova T.N., Terent'eva I.U., Selivrstova N.A. et al. Anxiety as an indicator of psychophysiological state // Int. J. Psychophysiol. 2008. Vol. 69. № 3. P. 303.

21. Sokolova L.P. Brain metabolism versus morphological changes of brain in cases of mild cognitive impairments against the background of brain injury consequences // Europ. J. Neurol. 2011. Vol. 18. P. 315.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 5. P. 745–750

I.L. Bolshevidceva, A.N. Nekhoroshkova, I.S. Deputat

STUDIES OF THE DC-POTENTIAL OF THE BRAIN LEVEL DISTRIBUTION IN ELDERLY WOMEN WITH HIGH ANXIETY

Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov, 17, Severnaya Dvina Emb., Arkhangelsk, 163002; e-mail: i.deputat@narfu.ru

The article presents the results of studies of the direct current (DC) potential of the brain level distribution in elderly women with high anxiety. Analysis of the DC-potential of the brain level distribution was held by mapping obtained by measuring the monopolar values of the DC-potential of the brain and calculating deviations in each of the leads from the average records which were registered in all areas of the head. The results of the study indicate an increase in the background level of the DC-potential in most parts of the brain and the peculiarity of its distribution in elderly women with a high level of anxiety. A tendency to deformation of interhemispheric asymmetry with a predominance of energy costs in the central region of the right hemisphere and a smoothing of interhemispheric asymmetry in the temporal and parietal regions have been revealed. The obtained data allow to assume the influence of high anxiety on the change in energy metabolism of the brain in the elderly.

Key words: *gerontogenesis, anxiety, the DC-potential, energy metabolism of the brain*

О. Б. Асриян, Т. В. Капустина, Д. С. Люкшина, Р. В. Кадыров

КОМПЛАЕНТНОСТЬ ЖЕНЩИН СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, НАХОДЯЩИХСЯ В СОЦИАЛЬНОМ УЧРЕЖДЕНИИ

Тихоокеанский государственный медицинский университет, 690002, Владивосток, пр. Острякова, 2; e-mail: mail@tgmu.ru

Цель работы — анализ распространенности и выраженности психологических характеристик комплаентности у женщин старческого возраста, находящихся в социальном учреждении, а также у проживающих в семье и получающих поддержку от родственников. Экспериментальная группа исследования — 27 женщин 70–79 лет, находящихся в социальном учреждении «Седанкинский дом-интернат для престарелых и инвалидов» Владивостока 6–12 мес; группа сравнения — 27 женщин 72–79 лет, овдовевших и проживающих в семейном окружении. Были использованы опросник «Уровень комплаентности», методика диагностики психологического благополучия личности, Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Выявлено, что в экспериментальной группе показатели общей, эмоциональной, поведенческой и социальной комплаентности, психологического благополучия ниже, чем в группе сравнения, в сочетании с повышенным уровнем депрессии. У женщин группы сравнения был отмечен средний уровень общей комплаентности; уровень психологического благополучия характеризуется большей ориентацией на построение эмоционально-близких связей в сочетании с чувством осмысленности жизни; уровень депрессии значительно ниже, чем в экспериментальной группе. Полученные характеристики свидетельствуют о необходимости повышения уровня комплаентности у пациентов, находящихся в социальных учреждениях, за счет проведения комплекса мер по оптимизации условий и качества взаимодействия врача и пациента.

Ключевые слова: комплаентность, эмоциональная комплаентность, поведенческая и социальная комплаентность, некомплаентность, терапевтический альянс, старческий возраст

На современном этапе развития общества решение ряда актуальных задач как для медицинской, так и для психологической науки связано с формированием адекватной модели психологического сопровождения человека пожилого, предстарческого и старческого возраста. Специфика этого возраста определяется ухудшением физического здоровья, финансовыми, бытовыми трудностями, проблемами социального обеспечения и защиты, необходимостью медицинского сопровождения.

Современные исследования показывают, что приверженность пожилых людей получаемой терапии, иначе говоря комплаентность, существенно ниже, чем в более молодой возрастной группе. Причинами такого положения дел являются особенности протекания когнитивных процессов и другие деструктивные тенденции развития, охватывающие всю деятельность организма. Поэтому исследование комплаентности пожилых людей, находящихся в социальном учреждении, могло бы способствовать формированию адекватного комплекса мер по оптимизации условий и качества взаимодействия врача и пожилого пациента [2].

Качество взаимоотношений врача и пациента в настоящее время следует считать основой современной медицины. Терапевтический альянс, как показывают многочисленные исследования, оказывает прямое влияние на эффективность лечения прежде всего за счет достижения комплаенса [7]. В отечественной психологии исследования комплаенса производились в большей степени в рамках медицинской парадигмы. Такими авторами, как Д. С. Данилов, Н. В. Богатырев, Л. И. Ложкина, Н. Б. Лутова, были рассмотрены механизмы формирования и оптимизации, а также измерения комплаенса [3, 4, 6, 8]. Обобщая данные отечественной литературы, можно заключить, что обсуждаемый феномен представляет собой процесс активного осознанного взаимодействия врача и пациента, на который влияют такие эндогенные факторы, как внутренняя картина болезни и здоровья пациента, его отношение к телу, лечению, зрелость, его внутриличностная рефлексия и так далее, в сочетании с внешними факторами, включающими коммуникативную компетентность врача, особенности его профессиональной социализации и стиль ведения консультативного приема.

Под термином «комплаентность» понимается осознанное сотрудничество между врачом и пациентом, а также членами его семьи, выступающее обязательным условием любого серьезного лече-

ния (особенно при сложных и смертельно опасных заболеваниях), обеспечивающим его эффективность [6, 7]. Нонкомплаенс (отсутствие сотрудничества с врачом) на сегодняшний день является одной из основных проблем здравоохранения. Значительные финансовые ресурсы вкладываются в усовершенствование существующих и создание новых препаратов, эффективность которых должна быть подтверждена экспериментально. На практике причиной их неэффективности является нарушение установленного врачом режима приема препаратов некомплаентным пациентом. Разнообразные исследования, проводимые как в отечественной медицине, так и за рубежом, показывают, что именно некомплаентное поведение пациента является решающим фактором, влияющим на эффективность получаемого лечения [9]. Среди причин отсутствия комплаенса в терапевтических отношениях особого внимания заслуживают неудобные режимы лечения и приема препаратов, длительность лечения, низкая степень доверия пациента врачу и личностные особенности больного. Также немаловажным фактором, роль которого необходимо учитывать в процессе выстраивания терапевтического альянса, является возраст. Люди старческого возраста, которые проживают в социальном учреждении, чаще всего имеют разный жизненный и профессиональный опыт, интересы и установки. В психологическом и физиологическом плане они могут отличаться друг от друга по сохранности когнитивных функций, по наличию разных возрастных заболеваний, что вызывает дополнительные трудности при диагностике и лечении. Врач, который применяет информацию о психических особенностях протекания процессов старения, назначает лекарственные препараты с учетом особенностей пациентов, будет способствовать повышению уровня их комплаентности.

Другим определяющим фактором, оказывающим прямое влияние на специфику поведения пациента в процессе лечения, является его социальное положение и поддержка референтной группы в процессе терапии. Современные исследования показывают, что переход от патерналистской к партнерской модели отношений между врачом и пациентом позволяет пациенту и членам его семьи активно участвовать в принятии всех важных решений и, посредством ведения диалога с врачом, получать всю интересующую информацию о состоянии своего здоровья. Таким образом, поддержка близких людей является определенным ресурсом, обращение к которому может помочь врачу фор-

мировать продуктивный терапевтический альянс и комплаентное поведение пациента. Особенно актуальна такая модель взаимоотношений при лечении заболеваний, где от активности, адекватности и целенаправленности поведения больного зависит как эффективность терапии, так и вероятность инвалидизации и хронификации заболевания [10]. Привлечение поддержки близких не представляется возможным в случае, когда пожилой человек находится в социальном учреждении. Именно отсутствие участия близких людей в процессе лечения для пожилого человека является фактором, препятствующим формированию комплаентного поведения. Исследования показывают, что пожилые люди, находящиеся в учреждении закрытого типа, более тревожны и насторожены по сравнению с лицами, проживающими в семье, что зачастую находит свое отражение в их отношении к лечению [12].

Любое учреждение для постоянного пребывания пожилых людей представляет собой замкнутое пространство, где существует потенциальная возможность возникновения конфликтных взаимоотношений и изменений в эмоционально-личностной сфере людей пожилого возраста. В связи с этим необходимо внедрение адекватного психологического сопровождения лечения пожилого человека, особенно в условиях социального учреждения, включающего создание и поддержание атмосферы позитивного психологического настроя в учреждении [2].

Теоретический анализ факторов, детерминирующих комплаентное поведение человека старческого возраста, показал актуальность сравнительного исследования комплаентности у людей старческого возраста.

Цель работы — анализ распространенности и выраженности психологических характеристик комплаентности у женщин старческого возраста, находящихся в социальном учреждении, в сравнении с той же возрастной группой, но проживающих в семье и получающих поддержку от родственников.

Материалы и методы

Экспериментальную группу (ЭГ) эмпирического исследования составили 27 женщин 70–79 лет, находящихся в социальном учреждении КГАУ СО «Седанкинский дом-интернат для престарелых и инвалидов» Владивостока от 6 до 12 мес; группу сравнения (ГС) — 27 женщин

72–79 лет, овдовевших и проживающих в семейном окружении. Для эквивалентности двух групп выборку исследования представили респонденты, имеющие не более двух соматических хронических заболеваний с низким или средним уровнем частоты рецидивов [1].

В исследовании использовали опросник «Уровень комплаентности» Р. В. Кадырова и соавт. [5], Методику диагностики психологического благополучия личности Т. Д. Шевелепковой, П. П. Фесепко [11], Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS). При статистической обработке результатов исследования использовали непараметрический U -критерий Манна–Уитни и коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

При статистической обработке результатов опроса пациентов по методике «Уровень комплаентности» (табл. 1) было выявлено, что уровень социальной, эмоциональной, поведенческой и общего показателя комплаентности значительно ниже у женщин, находящихся в доме-интернате (табл. 2), по сравнению с группой проживающих в домашних условиях.

Проживающие в социальном учреждении не проявляют стремления вступать в доверительные отношения с врачом, ориентированы на собственное мнение, в большинстве случаев не согласны с мнением врача, иногда проявляют склонность вступать в открытые конфронтации и, несмотря на свою эмоциональную зрелость, склонны недооценивать важность получаемого лечения. Можно предположить, что такое отношение к лечению связано с протестом к назначениям врача, выполнение которых в условиях дома-интерната является обязательным, при недостаточно слаженной работе участников терапевтических отношений.

У женщин, не проживающих в социальном учреждении, уровень общей комплаентности средний, что характеризуется склонностью к озабоченности, беспокойству о будущем. Они обладают неопределенной социальной позицией, привыкли действовать по обстановке, эмоционально неустойчивы, сомневаются в необходимости назначенного лечения, но при определенной степени коммуникативной компетентности врача способны прислушиваться к его рекомендациям.

Различия в уровне социальной комплаентности (большая степень ориентированности на собственное мнение и сознательное избегание врачебных назначений) у женщин ЭГ можно объяснить тем, что отсутствие психологической поддержки со стороны близких людей препятствует формированию у таких пациентов доверительных отношений с врачом и стремления советоваться с ним в процессе лечения.

Низкий уровень эмоциональной комплаентности обусловлен, вероятно, угнетенностью и протестом к назначениям врача, выполнение которых в условиях дома-интерната является обязательным. Кроме того, сдержанность и рациональность женщин ЭГ можно объяснить действием защитных механизмов, сформированных в результате длительного нахождения в стрессовой ситуации, которая заключается в изолированности от семьи, особенно в старческом возрасте.

Различия в уровне поведенческой комплаентности можно объяснить тем, что для женщин ГС характерны благоразумность, осторожность, рассудительность и большая заинтересованность в том, чтобы справиться с болезнью, по сравнению с женщинами ЭГ.

При статистической обработке результатов исследования по методике диагностики психологического благополучия личности Т. Д. Шевелепковой, П. П. Фесепко были выявлены значимые раз-

Таблица 1

Результаты по опроснику «Уровень комплаентности»

Комплаентность	Медиана в основной группе	Медиана в группе сравнения
Социальная	11	17
Эмоциональная	8	19
Поведенческая	6	22
Общий показатель	28	63

Таблица 2

Статистический анализ данных по опроснику «Уровень комплаентности»

Комплаентность	Значение суммы критерия Манна–Уитни, U	Значение верхней критической точки, Z	Уровень отклонения H_0 , α (односторонний критерий)
Социальная	164,5	-3,47	0,000
Эмоциональная	100,5	-4,57	0,000
Поведенческая	85,5	-4,84	0,000
Общий показатель	88,0	-4,79	0,000

личия по всем шкалам, кроме шкалы *автономия* (табл. 3).

Так, показатели по шкале *позитивное отношение к окружающим* у респондентов, живущих в семье, выше, чем у испытуемых, находящихся в социальном учреждении. Это может свидетельствовать о том, что отношения в семье формируют у женщин ГС желание проявлять заботу о других людях, они эмпатичны, умеют находить компромиссы во взаимодействии с окружающими. Женщинам, которые переживают собственную изолированность, находясь в социальном учреждении, намного труднее проявлять теплоту, открытость, заботу к другим людям, они не желают идти на компромиссы для поддержания важных связей с окружающими, что также влияет на отношения с медицинским персоналом и отношение к лечению.

По шкале *управление средой* у женщин ЭГ также показатели ниже, чем в ГС, что показывает их пассивную позицию и низкую способность справляться с повседневными делами, которые влекут за собой возникновение ощущения невозможности повлиять на свою жизнь и здоровье. У лиц ГС преобладает чувство уверенности и компетентности в управлении повседневными делами, присутствует умение самостоятельно выбирать и создавать условия, которые могли бы удовлетворять их личностные потребности и ценности, что делает респондентов активными участниками взаимодействия в рамках терапевтического альянса.

По шкалам *личностный рост* и *цели в жизни* также выявлены значимые различия, свидетельствующие, что у проживающих в доме-интернате, в отличие от респондентов ГС, ощущение личност-

ного прогресса с течением времени и цели в жизни отсутствуют.

По шкале *самопринятие* у женщин ЭГ показатели значительно ниже, чем в ГС, следовательно, для проживающих в социальном учреждении характерны недовольство самим собой, разочарование в собственном прошлом, непринятие себя. Данное различие подтверждает тезис, что принятие себя с хорошими и плохими качествами более успешно формируется в условиях проживания в семье.

При рассмотрении общего психологического благополучия также отмечены различия, которые можно объяснить преобладанием общего ощущения собственной несчастью и неудовлетворенности жизнью у респондентов ЭГ по сравнению с ГС, для которой характерно ощущение счастья и удовлетворенности собственной жизнью.

Таким образом, можно заключить, что у женщин ЭГ психологическое благополучие личности ниже нормы. Они испытывают трудности в проявлении теплоты, открытости и заботы о других людях, переживают собственную изолированность и фрустрированность, не желают идти на компромиссы для поддержания важных связей с окружающими. Причиной такого положения дел является, вероятно, отсутствие близких, доверительных отношений. У женщин ГС уровень психологического благополучия характеризуется большей ориентацией на построение эмоционально-близких связей в сочетании с чувством осмысленности жизни.

Анализ результатов по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) показал, что у 5 женщин ЭГ отмечен нормальный уровень тревоги, субклинический уровень тревоги — у 6, клиническая

Таблица 3

Результаты и статистический анализ данных по методике диагностики психологического благополучия личности Т. Д. Шевелепковой, П. П. Фесепко

Шкала	Показатели медианы, ЭГ/ГС	Значение суммы критерия Манна-Уитни, U	Значение верхней критической точки, Z	Уровень отвержения H_0 , α (односторонний критерий)
<i>Позитивное отношение к окружающим</i>	36/62	165,5	-3,45	0,000
<i>Автономия</i>	38/44	281,0	-1,45	0,08
<i>Управление средой</i>	33/51	211,0	-2,66	0,004
<i>Личностный рост</i>	36/58	180,0	-3,20	0,001
<i>Цели в жизни</i>	40/54	210,5	-1,99	0,004
<i>Самопринятие</i>	23/55	103,5	-4,44	0,000
<i>Психологическое благополучие</i>	218/332	36,5	-5,38	0,000

Таблица 4

Результаты и статистический анализ данных по методике Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Шкала	Показатели медианы, ЭГ/ГС	Значение суммы критерия Манна-Уитни, U	Значение верхней критической точки, Z	Уровень отвержения H_0 , α (односторонний критерий)
Тревога	11/7	157,5	3,60	0,000
Депрессия	9/7	265,0	1,74	0,04

Таблица 5

Корреляционные связи между типами комплаентности и личностными особенностями, выявленные у женщин ЭГ ($n=27$) с помощью критерия ранговой корреляции Спирмена

Коррелируемый показатель	Коэффициент корреляции Спирмена, r	Уровень значимости отвержения гипотезы о независимости, α (односторонний критерий)
Социальная комплаентность / Личностный рост	0,53	0,002
Эмоциональная комплаентность / Позитивное отношение к окружающим	0,40	0,02
Эмоциональная комплаентность / Автономия	-0,50	0,004

выраженность тревоги — у 16. Для женщин ГС показатели уровня тревожности различаются: так, у 13 женщин наблюдали нормальный уровень тревоги, у 9 — субклинический, у 5 — клиническую выраженность. Показатели уровня депрессии представлены следующим образом: нормальный уровень — у 5 женщин ЭГ и у 16 ГС, субклинический — у 15 женщин ЭГ и у 8 ГС, клиническая выраженность депрессии характерна для 7 человек ЭГ и для 3 ГС. Статистический анализ с помощью U -критерия Манна — Уитни подтвердил, что в ЭГ показатели уровня тревоги и депрессии выше, чем в ГС (табл. 4). Закономерность может быть объяснена тем, что нахождение в социальном учреждении является фрустрирующим фактором вследствие отсутствия поддержки близких людей и формирует у респондентов подверженность приступам паники и переживаниям.

Также с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена была выявлена взаимосвязь типов комплаентности и характеристик личности, проживающих в доме-интернате (табл. 5). С увеличением показателей по уровню социальной комплаентности возрастают значения по шкале личностный рост ($r=0,53$; $p\text{-level}=0,002$). Корреляционная связь показывает, что выстраивание терапевтического альянса посредством формирования между врачом и пациентом доверительных отношений с опорой пациента на мнение врача характерно для саморазвивающихся пациентов. Вероятно, это можно объяснить тем, что формирование возможно в случае преодоления пациентом своих иррациональных установок и само-

совершенствования, что особенно тяжело дается в пожилом возрасте.

При увеличении показателей по уровню эмоциональной комплаентности возрастают значения по шкале позитивное отношение к окружающим ($r=0,40$; $p\text{-level}=0,02$) и уменьшаются показатели по шкале автономия ($r=-0,50$; $p\text{-level}=0,004$). Это значит, что впечатлительные и тревожные пациенты, для которых характерен высокий уровень эмоциональной комплаентности, не испытывают трудностей в проявлении теплоты, открытости и заботы о других людях, склонны поддерживать важные связи с окружающими, в том числе и с медицинским персоналом, но при этом не способны противостоять в своих мыслях и поступках социальному давлению, а также регулировать собственное поведение самостоятельно.

Заключение

Опросник «Уровень комплаентности» Р.В. Кадырова и соавт. может быть использован для анализа психологических характеристик у пациентов старческого возраста и выявления нуждающихся в коррекции уровня социальной, эмоциональной и поведенческой комплаентности; для психологического сопровождения по оптимизации условий и качества взаимодействия врача и пациента, где важным моментом является не только обучение людей старческого возраста систематическому приему лекарственных препаратов, но и принятию на себя активной осознанной позиции относительно заботы о собственном здоровье.

У подавляющего большинства женщин, проживающих в благоприятных социальных условиях, а именно в семье, уровень комплаентности выше по сравнению с респондентами, находящимися в социальных учреждениях.

У женщин, находящихся в социальных учреждениях, выявлен низкий уровень психологического благополучия и повышенный уровень депрессии, им свойственны дезадаптивное поведение, протест к назначениям врача в сочетании со сниженной способностью к формированию партнерских отношений с медицинским персоналом; они более подвержены приступам паники и переживаниям, испытывают трудности в проявлении теплоты, открытости и заботы о других людях, переживают собственную изолированность и фрустрированность, не желают идти на компромиссы для поддержания важных связей с окружающими.

Литература

1. Албегова И. Ф., Попова А. В. Влияние медицинского статуса пожилых людей на процессы их социальной адаптации в домах-интернатах // Социология медицины. 2012. № 1. С. 48–51.
2. Архипов И. В., Захарова В. Ю. Актуальные вопросы комплексного геронтологического медико-социального психологического сопровождения и реабилитации людей пожилого возраста в учреждении постоянного пребывания на примере

ФГБУ «Всероссийский научно-методический геронтологический центр» // Клиническая геронтология. 2014. № 11–12. С. 55–58.

3. Богатырев Н. В. Понятие комплаенса и проблема измерения комплаенса // Изв. РГПУ им. А. И. Герцена. 2009. № 116. С. 260–264.

4. Данилов Д. С. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание, понятия, механизмы формирования и методы оптимизации // Неврол. нейропсихиат. психосом. 2014. № 2. С. 4–12.

5. Кадыров Р. В., Асриян О. Б., Ковальчук С. В. Опросник «Уровень комплаентности». Владивосток: Мор. гос. ун-т, 2014.

6. Ложкина Л. И. COMPLIANCE как актуальная проблема медицинской психологии: теоретико-методологические аспекты // Изв. Саратов. ун-та (серия «Философия. Психология. Педагогика»). 2015. Т. 15. Вып. 3. С. 75–80.

7. Лутова Н. Б. Взаимосвязь медикаментозного комплаенса и терапевтического альянса у больных психозами // Вестн. психотер. 2012. № 44 (49). С. 23–30.

8. Лутова Н. Б. Структура комплаенса у больных с эндогенными психическими расстройствами: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2013.

9. Любаева Е. В., Ениколопов С. Н. Роль индивидуальных психологических характеристик пациентов в формировании приверженности терапии туберкулеза и ВИЧ // Консультативная психол. и психотер. 2011. № 2. С. 111–127.

10. Микиртичан Г. Л., Каурова Т. В., Очкур О. К. COMPLIANCE как медико-социальная и этическая проблема педиатрии // Вопр. соврем. педиатр. 2012. Т. 11. № 6. С. 5–10.

11. Шевеленкова Т. Д., Фесенко П. П. Методика исследования психологического благополучия личности // Психол. диагностика. 2005. № 3. С. 95–129.

12. Якунина А. А. Эмоционально-личностные особенности людей пожилого возраста в зависимости от формы их жизнеустройства // В сб.: Тезисы конф. «Конкурс научно-исследовательских работ студентов ПГНИУ». Пермь: Перм. ГНИУ, 2014. С. 333–336.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 5. P. 751–756

O. B. Asriyan, T. V. Kapustina, D. S. Lyukshina, R. V. Kadyrov

THE COMPLIANCE OF ELDERLY WOMEN BEING AT THE SOCIAL INSTITUTION

Pacific State Medical University, 690002, Vladivostok, Ostryakova Pr., 2; e-mail: mail@tgmu.ru

The aim of the work is to analyze the prevalence and severity of the psychological characteristics of elderly women being at the social institution in comparison with the same age group living in the family and receiving support from relatives. The experimental group of the research consisted of 27 women at the age of 70–79 years being at the social institution, named Regional State Autonomous Institution Social Welfare «Sedankinsky nursing house for the disabled and aged people» of Vladivostok, from 6 to 12 months. As well as the comparative group included 27 women at the age of 72–79 years, who became widowed and lived in families. The following psychodiagnostic techniques were used in the research: Questionnaire «The level of compliance», the technique of diagnostics of psychological well-being of the individual, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The results of this study showed that the low level of general, emotional, behavioral and social compliance dominated in the group of the elderly women, who lived in the nursing house, in comparison with the group of the elderly women living in families. Besides, the level of psychological well-being is below normal combined with a raised level of depression. In the group living in favorable social conditions, viz. in families, the level of general compliance is average. Furthermore, the level of psychological well-being is characterized as one with better focus on building emotionally close relations combined with a sense of meaningfulness of life. The level of depression in the comparative group is significantly lower, than in the experimental group. The achieved characteristics show the necessity of increasing a compliance level of the patients living in the social institutions by carrying out a set of measures to optimize the conditions and quality of physician-patient interaction. Moreover, it is important not only to teach them to take medicine systematically, but also to take an active deliberate position on their own health care.

Key words: compliance, emotional, behavioral and social compliance, noncompliance, therapeutic alliance, elderly age

В. Г. Белов¹, Ю. А. Парфенов¹, М. А. Василевская¹, С. А. Парфенов², К. В. Сапожников¹,
А. Л. Коваленко³, В. А. Запуганов⁴

КЛИНИКО-ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОХОНДРОЗОМ

¹ Городская поликлиника № 91, 198329, Санкт-Петербург, ул. Отважных, 8; ² Северо-Западный институт управления РАНХиГС, 192071, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 38; e-mail: sterjen88@mail.ru; ³ Институт токсикологии ФМБА, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1; ⁴ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44

Обследованы 220 пациентов на базе поликлиники № 91 Санкт-Петербурга. Выявлено, что для пожилых пациентов с остеохондрозом характерна большая распространённость и тяжесть остеохондроза на фоне нарушения обменных процессов в структурах позвоночника. При этом показано, что реальное состояние позвоночника не всегда обуславливает выраженность болевого синдрома. Уточнено влияние проявлений остеохондроза на развитие коморбидной патологии. Предложены пути коррекции клиничко-психофизиологического статуса пожилых пациентов с остеохондрозом с помощью назначения Цитофлавина, бихевиоральной терапии и аутогенных тренировок с биологической обратной связью (БОС-терапии).

Ключевые слова: *пожилой возраст, остеохондроз, коморбидность, клиничко-психофизиологический статус, Цитофлавин*

Для человека пожилого возраста характерны снижение пластических и энергетических запасов организма [1, 10]. Ввиду этого, с каждым годом повышается вероятность хронизации вновь возникающих заболеваний, утяжеления уже имеющихся, а также снижается способность организма к компенсации отклонений своего состояния [3, 6, 10]. Имеющаяся соматическая патология отличается, как правило, разнообразием нозологических форм у конкретного больного, что проявляется целым комплексом симптомов, негативно сказывающихся на общем состоянии пожилого человека. Для заболеваний, особенно у лиц старшей возрастной группы, характерна коморбидность, то есть взаимное утяжеление, в основе которой лежит упомянутое выше истощение компенсаторных возможностей, а также пластических и энергетических резервов организма [2]. Высокая вероятность хронизации заболеваний, взаимное утяжеление соматической патологии, истощение ресурсов организма неизменно приводят к сокращению продолжительности

и ухудшению качества жизни пожилых пациентов, а «разнообразие» клинических проявлений негативно сказывается на их психологическом состоянии. Это обуславливает необходимость индивидуального и комплексного подхода к изучению их клиничко-психофизиологического статуса для увеличения эффективности лечения.

Остеохондроз позвоночника является хроническим, прогрессирующим заболеванием. И хотя его непосредственной мишенью является позвоночный столб с суставным и связочным аппаратом, поражение нервных структур, связанных с ним, утяжеляет течение заболевания и обуславливает разнообразие клинических симптомов, тяготящих пациента [4, 8, 9]. Хроническая компрессия корешков спинномозговых нервов, раздражение и сдавление спинного мозга протрузиями и грыжами межпозвоночных дисков не только напрямую негативно сказываются на состоянии человека, но и опосредованно путем взаимоотягощения с другими соматическими заболеваниями.

Цель исследования — изучение и анализ данных клиничко-психофизиологического статуса у пациентов пожилого возраста, страдающих остеохондрозом позвоночника, а также поиск возможных путей его коррекции.

Материалы и методы

Исследование проведено на выборке пациентов Городской поликлиники № 91 Санкт-Петербурга (отделения № 105 и 50). Критерий включения — диагноз остеохондроза позвоночника. Критерии исключения: онкологическое заболевание, острый психоз, эпилепсия, деменция, остеопороз, травма позвоночника, старческий возраст (75 лет и старше).

Респонденты были разделены на две группы по возрастному признаку: 1-я (контрольная) — 70 пациентов среднего возраста (44–59 лет); 2-я (основная) — 150 респондентов пожилого возраста (60–74 года).

Было проведено ретроспективное исследование имеющейся медицинской документации и результатов проведённого обследования. Отбирали следующие данные: половозрастной состав; наличие и характер проявления остеохондроза, наличие коморбидной патологии; данные клинико-инструментального исследования, включающего применение методов нейровизуализации (КТ, МРТ) для уточнения диагноза и степени выраженности остеохондроза; результаты дополнительного обследования с использованием визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ), опросника оценки качества жизни *SF-36*, опросника системного многофакторного исследования личности (СМИЛ), кардиоинтервалографии.

Для упрощения последующего анализа данных проявления остеохондроза, после необходимой дифференциальной диагностики, обобщали и кодировали в дихотомические (есть признак/нет признака) переменные следующим образом:

- переменная «ограничения движения» принимала положительные значения, если у пациента имелись любые ограничения по причине прогрессирования остеохондроза в движении хотя бы одного отдела позвоночника;
- переменная «симптомы натяжения» принимала положительное значение, если при осмотре неврологом выявлены положительные симптомы натяжения;
- переменная «компрессия» принимала положительное значение, если у пациента имели место симптомы наличия протрузий или грыж межпозвоночных дисков;
- переменную «нарушения иннервации» признавали положительной, если у больного выявляли синдром позвоночной артерии либо парез или гипотрофию мышц.

Отдельно следует объяснить наличие респондентов с проявлениями компрессионного синдрома, дегенеративной нестабильности позвоночника и другим в выборке для исследования клинико-психофизиологического статуса, то есть исследования с «консервативным» уклоном. Все пациенты на момент первого обследования прошли необходимые консультации смежных специалистов на предмет наличия показаний к хирургическому лечению. Некоторым операционное лечение не было пока-

зано по разным причинам, некоторые пациенты имели показания к операции в плановом порядке и ожидали своей очереди. Несколько пациентов, при наличии показаний к хирургическому лечению, отказались от предложенной помощи и предпочли лечиться консервативно.

Статистическую обработку данных производили на базе персонального компьютера в табличном процессоре Excel 2013 и пакетах прикладных программ Statistica 10 и IBM SPSS Statistics 22,0. При анализе количественных данных сначала выполняли оценку нормальности распределения изучаемых параметров с помощью критерия Шапиро—Уилка, равенство дисперсий проверялось критерием Ливиня.

По результатам проверки в подавляющем большинстве случаев выявлено распределение, отличающееся от нормального, поэтому сравнение количественных данных проводили с помощью непараметрического *U*-критерия Манна—Уитни. Описание данных и их дисперсии имело вид: Me (Q_{25} ; Q_{75}), где Me — медиана, Q_{25} и Q_{75} — 25 и 75 % квартили, соответственно.

Доверительные интервалы для частот рассчитывали с применением метода Вальда с коррекцией по Агрести—Коулу. Анализ качественных данных производили в режиме многопольных таблиц сопряженности с помощью критерия χ^2 Пирсона, при необходимости к нему применяли поправку Йетса на непрерывность. Описание данных имело вид: ρ , % (нижняя граница 95 % ДИ; верхняя граница 95 % ДИ), где ρ — частота встречаемости признака в выборке (%), ДИ — доверительный интервал.

Для поиска значимой взаимосвязи признаков проведён корреляционный анализ. В случае обработки пары интервальной переменная—дихотомическая переменная применён точечный бисериальный коэффициент. При поиске связи между дихотомическими переменными применён критерий ϕ для четырёхпольных таблиц. Критический уровень значимости, при котором отвергали нулевую гипотезу об отсутствии различий между изучаемыми группами, для парных сравнений выбран $\rho < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Предварительный анализ выборок показал, что они сопоставимы по гендерному составу и по возрасту дебюта остеохондроза позвоночника, который укладывается в общепринятое мнe-

ние [4]. Сравнение данных, полученных в ходе анализа клинко-психофизиологического статуса, показало весьма внушительные различия последнего между лицами двух анализируемых групп. В группе пожилого возраста чаще встречались пациенты с IV стадией остеохондроза, в то время как пациенты контрольной выборки преимущественно имели II и III стадию (рис. 1).

Доля распространённого остеохондроза позвоночника, захватывающего два и более отдела (описание данных — ρ , % (95 % ДИ–; 95 % ДИ+)), в основной группе также была более высокой — 64,67 (56,62; 71,95), в контрольной группе — 24,29 (15,44; 35,91), $\chi^2=31,17$; $\rho<0,001$.

Причиной более выраженных и распространённых процессов в позвоночнике у больных основной группы по сравнению с контрольной является не только больший «стаж» остеохондроза позвоночника, но и ухудшение репаративных и обменных процессов в позвоночнике. К его признакам отнесены высокая распространённость разрежения костной ткани позвонков, выявленная при рентгенологическом исследовании позвоночника у респондентов основной группы, — 72,67 (64,90; 79,26), в то время как у пациентов контрольной выборки показатель составил 32,86 (22,70; 44,86), $\chi^2=35,944$ $\rho<0,001$. Нарушения обмена веществ, присущие стареющему организму, могут приводить к слабости связочного аппарата, поэтому в основной группе чаще встречалась дегенеративная нестабильность поясничного отдела — 46 (38,13; 54,08) по сравнению с контрольной группой, где показатель равен 12,86 (6,53 %; 23,20), $\chi^2=22,91$; $\rho<0,001$. Данный аспект можно трактовать как особенность статуса пожилых пациентов с остеохондрозом позвоночника.

Несмотря на то, что у лиц старшей возрастной группы чаще выявляли распространённый либо далеко зашедший процесс, выраженность боли по ВАШ в основной группе оказалась достоверно ниже — 5,30 (4,13; 6,90) против 6,55 (5,60; 7,70) балла в контрольной ($U=3452,00$; $Z=-4,09$; $\rho<0,001$). При этом какого-либо влияния на выраженность боли со стороны гендерных особенностей и коморбидной патологии не выявлено. Таким образом, можно утверждать о наличии возрастных особенностей болевого синдрома при остеохондрозе позвоночника. Это может быть объяснено развитием дегенеративных изменений в чувствительных волокнах спинномозговых нервов из-за ишемии последних, вызванной длительной компрессией. Иными словами, выраженность болевого синдрома

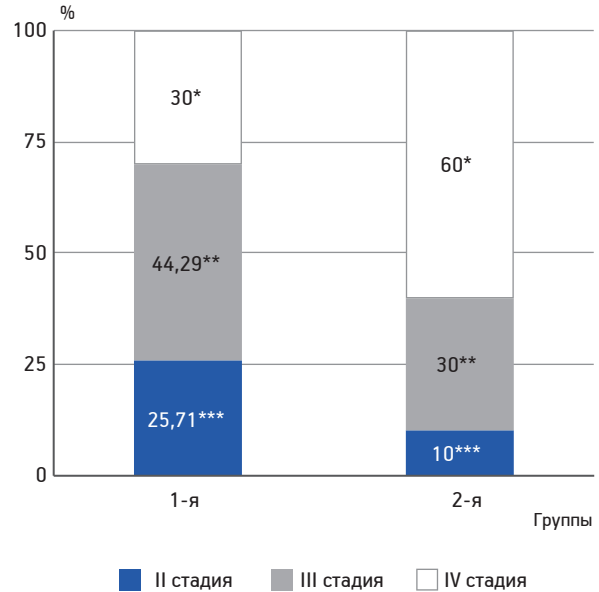


Рис. 1. Распределение пациентов обеих групп по стадиям остеохондроза позвоночника; * различия достоверны: $\chi^2=17,18$; $\rho<0,001$; ** различия достоверны: $\chi^2=4,31$; $\rho=0,038$; *** различия достоверны: $\chi^2=9,24$; $\rho<0,01$

при остеохондрозе у пациентов старшей возрастной группы может не всегда соответствовать реальному состоянию позвоночника.

Анализ коморбидной патологии дал следующие результаты. В основной группе пациентов число сопутствующих заболеваний оказалось примерно в 2 раза больше, чем таковое у респондентов контрольной группы, — 8 (7; 9) сопутствующих заболеваний против 4 (4; 5,25) ($U=599,00$; $Z=-10,69$; $\rho<0,001$). Наличие коморбидной патологии всегда негативно сказывается на состоянии организма пациента как на анатомо-физиологическом, истощая запасы функциональных и пластических резервов, так и на психологическом уровне, вызывая депрессивные и иные негативные состояния.

Объем и состав коморбидной патологии в группах представлены на рис. 2.

Статистическая обработка результатов выявила достоверные различия по частоте встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной систем, а также по частоте встречаемости ожирения в анализируемых группах (табл. 1).

Встречаемость заболеваний сердечно-сосудистой системы имеет доказанную связь с возрастом человека и поэтому может рассматриваться как возрастная особенность, но никак не особенность пожилых пациентов с остеохондрозом.

Более детальный анализ структуры болезней нервной системы выявил, что в подавляющем чис-

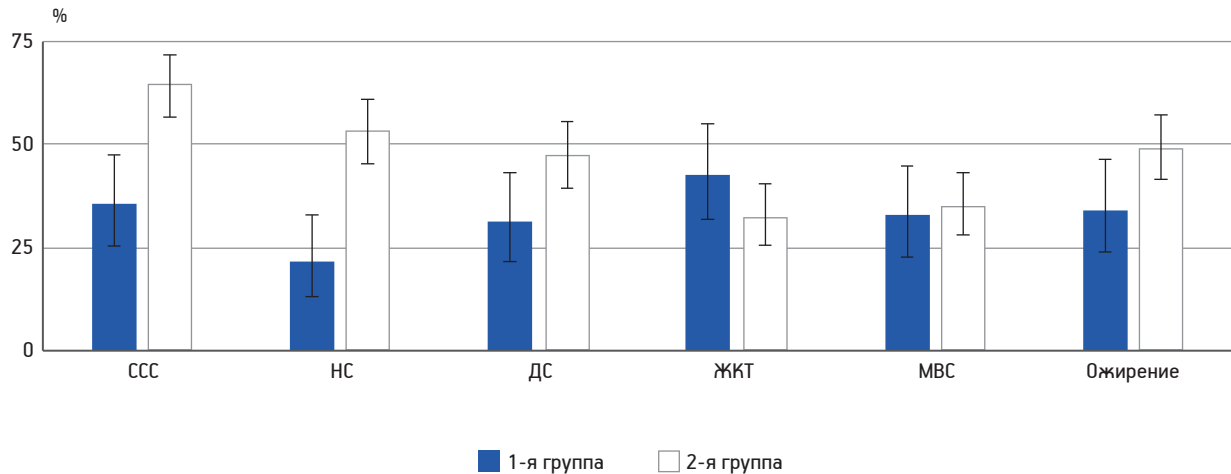


Рис. 2. Частота встречаемости основных патологий у пациентов обеих групп.
 ССС — сердечно-сосудистая система; НС — нервная система; ДС — дыхательная система;
 ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; МВС — мочевыделительная система

Таблица 1

Частота встречаемости заболеваний у респондентов основной и контрольной групп, p , % (95% ДИ+; 95% ДИ-)

Заболевания	Контрольная группа, $n=70$	Основная группа, $n=150$	Достоверность различий
Сердечно-сосудистой системы	35,71 (25,21; 47,76)	64,67 (56,62; 71,95)	$\chi^2=16,17; p<0,001$
Нервной системы	21,43 (13,12; 32,83)	53,33 (45,26; 61,23)	$\chi^2=19,80; p<0,001$
Дыхательной системы	31,43 (21,47; 43,4)	47,33 (39,41; 55,39)	$\chi^2=4,95; p=0,026$
Ожирение	34,29 (23,95; 46,32)	49,33 (41,35; 57,35)	$\chi^2=4,38; p=0,036$

ле случаев (в обеих группах — более 75%) в диагноз попадали заболевания с кодом G55 (сдавления нервных корешков и сплетений при болезнях, классифицированных в других рубриках). Поэтому встречаемость болезней нервной системы может быть особенностью клинического статуса лиц, страдающих остеохондрозом, а её статистически достоверное увеличение в группе пожилых пациентов свидетельствует о возрастных особенностях остеохондроза.

Увеличение заболеваемости хронической патологией дыхательной системы у пожилых пациентов с остеохондрозом может быть вызвано как возрастными изменениями в организме, так и ограничением дыхательных экскурсий из-за болевого синдрома как одного из наиболее частых проявлений остеохондроза, либо из-за ограничения движений в позвоночнике, что также приводит к уменьшению лёгочной вентиляции. Аналогичная ситуация наблюдается и с увеличением частоты ожирения: увеличение массы тела неизбежно происходит с возрастом по разным причинам, в частности из-за ограничения объема физической активности ввиду сердечной или дыхательной недостаточности, однако при остеохондрозе

также наблюдается снижение суточного объема движений. С учётом вышеизложенного, вопрос о связи остеохондроза и встречаемости заболеваний дыхательной системы и ожирения остаётся открытым. Для его прояснения был проведён корреляционный анализ. Так как задачей этого анализа является поиск связи между частотой проявлений остеохондроза и соматическими заболеваниями у пожилых больных, то использовали лишь вторую выборку.

Результаты анализов выявили достоверную корреляцию между частотой встречаемости ограничений движения позвоночника и частотой заболеваний дыхательной системы ($\varphi=0,52, p<0,001$) и между первым показателем и частотой ожирения ($\varphi=0,58, p<0,001$).

Для пар переменных «ограничение движения позвоночника — заболевание ДС» и «ограничение движения позвоночника — ожирение» рассчитаны относительный риск (*relative risk* — *RR*) и число пролеченных пациентов для предотвращения одного исхода (*number needed to treat* — *NNT*), методика их расчета подробно изложена А.М. Гржибовским [5]. *RR* показывает, во сколько раз возрастёт риск возникновения неблагоприятных

Таблица 2

Результаты расчётов относительного риска (RR) и числа пролеченных пациентов на один неблагоприятный предотвращенный исход, NNT

Заболевание	RR при наличии фактора риска	NNT, чел.
Дыхательной системы	12,98 (3,33; 50,52)	2
Ожирение	27,46 (3,95; 191,15)	2

ятного исхода, то есть ожирения либо заболевания дыхательной системы, при наличии у респондента фактора риска, а именно ограничения движений позвоночника. Показатель представляется в виде X (нижняя граница 95 % ДИ; верхняя граница 95 % ДИ), где X — величина RR, ДИ — доверительный интервал. NNT представляет собой расчётное целое (округлённое вверх) число пациентов, у которых нужно исключить фактор риска (в данном случае — ограничение движений позвоночника), чтобы предотвратить развитие неблагоприятного исхода (в данном случае — ожирения либо заболевания дыхательной системы). Результаты представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, риск развития ожирения или заболевания дыхательной системы при наличии ограничения в движении позвоночника возрастает почти в 27,5 и 13 раз, соответственно, что свидетельствует о весьма значимой роли данного проявления остеохондроза в развитии этих исходов и может быть расценено как его особенность. В эту же пользу свидетельствует низкий показатель NNT.

Между величиной боли по шкале ВАШ и встречаемостью заболеваний дыхательной системы у пожилых лиц обнаружена достоверная слабая корреляция ($r_{bk}=0,28$, $\rho<0,01$). Боль сама по себе не является этиологическим фактором развития заболеваний дыхательной системы, однако может оказывать определенное влияние на их развитие, уменьшая, например, объем дыхательных экскурсий. Для оценки этого применён метод бинарной логистической регрессии, в результате чего получена модель со следующими характеристиками (табл. 3, 4).

Несмотря на достоверное значение коэффициента χ^2 , R^2 Нэйджелкерка составляет 0,101, то есть полученная модель объясняет только 10,1% дисперсии (см. табл. 3). Средняя доля предсказания модели составила 68,7%, а β -коэффициент выраженности боли по шкале ВАШ составил 0,297 (см. табл. 4). Всё это позволяет утверждать, что выраженность боли при остеохондрозе имеет среднюю (ниже среднего) степень влияния на развитие заболеваний дыхательной системы у пожилых лиц. Тем не менее, на наш взгляд, это можно рассматривать как особенность течения остеохондроза у пациентов старшей возрастной группы.

Результаты анализа данных психофизиологического обследования выявили более выраженное напряжение адаптации у пациентов основной группы. Описание количественных данных и их дисперсии имело вид Me (Q25; Q75), где Me — медиана, Q25 и Q75 — 25 и 75% квартили, соответственно. Так, значение индекса напряжения по Р. М. Баевскому [12] у респондентов контрольной группы составило 247 (207; 288,25) единиц, в то время как у лиц основной группы показатель оказался равен 323 (275,25; 374) единицы ($U=2006,50$; $Z=-7,38$; $\rho<0,001$). Это указывает на ухудшение состояния организма, преобладание симпатических влияний в регуляции деятель-

Таблица 3

Результаты применения бинарной логистической регрессии для оценки степени влияния выраженности боли на частоту выявления заболеваний дыхательной системы у пожилых

χ^2 (значимость)	-2 Log-правдоподобие	R^2 Кокса и Снелла	R^2 Нэйджелкерка	Общая процентная доля верной классификации
11,853 ($p<0,001$)	195,665	0,076	0,101	68,7

Таблица 4

Полученные коэффициенты регрессии для оценки степени влияния выраженности боли на частоту выявления заболеваний дыхательной системы у пожилых

Компонент уравнения регрессии	β	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Степень свободы	Значимость, p	Exp (B)
Выраженность боли по ВАШ	0,297	0,091	10,700	1	<0,001	1,346
Константа	-1,743	0,530	10,830	1	<0,001	0,175

ности сердечно-сосудистой системы у пациентов пожилого возраста, что является показателем снижения функциональных возможностей регуляторных систем. Иными словами, организм пожилого человека нуждается в дополнительной поддержке для восполнения утраченных функциональных ресурсов. Если этого не произойдет, то возрастает риск декомпенсации имеющихся хронических заболеваний, их обострения и усугубления течения. Таким образом, остеохондроз позвоночника в составе коморбидной патологии влияет на состояние организма пожилого человека, ухудшая его, что может рассматриваться в качестве особенности статуса у лиц старшей возрастной группы, страдающих этим недугом.

Данные опросника *SF-36* представлены на рис. 3. Величины физического (ФКЗ) и психологического компонентов здоровья (ПКЗ), а также показатель психического здоровья у пациентов пожилого возраста оказались достоверно ниже по сравнению с более молодыми респондентами. Низкие показатели ФКЗ свидетельствуют о существенном снижении активной повседневной деятельности у пациентов основной группы, которое обусловлено состоянием их здоровья: 41 (38; 46) балл против 54,50 (48; 58) балла в конт-

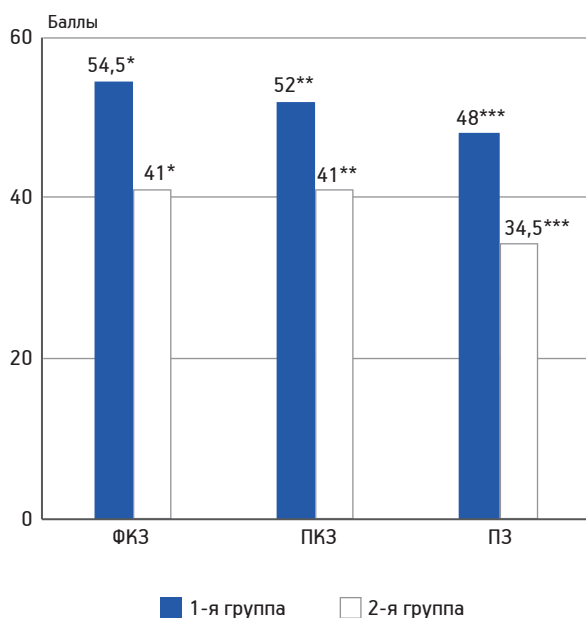


Рис. 3. Результаты у пациентов обеих групп по опроснику качества жизни *SF-36*.

ФКЗ — физический компонент здоровья;

ПКЗ — психологический компонент здоровья;

ПЗ — психическое здоровье; * различия достоверны:

$U=659,00$; $Z=-10,46$; $p<0,001$; ** различия достоверны:

$U=730,50$; $Z=-10,29$; $p<0,001$; *** различия достоверны:

$U=1105,50$; $Z=-9,44$; $p<0,001$

рольной группе. Уменьшение значения ПКЗ свидетельствует о нарушении психической адаптации пациента к своим болезням, рассмотрение их как мешающих жизни: у лиц пожилого возраста — 41 (36,75; 43) балл, у более молодых — 52 (48; 55) балла. Снижение показателя по шкале *психическое здоровье* свидетельствует о наличии депрессивного компонента в структуре отношения человека к своему заболеванию. Этот показатель в основной группе также оказался ниже, чем в контрольной группе: 34,50 (25; 41) и 48 (41,75; 55), соответственно.

В ходе сбора данных выявлено, что пациентам пожилого возраста 2-й группы для лечения или коррекции сопутствующих заболеваний был назначен препарат «Цитофлавин» (ООО «НТФФ „ПОЛИСАН”», Санкт-Петербург). С учетом гипоксического и антиоксидантного эффектов данного препарата, его применение для повышения устойчивости тканей организма, в частности корешков спинного мозга, к гипоксии представляет научный интерес. Для оценки его положительных эффектов на клинко-психофизиологический статус пожилых больных остеохондрозом проведено следующее наблюдение.

Пациентов 2-й основной группы разделили на две подгруппы: 2а — 60 человек, получавших Цитофлавин по 2 таблетки 2 раза / сут 25 дней; 2б — 90 человек, которым Цитофлавин не назначали. Выборки оказались сопоставимы по среднему возрасту, гендерному составу и исходному клинко-психофизиологическому статусу. Группы обследованы повторно через месяц. Для динамики клинко-психофизиологического статуса использовали непараметрический *T*-критерий Вилкоксона. При этом, вероятно, из-за небольшой продолжительности наблюдения статистически значимых изменений внутри групп не зафиксировано, отмечали изменения лишь на уровне тенденций ($p<0,1$), поэтому описание основывалось на сравнении подгрупп после контрольного обследования.

Частота проявления нарушений иннервации, симптомов натяжения и компрессионных симптомов в группе, получавшей Цитофлавин, оказалась достоверно ниже, чем у респондентов, которым его не назначали (рис. 4). Так, встречаемость симптомов натяжения в подгруппе 2а оказалась почти в 2 раза ниже, чем в группе 2б (описание данных — ρ , % (95% ДИ–; 95% ДИ+)): 31,67 (20,93; 44,69) и 56,67 (46,14; 66,63), соответственно ($\chi^2=9,04$; $p<0,01$). Встречаемость компрессионных синдромов составила 46,67 (34,25; 59,5)

и 68,89 (58,45; 77,72) в анализируемых группах, а нарушения иннервации выявлены у 60 (46,95; 71,8) и 91,11 (82,99; 95,73) респондента, соответственно.

Отсутствие статистически значимых изменений в подгруппе, получающей Цитофлавин, и подгруппе, которой его не назначали, конечно, уменьшает информативность результатов сравнения второго этапа обследования. Вместе с тем, более благоприятный статус пациентов, которым назначали Цитофлавин, наводит на мысль о продолжении исследования данного вопроса и детальной проверке положительного влияния препарата на состояние пациентов с остеохондрозом.

Исходя из вышеизложенного, допустимо предположить возможное положительное влияние Цитофлавина на состояние нервной системы при остеохондрозе. Об этом также свидетельствуют более низкие значения выраженности боли по ВАШ у респондентов обеих подгрупп: в подгруппе 2а оно составило 3,80 (2,60; 5,15) мм, 2б — 6,35 (4,98; 7,40) мм.

Уменьшение выраженности болевого синдрома и частоты встречаемости симптомов натяжения, компрессионного синдрома и нарушений иннервации положительно сказываются на психологическом состоянии пациентов. Так, согласно восьмицветному тесту Люшера, тревога была обнаружена у 38,33 (26,72; 51,41) респондента 2а подгруппы и у 53,33 (42,88; 63,5) — 2б подгруппы.

Таким образом, состояние лиц 2а подгруппы по выраженности симптомов со стороны нервной системы оценено как более благоприятное. Следовательно, Цитофлавин, возможно, оказал положительное влияние на клинко-психофизиологический статус пациентов пожилого возраста с остеохондрозом, однако это требует дальнейшей проверки.

Заклучение

Таким образом, к особенностям клинко-психофизиологического статуса пожилых пациентов с остеохондрозом можно отнести увеличение частоты дегенеративной нестабильности поясничного отдела позвоночника, а также разрежения костной ткани позвонков на фоне нарушения обменных процессов в структурах позвоночника. При этом реальное состояние позвоночника не всегда обуславливает выраженность болевого синдрома. Причиной этого является длительная компрессия и ишемия корешков спинномозговых нервов.

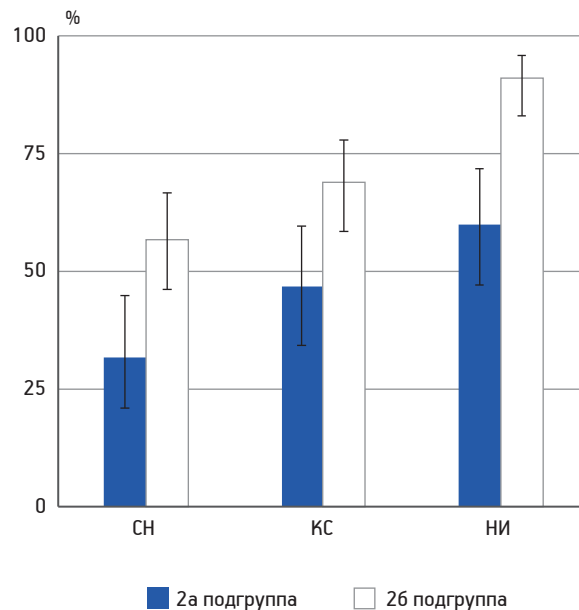


Рис. 4. Структура проявлений остеохондроза в подгруппе, получавшей Цитофлавин (2а), и подгруппе, не получавшей его (2б).

СН — симптомы натяжения; КС — компрессионный синдром; НИ — нарушения иннервации

Ограничение в движении позвоночного столба у лиц пожилого возраста значительно увеличивает вероятность развития ожирения и хронизации заболеваний органов дыхания, при этом увеличение объема движений в позвоночнике является качественной профилактической мерой, снижая риск развития данной патологии. Также на возможность развития заболеваний дыхательной системы, но в меньшей степени, может влиять болевой синдром при остеохондрозе.

Для лиц с остеохондрозом характерно напряжение механизмов адаптации и преобладание симпатических влияний на регуляцию сердечного ритма. Это является предиктором снижения функциональных ресурсов организма и может обуславливать назначение дополнительных методик коррекции функционального состояния пожилых пациентов, например аутогенной тренировки либо тренировки с биологической обратной связью.

Качество жизни, как важный компонент клинко-психофизиологического статуса, у пациентов пожилого возраста с остеохондрозом также страдает. Снижение физической активности и ухудшение психологического компонента здоровья приводят к нарушениям социальной адаптации, замкнутости, что оказывает дополнительное негативное влияние как на соматическое, так и на психическое состояние человека. Снижение, по данным опроса, уровня психического здоровья свидетель-

стует о наличии депрессивного компонента, и это является показанием для психокоррекционных мероприятий, таких как бихевиоральная терапия [7], либо аутогенных тренировок, в том числе с биологической обратной связью [11], направленных на укрепление защитных барьеров психики и улучшение отношения к своему заболеванию у пожилых пациентов. Бихевиоральная терапия является одним из методов коррекции эмоциональных расстройств у пациентов с хроническими заболеваниями, особенно сопровождаемыми болевым синдромом. Аутогенные тренировки с применением биологической обратной связи направлены на повышение адаптационного потенциала организма пациента, при этом пациент учится самостоятельно контролировать своё психическое состояние.

Проведенный сравнительный анализ клинико-психофизиологического статуса двух подгрупп пожилых пациентов с остеохондрозом, одна из которых получала Цитофлавин, показал положительное влияние данного препарата на уменьшение выраженности симптомов со стороны нервной системы. Так, уменьшилась интенсивность боли, а также степень клинической выраженности компрессионного синдрома, нарушений иннервации и симптомов натяжения. Это, в свою очередь, привело к снижению тревоги у пациентов, получавших Цитофлавин.

Литература

1. Ашоур А.З., Белов В.Г., Парфенов Ю.А. и др. Разработка алгоритма оценки тяжести хронического генерализованного пародонтита у пациентов с коморбидной патологией // Вестн. СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2016. Т 8. № 2. С. 44–54.

2. Ашоур А.З., Литовкин А.В., Белов В.Г. и др. Анализ медико-социальных потребностей онкологических пациентов старшей возрастной группы при оказании паллиативной помощи // Современные пробл. науки и образования. 2015. № 5. С. 335.

3. Ашоур А.З., Литовкин А.В., Белов В.Г. и др. Региональная модель паллиативной помощи лицам пожилого и старческого возраста с онкологической патологией в Калининградской области // Современные пробл. науки и образования. 2015. № 6. С. 7.

4. Биктимиров Р.Г., Кедров А.В., Киселев А.М., Качков И.А. Остеохондроз позвоночника // Альманах клин. мед. 2004. № 7. С. 328–337.

5. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) // Экология человека. 2008. № 6. С. 58–68.

6. Заплутанов В.А., Литовкин А.В., Белов В.Г. и др. Качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста с онкологической патологией // Онкология (журн. им. А. П. Герцена). 2016. № 2. С. 25–28.

7. Захаров К.И., Парфенов С.А., Белов В.Г. и др. Бихевиоральная терапия и Цитофлавин в лечении деформирующего коксартроза у пациентов пожилого и старческого возраста // Успехи геронтол. 2016. Т. 5. № 29. С. 816–822.

8. Золотухина С.Ю. Комплексное лечение остеохондроза поясничного отдела позвоночника: Автореф. дис. канд. мед. наук. Самара, 2010.

9. Остеохондроз позвоночника: Клин. рекомендации. Общероссийская общественная организация ассоциация травматологов-ортопедов России (АТОР). Новосибирск, 2013.

10. Ситель А.Б. Формирование рефлекторных и компрессионных синдромов при дискогенной болезни поясничного отдела позвоночника // Вертеброневрология. 2002. Т. 9. № 1–2. С. 51–58.

11. Тюрина О.Г., Айвазян Т.А., Зайцев В.П., Горбунов Ф.Е. Применение биообратной связи у больных остеохондрозом позвоночника с длительным болевым синдромом // Науч.-мед. вестн. Центр. Черноземья. 2002. № 9. С. 8–15.

12. Ханкевич Ю.Р., Сапожников К.В., Белов В.Г. и др. Оценка эффективности мероприятий по поддержанию функционального состояния военно-морских специалистов в ходе решения экипажем задач в море по состоянию функций центральной нервной системы // Актуал. пробл. физ. и спец. подготовки силовых структур. 2016. № 1. С. 171–177.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 5. P. 757–764

V. G. Belov¹, Yu. A. Parfenov¹, M. A. Vasilevskaya¹, S. A. Parfenov², K. V. Sapozhnikov¹,
A. L. Kovalenko³, V. A. Zaplutanov⁴

PECULIARITIES OF CLINICAL AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL STATUS OF ELDERLY PATIENTS WITH OSTEOCHONDROSIS

¹ Municipal polyclinic № 91, 8, Otvaznykh str., St. Petersburg, 198329; ² North-Western Institute of management, branch of RANEPА, 38, Budapeshtskaya str., St. Petersburg, 192071; e-mail: sterjen88@mail.ru;

³ Toxicology Institute, 1, Bekhtereva str., St. Petersburg, 192019; ⁴ I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, RAS, 44, Toreza pr., St. Petersburg, 194223

We conducted a study of 220 patients in polyclinic № 91 in St. Petersburg. It was revealed that elderly patients with osteochondrosis are characterized by a high prevalence and severity of osteochondrosis against the background of metabolic disorders in the structures of the spine. At the same time, the actual condition of the spine does not always determine the severity of the pain syndrome. The effect of osteochondrosis on the development of comorbid pathology has been clarified. The ways of correction of the clinical and psychophysiological status of elderly patients with osteochondrosis such as appointment of Cytoflavin, behavioral therapy and biofeed back therapy are suggested.

Key words: elderly age, osteochondrosis, comorbidity, clinical and psycho-physiological status, Cytoflavin

Т. В. Шутеева, Н. К. Горшунова

КОРРЕКЦИЯ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Курский государственный медицинский университет, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3; e-mail: shuteeva@list.ru

При известной болезни Паркинсона, наряду с двигательными нарушениями, в формировании общего возраст-ассоциированного патологического процесса важную роль играют так называемые «немоторные» клинические проявления, в том числе тревога и депрессия. Эти патологические проявления снижают качество жизни пациента и требуют конкретных лечебных мер. Средством выбора является использование медикаментозных препаратов — антидепрессантов. В статье обсуждается возможность результативного и безопасного применения препарата сертралина при его сочетании с базовой терапией, широко применяемой при болезни Паркинсона. В процессе использования предлагаемой схемы лечения у 35 пациентов в возрасте $62,3 \pm 3,6$ года и с продолжительностью заболевания $3,9 \pm 2,6$ года получены отчетливые позитивные результаты. Отмечено уменьшение депрессивных проявлений, улучшение сна, снижение уровня тревоги при повышении качества жизни пациентов. Никаких нежелательных побочных эффектов проводимого лечения не выявлено. Показана возможность использования сертралина для купирования тревожно-депрессивных расстройств у лиц пожилого возраста, страдающих болезнью Паркинсона.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, депрессия, тревога, сертралин

Болезнь Паркинсона (БП) — одно из возраст-ассоциированных заболеваний, встречающееся в основном у представителей пожилого и старческого возраста. Патогенез БП связан с прогрессирующим разрушением ряда подкорковых образований, в первую очередь нейронов чёрного вещества среднего мозга. Но этим патологический процесс при БП, в особенности в случаях поздней диагностики и неадекватного лечения, не ограничивается. В клинической картине заболевания могут присутствовать не только классические двигательные и координаторные нарушения — гипокинезия, ригидность, тремор покоя, постуральная неустойчивость [2, 4], но и так называемые «немоторные» симптомы [1, 2, 4], которые в настоящее время рассматривают в качестве важных элементов клинического течения БП. Сюда относятся разнообразные вегетативные, чувстви-

тельные, нервно-психические и иные расстройства. Высокая частота, клиническое разнообразие нервно-психических нарушений привлекают внимание клиницистов в связи со своим неоспоримым негативным воздействием на показатели качества жизни у лиц, страдающих БП и затрудняющих их существование с родными и близкими.

Среди спектра всех «немоторных» симптомов чаще всего позиционируют утомляемость, нарушения сна и тревожно-депрессивные проявления [1, 7–9, 11]. В значительном количестве случаев, до 40–56 %, утомляемость, тревога, депрессивные мысли могут даже предшествовать окончательному формированию основных двигательных симптомов, и около $1/3$ пациентов описывают данные «немоторные» симптомы как наиболее тяжело переносимые и даже инвалидизирующие [1, 10]. Даже отчетливо выраженный стресс может способствовать как клинической манифестации БП, так и возникновению наиболее тяжелых осложнений на поздних этапах заболевания. С этим согласуются имеющиеся «пики» депрессивных расстройств на самых ранних и на самых поздних стадиях заболевания [9]. Дефицит дофамина, формирующийся при БП, возможно, дополнительно способствует снижению адаптации к стресс-факторам, которыми могут являться сама БП и связанные с ней негативные изменения качества социальной и бытовой жизни.

Более того, в последние годы широко обсуждается значимость общих патофизиологических факторов и сходных морфофункциональных изменений, лежащих в основе паркинсонизма и депрессии. В качестве ведущих механизмов развития депрессии при БП рассматривают нейромедиаторные нарушения в лимбической системе мозга как следствие нейродегенеративных процессов с формированием вторичной субкортикально-кортикальной дисфункции. Данная концепция подтверждена исследованиями с помощью позитронно-эмиссионной томографии. При этом у пациентов с БП, сопровождающейся депрессией, выявлено сниже-

ние метаболизма как в хвостатом ядре головного мозга, так и в нижней орбитальной зоне лобной коры, а показатели гипометаболизма в структурах лобной коры головного мозга достоверно коррелировали с клиническими индикаторами тяжести депрессии, связанной с БП [9, 12].

Сама депрессия по принципу «обратной связи» также может оказывать разнообразное влияние на течение основного заболевания — БП, на выраженность симптоматики и даже на терапевтический ответ на тот или иной вариант проводимого лечения. Обращает на себя внимание нередкое отсутствие субъективной удовлетворенности пациента с депрессией результатами лечения при объективно отмечаемых положительных сдвигах в клинической картине заболевания. Уже данный факт должен настораживать врача в отношении возможной коморбидной депрессии и побуждать к проведению специальных обследований. Возможны также внезапные утяжеления ведущих и наиболее характерных для БП двигательных расстройств на фоне оптимальной терапии и при отсутствии других возможных причин, кроме депрессии, способствующих ухудшению общего состояния пациента, таких как инфекция, травма, инсульт или нарушение графика приема лекарственных препаратов [6].

Таким образом, нервно-психические расстройства, нередко сопровождающие БП, в частности депрессия и тревога, могут приводить к ухудшению в течении заболевания и к ограничению социальной и бытовой адаптации [7, 8]. В связи с этим, в комплексном лечении БП целесообразно применение противотревожных, антидепрессивных мер, которые должны проводиться длительно, в соответствии с существующими и широко известными клиническими рекомендациями. Идеальным сочетанием могло бы быть одновременное использование психотерапевтических методов воздействия и лекарственной терапии. Однако психотерапевтические методы нередко по разным причинам оказываются недоступными для пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих БП. Средством выбора остается лекарственная терапия, использование которой для коррекции депрессивных расстройств при БП находится в стадии изучения [3].

Известно большое число противотревожных, противодепрессивных препаратов разных фармацевтических групп, позволяющих влиять не только на психические, но и на соматические проявления тревоги и депрессии. Однако спектр

возможных побочных эффектов некоторых из них, например трициклических антидепрессантов, не позволяет рекомендовать многие препараты в качестве средств первого выбора пожилым пациентам с БП, имеющим, кроме того, целый «букет» сопутствующих соматических заболеваний [5]. Наиболее приемлемыми в данной ситуации оказываются антидепрессанты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Одним из представителей этой группы является сертралин, основной механизм фармакологического действия которого основан на ингибировании обратного захвата серотонина (5-НТ) в нейронах ЦНС. В результате, увеличивается содержание серотонина в синапсах, с чем и связывают антидепрессивный и антитревожный эффекты данного препарата. При этом сертралин оказывает определенное действие на обратный захват норадреналина и дофамина, дефицит которого как раз и лежит в основе патогенеза БП. Селективностью сертралина в отношении серотонина и низкой его аффинностью по отношению к адренергическим, холинергическим, ГАМК-ергическим и иным рецепторам обусловлена безопасность препарата и незначительная частота сердечно-сосудистых, антихолинергических, седативных побочных эффектов [3]. Кроме того, в группе СИОЗС сертралин обладает наименьшим спектром взаимодействия с другими лекарствами, что также обеспечивает его высокий уровень безопасности и делает привлекательным для использования в гериатрии [3]. Указанные моменты предопределили цель представленного исследования.

Цель работы — определение возможности использования лекарственных препаратов ряда сертралина для купирования тревожно-депрессивных проявлений у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих БП.

Материалы и методы

Наблюдали 50 пациентов (31 женщина, 19 мужчин, средний возраст $62,3 \pm 3,6$ года) с установленными диагнозами БП и тревожно-депрессивных расстройств. Диагноз БП во всех случаях соответствовал критериям Бриганского банка мозга. Средняя продолжительность заболевания БП составляла $3,9 \pm 2,6$ года, стадии болезни — II—III по шкале Хен—Яра. Клинически преобладала ригидно-дрожательная форма БП. В качестве базовой лекарственной те-

рапии все пациенты получали препараты леводопы в средней дозе $581,2 \pm 74,3$ мг/сут. В более чем половине случаев дополнительно назначали агонисты дофаминовых рецепторов — перибедил, прамипексол, у 8 (16 %) пациентов — амантадины, увеличивающие синтез дофамина и его высвобождение в синаптическую щель и вызывающие торможение обратного захвата дофамина. Ни в одном случае не наблюдали лекарственной дискинезии. Все пациенты с учетом их физических и психических возможностей были способны выполнять нейропсихологические тесты.

Клиническое обследование проводили с оценкой объективного соматического и неврологического статуса с учетом возраста пациентов и длительности заболевания. Для количественной оценки двигательных нарушений использовали унифицированную рейтинговую шкалу БП (UPDRS, III часть). Эффективность терапии тревожно-депрессивных расстройств оценивали при помощи шкал депрессии и тревоги Гамильтона (HDRS и HARS). Исследование качества жизни проводили с помощью опросника PDQ-39. Для общей оценки степени сохранности когнитивных функций использовали шкалу краткого исследования психического статуса (Mini-mental State Examination — MMSE).

Тревожно-депрессивные нарушения были представлены в виде снижения настроения, утраты интереса к жизненным событиям и отсутствием возможности получать удовольствие от этих событий. Пациенты жаловались на различные расстройства сна, снижение аппетита, изменение массы тела. Имели место чувство вины по отношению к своим близким, низкая самооценка, склонность к самобичеванию, депрессивный пессимизм. Тревога и депрессия сопровождалась снижением когнитивных функций, дефицитом внимания, повышенной утомляемостью, болевыми синдромами, запорами. Депрессивные проявления отличались стойкостью, которая не всегда коррелировала со степенью выраженности основных симптомов БП. Шкала депрессии Гамильтона выявила депрессию преимущественно умеренной степени выраженности, выраженной депрессии отмечено не было. Шкала тревоги Гамильтона практически у всех пациентов подтвердила присутствие тревожного состояния.

Все пациенты были подразделены на две полностью сопоставимые группы — основную ($n=35$) и контрольную ($n=15$). Представители основной группы для коррекции тревожно-депрессивных

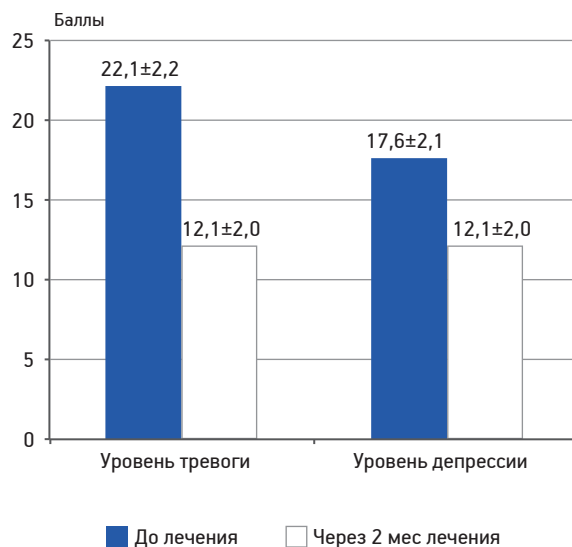
проявлений в течение 2 мес получали сертралин в дозе 100 мг/сут при однократном приеме препарата. В контрольной группе сертралин не использовали.

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Применение сертралина оказало видимый позитивный эффект у пациентов с БП и сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами. Анксиолитическое действие препарата было продемонстрировано в отношении как психической, так и соматической тревоги. Были отмечены стабилизация фона настроения и «прилив сил», пациенты более адекватно стали относиться к своему заболеванию и состоянию и менее печально оценивать свои будущие перспективы. К концу 2-го месяца терапии зафиксировано отчетливое уменьшение тревожно-депрессивных расстройств ($p < 0,05$) и связанных с ними соматовегетативных проявлений (рисунок).

Кроме снижения уровня тревоги и депрессии, пациенты, получавшие сертралин, отмечали уменьшение болевых ощущений разной локализации, что, по-видимому, обусловлено норадренергическим эффектом сертралина. Выявлено снижение раздражительности, незначительное улучшение сна. У представителей контрольной группы ни-



Динамика уровня тревоги и депрессии у пациентов основной группы по шкалам Гамильтона на фоне лечения сертралином

каких изменений в степени выраженности тревоги и депрессии не произошло.

На фоне лечения с использованием сертралина было отмечено также улучшение когнитивных показателей — по шкале MMSE с $25,3 \pm 1,2$ до $27,2 \pm 0,5$ балла ($p < 0,05$). У представителей контрольной группы подобной динамики не наблюдали. Позитивные изменения в когнитивном статусе могли, по нашему мнению, произойти за счет уменьшения утомляемости, тревожности, которые обычно усугубляют когнитивный дефицит. Полученные результаты подтверждают также известное мнение об общности патогенетических механизмов когнитивных и аффективных нарушений при БП, в основе которых лежит недостаточность восходящих моноаминергических влияний и дисфункция подкорково-лобных связей [5].

В процессе исследования динамики качества жизни с помощью опросника PDQ-39 у представителей основной группы, получавших сертралин, выявлены положительные сдвиги в степени активности в повседневной жизни, в эмоциональном состоянии, общении. Отчетливо менее выраженными стали проявления общего дискомфорта (таблица).

Полученные данные указывают на улучшение показателей качества жизни у больных на фоне адекватной коррекции аффективных нарушений, сопровождающих БП. Сертралин существенно не влиял на степень выраженности объективно оцениваемых двигательных расстройств, но улучшал субъективную оценку пациентом своих двигательных нарушений. Можно предположить, что положительный эффект использования сертралина обусловлен не только известными механизмами ингибирования обратного захвата серотонина,

но и способностью вызывать торможение обратного захвата дофамина. Данный двойной механизм ингибирования, дополнительно увеличивая содержание дофамина в лобной коре, активизирует механизмы трансмиссии, активность которых существенно ослаблена при депрессии. Большое значение имеет также способность лекарственного препарата оказывать умеренное активирующее воздействие при одновременном уменьшении психомоторной заторможенности, свойственной БП [5].

За весь период использования сертралина существенных негативных изменений в неврологическом и общем клиническом статусе ни в одном случае не было выявлено. Не было зарегистрировано аллергических реакций и обострений сопутствующих соматических заболеваний. У 2 (5,7%) пациентов в начальном периоде использования препарата отмечали незначительное проходящее головокружение, у 3 (8,6%) — легкую тошноту, у 2 (5,7%) — диарею. Все перечисленные симптомы редуцировали в течение нескольких дней, сертралин при этом не отменяли. Полученная частота нежелательных явлений согласуется с ранее опубликованными данными [5].

Выводы

Полученные данные указывают на целесообразность оценки показателей тревоги и депрессии при болезни Паркинсона у представителей пожилого и старческого возраста. Адекватно проводимая коррекция не только характерных для болезни Паркинсона двигательных, но и депрессивных расстройств повышает качество жизни пациентов и увеличивает их повседневную активность. В качестве лекарственного препарата, способного наиболее результативно воздействовать на симптомы тревоги и депрессии у пожилых пациентов с болезнью Паркинсона, не вызывая при этом нежелательных побочных эффектов, рекомендуется сертралин. Стойкая приверженность пациентов терапии обеспечивается однократным приемом препарата в сутки при достаточно коротком курсе лечения.

Литература

1. Гашилова Ф.Ф., Муравлева Ю.Г., Шляков А.В., Стан В.М. Нервно-психические нарушения, наблюдаемые у больных с болезнью Паркинсона // Рус. мед. журн. 2012. № 12. С. 36–49.

Сравнительные показатели качества жизни у пациентов обеих групп по опроснику PDQ-39 на фоне лечения сертралином

Шкала опросника PDQ-39	Группа	До начала лечения	Через 2 мес лечения
Активность в повседневной жизни	Основная	48,4±12,6	44,7±11,5
	Контрольная	45,7±12,1	44,8±10,9
Эмоциональное состояние	Основная	77,3±11,2	68,9±10,3**
	Контрольная	77,8±12,15	78,3±12,15
Общение	Основная	50,8±9,05	40,8±8,8**
	Контрольная	49,1±9,9	48,3±10,9
Общий дискомфорт	Основная	67,38±14,06	59,4±17,3*
	Контрольная	67,01±13,65	66,05±15,6

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

2. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс, 1999.
3. Данилов А.Б. Золофт: возможности клинического применения // Рус. мед. журн. 2007. № 24. С. 1828–1834.
4. Левин О.С. Болезнь Паркинсона как нейропсихиатрическое заболевание // В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движения: Рук. для врачей. М.: НЦН РАМН, 2011. С. 99–104.
5. Левин О.С. Диагностика и лечение депрессии при болезни Паркинсона // Нервные болезни. 2006. № 2. С. 2–8.
6. Московко С.П., Старинец Н.Г., Московко Г.С. Депрессия при болезни Паркинсона // НейроNEWS. 2008. № 3/1. neuronews.com.ua.
7. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона // Неврол. Нейропсихиат. Психосом. 2009. № 2. С. 3–8.
8. Нодель М.Р. Недвигательные нарушения болезни Паркинсона // Доктор. Ру. Неврология. 2009. № 4. С. 12–16.
9. Нодель М.Р. Депрессия при болезни Паркинсона как ведущий фактор ухудшения качества жизни пациентов: патофизиология, диагностика, терапия // Мед. совет. 2013. № 4. С. 36–41.
10. Торган Т.И., Демчук Н.Д. Синдром утомляемости при болезни Паркинсона // В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движения: Рук. для врачей. М.: НЦН РАМН, 2011. С. 326–327.
11. Угрюмов М.В. Новые представления о патогенезе, диагностике и лечении нейродегенеративных заболеваний // Вестн. РАМН. 2010. № 8. С. 6–19.
12. Braak H., Del Tredici K., Rub U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease // *Neurobiol. Aging*. 2003. Vol. 24. № 2. P. 197–211.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 5. P. 765–769

T. V. Shuteeva, N. K. Gorshunova

CORRECTION OF ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE

Kursk State Medical University, 3, K. Marksa str., Kursk, 305041; e-mail: shuteeva@list.ru

In the formation of a common age-associated pathological process in patients with Parkinson's disease along with movement disorders so-called «non-motorized» clinical symptoms (including anxiety and depression) play an important role. These pathological manifestations can reduce the quality of life of the patient and require specific therapeutic measures. The picker is the use of drugs — antidepressants. The article discusses the opportunity for the effective and safe use of such drug — sertraline combined with basic therapy, which is widely used in Parkinson's disease. Distinct positive results were obtained in the process of using the proposed scheme of treatment in 35 patients at the age of $62,3 \pm 3,6$ years and with disease duration of $3,9 \pm 2,6$ years. We observed decrease depressive symptoms, improve sleep, decrease anxiety levels while improving the quality of life of patients. No unwanted side effects of the treatment were observed. The possibility to use of sertraline for the relief of anxiety and depressive disorders in the elderly suffering from Parkinson's disease was shown.

Key words: *Parkinson's disease, depression, anxiety, sertraline*

В. И. Долгова, Н. В. Мамылина

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ЖЕНЩИН-ПЕДАГОГОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет, 454080, Челябинск, пр. Ленина, 69;
e-mail: 23a12@list.ru

Цель исследования — психофизиологический мониторинг организма женщин-педагогов пожилого возраста в динамике учебного года. Исследование проводили с участием 30 женщин-педагогов 60–61 года в начале года (фоновый уровень) и через 5 и 9 мес преподавания в школе. Изучали пятиминутные участки записи ЭКГ с использованием программы «Поли-Спектр-Ритм» (ООО «Нейрософт»); показатели функции внешнего дыхания — с помощью аппарата «Spirosoft-5000»; психоэмоциональное состояние педагогов в динамике учебного года — по методике САН (самочувствия, активности, настроения). К концу учебного года увеличились симпатические влияния со стороны вегетативной нервной системы на организм женщин-педагогов пожилого возраста, что было сопряжено с некоторым нарушением ритмической деятельности сердца на фоне дестабилизации синусового ритма и вегетативного баланса организма, наметилось ухудшение их психоэмоционального состояния. Следовательно, в динамике учебного года целесообразно проводить мониторинг деятельности сердечно-сосудистой системы организма женщин-педагогов пожилого возраста для возможной профилактики разных заболеваний и отклонений в состоянии здоровья.

Ключевые слова: психофизиологический мониторинг, женщины-педагоги, динамика учебного года, сердечно-сосудистая система, функция внешнего дыхания, методика САН (самочувствия, активности, настроения), стресс

Любой вид активной деятельности вообще и работа учителем в общеобразовательной школе, в частности, являются для женщин пожилого возраста своеобразным эмоциональным стрессом [1]. Педагог — это одна из профессий альтруистического типа, насыщенная большим количеством социальных контактов за рабочий день, с высоким уровнем ответственности, обязывающая учителя быть все время в «форме». Обстановка современной школы изобилует информационными перегрузками, быстрым темпом, многочисленными инновациями, современными мультимедийными технологиями и т. п. Для организма пожилых женщин характерны разные гормональные дисфункции, нарушения обменных процессов, сопутствующие заболева-

ния сердечно-сосудистой системы, усугубляющиеся на фоне эмоциональных перегрузок, что настоятельно требует регулярного мониторинга [2, 9, 12, 20–22]. Можно констатировать, что учителя пожилого возраста находятся в группе риска по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, нарушениям функций дыхания и мозгового кровообращения [3, 5, 14].

Кроме того, педагоги пожилого возраста, имеющие большой опыт, проигрывают молодым специалистам в мобильности, технической осведомленности, владении инновационными методиками и приемами преподавания и др. Для поддержания соответствующего имиджа пожилой учитель должен иметь внутренние ресурсы, адаптироваться к современным условиям преподавания в школе ему зачастую бывает сложно, что дополнительно повышает вероятность ухудшения уровня здоровья [4, 16]. Сказанное особенно актуально для женщин-педагогов, работающих с подростками 12–15 лет, психофизиологические особенности организма которых отличаются неустойчивостью на фоне гормональных перестроек и созревания нервной и других систем, что является дополнительным стрессогенным фактором, модулирующим деятельность педагогов [10].

Исследований, посвященных психофизиологическому анализу деятельности организма женщин-педагогов пожилого возраста в динамике учебного года недостаточно [6, 17–19]. Поэтому актуальными являются разработка и реализация мониторинга здоровья пожилых женщин-педагогов, ведущих активную трудовую деятельность, для профилактики разных заболеваний и отклонений в состоянии здоровья.

Цель исследования — составление и проведение психофизиологического мониторинга организма женщин-педагогов пожилого возраста в динамике учебного года.

Материалы и методы

Исследование проводили с участием 30 женщин-педагогов 60–61 года, преподающих в среднем звене (5–9-е классы). Психофизиологический мониторинг организма женщин осуществляли в динамике учебного года — в начале года (фоновый уровень) и через 5 и 9 мес преподавания в школе. Выбор сроков исследования обусловлен тем, что через 5 мес от начала учебного года заканчивается вторая четверть (то есть это середина учебного процесса), а через 9 мес — напряжённый учебный год.

ИМТ у исследуемой группы педагогов составлял 28,7; все женщины по результатам медицинского обследования были допущены к педагогической деятельности в школе и имели стаж работы не менее 30–35 лет. Для исключения влияния побочных факторов исследуемая выборка педагогов была гомогенна, женщины не страдали гипертонической болезнью, ИБС, атеросклерозом, стойкими нарушениями сердечного ритма, заболеваниями эндокринной и дыхательной систем.

Анализировали пятиминутные участки записи ЭКГ с использованием программы «Поли-Спектр-Ритм» (ООО «Нейрософт»). После автоматического исключения артефактов и экстрасистол вычисляли временные параметры ЭКГ: продолжительность интервалов RR (мс), PQ (PR) (мс), QT (мс), продолжительность QRS комплекса (мс), ЧСС. Состояние внешнего дыхания (ЖЁЛ, форсированную ЖЁЛ и объём форсированного выдоха за первую секунду) у женщин в динамике учебного года изучали с помощью аппарата «Spirosoft-5000».

Психоэмоциональное состояние педагогов в динамике учебного года изучали по методике САН (самочувствия, активности, настроения), которую разработали сотрудники Первого Московского медицинского института им. М. Сеченова В. А. Доскин, Н. А. Лаврентьева, В. Б. Шарай и М. П. Мирошников (1973 г.). САН состоит из карты-таблицы, в которой расположены 30 полярных оценок с континуальной последовательностью промежуточных значений, характеризующих субъективное ощущение психоэмоциональных особенностей самочувствия, настроения, активности; результаты представляли в баллах, условно выделяя уровни САН: 1–3 балла — низкий; 4–5 баллов — средний; 6–7 баллов — высокий.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием программы Excel 2000 и Statistica 8.0. с применением

t -критерия Стьюдента и критерия χ_r^2 Фридмана. При выполнении расчетов t -критерия Стьюдента прежде всего использовали формулу расчета средней арифметической величины. Расчет критерия χ_r^2 Фридмана применяли для сопоставления показателей, измеренных в трех условиях или более на одной и той же выборке испытуемых. Выдвинули гипотезы — H_0 : между показателями, полученными (измеренными) в разных условиях, существуют лишь случайные различия; H_1 : между показателями, полученными в разных условиях, существуют неслучайные различия.

Определяли эмпирическое значение χ_r^2 по формуле:

$$\chi_r^2 = \left[\frac{12}{n \cdot c \cdot (c+1)} \sum (T_i^2) \right] - 3 \cdot n \cdot (c+1),$$

где c — число условий, n — число испытуемых, T_i — суммы рангов по каждому из условий i .

Результаты и обсуждение

В динамике учебного года было проанализировано пять показателей ЭКГ у женщин-педагогов (продолжительности RR_{max} , RR_{min} , $R-R_{cp}$, $\Delta R-R$; зубца P , интервала $P-Q$, комплекса QRS , интервала QT) (рис. 1).

При фоновой записи было выявлено, что регулярный синусовый ритм, являющийся признаком нормальной variability сердечного ритма, имели большинство обследованных женщин-педагогов.

В начале учебного года (фоновый уровень) средняя величина ЧСС составила $64,1 \pm 5,2$ уд/мин; средние показатели интервалов RR_{max} — $1021,1 \pm 42,1$ мс; RR_{min} — $879,7 \pm 24,1$ мс; $R-R_{cp}$ — $952,1 \pm 21,3$ мс.

Диапазон средних максимальных и минимальных значений $R-R$ интервалов ($\Delta R-R$) составил $141,4 \pm 5,1$ мс, что указывает на нерегулярность синусового ритма. Через 5 и 9 мес трудовой деятельности у педагогов средние показатели ЧСС увеличились на 4,5 и 7,1% ($t=2,11$; $p<0,05$), соответственно, по сравнению с фоновым уровнем.

В начале учебного года средняя продолжительность зубца P на ЭКГ составила $84,9 \pm 5,4$ мс, что соответствует норме. Через 5 и 9 мес данный показатель у женщин уменьшился, соответственно, на 5,4 и 7,8% ($t=2,15$; $p<0,05$) по сравнению с фоновым уровнем, что свидетельствует об ускорении процесса деполяризации правого и левого предсердий.

Средняя продолжительность интервала $P-Q$ на ЭКГ у женщин в начале учебного года состави-

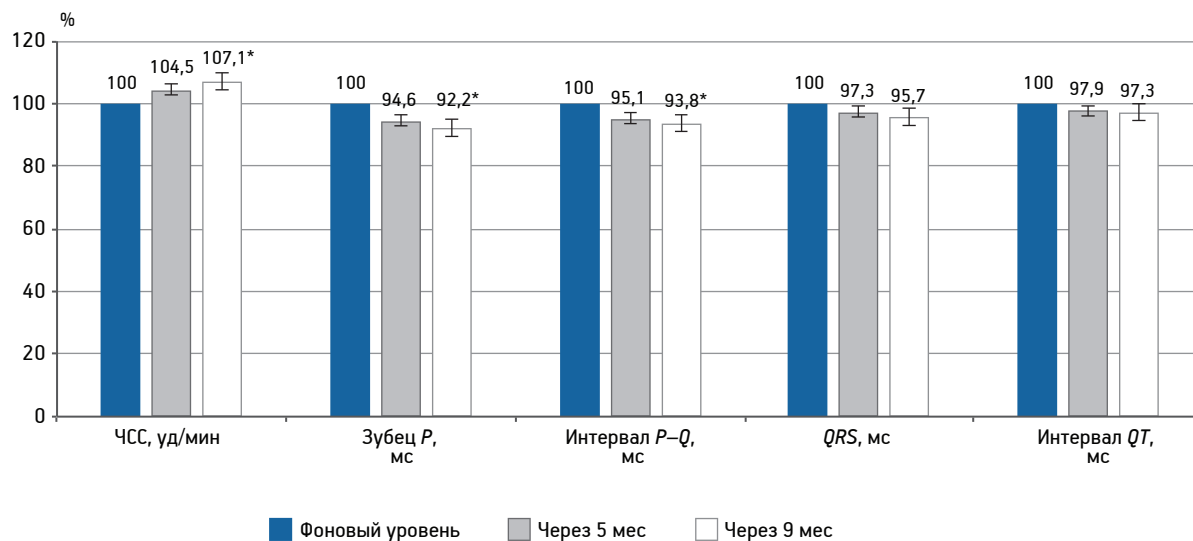


Рис. 1. Показатели ЭКГ у женщин-педагогов в динамике учебного года в % от фонового значения. Достоверность отличий показателей ЧСС (107,1*), зубец P (92,2*), зубец P–Q (93,8*) от фоновых уровней, $p < 0,05$

ла $146,4 \pm 6,8$ мс, что соответствует норме. В середине и конце учебного года значения данного интервала у женщин сократились, соответственно, на 4,9 и 6,2% ($t=2,01$; $p < 0,05$), что указывает на ускорение проведения возбуждений по предсердиям, A/B-узлу до миокарда желудочков.

Средняя продолжительность комплекса QRS у женщин в начале учебного года составила $96,3 \pm 4,5$ мс, что находится в диапазоне референтных значений. Через 5 и 9 мес занятий данный показатель уменьшился по сравнению с фоновым уровнем на 2,7 и 4,3%, соответственно, указывая на ускорение возбуждения миокарда желудочков сердца.

Средняя продолжительность интервала QT у педагогов в начале учебного года составила $428,4 \pm 8,9$ мс, находясь в нормативном диапазоне. В середине и в конце учебного года наметилось снижение этого показателя на 2,1 и 2,7%, соответственно. Как известно, удлинение электрической систолы желудочков является фактором риска опасных желудочковых аритмий, в том числе внезапной сердечной смерти.

Изучение трёх показателей дыхательной системы у женщин-педагогов (ЖЁЛ; форсированная ЖЁЛ — ФЖЁЛ; объём форсированного выдоха за первую секунду — ОФВ₁) в динамике учебного года позволило косвенно судить о состоянии функционирования основных систем энергообеспечения и уровне адаптации организма к умственным и эмоциональным нагрузкам, произошедшие изменения представлены на рис. 2.

У женщин в начале учебного года показатели дыхательной системы достоверно не отличались

от нормы. Через 5 мес трудовой деятельности ЖЁЛ у женщин уменьшилась на 6,9% ($t=2,21$; $p < 0,05$) по сравнению с фоновым значением и на 7,2% по сравнению с нижней границей нормы. К концу учебного года показатели ЖЁЛ были ниже фоновых на 3,8%, находясь в границах референтных значений для данной возрастной категории.

Динамика показателей ЖЁЛ легких свидетельствует об уменьшении легочной вентиляции у женщин-педагогов в конце и особенно в середине учебного года, что является, на наш взгляд, одним из функциональных проявлений эмоционального стресса и отражает изменение баланса вегетативной нервной системы в регуляции ритма дыхания у женщин в течение напряжённой профессиональной деятельности.

Средние значения ФЖЁЛ у педагогов через 5 мес работы уменьшились на 5,6% по сравнению с фоновым уровнем и на 7,9% по сравнению с нижней границей нормы. К концу учебного года показатели ФЖЁЛ у педагогов были недостоверно ниже фоновых значений и соответствовали нижней границе нормы.

Через 5 мес от начала учебного года ОФВ₁ у женщин уменьшился на 7,6% ($t=2,05$; $p < 0,05$) по сравнению с фоновым значением.

Во всех расчетах по формуле χ_r^2 Фридмана (QRS (мс). $\chi_r^2=10,32$; QT (мс). $\chi_r^2=24,05$; ЖЁЛ (л); ФЖЁЛ (л). $\chi_r^2=7,12$; ОФВ₁ (л-с). $\chi_r^2=31,52$; интервал P–Q (мс). $\chi_r^2=34,48$) χ_r^2 эмп превышает критическое значение χ^2 (5,991 для $p \leq 0,05$; 9,210 для $p \leq 0,01$). Верна H_1 , различия достоверны.

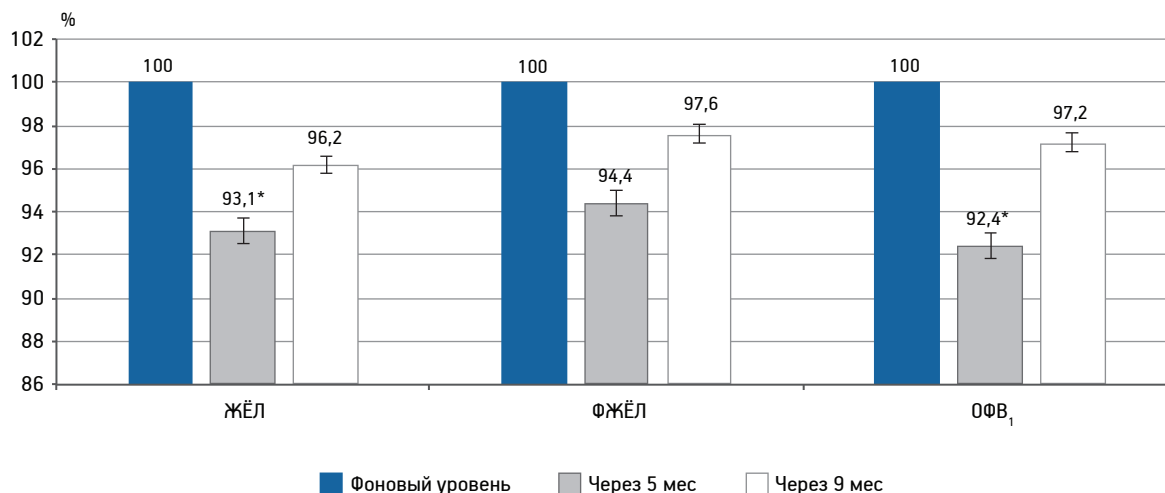


Рис. 2. Показатели дыхательной системы у женщин-педагогов в динамике учебного года в % от фонового значения. Достоверность отличий показателей ЖЁЛ (93,1*), ОФВ₁ (92,4*) от фоновых уровней, $p < 0,05$

В начале учебного года показатели самочувствия, активности и настроения у женщин соответствовали среднему и высокому уровню (рис. 3). Через 5 мес работы у 15 % педагогов был выявлен низкий уровень самочувствия, у 10 % — активности, у 17 % — настроения. К концу учебного года намечилось снижение всех трёх исследованных показателей психоэмоционального состояния у женщин-педагогов пожилого возраста, в частности у 35 % проявился низкий уровень самочувствия, у 60 % — активности, у 25 % — настроения. Только у 4 % педагогов наблюдали относительно устойчивое психоэмоциональное состояние, косвенно регистрируемое по методике САН на протяжении всего учебного года.

Анализ эмпирических данных других исследователей подтвердил наши результаты. Например, в работе М.А.Еркинбековой тревожные ощу-

щения, сниженное настроение, повышенная степень эмоциональных переживаний проявляются у большого числа педагогов (48 %) [7]. Наше исследование проведено в динамике учебного года и к его окончанию психофизиологический мониторинг состояния организма женщин-педагогов пожилого возраста показал, что абсолютное большинство испытывают неустойчивое психоэмоциональное состояние, не проходящую усталость, подавленность, немотивированную агрессивность, недовольство собою и окружением.

Другими авторами тоже показано, что абсолютное большинство педагогов (80 %) отличаются типичными для работников такой стрессогенной профессии заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем, при этом профессиональный стаж и предметная специализация прямо связаны с темпами развития нервно-психических

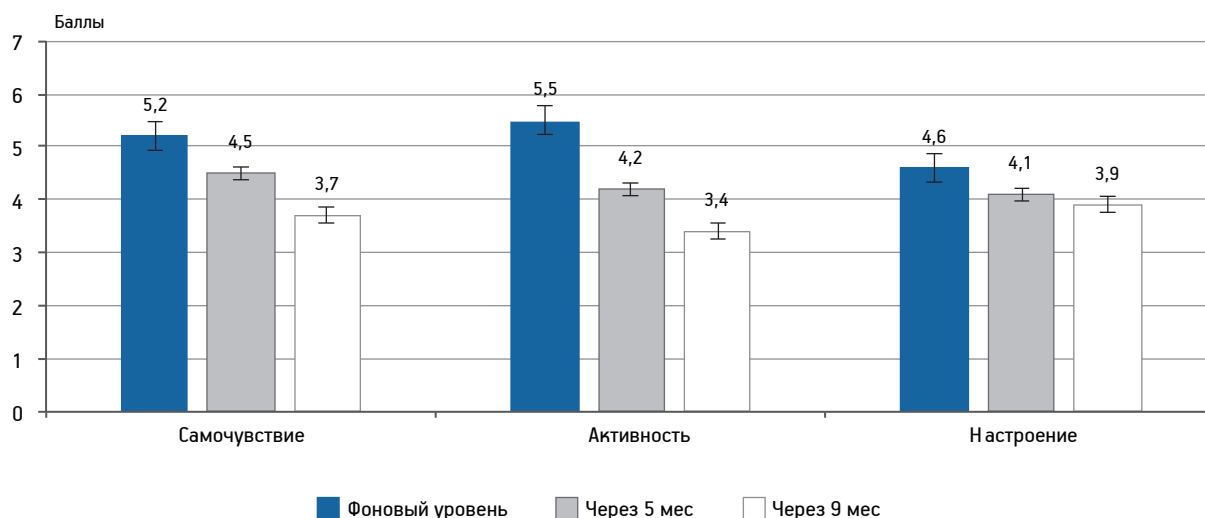


Рис. 3. Показатели по методике САН (самочувствия, активности, настроения) у женщин-педагогов в динамике учебного года

деструкций и потребностного фрустрирования. Так, у преподавателей естественно-гуманитарных дисциплин значимое снижение вагусных влияний на сердечную деятельность проявляется при стаже 21–30 лет. Механизмом, снижающим устойчивость к неблагоприятным воздействиям конкретного внешнего фактора, выступает нарушенная вагусная регуляция сердечно-сосудистой системы, обеспечивающая эффективную восстановительную функцию на фоне постоянного мобилизующего энергетического ресурса [13].

Анализ взаимосвязей уровня переживаний и показателей сердечно-сосудистой системы выявил следующую закономерность: развитие профессиональных деформаций изменяет показатели сердечной деятельности, в частности ЧСС. Результаты проведенного анализа также согласуются с выводами других ученых и расширяют представления о состоянии сердечно-сосудистой системы педагогов в динамике учебного года, что может быть использовано в здоровьесберегающих мерах образовательного учреждения [8].

А. В. Новикова и соавт. изучали уровень самочувствия и психоэмоционального состояния и констатировали высокие профессиональные перегрузки у педагогов, имеющих большой педагогический стаж, влияющие на функционирование основных систем организма. Преобладающее большинство учителей оказалось «высокотренируемым». Именно «высокотренируемым» людям свойственны ожидания угроз своим самооценкам и жизнедеятельности в широких диапазонах профессиональных компетенций и престижа, что влияет на комфортность психоэмоциональных состояний [11].

Мониторинг функционального состояния педагогов свидетельствует о том, что оно зависит от возраста; существуют эффекты критических возрастных периодов адаптации для сердечно-сосудистых функций и возможностей вегетативного регулирования. С увеличением стажа профессиональной деятельности отмечено преобладание центрального контура регуляции в управлении сердечным ритмом [15]. Это вызвано взаимосвязанными и взаимодополняющими факторами, относящимися к разным уровням личностной организации. Индивидуально-психологический уровень характеризуется психодинамическими особенностями субъектов, ценностно-мотивационной сферой и сформированностью компетенций саморегуляции; социально-психологической уровень — особенностями деятельностных и межличностных паттернов.

Специалисты вместе с нами отмечают высокую плотность межличностного взаимодействия, возможность конфликтного поведения, которую усугубляет необходимость реализации запланированных объемов работы в жесткие регламентированные временные периоды, неравномерность нагрузок, необходимость принятия оперативных решений, значительную мобилизацию функций анализаторов, внимания, памяти.

Заключение

У педагогов в динамике учебного года наблюдали учащение ЧСС по сравнению с фоновыми показателями, что, по нашему мнению, является следствием эмоционального стресса, связанного с их профессиональной деятельностью при работе с подростковым контингентом; это согласуется и с результатами других авторов.

Выявленная динамика увеличения ЧСС в течение учебного года иллюстрирует увеличение симпатических влияний со стороны вегетативной нервной системы на организм педагогов, что сопряжено с некоторым нарушением ритмической деятельности сердца на фоне дестабилизации синусового ритма и вегетативного баланса организма.

К концу учебного года показатели объема форсированного выдоха за первую секунду у педагогов были достоверно ниже фоновых значений, указывая на снижение функциональных резервов дыхательной системы в динамике педагогического труда.

Преобладание симпатических вегетативных реакций у лиц пожилого возраста вызывает прогрессирование неблагоприятных инволютивных изменений центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, которые могут привести к дезадаптивным изменениям в организме. Обнаруженные изменения являются предиктором возникновения возможных опасных для здоровья осложнений [15–17].

Целесообразно в динамике учебного года проводить мониторинг здоровья пожилых женщин-педагогов, ведущих активную трудовую деятельность, для профилактики различных заболеваний и отклонений в состоянии здоровья.

Литература

1. Абазилова К. Г., Долбина С. В. Гендерный разрыв в пенсионном возрасте: причины и последствия // Изв. ВУЗов. Сев.-Кавказ. регион (серия «Общественные науки»). 2014. Т. 1. № 179. С. 53–61.

2. *Большевидцева И.Л.* Проявления тревожности у работающих и неработающих женщин пожилого возраста // В сб.: *Материалы Всерос. науч.-практич. конф. «Актуальные вопросы психологии здоровья и психосоматики»*. Махачкала, 2015. С. 72–74.

3. *Букова А.В.* Особенности механики дыхания у женщин пожилого возраста // *Учен. записки Крым. федерал. ун-та им. В.И. Вернадского (серия «Биология. Химия»)*. 2011. Т. 24. № 2 (63). С. 83–90.

4. *Головей Л.А.* Характеристики развития личности женщин в пожилом возрасте // В сб.: *Горизонты зрелости / Под ред. Л.Ф. Обухова и др. М.*, 2015. С. 203–216.

5. *Дадашова Г.М.* Гендерные и возрастные особенности вариабельности сердечного ритма у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Пробл. жен. здоровья*. 2015. Т. 10. № 1. С. 36–42.

6. *Досжанова Г.Н., Абдулдаева А.А., Мауленкул Т.А., Бекетай Г.* Оценка состояния здоровья людей пожилого и старческого возраста проживающих в г. Астана // *Клин. мед. Казахстана*. 2015. № 1 (35). С. 51–54.

7. *Еркинбекова М.А.* Профессиональное выгорание педагогов // *Психол. и педагогика: методика и проблемы практич. применения*. 2012. Т. 2. № 25. С. 233–238.

8. *Кондратьева О.Г., Кондратьева А.А.* Профиль гемодинамических показателей сердечно-сосудистой системы при формировании профессионального стресса у педагогов // *Науч. обозрение. Биологические науки*. 2015. № 1. С. 90–91. URL: <http://biology.science-review.ru/ru/article/view?id=313> (дата обращения 03.06.2017).

9. *Лущевская О.В.* Жизнестойкость и стресс жизни у молодых и пожилых женщин // *Тюмен. мед. журн.* 2016. Т. 18. № 2. С. 8–11.

10. *Микляева А.В.* Феномен межвозрастных манипуляций во взаимодействии «учитель–ученик» // *Психол. наука и образование*. www.psyedu.ru. 2016. Т. 8. № 4. С. 13–23.

11. *Новикова А.В., Панова Н.А., Пичугина Н.Н.* Оценка самочувствия и психоэмоционального состояния учителей общеобразовательных учреждений // *Бюл. мед. Интернет-конференций*. 2016. Т. 5. Вып. 12. С. 1651–1652.

12. *Мороз Т.п., Дёмин А.В.* Особенности тревожности у женщин пожилого возраста с различными темпами старения // В сб. *Серебряный возраст: проблемы герон-*

тологии в условиях проживания в Приарктическом регионе. Архангельск, 2016. С. 125–128.

13. *Овсянкина М.А., Поскотинова Л.В.* Реактивность сердечно-сосудистой системы в режиме пробы с фиксированным темпом дыхания у педагогов // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 11–2. С. 335–339.

14. *Рыжова Т.А., Бичан Н.А.* Структура факторов риска и особенности течения инфаркта миокарда у женщин пожилого и старческого возраста // *Медицина в Кузбассе*. 2012. № 3. С. 6–11.

15. *Попова М.А., Говорухина А.А., Дронь А.Ю.* Мониторинг функционального состояния педагогов, проживающих на Севере // *Вестн. Новосибир. гос. педагог. ун-та*. 2014. № 1. С. 166–174.

16. *Собольников В.В.* Геронтопсихология профессиональных деструкций личности педагога в образовательном пространстве // *Сибир. педагог. журн.* 2013. № 1. С. 223–226.

17. *Стрижицкая О.Ю.* Субъективное благополучие пожилых женщин с различным профессиональным прошлым // *Вестн. СПбГУ. Серия 16 («Психология. Педагогика»)*. 2012. № 4. С. 53–60.

18. *Сухарева В.А., Шibaева Л.В.* Психологические факторы риска перехода внутриличностных конфликтов в кризисные состояния женщин на рубеже между средним и пожилым возрастными // *Вестн. Челябин. гос. педагог. ун-та*. 2015. № 10. С. 156–165.

19. *Янтимирова Р.А., Наймушина А.Г.* Скрининговая оценка состояния здоровья у женщин пожилого и старческого возраста // *Междунар. журн. экспер. образования*. 2015. № 3–3. С. 313.

20. *Fridman R.A.* What goes around comes around: the impact of personal conflict style on work conflict and stress // *Int. J. Conflict Manag.* 2000. Vol. 11. № 1. P. 32–55.

21. *Yousef A.D.* The interactive effects of role ambiguity on job satisfaction and attitudes toward organizational chaos: a moderated multiple regression approach // *Int. J. Stress Manag.* 2000. Vol. 7. № 4. P. 289–303.

22. *Menzel J., Di Giuseppe R., Wientzek A. et al.* Physical activity, bone health, and obesity in peri-/pre- and postmenopausal women: Results from the EPIC-Potsdam Study // *Calcif. Tiss. Int.* 2015. Vol. 97. № 4. P. 376–384.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 5. P. 770–775

V.I. Dolgova, N.V. Mamylnina

**PSYCHOPHYSIOLOGICAL MONITORING OF WOMEN TEACHERS
AT THE TURN OF THE BODY OF MIDDLE AND OLD AGE**

South Ural State University of Humanities and Education, 454080, Chelyabinsk, Lenina pr., 69;

e-mail: 23a12@list.ru

Objective — to create and hold psychophysiological monitoring elderly organism female teachers in the school year dynamics. The study was conducted with the participation of 30 female teachers aged 60–61 years at the beginning of the year (background level) and 5, and 9 months of teaching in the school. We studied 5-minute recording portions of the electrocardiogram using a program «Poly-Spectrum-Rhythm» (the limited liability company «Neurosoft»); lung function — using the apparatus «Spirosoft-5000»; psycho-emotional state of teachers in the dynamics of the school year — on the method of SUN (state of health, activity, mood). By the end of the school year biased increased sympathetic influence of the autonomic nervous system on the body of teachers that have been associated with some violation of the rhythmic activity of the heart on the background of destabilization of sinus rhythm and vegetative balance of the organism; indicators of forced expiratory volume in the first second the teachers were not significantly below baseline values, indicating a decline in the functional reserves of the respiratory system; there has been a strong tendency to deterioration of mental and emotional state of women teachers elderly. Consequently, the dynamics of the school year it is advisable to monitor the activities of the body of female teachers the elderly with a view to the possible prevention of various diseases and abnormalities in health status.

Key words: *psychophysiological monitoring, female teachers, the dynamics of the school year, cardiovascular system, respiratory function, health, activity, mood, stress*

В. А. Бывальцев^{1,2,3,4}, А. А. Калинин^{1,2,3}, А. К. Оконешникова¹

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОЙ МИНИМАЛЬНО-ИНВАЗИВНОЙ МЕТОДИКИ ФАСЕТОЧНОЙ ФИКСАЦИИ СИСТЕМОЙ «FACET WEDGE» ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

¹ Иркутский государственный медицинский университет, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; e-mail: byval75vadim@yandex.ru; ² Дорожная клиническая больница на ст. «Иркутск-Пассажирский», 664005, Иркутск, ул. Боткина, 10; ³ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; ⁴ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, 664049, Иркутск, мкр-н Юбилейный, 100

Целью исследования явился сравнительный анализ клинической и рентгенологической эффективности использования межтелового спондилодеза и открытой транспедикулярной стабилизации с симультанной винтовой и новой минимально-инвазивной методикой фасеточной фиксации системой «Facet Wedge» при лечении дегенеративных заболеваний пояснично-крестцового отдела позвоночника у пациентов пожилого возраста. В исследование были включены 39 пациентов пожилого возраста (старше 60 лет), которым осуществляли трансфораминальный межтеловой спондилодез кейджем «T-ral»: в 1-й группе ($n=23$) использовали открытую винтовую фиксацию системой, во 2-й группе ($n=16$) — ипсилатеральную транспедикулярную открытую стабилизацию с контралатеральной трансфасеточной установкой титанового кейджа «Facet Wedge». Для сравнительного анализа использовали интраоперационные параметры вмешательства и специфичность послеоперационного ведения пациентов, клинические данные и рентгенологические исходы. Динамическую оценку производили в сроки от 8 до 36 мес после операции (медиана 24 мес). В результате установлено, что использование системы «Facet Wedge» позволяет достичь лучших клинических исходов и меньшего числа послеоперационных осложнений в сравнении с открытой транспедикулярной стабилизацией при схожих рентгенологических результатах формирования костного блока. Низкая травматичность фасеточной фиксации делает возможным использование методики для лечения пациентов пожилого возраста с дегенеративными заболеваниями пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Ключевые слова: пояснично-крестцовый отдел позвоночника, дегенеративные заболевания, пожилой возраст, декомпрессия, трансфораминаль-

ный межтеловой спондилодез, транспедикулярная стабилизация, фасеточная фиксация

У лиц пожилого возраста дегенеративные заболевания позвоночника, выявляемые в 95–98 % случаев, связаны преимущественно с естественным биологическим процессом старения [5]. Доминирующей причиной болевого синдрома в спине у 80 % лиц старше 65 лет и у половины населения старше 50 лет являются сочетанные поражения межпозвоночных дисков и дугоотростчатых суставов позвоночника. Данная патология существенно снижает качество жизни пациентов [2, 4].

Особенностью морфологических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника у пациентов старшей возрастной группы является, с одной стороны, стенозирование позвоночного канала в результате краевых костно-хрящевых разрастаний, гипертрофии желтой связки и спондилоартроза, распространяющихся на два сегмента и более [5]. С другой стороны, формирующаяся инволютивная слабость связочного аппарата и межпозвоночных дисков способствует развитию сегментарной нестабильности (29,5 %) и гипермобильности (54,5 %) позвоночно-двигательных сегментов [12].

Большинство дегенеративных заболеваний пояснично-крестцового отдела позвоночника является показанием для ригидного спондилодеза [1, 2, 4]. При этом традиционные оперативные вмешательства с имплантацией открытых транспедикулярных винтовых систем и межтеловых

кейджей связаны со значимой травмой паравертебрального мышечно-связочного аппарата, а их использование у лиц старшей возрастной группы ограничено наличием соматических противопоказаний [5, 12]. В связи с этим, проблема выбора хирургического метода лечения таких пациентов во всем мире остается нерешённой.

Для исследования возможности оказания хирургической помощи пациентам пожилого возраста с дегенеративными заболеваниями пояснично-крестцового отдела позвоночника внедрена новая минимально-инвазивная методика фасеточной фиксации системой «Facet Wedge» в комбинации с транспедикулярной фиксацией и межтеловым спондилезом.

Цель исследования — сравнительный анализ клинической и рентгенологической эффективности использования межтелового спондилеза и открытой транспедикулярной стабилизации с симультанной винтовой и новой минимально-инвазивной методикой фасеточной фиксации системой «Facet Wedge» при лечении дегенеративных заболеваний пояснично-крестцового отдела позвоночника у пациентов пожилого возраста.

Материалы и методы

В исследование включены 39 пациентов пожилого возраста по ВОЗ (старше 60 лет) [7], которым в 2010–2015 гг. выполнено оперативное вмешательство в Центре нейрохирургии НУЗ Дорожной клинической больницы на ст. «Иркутск-Пассажирский» ОАО «РЖД». Исследование одобрено этическим комитетом Иркутского ГМУ, в качестве критериев включения в исследование и исключения из него использованы показания и противопоказания к осуществлению реконструкции позвоночного канала, межтелового спондилеза и стабилизации заднего опорного комплекса для лечения дегенеративных заболеваний с одноуровневым поражением позвоночно-двигательных сегментов пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Критерии включения:

- неэффективность консервативной терапии, длительный или рецидивирующий болевой синдром, стойкий неврологический дефицит от явлений радикулоневралгии до радикулопатии с периферическими парезами;
- признаки сегментарной нестабильности (линейная трансляция более 3 мм, сагиттальная ан-

гуляция более 10°) по результатам функциональной спондилографии [4];

- спондилолистез I степени по Х. Мейердингу (H. Meyerding) без спондилолиза [2];

- наличие, по данным нейровизуализации, грыжи или протрузии межпозвоночного диска, сужающие межпозвоночные отверстия или позвоночный канал с соответствующей клинической симптоматикой.

Критерии исключения:

- значимый остеопороз — снижение МПКТ на 2,8 или более по Т-критерию (по ВОЗ 1995 г.) [7];

- спондилоартроз с компенсаторными изменениями фасеточных суставов и ограничением объема движений (А. Fujiwara, IV степень) [10];

- центральный стеноз позвоночного канала;

- спондилолистез II–IV степени по Х. Мейердингу со спондилолизом или без него;

- тяжелая сопутствующая патология.

Исследуемые пациенты были разделены на две группы. В 1-й группе ($n=23$) использовали открытую винтовую стабилизацию системой «Viper II» («Synthes», Швейцария) из срединного доступа с двухсторонним скелетированием паравертебральной мускулатуры, при этом использовали систему для перкутанной установки винтовой конструкции для снижения рисков ятрогенного повреждения ножки позвонка у пациентов пожилого возраста путем введения канюлированного транспедикулярного винта по направляющей спице. Во 2-й группе ($n=16$) проводили ипсилатеральную открытую транспедикулярную стабилизацию «Viper II» («Synthes», Швейцария) из парамедианного трансмускулярного доступа с контралатеральной трансфасеточной установкой титанового кейджа «Facet Wedge» («Synthes», Швейцария). Во всех случаях оперативные вмешательства выполняли на одном позвоночно-двигательном сегменте, для трансфораминального межтелового спондилеза применяли кейдж «T-pal» («Synthes», Швейцария) после предварительной фасетэктомии и дискэктомии. После операции катамнез наблюдения составил минимум 8 мес и максимум 36 мес, медиана — 24 мес.

Для сравнительного анализа исследовали пол, возраст, ИМТ, технические особенности вмешательства (продолжительность операции, объем кровопотери, длину разреза), специфичность послеоперационного ведения пациентов (время активизации, длительность стационарного лечения), клинические параметры (уровень болевого син-

дрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), потребность в анальгетиках по суточному числу инъекций нестероидных противовоспалительных препаратов, качество жизни пациентов с болью в спине по индексу Освестри), рентгенологические параметры для оценки состоятельности формирования костного блока (прямая и боковая спондилография) и нейровизуализационные данные (МРТ — сканер 1,5 Тл, «Siemens Magnetom Essenza», Германия).

Все пациенты оперированы с помощью оригинального инструментария одной хирургической бригадой без социальной и экономической заинтересованности в результате оперативного вмешательства.

Статистическая обработка результатов исследования произведена с использованием прикладных программ обработки данных баз Microsoft Excel и Statistica 8. Для оценки значимости различий выборочных совокупностей использовали критерии непараметрической статистики, в качестве нижней границы достоверности приняли уровень менее 0,05. Данные представлены медианой и интерквартильным размахом в виде Me (25%; 75%). Статистическая значимость различий установлена для повторных измерений (спустя 3, 6, 12 и 24 мес после операции) с учетом поправки Бонферрони при $p < 2,5\%$. Использованы критерии непараметрической статистики — Манна—Уитни ($M-U$) для межгруппового сравнения, критерий Вилкоксона (W) для зависимых выборок, χ^2 для биномиальных признаков.

Характеристика пациентов исследованных групп

Показатель	1-я группа, n=23	2-я группа, n=16	p
Возраст, лет (Me (25%; 75%))	64 (61; 66)	63 (60; 68)	0,3
Мужчины, n (%)	17 (74)	12 (75)	0,2
ИМТ, кг/м ²	24,3 (22,4; 28,2)	24,4 (22,8; 29,1)	0,7

Результаты и обсуждение

Общие сведения о пациентах исследуемых групп представлены в *табл. 1*. При межгрупповом сравнении статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Сводные данные о продолжительности операции, объеме кровопотери, длине разреза, времени активизации и сроках госпитализации представлены в *табл. 2*.

При сравнительном анализе установлено, что исследуемые технические параметры были статистически меньше во 2-й группе, чем в 1-й ($p < 0,05$). Следовательно, ипсилатеральная транспедикулярная открытая стабилизация с контралатеральной трансфасеточной установкой титанового кейджа «Facet Wedge» может быть осуществлена гораздо быстрее (в среднем на 30%) и посредством менее травматичного доступа, чем открытая винтовая стабилизация.

Проанализировано использование обезболивающих препаратов в послеоперационном периоде (*рис. 1*). Установлено постепенное уменьшение числа введения обезболивающих препаратов в обеих группах, при этом во 2-й выявлена статистически значимая меньшая суммарная потребность во введении анальгетиков за весь срок госпитализации ($p_{M-U} = 0,014$).

При межгрупповом сравнении уровня болевого синдрома по ВАШ (*рис. 2*) определено, что дооперационные показатели статистически значимо не отличались ($p > 0,05$). На момент выписки из стационара и в течение всего периода наблюдения ($Me = 2$ года) во 2-й группе отмечен статистически значимо меньший уровень болевого синдрома ($p < 0,05$), что может быть обусловлено меньшей операционной травмой паравертебральных мягких тканей.

Таблица 1

уровень болевого синдрома ($p < 0,05$), что может быть обусловлено меньшей операционной травмой паравертебральных мягких тканей.

При сравнительной оценке качества жизни пациентов по индексу Освестри (см. *рис. 2*) выявлено, что до операции значения в обеих группах были сопоставимы ($p > 0,05$), а на момент выписки из стационара и в катанезе (в среднем 24 мес) во 2-й группе отмечены статистически значимо лучшие показатели уровня качества жизни у пациентов ($p < 0,05$), что может быть связано с сохранением функционального состояния и меньшим повреждением заднего мышечно-связочного комплекса.

Таблица 2

Технические особенности вмешательства и специфичность послеоперационного ведения пациентов, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Показатель	1-я группа, n=23	2-я группа, n=16	p
Время операции, мин	195 (140; 220)	145 (115; 150)	0,03
Объем кровопотери, мл	250 (180; 300)	50 (30; 100)	0,006
Время активизации, сут	3 (3; 5)	2 (2; 3)	0,02
Сроки госпитализации, сут	13 (12; 14)	10 (9; 11)	0,04

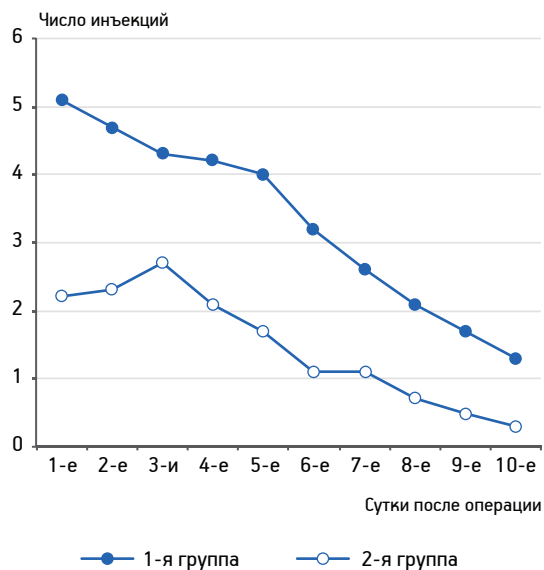


Рис. 1. Число введенных обезболивающих средств в послеоперационном периоде у пациентов обеих групп

В ходе исследования в обеих группах не обнаружено осложнений, связанных с непосредственной установкой стабилизирующих конструкций. При сравнительном анализе числа послеоперационных осложнений выявлено статистически значимо большее их количество в 1-й группе, чем во 2-й ($p=0,0017$). После выполнения межтелового спондилодеза и открытой транспедикулярной фиксации зарегистрировано пять осложнений (21,7%). В двух случаях выявлена инфекция мягких тканей в связи с появлением признаков инфицирования межмышечной гематомы (ликвидации инфекционного процесса способствовали дренирование послеоперационной раны и местная антибактериальная терапия). В одном случае в связи с неправильным восстановлением биомеханики произошла перегрузка дугоотростчатых суставов вышележащего уровня с формированием монолатерального фасет-синдрома (после исключения другого генеза болевого синдрома выполнена лазерная денервация фасеточных суставов с полным регрессом симптоматики). У одной пациентки рецидив неврологической симптоматики был обусловлен формированием грыжи диска вышележащего уровня на фоне прогрессирования дегенеративного процесса, в связи с чем было выполнено ревизионное оперативное вмешательство в объеме микрохирургической дискэктомии. Еще у одного пациента в отдаленном послеоперационном периоде (3 мес) рецидив корешковой симптоматики был связан с развитием послеоперационного перидурального фиброза при отсутствии

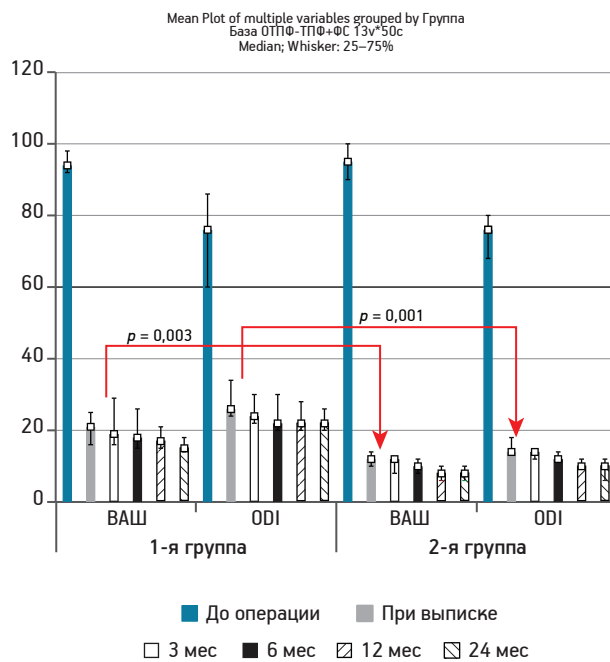


Рис. 2. Динамика показателей болевого синдрома по ВАШ (0–100 мм) и качества жизни по опроснику ODI у пациентов обеих групп

рентгенологических признаков сужения межпозвоночных отверстий и позвоночного канала по результатам мультиспиральной КТ с миелографией, а также признаков сегментарной нестабильности по данным функциональной рентгенографии. В этих случаях курсы консервативной терапии позволили значительно снизить уровень болевого синдрома и улучшить качество жизни.

После ипсилатеральной открытой транспедикулярной стабилизации с контралатеральной трансфасеточной установкой титанового кейджа «Facet Wedge» выявлено одно осложнение (6,2%) в виде инфекции послеоперационной раны на фоне субкомпенсированного сахарного диабета 1-го типа. Локальное использование антисептиков и пролонгированный курс антибактериальной терапии позволили купировать воспалительный процесс.

Формирование межтелового костного блока отмечено через 12 мес после операции у 17 (74%) пациентов 1-й группы и у 12 (75%) — 2-й группы ($p>0,05$), через 24 мес — у 20 (87%) пациентов 1-й группы и у 14 (87,5%) — 2-й группы ($p>0,05$).

Сравнение результатов поясничного спондилодеза, опубликованных разными авторами, и наших данных представлено в табл. 3.

В современной медицинской практике исследование оптимальных подходов к лечению паци-

Сравнение опубликованных результатов поясничного спондилодеза с результатами нашего исследования

Автор, год	Метод поясничного спондилодеза, абс. число	Объем кровопотери, мл	ВАШ до операции/ после операции (0–100 мм)	ODI до операции/ после операции (0–100)	Формирование костного блока (отдаленные результаты), %	Осложнение, %
В. А. Бывальцев и соавт., 2015 [1]	РЕЕК кейдж, открытая ТПФ, $n=45$	350,0 (300,0; 550,0) (Me (25%; 75%))	75 (62; 82)/10 (10; 1)2 (Me (25%; 75%))	58,5 (50; 60)/20 (16; 20) (Me (25%; 75%))	95	2,2% — осложнение в виде инфекции послеоперационной раны
С. В. Колесов и соавт., 2014 [6]	Кейдж и стержень из титанола, открытый срединный доступ, $n=70$	700±5 ($M±m$)	7,2/3,1 (M)	66,7/ 17,6 (M)	—	1% — болезненность сегмента; 4% — нестабильность металлоконструкции
А. В. Крутько, 2012 [8]	РЕЕК кейдж и комбинированная транскутанная ТПФ, $n=44$	545,6±283,0 ($M±m$)	72±10/19±10 ($M±m$)	76,3±8,4/20,2±6,9 ($M±m$)	—	Нет
А. Е. Симонович и соавт., 2004 [11]	NiTi кейдж и открытая ТПФ, $n=143$	—	38±7/7±6 ($M±m$)	61,5+10,04/13,88±5,52 ($M±m$)	94,8	0,9% — миграция имплантатов
D. H. Kim et al., 2009 [18]	Ti кейдж и открытая ТПФ, $n=53$	933,3–1011,6 ($min-max$)	65/18 (M)	70/ 37,9 (M)	94,6	1,9% — поломка кейджа
В. А. Бывальцев и соавт., 2016 [2]	РЕЕК кейдж, открытая ТПФ, ФС, $n=41$	90 (65; 150) (Me (25%; 75%))	С 82 (78; 85) до 3,5 (2; 6) (Me (25%; 75%))	С 74 (66; 78) до 22 (20; 24) (Me (25%; 75%))	—	5% — формирование межмышечной гематомы
J. S. Jang et al., 2005 [16]	РЕЕК кейдж, открытая ТПФ, ФС, $n=23$	310 мл (M)	В спине — с 75 до 23; в ноге — с 74 до 7 (M)	С 33,1 до 7,6 (M)	92% через 12 мес после операции	Нет
F. Liu et al., 2014 [20]	РЕЕК кейдж, открытая ТПФ, ФС, $n=50$	550 мл (M)	В спине: с 76 до 21, в ноге с 75 до 6 (M)	С 49,1 до 5,6 (M)	88,6% через 12 мес после операции	2% — повреждение корешка винтом
J. Xu et al., 2013 [25]	РЕЕК кейдж, открытая ТПФ, ФС, $n=19$	—	—	—	100% через 12 мес после операции	5,3% — повреждение твердой мозговой оболочкой
К. У. Мао et al., 2013 [21]	РЕЕК кейдж, открытая ТПФ, ФС, $n=16$	226 мл (M)	—	—	100% через 16 мес после операции	—
R. X. Shao et al., 2015 [22]	РЕЕК кейдж, открытая ТПФ, ФС, $n=22$	220 мл (M)	С 82±7,2 до 31,8±0,66 ($M±m$)	С 36,72±6,84 до 4,36±1,12 ($M±m$)	100% через 12 мес после операции	4,5% — повреждение твердой мозговой оболочкой
Наши данные	РЕЕК кейдж, открытая ТПФ, $n=23$	250 (180; 300) (Me (25%; 75%))	С 94 (92; 98) до 15 (14; 18) (Me (25%; 75%))	С 76 (60; 86) до 22 (20; 26) (Me (25%; 75%))	87% через 24 мес	21,7%
	РЕЕК кейдж, открытая ТПФ, ФС, $n=16$	50 (30; 100) (Me (25%; 75%))	С 95 (90; 100) до 8 (6; 10) (Me (25%; 75%))	С 76 (68; 80) до 10 (6; 12) (Me (25%; 75%))	87,5% через 24 мес	6,2%

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала боли; ODI — показатель функциональной активности; ТПФ — транспедикулярная фиксация; ФС — фасеточная стабилизация; M — среднее значение; Me — среднее и ошибка среднего; Me (25%; 75%) — медиана с интерквартильным размахом; $min-max$ — минимальное и максимальное значение.

ентов старшей возрастной группы занимает особое социальное и этическое значение [7], суть которого заключается не только в комплексной оценке возникшей патологии и ее отграничении от естественных инволютивных изменений в организме, но и в выборе рационального способа лечения патологического состояния [12].

В настоящее время тактика оперативно-го лечения дегенеративных заболеваний позвоночника у пациентов пожилого возраста является неоднозначной. Так, по мнению ряда авторов, для улучшения клинической симптоматики достаточно выполнения малотравматичных декомпрессивных вмешательств без стабилизации оперированных сегментов [5, 13, 15], при этом другие считают ортопедическую фиксацию необходимым условием полноценного функционального восстановления в послеоперационном периоде [12, 17].

Учитывая наличие у пациентов гериатрической группы сопутствующих заболеваний различной степени компенсированности, значимая интраоперационная травма такого вмешательства сопряжена с высоким риском анестезиологического пособия и развития неблагоприятного послеоперационного исхода (МНОАР, 1989) [3]. В связи с этим, предпочтение нередко отдается менее травматичным декомпрессивным вмешательствам [5, 12], но при этом до сих пор остается нерешенным выбор объема рекалтрации позвоночного канала при дегенеративных стенозирующих процессах [2, 6, 12]. Так, некоторые авторы предлагают малоинвазивные декомпрессивные операции с сохранением анатомической целостности дугоотростчатых суставов, но при этом указывают на техническую сложность реконструкции латеральных карманов и недостаточную декомпрессию невралных структур [9, 12]. С другой стороны, расширенная резекция задних опорных элементов при наличии исходной патологической сегментарной подвижности будет способствовать её прогрессированию с повторной компрессией содержимого позвоночного канала [1, 5, 8].

Использование традиционных открытых транспедикулярных конструкций сопряжено со значимой хирургической агрессией, связанной с травматизацией мягких тканей, в первую очередь мышц, при осуществлении доступа к дорзальным структурам позвонков [1, 4, 8]. При этом разработанная методика перкутанной установки винтовой конструкции, несмотря на лучшие клинические результаты по сравнению с открытой транспедикулярной фиксацией в раннем послеоперационном периоде

за счет меньшего повреждения паравертебральной мускулатуры, в отдаленном периоде имеет сопоставимые исходы [1, 8, 14, 24].

У пациентов гериатрической группы за счет физиологического ослабления естественного мышечного корсета, связочного аппарата и снижения прочности костной ткани актуально повышение эффективности спинальных вмешательств за счет снижения травматичности доступа и уменьшения объема манипуляции в операционной ране [5, 12].

Перспективной и менее травматичной методикой, чем открытая транспедикулярная стабилизация, является трансламинарная фасеточная фиксация [17, 19]. Авторы в своей работе подтвердили эффективность данного способа и высокую (более 90 %) частоту спондилеза у лиц с дегенеративными заболеваниями пояснично-крестцового отдела позвоночника. Некоторые авторы также указывают на меньшую инвазивность трансламинарной фасеточной фиксации по сравнению с открытой транспедикулярной стабилизацией, но при этом результаты биомеханической стабильности являются сопоставимыми [16, 25].

Нами проведена сравнительная оценка результатов использования межтелового спондилеза и открытой транспедикулярной стабилизации с симультанной винтовой и новой минимально-инвазивной методикой фасеточной фиксации системой «Facet Wedge», выполненных пациентам 60–68 лет (медиана 65 лет) с дегенеративными заболеваниями пояснично-крестцового отдела позвоночника. В базе данных Pubmed и русскоязычной литературе отсутствуют клинические исследования эффективности фасеточной фиксации кейджем «Facet Wedge» у пациентов старшей возрастной группы.

Использование межтелового спондилеза с симультанной транспедикулярной и фасеточной стабилизацией «Facet Wedge» в представленной серии наших наблюдений имело сопоставимые результаты по уровню болевого синдрома и качеству жизни в сравнении с данными других опубликованных исследований, анализирующих задний поясничный спондилез с применением фасеточной фиксации по Magerl, но при этом подтверждены преимущества по клиническим параметрам перед открытой методикой установки транспедикулярных винтовых систем (см. табл. 3).

Проведенное исследование является первой демонстрацией эффективного результата комбинированной методики заднего спондилеза

у пациентов пожилого возраста. После операции во всех случаях в отдаленном послеоперационном периоде отмечено статистически значимое улучшение функционального состояния, подтвержденное минимальным числом баллов по *ODI* и низким уровнем болевого синдрома по *ВАШ*, а также рентгенологические признаки формирования полноценного межтелового спондилодеза у около 90 % пациентов через 24 мес после операции.

Нами установлено, что методика фасеточной фиксации имплантатом «Facet Wedge» в комбинации с трансфораминальным межтеловым спондилодезом и односторонней установкой транспедикулярных винтов при лечении пациентов пожилого возраста с дегенеративными заболеваниями позвоночного канала пояснично-крестцового отдела позвоночника позволяет добиться полноценного формирования костного блока и эффективной стабилизации оперированного сегмента при низкой интраоперационной травме. Таким образом, указанный способ оперативного вмешательства может явиться методом выбора в лечении пациентов данной группы.

Заключение

Использование системы «Facet Wedge» позволяет достичь лучших клинических исходов и меньшего числа послеоперационных осложнений в сравнении с открытой транспедикулярной стабилизацией при схожих рентгенологических результатах формирования костного блока.

Низкая травматичность фасеточной фиксации делает возможным использование этой методики для лечения пациентов пожилого возраста с дегенеративными заболеваниями пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Литература

1. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Белых Е.Г. и др. Оптимизация результатов лечения пациентов с сегментарной нестабильностью поясничного отдела позвоночника при использовании малоинвазивной методики спондилодеза // *Вопр. нейрохир. им. Н.Н.Бурденко*. 2015. № 3. С. 45–54.
2. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Оконешникова А. и др. Фасеточная фиксация в комбинации с межтеловым спондилодезом: сравнительный анализ и клинический опыт нового способа хирургического лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника // *Вестн. РАМН*. 2016. № 5. С. 375–384.
3. Зислин Б.Д., Баженов А.М., Белкин А.А. и др. Основные принципы экспресс-диагностики и интенсивной терапии неотложных состояний: их реализация в экспертной системе // *Анестезиол. и реаниматол.* 1997. № 1. С. 31–35.
4. Калинин А.А., Бывальцев В.А. Взаимосвязь спондилометрических параметров с клиническим исходом хирургиче-

ского лечения дегенеративного спондилолистеза при многоуровневых поражениях поясничных межпозвоночных дисков // *Хир. позвоночника*. 2015. № 4. С. 56–62.

5. Козлов Д.М., Крутько А.В., Колотов Е.Б., Ахметьянов Ш.А. Отдаленные результаты хирургического лечения дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника у пациентов старше 60 лет // *Вопр. нейрохир. им. Н.Н.Бурденко*. 2011. № 3. С. 57–61.
6. Колесов С.В. Использование стержней из нитинола при фиксации пояснично-крестцового отдела позвоночника (проспективное рандомизированное клиническое исследование) // *Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н.Приорова*. 2014. № 2. С. 19–24.
7. Кувшинова О.А. Проблема старения в современном российском обществе: социально-демографический аспект // *Вестн. Поволж. академии гос. службы*. 2010. № 1. С. 139–145.
8. Крутько А.В. Результаты декомпрессивно-стабилизирующих операций из унилатерального доступа при стенозе позвоночного канала на поясничном уровне // *Вопр. нейрохир. им. Н.Н.Бурденко*. 2012. № 2. С. 33–41.
9. Луцки А.А., Колотов Е.Б. Диагностика и лечение спондилоартроза // *Хир. позвоночника*. 2004. № 1. С. 55–59.
10. Продан А.И., Грунтовский Г.Х., Радченко В.А. Клинико-рентгенологические особенности и диагностика артроза дугоотростчатых суставов при поясничном остеохондрозе // *Ортопед. и травматол.* 1991. № 2. С. 10–14.
11. Симонович А.Е. Применение имплантатов из пористого никелида титана в хирургии дегенеративных поражений поясничного отдела позвоночника // *Хир. позвоночника*. 2004. № 4. С. 8–17.
12. Симонович А.Е., Козлов Д.М. Дегенеративно-дистрофические поражения поясничного отдела позвоночника и их хирургическое лечение у лиц пожилого старческого возраста // *Хир. позвоночника*. 2006. № 3. С. 52–58.
13. Dall B.E., Rowe D.E. Degenerative spondylolisthesis. Its surgical management // *Spine*. 1985. Vol. 10. P. 668–672.
14. Guan J., Bisson E.F., Dailey A.T., Hood R.S., Schmidt M.H. Comparison of clinical outcomes in the national neurosurgery quality and outcomes database for open versus minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion // *Spine*. 2016. Vol. 41. № 7. P. E 416–421.
15. Guiot B.H., Khoo L.T., Fessler R.G. A minimally invasive technique for decompression of the lumbar spine // *Spine*. 2002. Vol. 27. P. 432–438.
16. Jang J.S., Lee S.H. Minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion with ipsilateral pedicle screw and contralateral facet screw fixation // *J. Neurosurg. Spine*. 2005. Vol. 3. № 3. P. 218–223.
17. Katz J.N., Lipson S.J., Brick G.W. et al. Clinical correlates of patient satisfaction after laminectomy for degenerative lumbar spinal stenosis // *Spine*. 1995. Vol. 20. P. 1155–1160.
18. Kim D.H., Jeong S.T., Lee S.S. Posterior lumbar interbody fusion using unilateral single cage and local morselized graft // *Clin. Orthoped. Surg.* 2009. Vol. 1. № 4. P. 214–221. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kim%20DH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19956479.
19. Kleeman T.J., Hiscoe A.C., Berg E.E. Patient outcomes after minimally destabilizing lumbar stenosis decompression: the «Port-Hole» technique // *Spine*. 2000. Vol. 25. P. 865–870.
20. Liu F., Jiang C., Cao Y. et al. Transforaminal lumbar interbody fusion using unilateral pedicle screw fixation plus contralateral translaminal facet screw fixation in lumbar degenerative diseases // *Indian J. Orthoped.* 2014. Vol. 48. № 4. P. 374–379.
21. Mao K.Y., Wang Y., Xiao S.H. et al. A feasibility research of minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion (MIS-TLIF) using hybrid internal fixation for recurrent lumbar disc herniation // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2013. Vol. 51. № 8. 3. 723–727.
22. Shao R.X., Luo P., Lin Y. et al. Treatment of low lumbar degenerative disease with unilateral pedicle screw combined with contralateral percutaneous transfacet screws fixation // *Zhongguo Gu Shang*. 2015. Vol. 28. № 4. P. 318–322.

23. Shim C.S., Lee S.H., Jung B. et al. Fluoroscopically assisted percutaneous translaminar facet screw fixation following anterior lumbar interbody fusion: technical report // *Spine*. 2005. Vol. 30. № 7. P. 838–843.

24. Xie L., Wu W.J., Liang Y. Comparison between minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion and conventional open transforaminal lumbar interbody fusion: An updated

meta-analysis // *Chin. Med. J. (Engl)*. 2016. Vol. 129. № 16. P. 1969–1986.

25. Xu J., Mao K., Wang Y. et al. A feasibility research of minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion using unilateral incision and hybrid internal fixation for dural-level lumbar degenerative disease // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2013. Vol. 27. № 8. P. 955–959.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 5. P. 776–783

V.A. Byvaltsev^{1,2,3,4}, A.A. Kalinin^{1,2,3}, A.K. Okoneshnikova¹

FEATURES OF THE NEW MINIMALLY INVASIVE TECHNIQUES FACET FIXATION SYSTEM «FACET WEDGE» IN THE TREATMENT OF DEGENERATIVE DISEASES OF THE LUMBAR SPINE IN ELDERLY PATIENTS

¹ Irkutsk State Medical University, 1, Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, 664003;

e-mail: byval75vadim@yandex.ru; ² Railway Clinical Hospital on the station of Irkutsk-Passazhirkii,

Neurosurgery Center, 10, Botkina str., Irkutsk, 664005; ³ Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology,

1, Bortsov Revolyutsii str., Irkutsk, 664003; ⁴ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education,

100, microdistrict Jubileinyi, Irkutsk, 664049

The aim of the study was a comparative analysis of the clinical and radiographic effectiveness of the use of interbody fusion and open pedicle screw stabilization of simultaneous and new minimally invasive techniques facet fixation system «Facet Wedge» in the treatment of degenerative diseases of the lumbar spine in elderly patients. The study included 39 elderly patients (older than 60), which carries out the transforaminal interbody fusion Cage «T-pal»: open transpedicular stabilization was used in 1st group ($n=23$), ipsilateral open transpedicular stabilization with contralateral transfacet installing titanium Cage «Facet Wedge» — in 2nd group ($n=16$). We used intraoperative interventions and specific post-operative patient management, clinical data and radiographic outcomes for a comparative analysis of the parameters. Dynamic assessment was made in a period of 8 to 36 months after surgery (median 24 mo.). As a result, it found that the use of the system «Facet Wedge» allows you to achieve the best clinical outcomes and fewer postoperative complications compared with open transpedicular stabilization in similar radiographic findings of bone block formation. Low traumatic facet fixation makes it possible to use methods for the treatment of elderly patients with degenerative diseases of the lumbosacral spine.

Key words: *lumbosacral spine, degenerative disease, elderly age, decompression, transforaminal interbody fusion, transpedicular stabilization, facet fixation*

КОНКУРС НА ЛУЧШУЮ РАБОТУ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ РОССИИ ПО ГЕРОНТОЛОГИИ В 2017 г.

Президиум Правления Геронтологического общества РАН объявляет прием работ на конкурс на лучшую работу молодых ученых по геронтологии в 2017 г. На конкурс представляются опубликованные в текущем году в отечественных и зарубежных журналах, сборниках, книгах работы по физиологии, биохимии, биофизике, молекулярной биологии, генетике старения, а также по клинической геронтологии и гериатрии, психологии, социологии и демографии, в которых отражены вопросы геронтологии и гериатрии.

К рассмотрению принимаются работы, в которых ведущим автором является исследователь в возрасте до 35 лет.

На конкурс представляются: отпечатки или ксерокопии опубликованной работы (работ), анкета участника конкурса: фамилия, имя, отчество; дата рождения; место работы (учреждение, отдел, лаборатория); должность; список научных работ.

В случае, если у работы несколько соавторов, анкета представляется на каждого соискателя премии. Работа должна быть сопровождена письмом научного руководителя, рекомендующего её на конкурс, в котором отражен вклад соискателя (соискателей) в данное исследование (если работа выполнена несколькими авторами).

Все документы отправлять до 31 декабря 2017 г. на имя президента Общества чл.-кор. РАН В.Н. Анисимова по адресу:

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный-2,
ул. Ленинградская, 68, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова —
с пометкой на конверте «На конкурс молодых ученых».

Решение о присуждении премии будет объявлено не позднее 31 марта 2018 г.