ISSN 1561-9125
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 4 2019
Том Vol. 32

Успехи геронтологии

Advances in Gerontology

Патогенез ассоциированных с возрастом заболеваний

Диагностика, клиническая картина и лечение болезней у пожилых

Реабилитация и социальные аспекты пожилого возраста



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



МОСКОВСКИЕ ОФИСЫ
Москва, 1-я улица Ямского поля, д. 24
7 (495) 640-0614 (доб. 1)
1@peptidesco.ru

Москва, ул. Машкова, д. 28/20, 3 этаж
7 (495) 640-0614 (доб. 5)
5@peptidesco.ru

НИЖЕГОРОДСКИЙ ОФИС
Н. Новгород, Московское шоссе, д. 29А
7 (831) 260-1291
6@peptidesco.ru

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ОФИС
СПб., ул. 2-я Советская, д. 7,
БЦ «Сенатор»
7 (812) 640-0614 (доб. 2)
2@peptidesco.ru

ОФИЦИАЛЬНОЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО В ЕВРОПЕ
Латвия, Рига, ул. Альберта, 2
+371 675-01-555
help@peptideproduct.eu

PEPTIDES
ПЕПТИДНАЯ КОМПАНИЯ № 1

www.peptidesco.com

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY



«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2019

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

ADVANCES in GERONTOLOGY

Volume 32, № 4

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
A V. Arutjunyan (St. Petersburg)
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)
A. L. Ariev (St. Petersburg)
M. F. Ballyzek (St. Petersburg)
V. V. Bezrukov (Kiev, Ukraine)
V. V. Benberin (Astana, Kazakhstan)
I. I. Eliseeva (St. Petersburg)
C. Francheschi (Bologna, Italy)
E. Yu. Golubeva (Arkhangelsk)
N. D. Goncharova (Sochi—Adler)
N. K. Gorshunova (Kursk)
A. N. Il'tnitksy (Polotsk, Blarus)
E. N. Imyanitov (St. Petersburg)
A. N. Khokhlov (Moscow)
T. B. L. Kirkwood (Newcastle, U. K.)
N. G. Kolosova (Novosibirsk)
V. K. Koltover (Chernogolovka)
O. V. Korkushko (Kiev, Ukraine)
E. A. Korneva (St. Petersburg)
G. P. Kotelnikov (Samara)
K. L. Kozlov (St. Petersburg)
A. V. Kulikov (Pushchino)
I. M. Kvetnoy (St. Petersburg)
A. V. Lysenko (Rostov-on-Don)
S. B. Malichenko (Moscow)
A. I. Martynov (Moscow)
O. N. Mikhailova (St. Petersburg)
A. A. Moskalev (Syktyvkar)
V. S. Myakotnikh (Ekaterinburg)
M. A. Paltsev (Moscow)
K. I. Praschayeu (Belgorod)
S. N. Puzin (Moscow)
S. I. S. Rattan (Aarhus, Denmark)
G. S. Roth (Baltimore, USA)
A. V. Sidorenko (Vienna, Austria)
V. P. Skulachev (Moscow)
G. A. Sofronov (St. Petersburg)
A. G. Soloviev (Arkhangelsk)
O. V. Tatarinova (Yakutsk)
J. Vijg (San Antonio, USA)
I. A. Vinogradova (Petrozavodsk)
P. A. Vorobiev (Moscow)
E. G. Zotkin (St. Petersburg)
A. I. Yashin (Durham, USA)

Published since 1997

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

St. PETERSBURG • 2019

Российская академия наук
Отделение физиологических наук
Научный совет по физиологическим наукам
Геронтологическое общество

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Том 32, № 4

Редакционная коллегия:

В. Н. Анисимов	(Санкт-Петербург) — главный редактор
В. Х. Хавинсон	(Санкт-Петербург) — заместитель главного редактора
Г. А. Рыжак	(Санкт-Петербург) — ответственный секретарь
А. В. Арутюнян	(Санкт-Петербург)
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)
А. Л. Арьев	(Санкт-Петербург)
М. Ф. Баллюзек	(Санкт-Петербург)
В. В. Безруков	(Киев, Украина)
В. В. Бенберин	(Астана, Казахстан)
Я. Вийг	(Сан-Антонио, США)
И. А. Виноградова	(Петрозаводск)
П. А. Воробьёв	(Москва)
Е. Ю. Голубева	(Архангельск)
Н. Д. Гончарова	(Сочи—Адлер)
Н. К. Горшунова	(Курск)
И. И. Елисеева	(Санкт-Петербург)
Е. Г. Зоткин	(Санкт-Петербург)
А. Н. Ильницкий	(Полоцк, Белоруссия)
Е.Н.Имянитов	(Санкт-Петербург)
И. М. Кветной	(Санкт-Петербург)
Т. Б. Л. Кирквуд	(Ньюкасл, Великобритания)
К. Л. Козлов	(Санкт-Петербург)
Н. Г. Колосова	(Новосибирск)
В. К. Кольтовер	(Черноголовка)
О. В. Коркушко	(Киев, Украина)
Е. А. Корнева	(Санкт-Петербург)
Г. П. Котельников	(Самара)
А. В. Куликов	(Пущино)
А. В. Лысенко	(Ростов-на-Дону)
С. Б. Маличенко	(Москва)
А. И. Мартынов	(Москва)
О. Н. Михайлова	(Санкт-Петербург)
А. А. Москалев	(Сыктывкар)
В. С. Мякотных	(Екатеринбург)
М. А. Пальцев	(Москва)
К. И. Прощаев	(Белгород)
С. Н. Пузин	(Москва)
С. И. С. Раттан	(Орхус, Дания)
Дж. С. Рот	(Балтимор, США)
А. В. Сидоренко	(Вена, Австрия)
В. П. Скулачёв	(Москва)
А. Г. Соловьёв	(Архангельск)
Г. А. Софронов	(Санкт-Петербург)
О. В. Татаринова	(Якутск)
К. Франчески	(Болонья, Италия)
А. Н. Хохлов	(Москва)
А. И. Яшин	(Северная Каролина, США)

Выходит с 1997 г.

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

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2019

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2019. Т. 32. № 4. 194 с., ил.

Издается при поддержке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава РФ и ООО «Самсон Мед»

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

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

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

Главный редактор В.Н. Анисимов

Редакционная обработка О.В. Комарова, 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, пр. Динамо, 3, издательство «Эскулап»
Лицензия ИД № 04402 от 29.03.2001 г.

Подписано в печать 20.09.2019 г. Формат бумаги 60×90 1/8. Печать офсетная. Печ. л. 24,25.

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

© Успехи геронтологии, 2019
© Геронтологическое общество, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Торгашов М. Н., Мякотных В. С. Стресс-индуцированная патология и ускоренное старение	492	*Torgashov M. N., Myakotnykh V. S.* Stress-induced pathology and accelerated aging
Курашова Н. А., Мадаева И. М., Колесникова Л. И. Экспрессия белков теплового шока *HSP*70 в условиях окислительного стресса	502	*Kurashova N. A., Madaeva I. M., Kolesnikova L. I.* Expression of heat shock proteins *HSP*70 under oxidative stress
Гунин А. Г., Голубцова Н. Н., Корнилова Н. К. Механочувствительный *Yes*-ассоциированный протеин в коже человека в процессе старения	509	*Gunin A. G., Golubtzova N. N., Kornilova N. K.* Mechanosensitive *Yes*-associated protein in human skin during aging
Усольцева Е. Н., Соловьев А. Г., Мамонтова А. Г. Синдром перименопаузального дефицита мелатонина в системе персонифицированного менеджмента качества жизни женщин с патологическим климактерием	516	*Usoltseva E. N., Soloviev A. G., Mamontova A. G.* Perimenopausal melatonin deficiency syndrome in system of personalized management of quality of life of women with climacteric syndrome
Дробинцева А. О., Полякова В. О., Родичкина В. Р., Кветной И. М. Кисспептины в ткани яичника человека в онтогенезе	524	*Drobintseva A. O., Polyakova V. O., Rodichkina V. R., Kvetnoy I. M.* Kisspeptins in human ovarian tissue during ontogenesis
Агарков Н. М., Кича Д. И., Харченко В. В., Коптев Д. С., Коровин Е. Н., Блинков Ю. Ю., Будник И. В. Диагностика рака яичников у пожилых по параметрам иммуноглобулинов и фагоцитарной активности крови	530	*Agarkov N. M., Kicha D. I., Harchenko V. V., Koptev D. S., Korovin E. N., Blinkov Yu. Yu., Budnik I. V.* Laboratory diagnostics of ovarian cancer among the elderly in the parameters of immunoglobulins and phagocytic activity of blood
Птахина И. В., Шептицкий В. А. Особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы у долгожителей Приднестровья	536	*Ptakhina I. V., Sheptytskiy V. A.* Features of the functional state of the cardiovascular system of long-livers of Pridnestrovie (Transnistria)
Гуляев Н. И., Олексюк И. Б., Козлов К. Л., Любимов А. И., Соловьев М. А., Михеева Н. А., Цыган Н. В., Сизенко В. В., Козина Л. С., Медведев Д. С. Показатели липидного обмена как ранние маркеры развития кальциноза клапана аорты	545	*Gulyaev N. I., Oleksyuk I. B., Kozlov K. L., Lubimov A. I., Solovyev M. A., Mikheeva N. A., Tcygan N. V., Sizenko V. V., Kozina L. S., Medvedev D. S.* Indicators of lipid exchange as early markers of development calcific aortic valve disease
Кабалык М. А., Коваленко Т. С., Невзорова В. А., Суханова Г. И. Влияние артериальной гипертензии и гиперлипидемии на ремоделирование суставного хряща и развитие остеоартрита (экспериментальное исследование)	550	*Kabalyk M. A., Kovalenko T. S., Nevzorova V. A., Sukhanova G. I.* Effect of arterial hypertension and hyperlipidemia on remodeling of articular cartilage and the development of osteoarthritis (experimental study)
Буркин М. М., Хяникяйнен И. В., Молчанова Е. В. Биопсихосоциальная концепция хронической ишемии мозга у лиц пожилого возраста	558	*Burkin M. M., Hyanikyaynen I. V., Molchanova E. V.* Biopsychosocial concept of the chronic ischemia of the brain in elderly
Тукиш О. В., Гарганеева А. А. Факторы неблагоприятного прогноза у пациентов старших возрастных групп, перенесших острый инфаркт миокарда. Роль поликлинического этапа реабилитации	565	*Tukish O. V., Garganeeva A. A.* Factors for unfavorable prognosis in elderly patients with previous acute myocardial infarction. The role of the ambulatory rehabilitation stage
Рашидова А. М., Гашимова У. Ф., Кадимова З. М. Исследование активности ферментов энергообмена и состояния сердечно-сосудистой системы у лиц пожилого и старческого возраста	572	*Rashidova A. M., Hashimova U. F., Gadimova Z. M.* Study of energy metabolism enzymes and state of cardiovascular system in elderly and senile age patients

Гайфулин Р. А., Иванов С. В., Гайфулина Е. Н.
Полиморбидность у больных пожилого возраста, нуждающихся в реваскуляризации миокарда (обзорная статья) 581

Гоголашвили Н. Г., Яскевич Р. А., Тучков А. А.
Риск тромбоэмболических осложнений и особенности антитромботической терапии у пациентов старших возрастных групп с фибрилляцией предсердий 592

Пузин С. Н., Назарян М. Г., Верташ О. Ю.
Современные подходы к лечению возрастной макулярной дегенерации у пожилых пациентов 599

Николенко В. Н., Кочурова Е. В., Муханов А. А.
Влияние стоматологического статуса у пациентов пожилого и старческого возраста с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта на экспрессию биомаркеров ротовой жидкости 602

Аминова Г. Г.
Влияние возрастного фактора на структуру стенки пищевода человека 606

Арьев А. Л., Каюков И. Г., Береснева О. Н., Парастаева М. М., Есаян А. М., Кучер А. Г.
Старение и почки: сложности в оценке скорости клубочковой фильтрации у людей старшего возраста 614

Костюченко Л. Н., Михайлянц Г. С., Данилов М. А., Круглов А. Д., Костюченко М. В., Кузьмина Т. Н., Носкова К. К., Лычкова А. Э.
Железодефицитный синдром и его коррекция препаратами нутритивного действия у пожилых пациентов с колоректальным раком 627

Серов В. А., Шутов А. М., Кузовенкова М. Ю., Серова Д. В.
Клинические особенности внебольничной пневмонии, ассоциированной с острым повреждением почек, в пожилом и старческом возрасте 633

Орлов М. А.
Терапия болезни Альцгеймера: вызовы и перспективы 639

Asiamah N., Kouveliotis K., Petersen C., Eduafo R., Borkey R.
Травмы, вывихи и плохое здоровье, воспринимаемые пожилыми людьми как результат активной физической активности: последствия для активной жизни, укрепления здоровья и геронтологии 652

Степчук М. А.
Общая и первичная заболеваемость населения старше трудоспособного возраста Белгородской области 658

Меметов С. С., Шаркунов Н. П.
Медико-социальные проблемы долгожителей на современном этапе 664

Долгова В. И., Гизингер О. А., Мамылина Н. В.
Иммунофизиологические показатели у педагогов пожилого возраста в динамике учебного года 668

Gayfulin R. A., Ivanov S. V., Gayfulina E. N.
Polymorbidity in elderly patients needing myocardial revascularization (a review article) 581

Gogolashvili N. G., Yaskevich R. A., Tuchkov A. A.
Risk of thromboembolic complications and the peculiarities of anti-thrombotic treatment in patients with atrial sibrillium fibrillation 592

Puzin S. N., Nazarian M. G., Vertash O.Y.
Contemporary approaches to the treatment of age-related macular degeneration in elderly patients 599

Nikolenko V. N., Kochurova E. V., Mukhanov A. A.
The influence of dental status on local immunity of oral cavity of elderly and senile patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity mucosa 602

Aminova G. G.
Effect of age factor on the structure of the wall of the esophagus 606

Ariev A. L., Kayukov I. G., Beresneva O. N., Parastaeva M. M., Essaian A. M., Kucher A. G.
Aging and kidneys: problems in evaluating of the glomerular filtration rate in elderly 614

Kostyuchenko L. N., Mikhailyantz G. S., Danilov M. A., Kruglov A. D., Kostyuchenko M. V., Kuzmina T. N., Noskova K. K., Lychkova A. E.
Iron deficiency syndromes and their correction with nutritional support in elderly patients with colo-rectal cancer 627

Serov V. A., Shutov A. M., Kuzovenkova M. Yu., Serova D. V.
Clinical features of community-acquired pneumonia associated with acute kidney injury in elderly patients 633

Orlov M. A.
Alzheimer's disease therapy: challenges and perspectives 639

Asiamah N., Kouveliotis K., Petersen C., Eduafo R., Borkey R.
Injuries, dislocations, and poor health perceived by older adults to result from vigorous physical activity: implications for active living, health promotion, and gerontology 652

Stepchuk M. A.
General and primary morbidity of population older than able to work age of Belgorod area 658

Memetov S. S., Sharkunov N. P.
Medical and social problems of seniors at the present stage 664

Dolgova V. I., Gizinger O. A., Mamylina N. V.
Immunophysiological indicators of the organism of teachers of the elderly in the dynamics of the educational year 668

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

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

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

1. Статья направляется в редакцию в электронном виде по e-mail.
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 $^1/_{10}$—$^1/_8$ 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. Корректура авторам не высылается, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
7. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным (до 7 рисунков). Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими. Файлы рисунков, фотографий, диаграмм и схем предоставляются вместе со статьей **отдельными файлами в формате исходной программы**. В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски (или импрегнации) препарата. Если рисунок дан в виде монтажа, фрагменты которого обозначены буквами, обязательно должна быть общая подпись к нему и пояснения к отдельным фрагментам. Рисунки должны быть также внедрены в текст статьи (в самый конец текста, один за другим, каждый со своей подписью).
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*); автор несет ответственность за правильность библиографических данных.
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. В статье необходимо отразить следующую информацию в виде отдельных разделов:
    а) благодарности (общая информация о любой помощи в проведении работы и подготовки статьи);

б) источники финансирования работы (информация о грантах и любой другой финансовой поддержке исследований);
в) соблюдение этических стандартов (информация о соблюдении стандартов работы с животными; об исследованиях, где в качестве объектов выступали люди);
г) конфликт интересов.

14. В сопроводительном письме авторами должны быть предложены два возможных рецензента с указанием ФИО, должности, научного звания, места работы и адреса электронной почты рецензента. Кроме того, рекомендуется указать 1–2 фамилии рецензентов, кому нежелательно посылать статью.
15. 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**.
16. Публикация статьи в журнале не влечет никаких финансовых отчислений автору.
17. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются; оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.
18. Примеры оформления статей — на сайте Геронтологического общества при РАН (www.gersociety.ru), где размещены полные электронные версии журнала в свободном доступе.

Статьи направлять по электронной почте на адреса: aging@mail.ru, mmv_ag@mail.ru

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

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

САД	—	систолическое артериальное давление
СКФ	—	скорость клубочковой фильтрации
СОД	—	супероксиддисмутаза
СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
С-РБ	—	*С*-реактивный белок
ТТГ	—	тиреотропный гормон
УЗДГ	—	ультразвуковое допплеросонографическое исследование сосудов головного мозга
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ФВ	—	фракция выброса
ФК	—	функциональный класс (по классификации *NYHA*)
ХОБЛ	—	хроническая обструктивная болезнь лёгких
ХПН	—	хроническая почечная недостаточность
ХСН	—	хроническая сердечная недостаточность
ЦИК	—	циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	—	центральная нервная система
ЧСС	—	частота сердечных сокращений
ЭКГ	—	электрокардиограмма
эхо-КГ	—	эхокардиографическое исследование
ЭЭГ	—	электроэнцефалография

мес	—	месяц
мин	—	минута
млн	—	миллион
млрд	—	миллиард
мм рт. ст.	—	миллиметр ртутного столба
нед	—	неделя
с	—	секунда
с.	—	страница
сут	—	сутки
тыс.	—	тысяча
уд/мин	—	ударов в минуту
ч	—	час

Ig	—	иммуноглобулины [5 классов: *IgA, IgD, IgE, IgG, IgM*]
IL	—	интерлейкин
M±m	—	доверительный интервал
NYHA	—	Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
pH	—	водородный показатель
PCNA	—	ядерный антиген пролиферирующих клеток
TNF-α	—	фактор некроза опухоли α
TNM	—	Международная онкологическая классификация (при обозначении стадий цифры пишутся на уровне строки: *T*3*N*1*M*0)

Обычные аминокислоты, входящие в состав белков:

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

© М. Н. Торгашов, В. С. Мякотных, 2019
УДК 616-058.65:612.67

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 492–501

М. Н. Торгашов, В. С. Мякотных

СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ И УСКОРЕННОЕ СТАРЕНИЕ

Уральский государственный медицинский университет, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru

Проведено исследование с привлечением 317 бывших участников боевых действий 24–69 лет. Целью исследования было определение закономерностей возрастной динамики стресс-индуцированной патологии у участников боевых действий для выработки концепции их ускоренного старения как итоговой составляющей последствий боевого стресса. Оказалось, что по отношению к возрасту и периоду воздействия факторов боевого стресса вначале манифестировала патология опорно-двигательного аппарата, ЖКТ и артериальная гипертензия, затем сердечно-сосудистая патология, связанная с атеросклерозом. Формирование посттравматического стрессового расстройства произошло в 289 (91,2%) наблюдениях, а хронических болевых синдромов различной локализации и разного происхождения — в 192 (60,6%) в самые разные сроки послевоенного периода. Но именно посттравматическое стрессовое расстройство в сочетании с хроническими болями оказались определяющими в общей тяжести состояния участников боевых действий, в изменениях показателей свободнорадикального окисления и увеличении данных биологического возраста. Предлагается ускоренное старение, формирующееся на основе последствий тяжелых стрессорных воздействий, рассматривать в качестве самостоятельного заболевания.

Ключевые слова: боевой стресс, посттравматическое стрессовое расстройство, стресс-индуцированная патология, ускоренное старение

В настоящее время, в период становления и развития гериатрической помощи в России активно обсуждается вопрос о так называемой возрастзависимой, или возраст-ассоциированной, патологии, основу которой представляют сердечно-сосудистые, нейродегенеративные и онкологические заболевания, распространенность которых действительно неуклонно нарастает с возрастом. Для названных патологических процессов, а также для целого ряда других, относящихся к сфере деятельности ревматологов, урологов, гинекологов, офтальмологов и многих других специалистов, процесс старения по существу рассматривается в качестве фонового, участвующего в этиологии и патогенезе возраст-ассоциированных заболеваний [13, 14].

Вместе с тем, достаточно активно продолжается полемика о представлении самого старения в качестве особого рода заболевания [10], а не только естественного износа организма. При таком подходе вполне естественно возникают противоречия, основой которых является неизбежность заболевания старением, которое, в свою очередь, служит патогенетическим фоном для формирования целого комплекса возрастзависимых заболеваний. Получается, что одно-единственное заболевание, а именно старение, есть первопричина множества других. Подобного рода рассуждение может поставить под сомнение, например, известные и получившие всеобщее признание теории развития атеросклероза, канцерогенеза, амилоидоза и так далее, а это представляется совершенно неприемлемым. С другой стороны, широко известны состояния ускоренного, патологического старения, которые действительно представлены в качестве самостоятельных заболеваний — наследственных прогерий, к которым относятся болезни Вернера, Хатчинсона—Гилфорда и ряд других, дебютирующих в детском и юношеском возрасте и приводящих к ранней смерти. Таким образом, действительно, в отдельных случаях процесс старения, а именно патологического старения, представляет собой заболевание, даже комплекс заболеваний. Возникает вопрос: ограничивается ли ускоренное, патологическое старение известными генетическими поломками и существует ли вероятность ускоренного старения как болезни, причиной которой явились бы иные моменты, чем мутации генетического кода?

В этой связи привлекают внимание исследования, посвященные ускоренному старению лиц, переживших тяжелые виды стресса, в частности боевого стресса (БС) [5, 8, 9, 16, 19], что рассматривается в рамках актуального научного направления — медицины катастроф [1].

Данные исследования рассматривают в качестве непосредственных причин ускоренного старения сам БС, известное посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), последствия боевых черепно-мозговых травм и ряд заболеваний, в происхождении и формировании которых как стресс, так и ПТСР принимают самое непосредственное участие. В итоге, формируется комплексная стресс-индуцированная патология, поражающая многие органы и системы и ведущая к ускоренному, патологическому старению. Далее уже на фоне данного ускоренного, иногда на десятки лет, старения продолжает развиваться та возраст-ассоциированная патология, которая опережает во временно́м аспекте популяционные показатели. Создается порочный круг, основными звеньями которого являются стресс, стресс-индуцированные заболевания, патологическое старение и возраст-ассоциированная патология. При этом очередность формирования, распространенность и степень тяжести отдельных вариантов стресс-индуцированных состояний, способствующих ускоренному старению, в разные возрастные периоды до последнего времени оставалась малоизученной.

Цель исследования — определение закономерностей возрастной динамики стресс-индуцированной патологии у участников боевых действий для выработки концепции их ускоренного старения как итоговой составляющей последствий БС.

Материалы и методы

В течение 8 лет, с 2009 по 2016 г., в условиях двух специализированных стационаров — Госпиталей для ветеранов войн — наблюдали 317 бывших участников боевых действий в Афганистане и на Северном Кавказе 24–69 лет. Из них 161 (50,8 %) участник боевых действий проходил обследование и лечение в Новосибирском областном клиническом госпитале для ветеранов войн № 2, а 156 (49,2 %) — в Свердловском областном клиническом психоневрологическом госпитале для ветеранов войн. Все наблюдавшиеся лица в разные годы перенесли воздействие различных боевых стресс-факторов: вооруженные столкновения (n=260; 82 %), гибель сослуживцев (n=283; 89,3 %), ранения сослуживцев (n=226; 71,3 %), собственные ранения и травмы (n=112; 35,3 %), пленение (n=29; 9,1 %). Обследование включало клинические, лабораторные, инструментальные, психолого-психиатрические и социально-психологические методы с привлечением многих специалистов, в том числе психологов и психиатров. Всем пациентам Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн (n=156) на базе созданной специализированной лаборатории патофизиологии старения проводили биохимические исследования состояния ПОЛ и антиокислительной защиты (АОЗ) и определяли биологический возраст (БВ).

Все наблюдавшиеся лица были подразделены на группы в соответствии с возрастом и периодом, прошедшим с момента окончания непосредственного участия в боевых действиях, с интервалами в 5–10 лет. У всех получено добровольное согласие на проведение исследований.

Оценку интенсивности БС проводили по авторской пятибалльной шкале [9]. Для определения наличия и степени выраженности ПТСР использовали опросник травматического стресса (ОТС) [7]. Интенсивность боли любой локализации определяли с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и опросника McGill [2, 12].

Показатели ПОЛ, АОЗ и БВ рассчитывали с помощью методик, предложенных НИИ геронтологии АМН СССР (Киев) в модификации, разработанной в уже упомянутой лаборатории патофизиологии старения Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн, при использовании референтных значений нормы, полученных в данной лаборатории [16]. Исследовали показатели суммарной хемолюминесценции, диеновой конъюгации высших ненасыщенных жирных кислот с одновременным определением общих липидов сыворотки крови, содержания общего белка и среднемолекулярных пептидов. Определяли также показатели перекисной резистентности эритроцитов и осмотической резистентности эритроцитов.

Хемолюминесценцию исследовали на хемолюминометре 1420.1 с ФЭУ-140 по стандартным методикам. Результаты получали в форме графика зависимости интенсивности свечения от времени (3 мин) в виде показателей суммарной хемолюминесценции, складывающейся из светосуммы и амплитуды последней. Определение диеновой конъюгации проводили на основе спектрофотометрической регистрации ее максимума поглощения, отражающей содержание общих липидов в гептановых экстрактах. Активность антиокислительного фермента пероксидазы определяли по методу Т. Попова, Л. Нейковска [11], активность

каталазы — по методу Баха—Зубковой в модификации А. П. Ястребова, В. Н. Мещанинова [16]. При определении БВ использовали специально разработанную программу для ЭВМ [3], а средние значения должного БВ (ДБВ) по отношению к календарному возрасту (КВ) рассчитывали по формуле: ДБВ=0,863·КВ+6,85.

Результаты исследования состояния ПОЛ, АОЗ и БВ сопоставляли с клиническими проявлениями ПТСР и хроническими болевыми синдромами, которые могут быть результатом БС и ПТСР [9], а также с некоторыми стресс-индуцированными заболеваниями.

Статистическую обработку материала проводили с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6, значимость различий в группах вычисляли при помощи критерия Фишера, связь между признаками — с использованием коэффициента корреляции Пирсона (r). В ряде случаев для вычисления статистической значимости полученных результатов использовали критерии χ^2 и Стьюдента. Вероятность различий между группами считали достоверной при значениях $\rho<0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно результатам, полученным при использовании авторского опросника [9], БС испытали 305 (96,2 %) из 317 наблюдавшихся участников боевых действий. У лиц старше 60 лет (n=13; 4,1 %), у которых продолжительность послевоенного периода была наибольшей (свыше 25 лет), ретроспективная психологическая оценка имевших место боевых стресс-факторов оказалась ярче, интенсивней, чем у представителей более молодого возраста, принимавших участие в боевых действиях ранее чем 25 лет тому назад. При этом наиболее отчетливое нарастание степени выраженности БС — от 3,3±0,2 до 4,2±0,1 балла ($\rho<0,05$) — зафиксировано при сравнении показателей у лиц пожилого возраста с показателями у участников боевых действий, обследованных в 51–60 лет.

ПТСР различной интенсивности диагностировано в 289 (91,2 %) из 317 наблюдений, и средняя выраженность данного расстройства по ОТС [7] составила 65,5±0,95 балла. Выраженная симптоматика ПТСР определена у 114 (36 %) участников боевых действий и соответствовала интенсивности БС (ρ=0,001), а также перенесенным стрессам мирного периода, состоявшимся после демобилизации (ρ=0,011). В 175 (55,3 %) наблюдениях диагностированы умеренно и незначительно клинически выраженные варианты ПТСР [7, 9]. Так же как и субъективное восприятие событий БС, с течением времени интенсивность ПТСР претерпевала некоторые изменения, что зависело от трёх составляющих: 1) увеличения возраста ветеранов боевых действий; 2) продолжительности послевоенного периода; 3) преобладающих клинических проявлений ПТСР. Последствия боевых ЧМТ (n=77) незначительно ($\rho>0,05$) усиливали симптоматику ПТСР. Наименьшие средние значения интенсивности ПТСР были у лиц 61–69 лет (62,7±3,6 балла), наибольшие — 51–60 лет (66,9±2,6 балла). Это говорило о том, что с возрастом степень выраженности ПТСР незначительно снижается, а негативное психологическое воздействие самого БС, связанное с тем или иным стресс-фактором (вооруженные столкновения, гибель сослуживцев, собственные боевые ранения и ранения товарищей, пленение и так далее), наоборот, усиливается. При этом нельзя исключить наслоения на реальные воспоминания о бывших боевых стресс-факторах нередко встречающихся в пожилом и старческом возрасте конфабуляций, возникающих в качестве симптомов возраст-ассоциированных когнитивных расстройств [9]. Подобного рода психопатологические феномены, помимо всего прочего, могут свидетельствовать в пользу ускоренного, патологического старения, формирующегося на основе стресс-индуцированной мультиморбидности.

Весьма интересно распределение степени выраженности основных симптомов ПТСР [7] в разные возрастные периоды (*табл. 1*).

Полученная возрастная динамика выраженности ПТСР представляется в целом незначительной. Только в пожилом возрасте отмечается некоторое снижение степени выраженности клинических проявлений ПТСР по отношению к таковой у лиц предыдущей возрастной категории — 51–60 лет, и при этом более заметны различия в выраженности симптома избегания. Эти данные подтверждаются исследованиями распространённости ПТСР у пожилых ветеранов Второй мировой войны и войны в Корее [18]. А вот выраженность симптомов дистресса, наоборот, даже слегка усилилась у представителей пожилого возраста, что совпало с обнаруженным возрастным усилением выраженности психологического воздействия бывшего БС.

Конечно же, в динамике выраженности симптомов ПТСР имеет значение не только возраст бывших участников боевых действий, но и продолжительность послевоенного периода. Отчётливо

Таблица 1

Выраженность посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) и его основных симптомов в зависимости от возраста пациентов, *M±m* (баллы)

Симптом	24–30 лет, *n*=44	31–40 лет, *n*=59	41–50 лет, *n*=162	51–60 лет, *n*=39	Старше 60 лет, *n*=13
ПТСР в целом	66±3,1	64,1±2	65,8±1,4	66,9±2,6	62,7±3,6
Вторжения	63,5±2,6	62,3±1,9	63,7±1,3	63,7±3	60,5±4,5
Избегания	63,8±3,3	60,2±2,1*	62,5±1,4	68±2,2	58,4±2,9**
Гиперактивации	64,2±3,1	63,6±2,2	64,3±1,4	62,5±2,6	63±2,4
Дистресса	64,1±3,1	62,3±2,2	62,7±1,4	63,7±2,8	64,3±5,4
Воспоминаний конкретных событий травмы	54,7±1,7	54,5±1,7	56,5±0,9	57,3±1,8	51,2±3

* p=0,016 по отношению к группе 51–60 лет; ** p=0,029 по отношению к группе 51–60 лет (по коэффициенту Стьюдента).

заметна наиболее низкая интенсивность ПТСР (ρ<0,05) при продолжительности послевоенного периода до 5 лет. В этот же период пациентов без ПТСР и с его минимально выраженной симптоматикой (n=12; 63,2 %) также было больше, чем в другие периоды времени, а в структуре ПТСР наиболее выраженным (61,8±3,7 балла) оказывался симптом вторжения. Остальные группы симптомов (избегания, гиперактивации, дистресса) имели меньшую интенсивность, чем в более поздние послевоенные периоды. И это имеет свое объяснение: за истекший сравнительно небольшой период времени отчетливая клиническая картина ПТСР у большинства участников боевых действий просто не успевает сформироваться, а наибольшее значение в данный период как раз и имеют навязчивые воспоминания о прошедших военных событиях, которые, по существу, и являются клиническим ядром симптома вторжения.

Наиболее яркая симптоматика и соответственно распространённость выраженного ПТСР (до 57,6 %) определялась в период 11–15 лет после окончания участия в боевых действиях, и именно среди этих наблюдений в одинаковой степени выраженности (от 64,1±2,3 до 66,9±1,9 балла) были представлены все варианты симптоматики ПТСР. Через 20 и более послевоенных лет интенсивность ПТСР несколько снижалась, но наиболее отчётливое её снижение все-таки было связано не столько с длительностью послевоенного периода, сколько с возрастом. Можно предположить возможность латентного течения ПТСР у лиц молодого возраста, особенно в первые 5 лет послевоенного периода, с вероятностью инициации повторными и хроническими стрессами не только ПТСР, но и описанных ранних когнитивных расстройств, вплоть до деменции [20]. Это в качестве клинического проявления известного феномена ускоренного старения ветеранов боевых действий [8, 9] несколько нивелирует клинические проявления ПТСР, но одновременно усиливает переживания давнего БС. Возможно, как уже указывалось, имели значение возрастные влияния, которые проявлялись в когнитивных изменениях и связанных с ними ярких эмоциональных переживаниях давних событий, иногда с элементами конфабуляций.

У 309 (97,5 %) пациентов отмечали болевые синдромы различной локализации и разного происхождения при отчетливом преобладании болей в нижней части спины и головных. Но интенсивность болевого ощущения по ВАШ оказалась наиболее высокой при болях в области грудной клетки — 51,3±2,6 балла, наиболее низкой — при болях в нижней части спины — 47,3±1,9 балла (ρ>0,05). При исследовании по опроснику McGill интенсивность боли (m=2,3±0,06 балла) пациенты чаще оценивали как умеренную (n=85; 55,9 %) и сильную (n=50; 32,9 %), а в оценке болевого синдрома преобладал сенсорный компонент по отношению к аффективному.

Хронические болевые синдромы присутствовали у 192 (60,6 %) ветеранов, но их причинная связь с определенной нозологической формой представлялась весьма неубедительной. Это было связано с тем, что высокая распространенность заболеваний опорно-двигательного аппарата (ОДА) у лиц с хроническими болевыми синдромами (n=192; 100 %) определяла превалирование хронических суставных болей, болей в нижней части спины и в области шеи.

Обнаружена отчетливая взаимосвязь ПТСР с хронической болью (ХБ) различной локализации. Наибольшее распространение ХБ (n=82; 71,9 %) выявлено у 114 пациентов с выраженной симптоматикой ПТСР

(ρ=0,0009), а наибольшую корреляционную связь с ХБ имели симптомы ПТСР, указывающие на повышенную возбудимость ЦНС — вторжения, избегания, аддиктивного поведения. Можно говорить поэтому, что поддерживаемая повышенная возбудимость ЦНС способствует формированию ХБ, а сочетание ПТСР и ХБ приводит к усилению как интенсивности боли, так и проявлений ПТСР (ρ=0,0001). Более того, сочетание ПТСР с ХБ свидетельствует о выраженности дисрегуляционных изменений в ЦНС, происшедших в результате стрессорных воздействий. Наконец, распространенность ХБ оказалась отчетливо связанной с боевыми закрытыми ЧМТ (ρ<0,001), которые, в свою очередь, также являются боевыми стресс-факторами [8, 9]. Таким образом, хронизация боли может рассматриваться в качестве стресс-индуцированного патологического процесса, формирующегося на основе ПТСР.

Известно, что к стресс-индуцированной патологии относятся сердечно-сосудистые заболевания, болезни ЖКТ и ОДА [9]. При этом патогенетическую основу происходящих патологических процессов в организме можно рассматривать с позиции формирования патологической системы как следствия перенесенного БС с первичным звеном в ЦНС и вторичным — в органах и системах. Этот процесс имеет свои определённые временны́е и возрастные рамки. Исходя из этого определяется своеобразная этапность развития соматической стресс-индуцированной патологии, связанная как с возрастом участников боевых действий, перенесших БС, так и с периодом, прошедшим после окончания участия в боевых действиях (*рис. 1*).

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы у наших пациентов чаще всего (n=120; 37,9 %) диагностировали артериальную гипертензию, дебютировавшую чаще в первые 5–10 послевоенных лет. А вот атеросклеротические изменения церебральных сосудов диагностировали, как правило, через 15 лет после участия в боевых действиях. Для патологии ОДА наивысшие показатели заболеваемости приходились на сам период боевых действий, а второй «скачок» заболеваемости наблюдали в период 10–15 послевоенных лет. Патология сердечно-сосудистой системы также имела две «волны» манифестации. В первой (5–10 послевоенных лет) преобладала артериальная гипертензия, во второй (15–25 послевоенных лет) — заболевания, отчетливо связанные с атеросклерозом. Цереброваскулярная патология, кроме первой «волны» манифестации в период 10–15 послевоенных лет (52,6 %), имела второй отчетливый подъем заболеваемости (47,4 %) уже после 20 лет мирного периода, при этом у 3 (33,3 %) из 9 наблюдавшихся пациентов дебют цереброваскулярной патологии произошел в форме ОНМК — ишемического инсульта. Заболевания ЖКТ чаще манифестировали в период боевых действий и в первые 10 лет после их окончания.

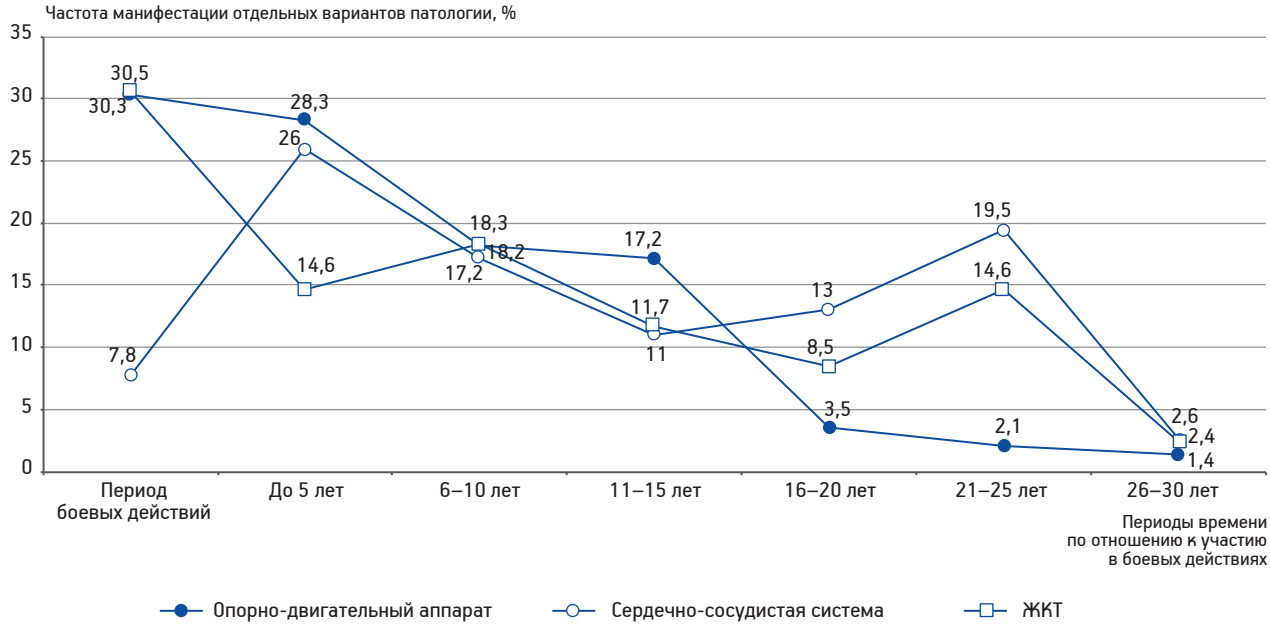


Рис. 1. Варианты манифестирующей соматической стресс-индуцированной патологии в разные периоды после окончания участия в боевых действиях

Таблица 2

Распределение патологических процессов послевоенного периода в зависимости от возраста военнослужащих в период ведения боевых действий, *n* (%)

Патология	18–20 лет, *n*=137	21–30 лет, *n*=89	31–40 лет, *n*=70	41 год и более, *n*=21
Заболевания опорно-двигательного аппарата, *n*=201	99 (72,3)	57 (64)	31 (44,3)	14 (66,7)
Заболевания сердечно-сосудистой системы, *n*=142	49 (35,8)	41 (46,1)	36 (51,4)	16 (76,2)
Артериальная гипертензия, *n*=120	40 (29,2)	40 (44,9)	29 (41,4)	11 (52,4)
Цереброваскулярные заболевания, *n*=38	6 (4,4)	2 (2,2)	22 (31,4)	8 (38,1)
Заболевания ЖКТ, *n*=114	50 (36,5)	28 (31,5)	26 (37,1)	10 (47,6)
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, *n*=39	18 (13,1)	10 (11,2)	8 (11,4)	3 (14,3)
Хроническая боль, *n*=192	84 (61,3)	52 (58,4)	47 (67,1)	9 (42,9)

Вследствие того, что стресс-индуцированная патология и связанное с ней ускоренное, патологическое старение являются, в конечном счете, результатом воздействия на человеческий организм того или иного стресс-фактора, представляет интерес возраст, в котором находились пострадавшие в период воздействия данного стресс-фактора, в нашем случае — непосредственного участия в боевых действиях. Не меньший интерес представляет распределение клинических вариантов имеющейся в послевоенный период патологии, дебютировавшей как в период ведения боевых действий, так и в послевоенный период, по отношению к возрасту, в котором находился пациент, находясь в боевой обстановке (*табл. 2*).

Большинство пациентов принимали непосредственное участие в боевых действиях будучи в возрасте 18–30 лет (*n*=226; 71,3 %), из них 137 (60,6 %) — в 18–20 лет. И как раз у представителей этого самого молодого возраста основной «мишенью» воздействия БС оказался ОДА (*n*=99; 72,3 %), $p<0,01$. Это объясняется тем, что физиологически в этот возрастной период завершается рост и формирование образований ОДА. При этом условии выраженные физические нагрузки в период боевых действий на фоне БС и полученных травм приводят к развитию заболеваний позвоночника и суставов. Заболевания сердечно-сосудистой системы, особенно связанные с развитием атеросклероза, чаще ($p=0,006$) развиваются у лиц, принимавших участие в боевых действиях в возрасте старше 30 лет, — у 48 (52,7 %) из 91. У этой же категории в первые 15 послевоенных лет чаще всего ($p<0,001$) диагностировали цереброваскулярную патологию (*n*=30; 32,9 %). А вот артериальная гипертензия не показала столь отчетливой зависимости от возраста, в котором развивался БС. У 226 лиц, принимавших участие в боевых действиях в возрасте до 30 лет, она была диагностирована в 80 (35,4 %) наблюдениях, после 30 лет — в 40 (43,9 %) из 91 ($p>0,05$). Рассматриваемой возрастной зависимости у пациентов с патологией ЖКТ также не выявлено. Не столь очевидной оказалась и связь процесса хронизации боли с возрастом, в котором наши пациенты подвергались воздействию факторов БС. Тем не менее, на основании проведенного анализа можно утверждать, что разный возраст, в котором происходит воздействие на организм факторов БС, предполагает в дальнейшем поражение различных же систем — «мишеней» стресс-индуцированной патологии. В основном у лиц до 30 лет значительно чаще страдает ОДА, старше 30 лет — сердечно-сосудистая система и её цереброваскулярное звено. Так же и наиболее ранний возраст дебюта стресс-индуцированной соматической патологии, до 30 лет, чаще касался заболеваний ОДА, а более поздний, старше 30–40 лет, — заболеваний сердечно-сосудистой системы (*рис. 2*).

Таким образом, определенную этапность в формировании и развитии стресс-индуцированной патологии, такой как ПТСР и многие соматические заболевания, наблюдали в связи с целым рядом моментов, таких как возраст участников боевых действий в период пребывания в действующей армии, продолжительность послевоенного, мирного периода и вариант системы — «мишени», подвергаемой воздействию БС и самого ПТСР. Наиболее уязвимой для боевого стресс-фактора оказывается ЦНС, в которой формируются патологические системы, участвующие в реализации последствий БС. Далее следуют образования ОДА как наиболее

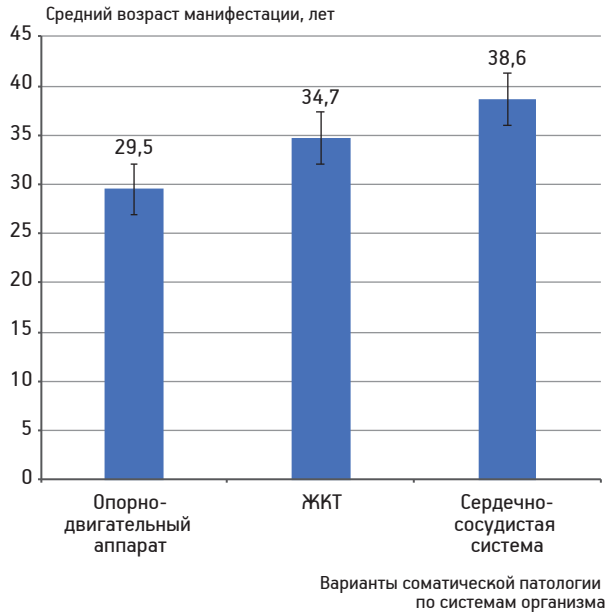


Рис. 2. Возраст участников боевых действий в период манифестации стресс-индуцированной соматической патологии

ранимые при воздействии высоких физических нагрузок в сочетании с боевыми стресс-факторами. И уже потом формируется стресс-индуцированная патология сердечно-сосудистой системы и ЖКТ, которая оказывается связанной не только с последствиями БС, но и с возрастом пострадавших. ХБ может формироваться в любое время после окончания участия в боевых действиях, но при этом она у большинства пациентов самого молодого возраста связана с патологией ОДА и посттравматическими головными болями, а у лиц старше 30 лет — ещё и с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, клинически проявляя себя болями в грудной клетке, в области сердца, в височной и шейно-затылочной области и переднебоковой поверхности шеи.

Вследствие того, что в результате воздействия на организм БС формируется стресс-индуцированная патология, поражающая многие органы и системы, представляет интерес определение общей тяжести, выраженности ряда сочетаний патологических процессов, инициированных БС. В этом плане показалось логичным определение не только многих стандартных для большинства клинических исследований биохимических показателей, но и состояния свободнорадикального окисления (ПОЛ и АОЗ) как недифференцированного показателя общего состояния организма в условиях здоровья и патологии. Исследования состояния ПОЛ и АОЗ, как и показателей БВ, проводили у 156 пациентов Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн в специализированной лаборатории патофизиологии старения (*табл. 3*).

Колебания показателей ПОЛ и АОЗ оказались наиболее значимыми у лиц с сочетанием ПТСР и хронического болевого синдрома (ХБС), причем наиболее отчётливо ($p<0,05$) на интенсивность ХБ реагировали средние значения диеновой конъюгации и антиокислительного фермента пероксидазы. При этом разная степень выраженности ПТСР у лиц с отсутствием ХБС практически не отражалась на динамике показателей ПОЛ и АОЗ. А вот у лиц с сочетанием ПТСР и ХБС ($n=92$) изменения данных показателей представлялись более значительными у 22 (23,9 %) пациентов с наиболее выраженными болевыми синдромами по ВАШ (53,4±4,6 балла) по сравнению с 24 (26,1 %) пациентами с наимень-

Таблица 3

Биохимические показатели сыворотки крови у пациентов при разных вариантах стресс-индуцированных расстройств

Показатель и границы его референсных значений (m)	Без ПТСР и ХБС, $n=8$	ПТСР без ХБС, $n=50$	ПТСР+ХБС, $n=92$
Среднемолекулярные пептиды (отн. ед.), m=0,275–0,295	0,309±0,61	0,331±0,12	0,376±0,23
Общий белок (г/л), m=64–85	69,08±4,65	68,6±3,86	70,4±3,96
Общие липиды (отн. ед.), m=0,460–0,530	0,511±0,22	0,521±0,16	0,528±0,09
Каталаза (мкКат/г/*Hb*), m=1,5–3,5	2,47±0,52	2,78±0,21	2,94±0,29
Пероксидаза (мкКат/г/*Hb*), m=20–35	35,19±3,61	19,13±1,76*	18,88±1,53*
ПРЭ (% гемолиза), m=0,5–9,13	1,13±0,36	2,84±0,27*	2,97±0,24*
ОРЭ (% гемолиза), m=0,5–9,13	8,28±0,74	3,27±0,37**	3,14±0,54**
Диеновая конъюгация (отн. ед.), m=1,5–3	1,548±0,38	2,612±0,29*	2,702±0,29*
Светосумма хемолюминесценции (отн. ед.), m=6582–7376	5869,84±728,23	8987,48±572,31*	9257,48±581,27*

Примечание. ПРЭ — перекисная резистентность эритроцитов; ОРЭ — осмотическая резистентность эритроцитов; * $p<0,05$; ** $p<0,01$.

шей выраженностью ХБС по ВАШ (46,8±1,9 балла). При этом наибольшая интенсивность ХБ практически полностью совпадала с такими сенсорными и аффективными определениями боли, как ноющая и изматывающая. Преимущественную локализацию ХБ трудно было связать с характером и выраженностью изменений в состоянии системы ПОЛ и АОЗ в связи с тем, что основой ХБС были боли со стороны ОДА, которые присутствовали у всех пациентов с ХБ и являлись наиболее беспокоящими по отношению к любым другим локализациям болевых синдромов.

Интенсивность ПТСР также имела значение для динамики показателей ПОЛ и АОЗ, в частности диеновой конъюгации и пероксидазы. Но известно, что клинические проявления ПТСР и его интенсивность в определенной степени могут зависеть от спектра соматической патологии [8, 17], и это также принималось во внимание. Оказалось, что только у лиц, страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями (n=74) и одновременно ХБ и ПТСР, показатели интенсивности последнего были несколько выше, чем при иных соматических страданиях. Основу сердечно-сосудистой патологии составляла артериальная гипертензия (n=62; 83,8 %), и средние значения светосуммы хемолюминесценции, диеновой конъюгации и содержания каталазы у лиц, страдавших ПТСР, ХБС и артериальной гипертензией (n=33), оказались равными соответственно 10054,32±721,27 отн. ед., 2,884±0,39 отн. ед. и 3,12±0,36 мкКат/г/*Hb*. В то же время у лиц, не страдавших артериальной гипертензией (n=59), указанные значения оказались соответственно 9184,56±671,32 отн. ед., 2,667±0,34 отн. ед. и 2,86±0,32 мкКат/г/*Hb* (ρ<0,05). Вероятно, нейроэндокринные изменения вследствие перенесённого БС являлись важным фактором патогенеза сердечно-сосудистой патологии на раннем этапе, хотя в дальнейшем значительная роль в её формировании отводилась возрасту и связанному с ним развитию атеросклероза. Можно предположить поэтому, что известное ускоренное старение участников боевых действий связано с последствиями БС не напрямую, а через нарастающие нарушения вегетативной, нейрогуморальной регуляции деятельности различных систем организма, в первую очередь сердечно-сосудистой [8, 15]. В этом, несомненно, принимают участие изменения, происходящие в системах ПОЛ и АОЗ, давно признанные в качестве одной из ведущих составляющих старения и сопровождающие данный процесс [16].

Преобладание в структуре ПТСР тех или иных симптомов (гиперактивации, вторжения, избегания) не оказывало заметного влияния на динамику показателей ПОЛ и АОЗ. Это, вероятно, связано с тем, что симптомы гиперактивации, такие как раздражительность, нарушения сна, преобладали в структуре ПТСР, и именно они в основном определяли его интенсивность у большинства пациентов, что совпадает с данными Е. Г. Ичитовкиной и соавт. [6]. Некоторое значение (ρ>0,05) в плане изменения показателей ПОЛ и АОЗ в патологическую сторону имели также тревожность и депрессия, и это совпадает с результатами, полученными ранее [8].

Показатели отклонений БВ от КВ и ДБВ для той или иной возрастной категории лиц, также как и показатели ПОЛ и АОЗ, обнаружили определённую зависимость от присутствия ПТСР и сочетания ПТСР с ХБ (*табл. 4*).

Наибольшее влияние на повышение показателей БВ также оказало сочетание ПТСР и ХБ. Менее значимо влияние только ПТСР. Даже у лиц старше 60 лет показатели БВ отчётливо повышаются по отношению к ДБВ

Таблица 4

Средние значения биологического возраста у пациентов, страдающих разными вариантами стресс-индуцированных расстройств, *M±m* (лет)

Календарный возраст	Должный биологический возраст	ПТСР без ХБ, n=50	ПТСР+ХБ, n=92
24–30 лет (n=22); 27,7±0,39	30,8±0,44	36,7±0,86	41,4±0,47*
31–40 лет (n=29); 34,5±0,54	36,6±0,59	41,4±1,27	43,1±0,64
41–50 лет (n=80); 45,6±0,29	46,2±0,33	49,7±0,93	51,2±0,35
51–60 лет (n=19); 54,2±0,72	53,6±0,68	56,7±0,81	59,3±0,57
61–69 лет (n=6); 64,0±1,29	62,1±1,03	62,6±0,63	67,5±0,44*

* p<0,05 — достоверность различий между лицами, страдающими ПТСР, но без ХБ, и лицами с сочетанием ПТСР и ХБ.

при сочетании ПТСР с ХБ, но крайне незначительно — только при наличии ПТСР, не сочетающегося с ХБ. Это совпадает с полученными данными о том, что в пожилом возрасте интенсивность ПТСР снижается, и на первый план в качестве предиктора повышения БВ выступают ХБ и возрастзависимая соматическая патология, в первую очередь сердечно-сосудистая. Именно данная сердечно-сосудистая патология оказывает наибольшее влияние на увеличение показателей БВ по отношению к КВ и ДБВ. Так, например, в наибольшей по численности группе лиц 41—50 лет (n=80) у страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями (n=47) показатели БВ были 52,4±1,27 года, а при отсутствии сердечно-сосудистой патологии (n=33) — 47,2±0,73 года, и это полностью совпадает с результатами, полученными при исследовании состояния ПОЛ и АОЗ. А вот наиболее высокая разница между КВ и БВ в присутствии сочетания ПТСР и ХБ (13,7±0,76 года) обнаружена у лиц 24—30 лет (27,7±0,39 года). Но именно в этом возрасте ведущей стресс-индуцированной соматической патологией являются заболевания ОДА, но не сердечно-сосудистой системы или ЖКТ, которые чаще манифестируют в более позднем возрасте и на фоне более продолжительного послевоенного периода (см. рис. 1, 2).

Таким образом, на увеличение показателей БВ у представителей более молодого возраста самое негативное влияние оказывают три основных фактора — ПТСР, ХБС и патология ОДА. И только в дальнейшем, параллельно увеличению КВ и в связи с присоединением сердечно-сосудистой патологии на основе атеросклероза и учащения случаев заболеваний ЖКТ происходит увеличение темпа старения, но с меньшей интенсивностью, чем это наблюдалось в возрасте до 30 лет. Данное ускоренное старение может в отдельных случаях приводить к достаточно типичной клинической картине «прехрупкости», «хрупкости», старческой астении задолго до наступления старческого возраста. В процессе динамического наблюдения и при комплексной гериатрической оценке указанная старческая астения, сформировавшаяся на фоне ускоренного старения, была диагностирована у 4 пациентов 59—67 лет. И это в очередной раз подтверждало возможность патологического, ускоренного старения у лиц, переживших последствия БС, с развитием у них в дальнейшем стресс-индуцированной мультиморбидности.

Не оказывали достоверного влияния на показатели БВ преобладавшие клинические варианты симптоматики ПТСР, что тоже совпадало с результатами исследования состояния ПОЛ и АОЗ. А вот интенсивность ХБ имела определённое значение, и различия между показателями БВ при выраженных (n=14) и незначительно выраженных (n=17) болевых синдромах у лиц 41—50 лет очевидны — соответственно 54,2±1,36 и 47,9±1,25 года.

Полученные нами данные перекликаются с концепцией элевационной теории старения, предложенной В. М. Дильманом [4], в которой старение рассматривалось в качестве «нормальной болезни адаптационного гомеостаза». Но, в отличие от мнения этого выдающегося ученого-геронтолога, в качестве отдельного вида заболевания мы предлагаем рассматривать не старение как таковое, а только ускоренное старение, формирующееся на основе воздействия на человеческий организм тяжелого стресса, в частности боевого.

Выводы

Соматическая стресс-индуцированная патология предполагает очередность формирования ряда своих клинических вариантов по отношению к возрасту и периоду воздействия факторов боевого стресса: вначале манифестирует патология опорно-двигательного аппарата, ЖКТ и артериальная гипертензия, затем — сердечно-сосудистая, связанная с атеросклерозом.

Формирование посттравматического стрессового расстройства и хронических болевых синдромов, патогенетически связанных с посттравматическим стрессовым расстройством, может происходить в любом возрасте и в любой отрезок времени послевоенного периода. В пожилом возрасте интенсивность посттравматического стрессового расстройства несколько снижается.

В качестве последствий тяжелого стресса можно рассматривать как посттравматическое стрессовое расстройство и множественную стресс-индуцированную патологию, так и хроническую боль, изменения в состоянии свободнорадикального окисления и ускоренное старение. Наиболее интенсивный темп старения наблюдается у лиц до 30 лет, и он связан также с рано манифестирующей стресс-индуцированной патологией со стороны опорно-двигательного аппарата при раннем же формировании хронического болевого синдрома.

Сочетание посттравматического стрессового расстройства и хронической боли свидетельствует о выраженности инициированных стрессом изменений в ЦНС. Запущенный стрессом патогенетический механизм в ЦНС приводит к формированию и развитию стресс-индуцированных заболеваний с определёнными временны́ми и возрастными характеристиками, что, в итоге, способствует ускоренному, патологическому старению организма.

Ускоренное старение, связанное с тяжелым стрессом, в нашем случае боевым, можно рассматривать в качестве особого рода заболевания.

Литература

1. Барачевский Ю.Е., Сидоров П.И., Соловьев А.Г. Медицина катастроф. Архангельск: Изд-во Северного ГМУ, 2007.

2. Белова А.Н., Щепетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: Рук. М.: Антидор, 2002.

3. Гаврилов И.В., Мещанинов В. Н., Леонтьев С. Л и др. Программа для ЭВМ «BIOAGE Polinom»: Свид. о гос. регистрации программ для ЭВМ № 2012613817, 2012.

4. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина, 1987.

5. Захарова Н.О., Тренева Е.В. Факторы, определяющие темп старения ветеранов боевых действий // Госпитальная медицина. 2015. № 11. С. 20–21.

6. Ичитовкина Е.Г., Злоказова М.В., Соловьев А.Г. Влияние личностных и психосоциальных характеристик на развитие пограничных психических расстройств у комбатантов Министерства внутренних дел // Вестн. психотер. 2011. № 37. С. 56–68.

7. Котенёв И.О. Опросник травматического стресса для диагностики психологических последствий несения службы сотрудниками органов внутренних дел. М.: МВД, 1996.

8. Мякотных В.С. Патология нервной системы у ветеранов современных военных конфликтов. Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2009.

9. Мякотных В.С., Торгашов М.Н., Боровкова Т.А. Стресс и возраст. Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2016.

10. Новоселов В.М. Является ли старение болезнью? // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 6. С. 836–840.

11. Попов Т., Нейковска Л. Метод определения пероксидантной активности крови // Гигиена и санитария. 1971. № 10. С. 89–91.

12. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб.: Питер, 2001.

13. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. и др. Ведение пациентов со старческой астенией в первичном звене здравоохранения: Учеб. пособие. М.: Изд-во РАМН, 2016.

14. Чукаева И.И., Ларина В.Н., Карпенко Д.Г., Ларин В.Г. Новое направление в оценке приверженности лечению — акцент на гериатрические синдромы // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2017. № 16. С. 46–51.

15. Шутов А.А., Шерман М.А. Посткоммоционный синдром и психогенные расстройства у ветеранов боевых действий // Неврол. журн. 2003. № 5. С. 27–32.

16. Ястребов А.П., Мещанинов В.Н. Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст. Екатеринбург: Уральский следопыт, 2005.

17. Avdibegovic E., Delic A., Hadzibeganovic K., Selimbasic Z. Somatic diseases in patients with posttraumatic stress disorder // Med. Arh. 2010. № 64. P. 154–157.

18. Spiro A., Schnurr P.P., Aldwin C.M. Combat-related posttraumatic stress disorder in older men // Psychol. Aging. 1994. Vol. 9. № 1. P. 17–26.

19. Wolf E.J., Loque M.W., Hayes J.P. et al. Accelerated DNA methylation age: Associations with PTSD and neural integrity // Psychoneuroendocrinology. 2016. Vol. 63. № 1. P. 155–162.

20. Yaffe K. Post-traumatic stress disorder associated with dementia among older veterans // Arch. gen. Psychiat. 2010. Vol. 67. № 6. P. 608–613.

Поступила в редакцию 14.12.2018
После доработки 28.12.2018
Принята к публикации 10.01.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 492–501

M. N. Torgashov, V. S. Myakotnykh

STRESS-INDUCED PATHOLOGY AND ACCELERATED AGING

Ural State Medical University, 3 Repin str., Yekaterinburg 620028, e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru

The study involving 317 former combatants aged 24 to 69 years was conducted. The aim of the study was to determine the regularities of the age dynamics of stress-induced pathology of combatants to develop the concept of their accelerated aging as a final component of the consequences of combat stress. It turned out that in relation to the period of influence of factors of combat stress and age, first manifests the pathology of the musculoskeletal system, gastrointestinal tract and arterial hypertension, thencardiovascular disease associated with atherosclerosis. The formation of post-traumatic stress disorder occurred in 289 (91,2%) cases, and the chronic pain syndromes of different localization and different origin — in 192 (60,6%) at different times of the post-war period. But it is post-traumatic stress disorder in combination with chronic pain were decisive in the overall severity of the state of combatants, changes in indicators of free radical oxidation and an increase in biological age. It is proposed to consider accelerated aging, which is formed on the basis of the consequences of severe stress effects, as an independent disease.

Key words: *combat stress, post-traumatic stress disorder, stress-induced pathology, accelerated aging*

© Н. А. Курашова, И. М. Мадаева, Л. И. Колесникова, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 502–508
УДК 612.015.348:612.017.2:612.67

Н. А. Курашова, И. М. Мадаева, Л. И. Колесникова

ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКОВ ТЕПЛОВОГО ШОКА *HSP*70 В УСЛОВИЯХ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

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

Развивающийся окислительный стресс неизбежно влечет повреждение белков клетки, нуждающихся в своевременном рефолдинге. Синтез группы белков теплового шока является наиболее древним и действенным механизмом клеточной защиты. В процессе всей жизнедеятельности клетки, адаптацию к огромному числу цитотоксических факторов как ксенобиотического, так и естественного происхождения обеспечивают белки теплового шока, обладающие полифункциональностью, что доказывается их способностью участвовать в реализации запрограммированной гибели как в качестве анти- или проапоптогенных факторов, так и в качестве регуляторов их активности. Исследования свидетельствует о значимой роли белков теплового шока в адаптации, воспалении, формировании иммунного ответа. Различные экспериментальные и клинические исследования доказывают важную роль белков теплового шока в развитии патофизиологических феноменов окислительного стресса, старения, опухолеобразования, иммунных реакций. Представленные в обзоре данные отечественных и зарубежных исследований о физиологическом значении белков теплового шока, их роли в механизмах устойчивости клеток и организма в целом являются актуальными для современной медицины и биологии.

Ключевые слова: белки теплового шока, окислительный стресс, старение, нейродегенеративные заболевания, гипоксия

Общие представления о белках теплового шока

Белки теплового шока — *HSP* (Heat shock proteins) в настоящее время привлекают к себе особое внимание исследователей и являются предметом интенсивного изучения [1, 2, 8, 19, 45, 46]. Синтез *HSP* отмечается не только при воздействии высоких температур, но и под влиянием токсических продуктов животного и растительного происхождения, аноксии, гипоксии, ишемии, химиотерапевтических агентов, канцерогенов, преинфекционных заболеваний, при воспалении, лихорадке, ультрафиолетовом облучении, воздействии электромагнитных полей, солей тяжелых металлов, кислородных радикалов и пероксидов, алкалозе и ацидозе, голоде, обезвоживании, действии липополисахаридов, атаке цитокинамии даже при дифференциации и развитии клеток и тканей [20, 23, 30].

Локализуются *HSP* как внутриклеточно, так и непосредственно на мембране клетки [4, 19, 22]. Основной их функцией является активность в качестве молекулярных шаперонов [13, 56]. Пусковым механизмом экспрессии таких белков является появление в клетке поврежденных или неправильно свернутых молекул белка. Распознавая гидрофобные участки, характерные для несвернутого белка, шапероны связываются с ними, обеспечивая корректный фолдинг, защиту от протеазной активности клетки, а также транспорт этих белков к месту назначения [11]. Помимо обеспечения правильной конформации клеточных протеинов, белки теплового шока вовлечены в большое количество физиологических процессов и метаболических путей и выполняют множество других побочных функций — участие в системах передачи внутриклеточного сигнала, презентации пептидных антигенов иммунокомпетентным клеткам *CD*8, регуляции иммунной системы, противоопухолевой активности и многое другое [3, 4, 29, 31]. Благодаря разнообразию функций, белки теплового шока являются универсальным неспецифическим ответом клетки на стрессорное воздействие, и, по современным данным, нет такого вида клеточного стресса, при котором не происходило бы синтеза *HSP*. По этой причине протеины носят второе название — стресс-белки [2]. Механизм регуляции экспрессии белков теплового шока реализуется через регуляцию транскрипции соответствующих генов посредством факторов транскрипции также белковой природы.

Наиболее широко представленным является семейство белков теплового шока *HSP*70. У человека существует не менее 11 генов семейства *HSP*70,

которые кодируют группу близких белков с молекулярной массой 66–78 кДа. Белок *HSP*70 является индуцибельным представителем семейства белков теплового шока, его экспрессия резко возрастает в ответ на стресс, однако его синтез, хотя и на невысоком уровне, происходит и в нормальных условиях [12]. Внутриклеточное содержание *HSP*70 при стрессе может увеличиваться в десятки раз и составлять до 5 % от содержания всех клеточных белков [1]. Существуют данные о том, что *HSP*70, ранее считавшийся исключительно цитоплазматическим белком, может находиться во внеклеточном пространстве, в биологических жидкостях человека [36]. То, что *HSP*70 служит защитой клетки от огромного числа факторов, в том числе вызывающих апоптоз, было подтверждено в многочисленных опытах *in vitro* и *in vivo* с использованием широкого спектра модельных организмов, находящихся на разных ступенях эволюции [20, 36]. В частности, было показано, что увеличение экспрессии митохондриального *HSP*70 приводит к повышению образования АТФ, то есть улучшает энергообеспечение [50]. Степень экспрессии *HSP*70 в разных тканях и клетках организма различна, она очень высока в тканях сердца и крайне низка (и не запускается в ответ на стресс) в некоторых типах нейронов головного мозга [36].

Показано, что экспрессия шаперона *HSP*70 увеличена в макрофагах и гладкомышечных клетках артерий человека в соответствии со степенью выраженности атеросклеротических поражений [39]. При этом *HSP*70, экспрессируемый макрофагами, концентрируется в центральных отделах атером вокруг мест некроза и липидных отложений, а при экспрессии в гладкомышечных клетках сосудов — в покрышке неосложнённых бляшек. На экспериментальных моделях показано, что воздействие *IL*-1 и пероксида водорода на здоровые хондроциты активирует *HSP*70 [4], а при остеоартрите хондроциты теряют возможность активировать систему *HSP*70 [3, 4].

Существуют данные, свидетельствующие о связи повышения уровня *HSP*70 с развитием эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. Острая гипертензия стимулирует экспрессию *HSP* в васкулярных эндотелиальных клетках. Индуктором синтеза *HSP*70 в миокарде и сосудах при гипертонической болезни является фактор механического стресса, связанный с циклическим растяжением стенок сердца и сосудов, а также с напряжением сдвига на эндотелии, вызванным движущимся потоком крови. Защитная роль *HSP* особенно ярко проявляется при тромбозах, инфаркте миокарда, инсультах и других тромбоэмболических заболеваниях [8]. Следует добавить, что при диссеминированном внутрисосудистом свёртывании крови и тромбозах содержание *HSP*70 в плазме увеличивается в 20 раз и более, что в значительной степени может быть связано с освобождением белка из разрушающихся клеток [8, 39].

Установлено, что лимфоциты больных с инфарктом миокарда реагируют на заболевание включением системы защитных белков. *HSP*70 локализуются непосредственно в кардиомиоцитах, где они функционируют в качестве кардиопротекторного агента, защищая клетки от последствий ишемии, в том числе возникающей при реинфузии. При ишемии миокарда эти белки способны покидать кардиомиоциты и оказывать непосредственное влияние на клетки иммунной системы, выполняя функции провоспалительных медиаторов. Наиболее тяжелое течение постинфарктного периода характеризуется чрезвычайно низким уровнем *HSP*70 в лимфоцитах, в некоторых случаях уровень данного белка определить вообще не удаётся. Синтез *HSP* обнаружен при циркуляторном и геморрагическом шоке [23, 29]. Большое количество работ посвящено изучению адаптации к гипоксии кардиомиоцитов и сердца, в которых установлено, что к гипоксии устойчивы кардиомиоциты, трансфицированные *HSP*70 [30]. Показано участие *HSP*70 и фактора *Hsf*1, с помощью которого осуществляется инициация его экспрессии к гипоксическим тренировкам человека, то есть адаптация к гипоксии тогда успешна, когда в клетках имеется достаточное количество данных белков [8, 52].

Уровень *HSP*70 исследован при нормальных процессах старения, сперматогенеза, в зависимости от фазы менструального цикла и физической нагрузки [27, 33, 45]. Изменение уровня экспрессии молекул *HSP*70 лежит в основе таких социально-значимых заболеваний, как эндометриоз, новообразования эндометрия и бесплодие [2, 27]. Базовые уровни *HSP*70 показывают тканеспецифические возрастные вариации и сохраняются у долгоживущих животных, демонстрируя роль маркеров скорости старения и долголетия [43]. Показано, что концентрация *HSP*70 в сыворотке крови у пациенток с преэклампсией значительно выше, чем у здоровых женщин [49, 50]. Установлена положительная корреляция уровня *HSP* и успешных исходов экстракорпорального оплодотворения [45]. Защитный эффект экзогенного *HSP*70 показан на линии клеток миелоид-

ной лейкемии человека *U937* при действии индуцирующего апоптоз фактора некроза опухолей [35]. Выявлено, что у женщин в 2 раза больше уровень *HSP*70, чем у мужчин, причем у женщин содержание *HSP*70 положительно коррелирует с уровнем антител к ним [48].

Белки теплового шока и свободнорадикальное окисление

В основе патогенеза ряда патологических процессов лежит формирование окислительного стресса [6, 7, 10] и нарушение механизмов регуляции апоптоза, приводящее к «ускользанию» клеток от запрограммированной гибели [2]. Развивающийся окислительный стресс неизбежно влечет повреждение белков клетки, нуждающихся в своевременном рефолдинге. В процессе всей жизнедеятельности клетки *HSP* обеспечивают адаптацию к огромному числу цитотоксических факторов как ксенобиотического, так и естественного происхождения. *HSP* обладают полифункциональностью и в плане реализации запрограммированной гибели могут выступать либо как анти-, или проапоптогенные факторы, либо в качестве регуляторов активности этих факторов. Кроме того, они тесно взаимодействуют с антиоксидантной системой и системой генерации оксида азота [5, 6].

Белки семейства *HSP*70 проявляют свойства ферментов, исправляющих конформационные изменения протеинов за счет энергии АТФ, способствуют трансмембранной транслокации белков и одними из первых реагируют на окислительный стресс, защищая ферменты и другие белки от воздействия АФК. Различные экспериментальные и клинические исследования доказывают важную роль белков теплового шока в развитии патофизиологических феноменов окислительного стресса, старения, опухолеобразования, иммунных реакций [4, 6, 7, 17, 18, 53]. На экспрессию *HSP*70 влияет состояние клеточной мембраны, изменяющееся под воздействием различных веществ, препаратов и факторов. Увеличивая подвижность липидного биослоя клеточной мембраны, можно снизить порог индукции экспрессии *HSP*70. Известно, что недостаток или избыток антиоксидантов модулирует активацию фактора теплового шока и последующий синтез *HSP*70, что подтверждено экспериментами, в которых экспрессия генов *HSP* была подавлена добавлением СОД — нейтрализатора АФК [23].

В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что при снижении содержания *HSP*70, выполняющих в опухолевых клетках линии *Jurkat* функции шаперонов, происходит увеличение концентрации АФК и окислительное повреждение внутриклеточных ферментов. Ингибирование *HSP*70 в данных опухолевых клетках приводит к развитию окислительного стресса, сопровождаемого дисбалансом системы глутатиона (увеличение концентрации окисленного глутатиона и активности глутатионредуктазы) на фоне снижения содержания шаперонов *HSP*70. Вероятно, *HSP*70, действуя на белки, в том числе входящие в систему глутатиона, представляют собой молекулярные мишени для фармакологической коррекции метаболизма и дисрегуляции апоптоза опухолевых клеток линии *Jurkat* [54].

Активация в клетке процессов свободнорадикального окисления в результате действия на организм множества факторов и денатурирующее воздействие тепла считаются наиболее общими и часто встречающимися событиями. Действие свободных радикалов на белковые молекулы приводит к окислению *SH*-групп, тирозина и триптофана, образованию карбонильных групп, в результате чего происходят обратимые и необратимые изменения структуры белковых молекул, увеличивая их сродство к *HSP*70 [1]. Взяв во внимание тот факт, что окислительный стресс сопровождается усиленным синтезом *HSP*, большая часть исследователей склоняется к заключению, что *HSP* защищают клетку от окислительного шока. Предполагают, что *HSP* активируют или стабилизируют глюкозо-6-фосфат дегидрогеназу, фермент, продуктом которого является *NADPH* [24]. Повышение уровня *NADPH* увеличивает активность глутатионредуктазы, что, в свою очередь, обеспечивает поддержание нормального уровня восстановленного глутатиона. В зависимости от концентрации образовавшихся АФК, окислительный стресс, в конечном итоге, ведет либо к некрозу, либо к апоптозу.

V. I. Calabrese и соавт. доказали, что АФК, являясь причиной окислительного повреждения биологических структур, оказывают положительное влияние на организм: в физиологических концентрациях способны регулировать ключевые процессы метаболизма клетки, такие как экспрессия и активность важных антиокислительных ферментов и транскрипционных факторов, в том числе и *HSP* [24, 25]. Установлено замедление старения фибробластов при воздействии теплового стресса,

а именно, снижение накопления окисленных и гликозилированных форм белков, повышение соотношения «восстановленный/окисленный» глутатион, увеличение устойчивости к повреждению белков. Кроме того, имеет место активация протеасомной системы, способности клеток к утилизации H_2O_2, устойчивости к этанолу, H_2O_2 и ультрафиолетовому излучению [9, 32].

Факторы питания могут приводить к ускорению или замедлению экспрессии *HSP*70. Недостаток или избыток антиоксидантов в пище модулирует активацию фактора теплового шока и последующий синтез *HSP*70. Например, кормление мышей антиоксидантами увеличивает экспрессию *HSP*70 в печени и мозгу. V. I. Calabrese предлагает использовать известные по этому вопросу данные для подбора оптимальных доз лекарственных средств для лечения различных заболеваний [25]. Принимая во внимание огромные цитопротекторные возможности ответа на стресс с помощью *HSP*, поиск препаратов, индуцирующих *HSP*-ответ на стресс, представляет большой исследовательский интерес.

*HSP*70, окислительный стресс и нейродегенеративные заболевания

В последние 5–7 лет, благодаря достижениям молекулярной биологии и генетики, учение о нейродегенеративных заболеваниях переживает свой второй «золотой век». С увеличением продолжительности жизни дегенеративные заболевания нервной системы, обусловленные накоплением гомоагрегатов специфических белков, занимают ведущие позиции в развитых странах. Благодаря открытию ряда универсальных биохимических механизмов нейродегенерации, как при естественном старении, так и в специфических условиях патологии ЦНС, происходит фактическая смена расплывчатой «абиотрофической» теории патогенеза нейродегенеративных заболеваний концепцией «конформационных болезней» мозга [36, 42]. В данной концепции постулируется наличие единого универсального механизма возникновения патологии целого ряда различных нейродегенеративных заболеваний, занимающих ведущее место в структуре неврологической патологии и являющихся основной причиной деменции и различных расстройств движения [44]. Под нейродегенеративными подразумевают заболевания, главным образом позднего возраста, характеризующиеся медленно прогрессирующей гибелью нейронов, приводящей к атрофии соответствующих отделов головного и спинного мозга. Наиболее распространены болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. В соответствии со свободнорадикальной теорией болезни Паркинсона, дофаминергические нейроны разрушаются и под воздействием реактивных кислородных соединений, особенно пероксида водорода, продуцируемого в процессе как ферментативной (через моноаминоксидазу) активности, так и неферментативной (обусловленной самоокислением) деструкции дофамина [28]. Окислительный стресс не только разрушает дофаминергические нейроны, но также подвергает митохондрии окислительному фосфорилированию, приводящему к уменьшению выработки энергии этими органеллами и, в конечном итоге, к гибели нейронов с участием различных молекулярных шаперонов [14, 17].

В ЦНС экзогенный *HSP*70, отвечающий за правильное сворачивание белка и предупреждение агрегации в клетке, вероятно, может взаимодействовать с глиальными клетками и нейронами [31, 39]. Присутствие *HSP*70 в синапсах предполагает его причастность к их функционированию и, возможно, к модуляции синаптической передачи. *HSP*70 принадлежит основная роль в функционировании эндо- и экзоцитоза синаптических пузырьков [34]. Наконец, необходимо дополнить картину взаимодействием внеклеточного *HSP*70 со специализированными *Tollike* рецепторами (*TLR*2 и *TLR*4), связанными с *CD*14 [21] на поверхности микроглиальных клеток, имеющих мезенхимальное происхождение, которые традиционно считаются специализированными макрофагами ЦНС. Положительной стороной активации микроглии *HSP*70 может быть увеличение фагоцитоза и очищение межклеточного пространства от амилоидных отложений [39].

Исследование белков-шаперонов и, в частности, белков теплового шока семейства 70 кДа рассматривается как перспективная терапевтическая стратегия, в том числе и при болезни Паркинсона [31, 34, 35, 38, 44]. Исследователи утверждают, что сопоставление характеристик моделей доклинической и клинической стадий болезни Паркинсона и эффектов индуцибельного белка *HSP*70 в клинической стадии показывает, что *HSP*70 препятствует переходу процесса нейродегенерации от доклинической стадии, в которой сохраняются компенсаторные и нейропротективные резервы нигростриатной системы и возможность их активации, к клинической стадии болезни, для кото-

рой характерно истощение этих резервов [37, 47]. Ослабление нейродегенерации и нормализация моторной функции выявлены при доставке в мозг экзогенного индуцибельного *HSP*70 с существенным опозданием по сравнению с введением нейротоксина, когда нейроны уже вступили на путь апоптоза вследствие дисфункции протеасом [18, 47].

Патологические механизмы болезни Альцгеймера включают также оксидативный стресс и накопление свободных радикалов, что, в свою очередь, приводит к избыточному ПОЛ, нарушению целостности нейрональных мембран и постепенной гибели мозговых клеток. В последние годы все более доминирует концепция, согласно которой оксидативный стресс является «основным виновником» деструкции нейронов при болезни Альцгеймера, а свободные радикалы принимают непосредственное участие в патогенезе данного заболевания [28]. Предполагается, что свободные радикалы, которым инкриминируют разрушение нейронов, генерируются β-амилоидом [29, 31, 41]. Большой интерес представляет определение возможной взаимосвязи синтеза белков теплового шока и началом, прогрессированием и течением болезни Альцгеймера [40]. При болезни Альцгеймера стресс-белки оказывают, прежде всего, нейропротекторное влияние и представляют собой важную эндогенную систему защиты нейронов, которая реализует свое защитное действие на нескольких уровнях молекулярного механизма этого заболевания [26, 42, 51, 55].

Существуют гипотезы о том, что шапероны семейства *HSP*70 играют важную роль не только в биосинтезе белков и других макромолекул, но и в восстановлении сна [12, 15, 46]. Тесная интеграция молекулярных систем *HSP*70, содержащихся в «центре» сна в преоптической области гипоталамуса, и их компенсаторные взаимоотношения вносят значительный вклад в поддержание гомеостаза сна [16]. Циклические изменения активации синтеза белков (в эпизодах глубокого медленноволнового сна) и экспрессии шаперонов *HSP*70 (в эпизодах бодрствования и, вероятно, парадоксального сна), происходящие ежедневно в течение всей жизни, имеют критическое значение не только для восстановления структуры и функции нервной системы, но и для других процессов жизнедеятельности [16]. Показано, что повышение уровня экзогенного белка *HSP*70 в мозге и основном «центре» сна в вентролатеральной преоптической области гипоталамуса сопровождается отчетливым увеличением естественного медленного сна у экспериментальных животных [15, 16, 35]. Представленные данные могут быть использованы в клинике при поиске способов мобилизации активности шаперонных систем для обоснования терапии нарушений сна и заболеваний нервной системы, особенно в пожилом возрасте, для которых характерно длительное снижение уровня шаперонов в мозге и продолжительности медленного сна [15].

Изучение белков теплового шока привлекает внимание ученых и клиницистов в связи с тем, что экспрессия *HSP*70 может быть использована как механизм клеточной и органной защиты. Таким образом, совершенно очевидна необходимость знания механизмов экспрессии *HSP*70 для возможности влияния на данный процесс.

Литература

1. *Андреева Л.И.* Теоретическое и прикладное значение белков теплового шока 70Кда; возможность практического применения и фармакологической коррекции // Обзоры по клин. фармакол. и лекарственной тер. 2002. Т. 1. № 2. С. 2–14.

2. Григорян И.Ю., Линькова Н.С., Полякова В.О. и др. Сигнальные молекулы эндометрия: геронтологические и общепатологические аспекты // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 3. С. 453–461.

3. Кабалык М.А. Возрастные аспекты участия белков теплового шока в патогенезе остеоартроза // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 3. С. 341–346

4. Кабалык М.А. Клинико-патогенетическое значение белков теплового шока с массой 70 и 27 кда при остеоартрите // Науч.-практич. ревматол. 2017. Т. 55. № 2. С. 187–191.

5. Колесов С.А., Жукова Е.А., Коркоташвили Л.В. и др. Метаболиты оксида азота, белок теплового шока 70 и провоспалительные цитокины у детей с воспалительными заболеваниями кишечника // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 4. С. 75–78.

6. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А. и др. Особенности окислительного стресса у мужчин разных этнических групп с ожирением и бесплодием // Здоровье. Мед. экология. Наука. 2011. Т. 44. № 1. С. 38–41.

7. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин. Новосибирск, 2011.

8. Кузник Б.И., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х. Белки теплового шока: возрастные изменения, развитие тромботических осложнений и пептидная регуляция генома (обзор литературы и собственных данных) // Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 539–552.

9. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С. и др. Факторы роста фибробластов FGF19, FGF21, FGF23 как эндокринные регуляторы физиологических функций и геропротекторы. Эпигенетические механизмы регуляции // Успехи соврем. биол. 2017. Т. 137. № 1. С. 84–99.

10. Мадаева И.М., Петрова В.А., Колесникова Л.И., Шевырталова О.Н. Синдром обструктивного апноэ / гипопноэ сна и перекисное окисление липидов // Пульмонология. 2009. № 2. С. 65–69.

11. Никитин К.Д. Белки теплового шока: биологические функции и перспективы применения // Клин. онкогематол. Фундаментальные исследования и клин. практика. 2008. Т. 1. № 2. С. 125–130.

12. Пастухов Ю.Ф., Екимова И.В., Худик К.А., Гужова И.В. Белок 70кДа в контроле сна и терморегуляции // Журн. эволюц. биохим. 2008. Т. 44. № 1. С. 65–71.

13. Пастухов Ю.Ф., Худик К.А., Екимова И.В. Шапероны в регуляции и восстановлении физиологических функций // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 2010. Т. 96. № 7. С. 708–725.

14. Пастухов Ю.Ф., Плаксина Д.В., Лапшина К.В. и др. Экзогенный белок HSP70 останавливает процесс нейродегенерации в условиях экспериментальной модели болезни Паркинсона у крыс // Докл. АН. 2014. Т. 457. № 6. С. 724–727.

15. Пастухов Ю.Ф., Симонова В.В., Гузеев М.А. и др. Шаперон HSP70 вовлечен в молекулярные механизмы регуляции медленного сна // Докл. АН. 2015. Т. 461. № 2. С. 228.

16. Пастухов Ю.Ф. Медленноволновый сон и молекулярные шапероны // Журн. эволюц. биохим. 2016. Т. 52. № 1. С. 79–90.

17. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Трофимов А.В. и др. Морфофункциональные основы пептидной регуляции старения // Успехи соврем. биол. 2011. Т. 131. № 2. С. 115.

18. Хавинсон В.Х. Единый механизм пептидной регуляции экспрессии генов и синтеза белков в живой природе // Вестн. восстановительной мед. 2017. № 1. С. 60–62.

19. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Непринцева Н.И., Козловская Л.В. Клиническое значение определения сывороточного и мочевого показателей белка теплового шока-70 у больных хроническим гломерулонефритом // Альманах клин. мед. 2014. № 30. С. 18–24.

20. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. 2010. Vol. 11. P. 139.

21. Asea A., Rehli M., Kabingu E. et al. Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70. Role of Tolllike receptor (TLR) 2 and TLR4 // J. biol. Chem. 2002. Vol. 277. N 17. P. 15028–15034.

22. Barral J.M., Broadley S.A., Schaffar G., Hartl F.U. Roles of molecular chaperones in protein misfolding diseases // Semin. Cell. Dev. Biol. 2004. Vol. 15. P. 17–29.

23. Bianchi A., Moulin D., Hupont S. et al. Oxidative stress-induced expression of HSP70 contributes to the inhibitory effect of 15dPGJ2 on inducible prostaglandin pathway in chondrocyte // Free Radic. Biol. Med. 2014. 76. P. 114–126. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.028.

24. *Calabrese V.I., Butterfield D.A., Scapagnini G. et al.* Redox regulation of heat shock protein expression by signaling involving nitric oxide and carbon monoxide: relevance to brain aging, neurodegenerative disorders, and longevity // Antioxidants & Redox Signaling. 2006. Vol. 8. № 3–4. P. 444–477. doi:10.1089/ars.2006.8.444.

25. *Calabrese V.I., Cornelius C., Dinkova-Kostova A.T., Calabrese E.J.* Vitagenes, cellular stress response, and acetylcarnitine: relevance to hormesis // Biofactors. 2009. Vol. 35. № 2. P. 146–160. doi: 10.1002/biof.22.

26. Campanella C., Pace A., Bavisotto C.C. et al. Heat Shock Proteins in Alzheimer's Disease: Role and Targeting // Int. J. molec. Sci. 2018. Vol. 19. № 9. P. 2603. doi:10.3390/ijms19092603.

27. Cedenho A.P., Lima S.B., Cenedeze M.A. et al. Oligozoospermia and heat-shock protein expression in ejaculated spermatozoa // Hum. Reprod. 2006. Vol. 21. № 7. P. 1791–1794. doi: 10.1093/humrep/del055.

28. Correa S.G., Maccioni M., Rivero V.E. et al. Cytokines and the immune-neuroendocrine network: what did we learn from infection and autoimmunity? // Cytokine Growth Factor Rev. 2007. Vol. 18. № 1–2. P. 125–134.

29. Cunningham T.J., Greenstein J.I., Loewenstern J. et al. Anti-inflammatory peptide regulates the supply of heat shock protein 70 monomers: implications for aging and age-related disease // Rejuvenation Res. 2015. № 2. P. 136–144. doi: 10.1089/rej.2014.1620.

30. Danzer K.M., Ruf W.P., Putcha P. et al. Heat-shock protein 70 modulates toxic extracellular alphasynuclein oligomers and rescues trans-synaptictoxicity // FASEB J. 2011. Vol. 25. P. 326–336.

31. De Mena L., Chhangani D., Fernandez-Funez P., Rincon-Limas D.E. SecHsp70 as a tool to approach amyloid-β42 and other extracellular amyloids // Fly. 2017. Vol. 11. №. 3. 179–184. doi. org/10.1080/19336934.2017.1291104.

32. Demirovic D., De Toda I.M., Nizard C., Rattan S.I.S. Differential translocation of heat shock factor-1 after mild and severe stress to human skin fibroblasts undergoing aging in vitro // J. Cell Commun. Signaling. 2014. Vol. 8. № 4. P. 333–339.

33. De Toda M.I., De la Fuente M. The role of Hsp70 in oxi-inflamm-aging and its use as a potential biomarker of lifespan // Biogerontology. 2015. Vol. 16. № 6. P. 709–721. doi: 10.1007/s10522–015–9607–7.

34. Ebrahimi Fakhari D., Wahlster L., McLean P.J. Molecular chaperones in Parkinson's disease-present and future // J. Parkinsons Dis. 2011. Vol. 1. № 4. P. 299–320.

35. Ekimova I.V., Nitsinskaya L.E., Romanova I.V. et al. Exogenous protein HSP70/Hsc70 can penetrate into brain structures and attenuate the severity of chemically-induced seizures // J. Neurochem. 2010. Vol. 115. № 4. P. 1035–1044.

36. Guzhova I.V., Kislyakova K., Moskaliova O. et al. In vitro studies show that Hsp70 can be released byglia and that exogenous Hsp70 can enhance neuronal stress tolerance // Brain Res. 2001. Vol. 914. P. 66–73.

37. Hinault M.P., Farina-Henriquez-Cuendet A., Goloubinoff P. Molecular Chaperones and Associated Cellular Clearance Mechanisms against Toxic Protein Conformers in Parkinson's disease // Neurodegener. Dis. 2011. Vol. 8. P. 397–412.

38. J*ones D.R., Moussaud S., McLean P.* Targeting heat shock proteins to modulate alpha-synuclein toxicity// Ther. Adv. Neurol. Dis. 2014. V. 7. № 1. P. 33–51.

39. Kakimura J., Kitamura Y., Takata K. et al. Microglial activation and amyloidbeta clearance induced by exogenous heat-shock proteins // FASEB. J. 2002.Vol. 16. № 6. P. 601–603.

40. Kraskovskaya N.A., Kukanova E.O., Lin'kova N.S. et al. Correction to: Tripeptides Restore the Number of Neuronal Spines under Conditions of In Vitro Modeled Alzheimer's Disease // Bull. exp. Biol. Med. 2017. Vol. 163. № 5. P. 699–699. doi:10.1007/s10517–017–3882-z.

41. Lazarev V.F., Mikhaylova E.R., Guzhova I.V., Margulis B.A. Possible function of molecular chaperones in diseases caused by propagating amyloid aggregates // Front. Neurosci. 2017. Vol. 11. C. 277. doi:10.3389/fnins.2017.00277.

42. Malkus K.A., Ischiropoulos H. Regional deficiencies inchaperone-mediated autophagy underlie α-synucleinaggregation and neurodegeneration // Neurobiol. Dis. 2012. Vol. 46. № 3. P. 732–744.

43. Naidoo N., Ferber M., Master M. et al. Aging impairs the unfolded protein response to sleep deprivation and leads to proapoptotic signaling // J. Neurosci. 2008. Vol. 28. № 26. P. 6539–6548.

44. Neef D.W., Jaeger A.M., Thiele D.J. Heat shock transcription factor 1 as a therapeutic target in neurodegenerative diseases // Nat. Rev. Drug Discov. 2011. Vol. 10. № 12. P. 930–944.

45. Nixon B., Bromfield E.G., Dun M.D. et al. The role of the molecular chaperone heat shock protein A2 (HSPA2) in regulating human sperm-egg recognition // Asian J. Androl. 2015. Vol. 17. P. 568–573. doi:10.4103/1008–682X.151395.

46. Ohayon M.M., Carskadon M.A., Guilleminault C., Vitiello M.V. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan // Sleep. 2004. Vol. 27. P. 1255–1273.

47. Pastukhov Y.F., Plaksina D.V., Lapshina K.V. et al. Exogenous protein hsp70 blocks neurodegeneration in the rat model of the clinical stage of parkinsons disease // Dokl. Biol. Sci. 2014. Vol. 457. № 1. P. 225–227.

48. Pockley A.G., Shepherd J., Corton J.M. Detection of heat shock protein 79 (Hsp70) and anti-Hsp70 antibodies in the

serum of normal individuals // Immunol. Invest. 1998. Vol. 6. № 27. P. 367–377.

49. Romão-Veigaa M., Matiasb M.L., Nunesb V.R. et al. Cytokine Induction of systemic inflammation by hyaluronan and hsp70 in women with pre-eclampsia // Cytokine. 2018. Vol. 105. P. 23–31 doi.org/10.1016/j.cyto.2018.02.007.

50. Sakharov D.A., Stepanov A.V., Shkurnikov M.Yu., Tonevitskii A.G. Short-term highly intense physiological stress causes an increase in the expression of heat shock protein in human leukocytes // Bull. exp. Biol. Med. 2009. T. 147. № 3. C. 361–365.

51. Saghafi N., Pourali L., Ghavami Ghanbarabadi V. et al. Serum heat shock protein 70 in preeclampsia and normal pregnancy: A systematic review and meta-analysis // Int. J. Reprod. Biomed. 2018. Vol. 16. № 1. P. 1–8.

52. Salminen A., Ojala J., Kaarniranta K. et al. Hsp90 regulates tau pathology throughco-chaperone complexes in Alzheimer's disease // Prog. Neurobiol. 2011. Vol. 93. № 1. P. 99–110.

53. Vitenberga Z., Pilmane M. Age-related lung tissue remodeling due to the local distribution of MMP-2, TIMP-2, TGF-β and Hsp70 // Biotech. Histochem. 2018. Vol. 12. P. 1–10. doi: 10.1080/10520295.2017.1421322.

54. Wang X., Chen M., Zhou J., Zhang X. HSP27, 70 and 90, anti-apoptotic proteins, in clinical cancer therapy (Review) // Int. J. Oncol. 2014. Vol. 45. № 1. P. 18–30.

55. Wolfe K.J., Cyr D.M. Amyloid in neurodegenerativ ediseases: friend or foe? // Semin. Cell. Dev. Biol. 2012. Vol. 22. № 5. P. 476–81.

56. Zinsmaier K.E., Bronk P. Molecular chaperones and the regulation of neutransmitter exocytosis // Biochem. Pharmacol. 2001. Vol. 1. № 62. P. 1–11.

Поступила в редакцию 10.10.2018
После доработки 09.11.2018
Принята к публикации 12.02.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 502–508

N. A. Kurashova, I. M. Madaeva, L. I. Kolesnikova

EXPRESSION OF HEAT SHOCK PROTEINS *HSP70* UNDER OXIDATIVE STRESS

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

Developing oxidative stress inevitably causes damage to cell proteins in need of timely refolding. Synthesis of a group of heat shock proteins is the most ancient and effective mechanism of cell protection. In the course of the whole life of the cell adaptation to a huge number of cytotoxic factors, both xenobiotic and natural origin provide heat shock proteins with polyfunctionality and in terms of the implementation of programmed death acting as either anti - or proapoptogenic factors, or as regulators of the activity of these factors. Studies show the important role of heat shock proteins in adaptation, inflammation, and immune response. Various experimental and clinical studies prove the important role of heat shock proteins in the development of pathophysiological phenomena of oxidative stress, aging, tumor formation, immune reactions. Presented in the review data of domestic and foreign studies on the physiological significance of heat shock proteins, their role in the mechanisms of cell and body stability in General are relevant to modern medicine and biology.

Key words: *heat shock proteins, oxidative stress, aging, neurodegenerative diseases, hypoxia*

© А. Г. Гунин, Н. Н. Голубцова, Н. К. Корнилова, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 509–515
УДК 547.96:612.64/.65:611.77

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

МЕХАНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ *YES*-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПРОТЕИН В КОЖЕ ЧЕЛОВЕКА В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ*

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

Целью работы стало исследование содержания механочувствительного *Yes*-ассоциированного протеина (*YAP*) в фибробластах и кровеносных микрососудах дермы человека от эмбрионального развития и до глубокой старости (от 20 нед беременности до 85 лет), а также определение значения *YAP* для возрастных изменений численности фибробластов и кровеносных сосудов в дерме человека. *YAP*, ядерный антиген пролиферирующих клеток (*PCNA*), маркер эндотелиальных клеток *CD*31 выявляли в срезах кожи непрямым иммуногистохимическим методом. Результаты показали, что в коже человека от 20 нед беременности до 40 лет наблюдается планомерное уменьшение процента фибробластов дермы, имеющих положительную окраску на *YAP*. С 41 года происходит повышение доли фибробластов дермы с положительной окраской на *YAP*, которое продолжается до 85 лет. Содержание *YAP* в кровеносных микрососудах дермы человека уменьшается от 20 нед беременности до 40 лет, а с 41 года до 85 лет наблюдается его существенное увеличение. Возрастные изменения содержания *YAP* в фибробластах и кровеносных микрососудах дермы статистически недостоверно связаны с возрастным уменьшением общего количества и доли *PCNA*-положительных фибробластов, числа кровеносных микрососудов в дерме.

Ключевые слова: кожа, старение, фибробласты, кровеносные сосуды, YAP, CD31, PCNA

В последнее десятилетие были охарактеризованы эффекты ряда протеинов, которые изменяют ход внутриклеточных процессов, включая экспрессию генов, в ответ на механические стимулы. Одними из таких механочувствительных протеинов являются эффекторы сигнального пути *Hippo* — *Yes*-ассоциированный протеин (*YAP*) и его транскрипционный коактиватор с *PZD*-связывающей последовательностью (*TAZ*) [3, 5]. Под влиянием внешних стимулов (межклеточные взаимодействия, изменения в архитектонике белков внеклеточного матрикса, растяжение базальной мембраны, изменение формы клетки) *YAP* и *TAZ* фосфорилируются посредством *LATS*-киназы и сохраняют свою локализацию в цитоплазме, и могут быть разрушены в протеосомах. Нефосфорилированная форма *YAP* является активной и преимущественно локализуется в ядре. Таким образом, активация сигнального пути *Hippo* приводит к ингибированию активности *YAP* [3, 5]. *YAP* способен оказывать влияние на активность деления клетки и дифференцировку [9, 10]. Механизм, посредством которого *YAP* получает информацию о механических воздействиях, точно не известен. Известно, что деосфорилирование *YAP* контролируется состоянием актиновых микрофиламентов. Но *YAP* напрямую не соединяются с актином, а получают информацию о состоянии актиновых микрофиламентов посредством актинсвязывающихся белков [3]. Одним из механизмов, который *YAP* используют для активации транскрипции, является ингибирование активности гистоновых деацетилаз [11]. Однако в литературе имеется недостаточно данных об этих взаимодействиях.

Кожа является органом, испытывающим постоянные механические воздействия. Следовательно, система механочувствительных протеинов может явиться одной из участниц в механизмах регулирования ее гистофизиологии. Можно также предположить, что механочувствительные протеины играют роль в механизме старения кожи. Возможно, что механочувствительный протеин *YAP* участвует в развитии возрастных изменений клеточного состава дермы и ее кровоснабжения. Однако данные по локализации, содержанию *YAP* в коже человека в возрастном аспекте отсутствуют. В связи с этим целью настоящей работы стало исследование содержания *YAP* в фибробластах и кровеносных микрососудах дермы человека от эмбрионального развития и до глубокой старости.

Процесс старения кожи человека во многом обусловлен уменьшением численности фибро-

* Работа поддержана РФФИ и правительством Чувашской Республики (18-44-210001, 19-415-210001).

бластов и кровеносных сосудов в дерме [1, 6, 7]. Уменьшение численности фибробластов связано со снижением их пролиферативной активности и активацией апоптоза [1, 2, 6, 15]. Уменьшение плотности сосудистой сети дермы обусловлено ингибированием ангиогенеза [2, 7, 16]. Сведения о взаимосвязях содержания *YAP* и пролиферативной активности клеток, ангиогенеза отсутствуют в литературе. Поэтому еще одной целью нашей работы стало определение значения *YAP* для возрастных изменений численности фибробластов и кровеносных сосудов в дерме человека.

Материалы и методы

Исследование проводили на кусочках кожи из нижней части передней поверхности шеи, полученной при аутопсии (верхний угол стандартного разреза кожи при аутопсии) плодов человека, умерших от различных причин антенатально на сроке 20–40 нед беременности, и людей, умерших от различных причин в возрасте от рождения до 85 лет. Исследование одобрено этическим комитетом медицинского факультета Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова. Кусочки кожи тотчас после извлечения фиксировали в 4% формальдегиде и заливали в парафин. Из залитых в парафин тканевых блоков при помощи микротома изготавливали поперечные срезы кожи толщиной 5–7 мкм.

YAP, ядерный антиген пролиферирующих клеток (*PCNA*), *CD31* выявляли непрямым иммуногистохимическим методом [1]. В качестве первых антител использовали поликлональные кроличьи антитела против *YAP* (NB110–58358SS, «Novus Biologicals Inc.», США) в разведении 1:200, кроличьи поликлональные антитела против *PCNA* (AHP1419, «AbD Serotec», Великобритания) в разведении 1:100, мышиные моноклональные антитела к *CD31* (M 0823, «DakoCytomation», Дания) в разведении 1:50 [6, 7]. В качестве вторых антител использовали антикроличью EnVision систему, конъюгированную с пероксидазой (K 4002, «DakoCytomation», Дания). Следует отметить, что все препараты проводили по этапам иммуногистохимической реакции одномоментно за один раз. В качестве контроля специфичности иммуноцитохимического окрашивания применяли такую же процедуру обработки срезов, но вместо первых антител использовали нормальную кроличью сыворотку в конечной концентрации 1%. При использовании такой схемы специфическое окрашивание не происходило.

Для определения общего числа фибробластов в дерме, доли фибробластов с положительной окраской на *YAP* и *PCNA*, кровеносных сосудов 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 и неокрашенные на *YAP* или *PCNA* фибробласты, окрашенные на *CD31* кровеносные микрососуды. Фибробласты идентифицировали по характерному овальному или вытянутому угловатому ядру и небольшому объему цитоплазмы [6]. В результате, вычисляли общее число фибробластов, долю фибробластов с положительной окраской на *YAP* или *PCNA*, число кровеносных микрососудов с положительной окраской на *CD31* на 1 мм^2 ткани дермы. Интенсивность окраски кровеносных микрососудов дермы на *YAP* определяли вслепую без исходного знания сведений о возрасте и половой принадлежности субъекта, у которого был взят кусочек кожи для исследования. Интенсивность окрашивания квалифицировали по трем степеням — со слабым, средним и сильным окрашиванием [12, 13]. Затем данные по интенсивности окрашивания сопоставляли с возрастом и половой принадлежностью и рассчитывали процент случаев с каждой степенью окрашивания в каждой возрастной группе.

Для исследования общей численности фибробластов, доли *YAP*- и *PCNA*-положительных фибробластов, *YAP*-положительных кровеносных сосудов нами было использовано 113 кусочков кожи: 1-я группа — 20–40 нед беременности (10 образцов кожи плодов женского пола, 16 — плодов мужского пола); 2-я группа — 0–20 лет (8 образцов кожи женщин, 9 — мужчин); 3-я группа — 21–40 лет (10 образцов кожи женщин, 13 — мужчин); 4-я группа — 41–60 лет (10 образцов кожи женщин, 11 — мужчин); 5-я группа — 61–85 лет (6 образцов кожи женщин, 20 — мужчин). Для подсчета численности *CD31*-положительных кровеносных сосудов было использовано 94 кусочка кожи: 1-я группа — 20–40 нед беременности (12 образцов кожи плодов женского пола, 11 — плодов мужского пола); 2-я группа — 0–20 лет (5 образцов кожи женщин, 9 — мужчин); 3-я группа — 21–40 лет (7 образцов кожи женщин, 17 —

мужчин); 4-я группа — 41–60 лет (6 образцов кожи женщин, 9 — мужчин); 5-я группа — 61–85 лет (10 образцов кожи женщин, 8 — мужчин).

По каждой группе данных рассчитывали средние арифметические величины (M) и их стандартные ошибки (m). Достоверность влияния возраста или пола на исследуемые параметры кожи оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (для количественных параметров) и критерия χ^2 (для качественных параметров). Взаимосвязь возраста и параметров кожи оценивали с применением непараметрического рангового корреляционного анализа Спирмена. Корреляционный анализ проводили без разделения данных на возрастные группы. Достоверность отличий в интенсивности окрашивания кровеносных сосудов на *YAP* оценивали с помощью критерия χ^2. Достоверными считали отличия при $\rho<0,05$.

Результаты и обсуждение

В коже человека во все возрастные периоды были выявлены фибробласты, имеющие положительную окраску на *YAP* (*рис. 1*). В исследовании мы подсчитывали процент фибробластов, имеющих положительное окрашивание на *YAP*, по отношению к общему числу фибробластов. В 1-й группе (20–40 нед беременности) 89,77±1,64 % ($M\pm m$) фибробластов дермы имело положительную окраску на *YAP* (см. рис. 1, *рис. 2*). Во 2-й группе (0–20 лет) доля фибробластов с положительной окраской на *YAP* уменьшалась по сравнению с данными 1-й группы (20–40 нед беременности) на 12,81 % (см. рис. 1, 2). В возрастном интервале 21–40 лет (3-я группа) доля фибробластов с положительной окраской на *YAP* уменьшалась на 31,31 % по сравнению с данными группы людей в возрасте от рождения до 20 лет (2-я группа). В возрастном промежутке 41–60 лет (4-я группа) 59,67±4,09 % фибробластов имело положительное окрашивание на *YAP* (см. рис. 1, 2), то есть в дерме людей 4-й группы по сравнению с 3-й группой имеется увеличение доли *YAP*-положительных фибробластов на 11,01 %. В 5-й группе, объединяющей образцы кожи людей 61–85 лет, 65,81±3,59 % фибробластов дермы имело положительное окрашивание на *YAP*, что на 10,27 % больше, чем в 4-й группе. Таким образом, в коже человека от 20 нед беременности до 40 лет наблюдали планомерное уменьшение доли фибробластов дермы, имеющих положительную окраску на *YAP*. С 41–60 лет происходит увеличение доли фибробластов дермы с положительной окраской на *YAP*, которое продолжается и в 61–85 лет. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($\rho<0,001$) возраста на изменение процента фибробластов, положительно окрашенных на *YAP*, в дерме.

Содержание фибробластов в дерме постепенно и неуклонно снижается с возрастом (*рис. 3*), наиболее существенное происходит до 40 лет. С этого возраста и до 85 лет общее число фибробластов в дерме уменьшается незначительно. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($\rho<0,001$) возраста на численность фибробластов в дерме. Корреляционный анализ возрастных изменений общего числа фибробластов и процента фибробластов с позитивной окраской на *YAP* в дерме не выявил взаимосвязи этих параметров ($r=-0,26$; $\rho>0,05$). Доля фибробластов с положительной окраской на *PCNA* уменьшается с возрастом (см. рис. 4), наиболее значимое снижение наблюдали до 40 лет. После достижения этого возраста число фибробластов с положительной окраской на *PCNA* остается примерно постоянным до 85 лет. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($\rho<0,001$) возраста на изменения численности *PCNA*-положительных фибробластов в дерме. Корреляционный анализ возрастных изменений доли фибробластов с положительной окраской на *PCNA* и общего числа фибробластов в дерме показал наличие достоверной положительной взаимосвязи ($r=0,53$; $\rho<0,05$). Корреляционный анализ возрастных изменений доли фибробластов с положительной окраской на *PCNA* и доли фибробластов с позитивной окраской на *YAP* в дерме не выявил достоверной взаимосвязи ($r=-0,18$; $\rho>0,05$).

Кровеносные сосуды с положительной окраской на *YAP* выявляли в дерме человека во всех возрастных группах. В составе оболочки микрососудов дермы *YAP*-позитивными были эндотелиальные клетки и клетки соединительнотканной природы (см. рис. 1). В 1-й группе (20–40 нед беременности) 11,54 % случаев имело сильное, 76,92 % — среднее и 11,54 % — слабое окрашивание кровеносных микрососудов дермы на *YAP* (см. рис. 1, *рис. 4*). Во 2-й группе (0–20 лет) не было обнаружено случаев с сильной окраской кровеносных микрососудов дермы на *YAP*, доля случаев со средним окрашиванием составила 58,82 %, а со слабым — 41,18 %. В 3-й группе (21–40 лет)

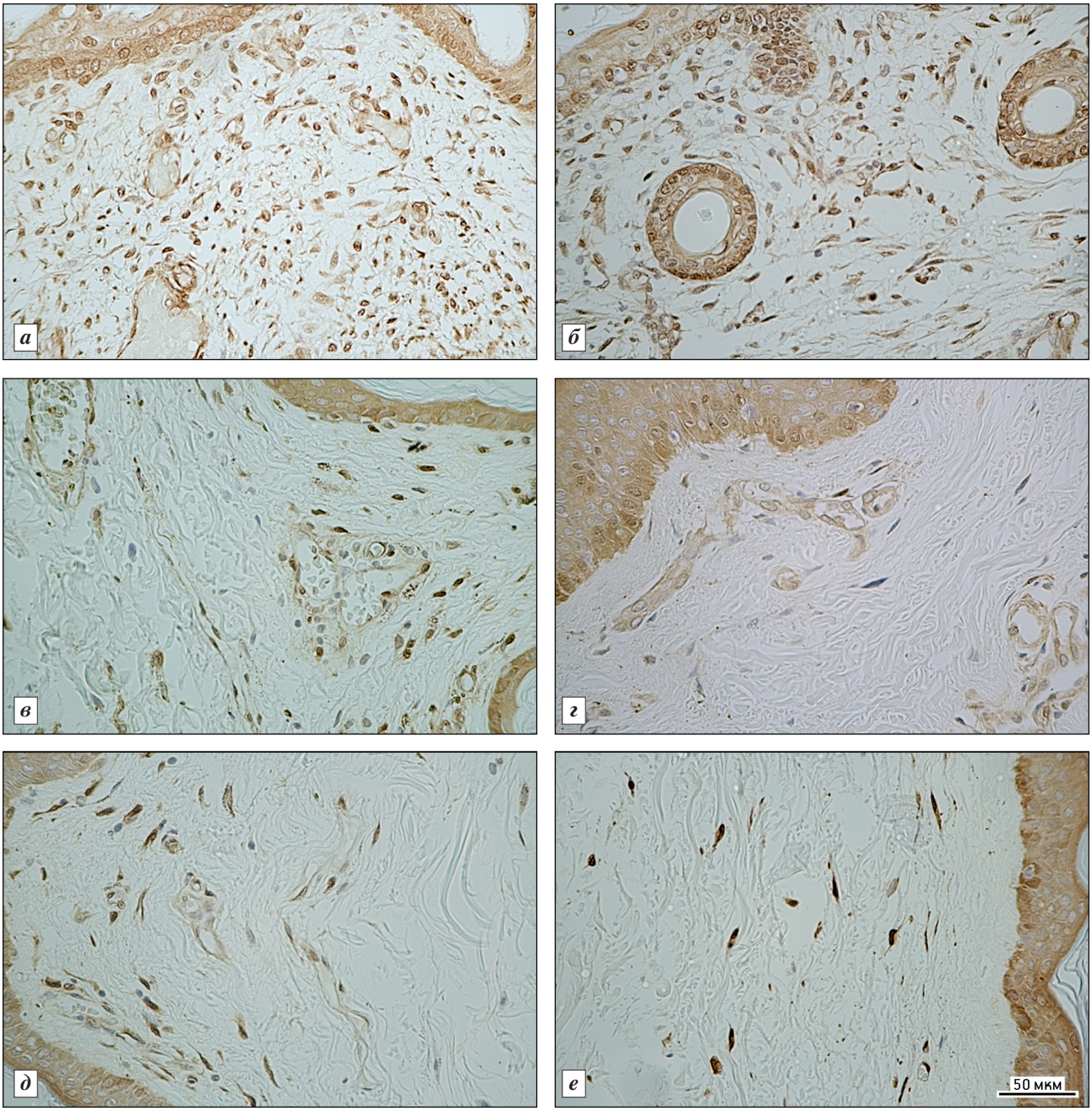


Рис. 1. Механочувствительный протеин YAP в коже человека в разные возрастные периоды:

а — кожа плода мужского пола на сроке 27 нед беременности (1-я группа); б — кожа мальчика 1 мес (2-я группа); в — кожа мальчика 16 лет (2-я группа); г — кожа мужчины 35 лет (3-я группа); д — кожа мужчины 56 лет (4-я группа); е — кожа мужчины 59 лет (группа 5); иммуногистохимическое окрашивание на YAP

9,09 % образцов кожи имело сильное окрашивание кровеносных микрососудов дермы на *YAP* (см. рис. 1, 4). Количество случаев со средним окрашиванием микрососудов на *YAP* в 3-й группе составляло 59,09 %, а со слабым — 31,82 %. В 4-й группе (41–60 лет) 9,52 % образцов кожи имело сильную, 52,38 % — среднюю и 38,09 % — слабую степень окрашивания микрососудов дермы на *YAP*. В 5-й группе (61–85 лет) доля случаев с сильной степенью окрашивания кровеносных микрососудов дермы на *YAP* составила 16 %, со средней степенью — 72 %, со слабой — 12 %. Статистический анализ показывает достоверное отличие между данными 1-й и 2-й, 2-й и 3-й, 4-й и 5-й групп ($p<0,01$). Таким образом, содержание *YAP* в кровеносных микрососудах дермы человека уменьшается с 20 нед беременности до 40 лет, а с 41 года наблюдают его увеличение, которое продолжается до 85 лет.

Кровеносные сосуды с положительно окрашенными эндотелиальными клетками на антиген *CD31* обнаруживали в дерме людей всех возраст-

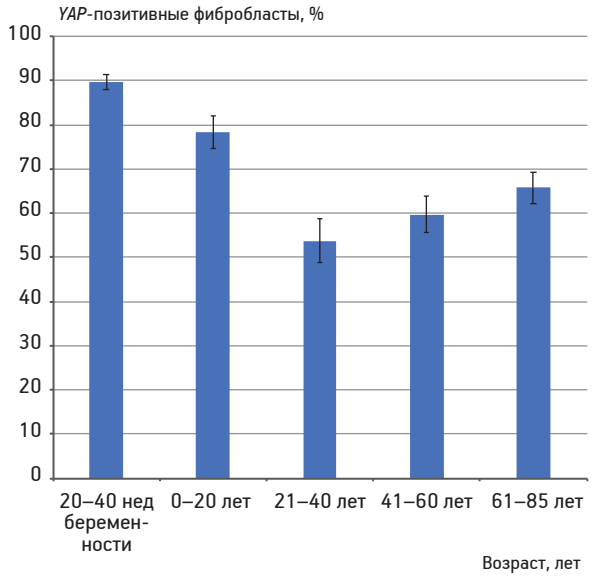
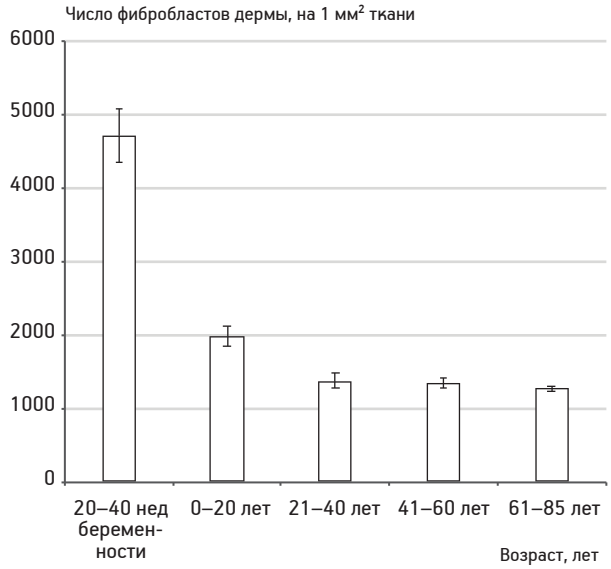
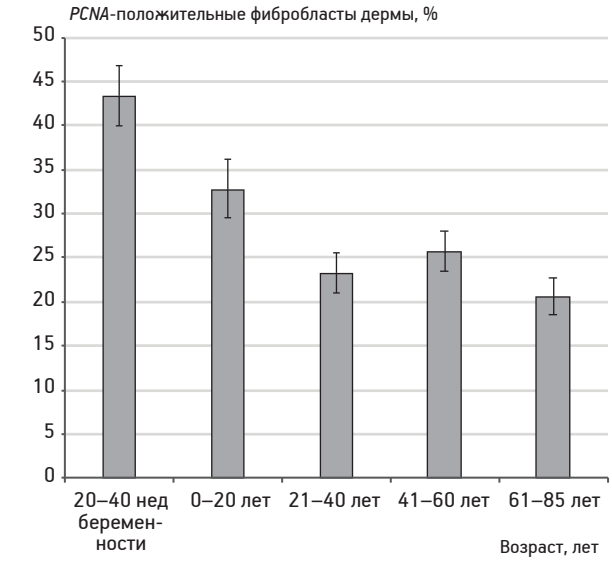


Рис. 2. Процентное соотношение фибробластов с положительной окраской на YAP к общему числу фибробластов в дерме плодов человека и людей разного возраста, M±m (p<0,001 — однофакторный дисперсионный анализ)

ных групп. У плодов на сроке 20–40 нед беременности (1-я группа) в дерме было выявлено наибольшее число сосудов, положительно окрашенных на *CD*31 (см. рис. 3). В дальнейшем наблюдали постепенное снижение числа кровеносных сосудов в дерме, меньше всего их было в 61–85 лет (см. рис. 3). Наиболее существенное уменьшение численности кровеносных сосудов в дерме (39,42%) обнаружено между 2-й (0–20 лет) и 3-й (21–40 лет) группой. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($p<0,001$) возраста на изменение численности *CD*31-положительных кровеносных сосудов в дерме.

В работе использованы кусочки кожи, полученные от плодов мужского и женского пола и от мужчин и женщин различного возраста. Был проведен анализ половых различий для возрастных изменений параметров дермы. Однофакторный дисперсионный анализ, где в качестве фактора использована





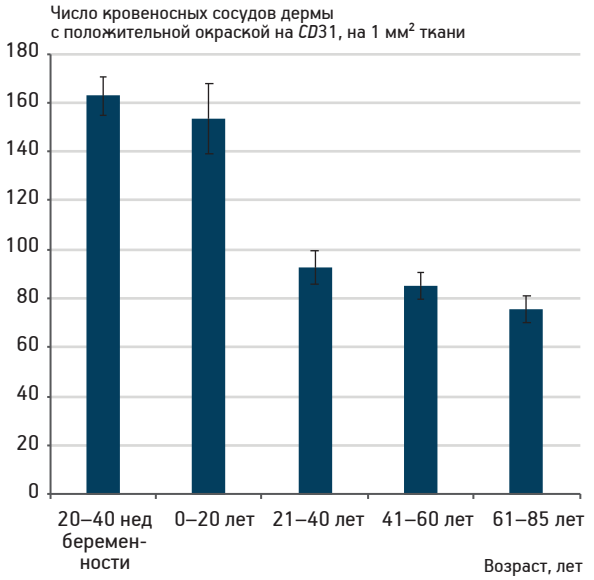


Рис. 3. Общее число фибробластов в дерме человека в разные возрастные периоды.

Процентное соотношение PCNA-положительных фибробластов к общему числу фибробластов в дерме плодов человека и людей разного возраста. Число кровеносных микрососудов с положительной окраской на CD31 в дерме плодов человека и людей разного возраста, M±m (p<0,001 — однофакторный дисперсионный анализ)

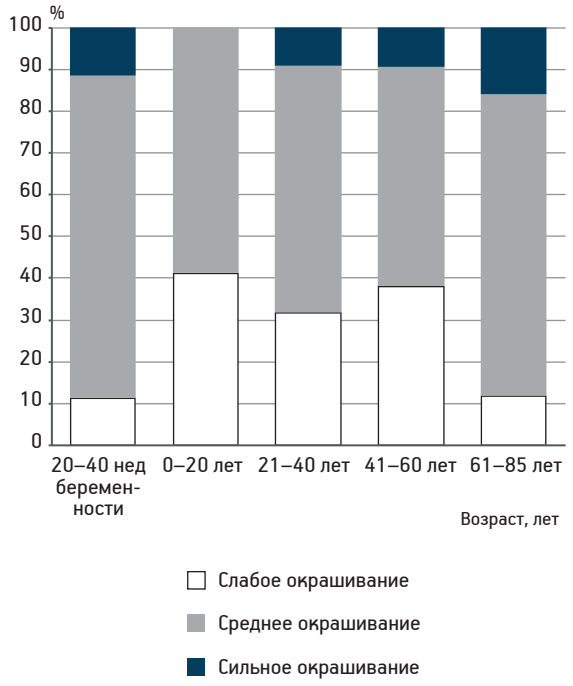


Рис. 4. Интенсивность окраски кровеносных сосудов дермы на YAP в образцах кожи плодов человека и людей разного возраста.

Достоверные отличия ($p<0,001$; критерий χ^2) обнаружены между данными плодов человека на сроке 20–40 нед беременности (1-я группа) и людей от рождения до 20 лет (2-я группа), людей от рождения до 20 лет (2-я группа) и 21–40 лет (3-я группа), людей 41–60 лет (4-я группа) и людей 61–85 лет (5-я группа)

половая принадлежность, не выявил достоверного ($p<0,05$) влияния пола на изменение численности кровеносных сосудов, общего числа фибробластов, доли *YAP*- и *PCNA*-положительных фибробластов в дерме. Отличия между интенсивностью окрашивания кровеносных сосудов на *YAP* у мужчин и женщин оценивали с применением критерия χ^2. Достоверных отличий ($p<0,05$) между показателями мужчин и женщин обнаружено не было.

Результаты нашей работы показали, что численность *YAP*-положительных фибробластов и содержание *YAP* в кровеносных сосудах дермы меняется с возрастом. У плодов человека в дерме имеется большой процент фибробластов, содержащих *YAP*, и высокое содержание *YAP* в кровеносных сосудах. С момента рождения до 20–40 лет численность *YAP*-положительных фибробластов уменьшается и снижается содержание *YAP* в кровеносных сосудах, а с 41 года начинается возрастание доли *YAP*-позитивных фибробластов и уровня *YAP* в кровеносных сосудах дермы, что продолжается до 85 лет. С связи с этим можно предположить, что *YAP* принимает участие в развитии клинических возрастных изменений кожи. Однако динамика возрастных изменений в содержании *YAP* не совпадает с изменениями глобальных показателей возрастных изменений дермы, таких как общее число и процент пролиферирующих фибробластов дермы, количество кровеносных сосудов.

Общее число и процент пролиферирующих фибробластов, численность кровеносных сосудов в дерме неуклонно снижается от внутриутробного периода. На фоне высокой пролиферативной активности и активного ангиогенеза, имеющихся во внутриутробном периоде, содержание *YAP* в фибробластах и кровеносных сосудах дермы достаточно высокое. И еще более высокое содержание *YAP* в этих структурах дермы наблюдали в 61–85 лет, когда пролиферативная активность фибробластов и активность ангиогенеза находятся на очень низком уровне. В этой связи можно предположить, что содержание *YAP* не зависит от пролиферативной активности или не оказывает влияния на пролиферацию. Возможно, что *YAP* принимает участие в развитии возрастных изменений в коже не путем его влияния на пролиферативную активность, а вовлекая какие-то другие механизмы. Возможно, что в разные возрастные периоды *YAP* выполняет в клетках различные функции. Например, с внутриутробного периода до 40 лет этот протеин стимулирует пролиферацию, а после 40 лет нарастание его концентрации в клетках приводит к торможению прохождения клеток по клеточному циклу или активации апоптоза.

Данные литературы свидетельствуют, что *YAP* может активировать пролиферацию и стимулировать апоптоз [14]. Показано, что *YAP* функционально востребован для дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток, индуцируемой механическими воздействиями со стороны внеклеточного матрикса. *YAP* является необходимым для поддерживания жизнедеятельности эндотелиальных клеток в ответ на изменения их геометрии [4, 14]. Этот регуляторный механизм требует участия *Rho* гуанозинтрифосфатазы и механических стимулов от актомиозинового цитоскелета, но не зависит от *Hippo/LATS* каскада [4]. Уменьшение активности *Hippo* регуляторного пути и *LATS*-киназы приводит к гипертранскрипции, опрсредованной *YAP*, что сопровождается нарушениями в дифференцировке предшественников нервных клеток и их апоптозу. Недавно было установлено, что *YAP* способствует глобальному повышению транскрипционной активности (гипертранскрипции), включая гены, ассоциирован-

ные с клеточным ростом и пролиферацией [8]. Такая гипертранскрипция запускает своеобразный репликативный стресс, что приводит к повреждению ДНК, активации *p53* и затем — к апоптозу. [8]. Возможно, что возрастное уменьшение численности фибробластов и кровеносных сосудов в дерме является последствием гипертранскрипции, обусловленной высоким содержанием *YAP* в антенатальном периоде и в раннем возрасте. Однако точные механизмы возрастных изменений содержания *YAP* в фибробластах и кровеносных микрососудах дермы остаются неизвестными и требуют дальнейшего изучения.

Выводы

Численность *YAP*-положительных фибробластов и содержание *YAP* в кровеносных сосудах дермы человека уменьшается от 20 нед беременности до 40 лет с последующим резким увеличением с 41 года до 85 лет.

Возраст оказывает достоверное влияние на содержание *YAP* в фибробластах и кровеносных микрососудах дермы человека.

Возрастные изменения доли *YAP*-положительных фибробластов и содержания *YAP* в кровеносных сосудах дермы статистически не связаны с возрастным уменьшением общего числа и доли *PCNA*-положительных фибробластов, числа кровеносных микрососудов в дерме.

Литература

1. Гунин А.Г., Голубцова Н.Н. Возрастные изменения содержания рецепторов тиреоидных гормонов в коже человека // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 1. С. 82–90.

2. 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.

3. Aramaki-Hattori N., Okabe K., Hamada M. et al. Relationship between keloid formation and YAP/TAZ signaling // Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open. 2017. Vol. 5. P. e1357.

4. Dupont S., Morsut L., Aragona M. et al. Role of YAP/TAZ in mechanotransduction // Nature. 2011. Vol. 474. P. 179–183.

5. Finch-Edmondson M., Sudol M. Framework to function: mechanosensitive regulators of gene transcription // Cell. molec. Biol. Lett. 2016. Vol. 21. P. 28.

6. 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. P. 385–392.

7. 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.

8. Lavado A., Park J.Y., Pare J. et al. The Hippo pathway prevents YAP/TAZ-driven hypertranscription and controls neural progenitor number // Dev. Cell. 2018. Vol. 47. P. 576–591.

9. Mohri Z., Del Rio Hernandez A., Krams R. The emerging role of YAP/TAZ in mechanotransduction // J. Thorac. Dis. 2017. Vol. 9. P. E507–E509.

10. Qin Z., Xia W., Fisher G.J. et al. YAP/TAZ regulates TGF-β/Smad3 signaling by induction of Smad7 via AP-1 in human skin dermal fibroblasts // Cell. Commun. Signal. 2018. Vol. 16. P. 18.

11. Rice A.J., Cortes E., Lachowski D. et al. Matrix stiffness induces epithelial-mesenchymal transition and promotes chemoresistance in pancreatic cancer cells // Oncogenesis. 2017. Vol. 6. P. e352.

12. Rizzardi A.E., Johnson A.T., Vogel R.I. et al. Quantitative comparison of immunohistochemical staining measured by digital image analysis versus pathologist visual scoring // Diagnost. Pathol. 2012. Vol. 7. P. 42.

13. Seidal T., Balaton A.J., Battifora H. Interpretation and quantification of immunostains // Amer. J. Surg. Pathol. 2001. Vol. 25. P. 1204–1207.

14. Totaro A., Panciera T., Piccolo S. YAP/TAZ upstream signals and downstream responses // Nat. Cell. Biol. 2018. Vol. 20. P. 888–899.

15. Wang A.S., Dreesen O. Biomarkers of cellular senescence and skin aging // Front. Genet. 2018. Vol. 9. P. 247.

16. Wei W., Ji S. Cellular senescence: Molecular mechanisms and pathogenicity // J. Cell. Physiol. 2018. Vol. 233. P. 9121–9135.

Поступила в редакцию 05.03.2019
После доработки 16.04.2019
Принята к публикации 20.04.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 509–515

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

MECHANOSENSITIVE *YES*-ASSOCIATED PROTEIN IN HUMAN SKIN DURING AGING

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

The aim of this work was to examine the content of *Yes*-associated protein (*YAP*) in fibroblasts and blood microvessels of human dermis from the development until deep aging (from 20 weeks of pregnancy until 85 years old), and defining of a role of *YAP* in age-dependent changes in the number of fibroblasts and blood microvessels in the dermis. *YAP*, proliferating cells nuclear antigen (*PCNA*), endothelial cells marker *CD*31 were detected with indirect immunohistochemical technique. Results showed that portion of fibroblasts with positive staining for *YAP* in the dermis is decreased from 20 weeks of pregnancy to 40 years old. Percent of *YAP* positive fibroblasts in dermis is increased sufficiently since 41 years old until 60–85 years old group. The content of *YAP* in blood microvessels in the human dermis is decreased sufficiently from 20 weeks of pregnancy until 40 years old. Age-related changes in the content of *YAP* in fibroblasts and blood microvessels is not statistically associated with an age-related decrease in total number and percent of *PCNA* positive fibroblasts, the number of blood vessels in the dermis.

Key words: *skin, aging, fibroblasts, blood vessels, YAP, CD31, PCNA*

© Е. Н. Усольцева, А. Г. Соловьев, А. Г. Мамонтова, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 516–523
УДК 612.826.34:618.175

Е. Н. Усольцева[1], А. Г. Соловьев[2], А. Г. Мамонтова[3]

СИНДРОМ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ДЕФИЦИТА МЕЛАТОНИНА В СИСТЕМЕ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЧЕСКИМ КЛИМАКТЕРИЕМ

[1] Южноуральский государственный медицинский университет, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64;
[2] Северный государственный медицинский университет, 163000, Архангельск, пр. Троицкий, 51, e-mail: asoloviev1@yandex.ru;
[3] Областная клиническая больница № 3, 454021, Челябинск, пр. Победы, 287

Цель исследования заключалась в поиске диагностических подходов своевременного выявления донозологического состояния — синдрома дефицита секреции гормона эпифиза мелатонина у женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузе для планирования эффективных персонифицированных лечебно-профилактических мер. В работу включена 221 женщина с учетом выделения четырех групп: 1-я — 39 женщин с климактерическим синдромом в периоде менопаузального перехода; 2-я — 104 пациентки с климактерическим синдромом в постменопаузе; 3-я — 41 женщина с физиологически протекающей постменопаузой; 4-я — 37 здоровых женщин репродуктивного возраста. На основании применения теста-опросника на дефицит мелатонина, определения 6-сульфатоксимелатонина в утренней порции мочи, заполнения специального опросника женского здоровья WHQ обосновано определение нового донозологического состояния — синдрома перименопаузального дефицита мелатонина. Показано, что при планировании персонифицированных лечебно-профилактических мер у женщин с климактерическим синдромом целесообразно оценивать прогноз эффективности лечения мелатонином с помощью дискриминантной математической модели, являющейся основой системы персонифицированного менеджмента качества жизни женщин с патологическим климактерием, базирующейся на принципе партисипативности.

Ключевые слова: менопаузальный переход, постменопауза, климактерический синдром, дефицит мелатонина, качество жизни

В современном мире отмечается неуклонная тенденция к увеличению продолжительности жизни женщин, а период менопаузального перехода (МП) и постменопаузы (ПМ) занимает ее значительную часть.

Правительством РФ разработана «Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в РФ до 2025 г.», которая направлена на стимулирование активного долголетия, улучшение качества жизни (КЖ) граждан старшего поколения в зависимости от их индивидуальной нуждаемости и потребностей, показывает меры по уменьшению факторов риска, связанных с развитием различных форм активности, улучшением доступности и качества медицинской помощи [6, 11]. Концепция КЖ неразрывно связана с принципом четырех «П» современной медицины — прогнозирование, профилактика, персонификация и партисипативность, который за последний год стал одним из основополагающих в развитии здравоохранения [17] и, в частности, является базой создания модели региональных научно-аналитических центров мониторинга КЖ женщин климактерического возраста [15].

Климактерический период жизни женщины связан с общим старением организма, а климактерический синдром (КС) необходимо рассматривать с биоритмологической позиции как процесс дезадаптации женского организма в период сложной гормональной перестройки [3]. Гормон эпифиза мелатонин играет в этом ведущую роль. Известно, что днем концентрация мелатонина в сыворотке крови остается низкой (10–20 пг/мл), но в ночное время она заметно растет (80–120 пг/мл) и достигает своего максимума между полуночью и 3–5 ч утра. В моче обнаруживают метаболиты мелатонина — 6-сульфатоксимелатонин (80–90 %) и 6-гидроксиглюкуронид (10–20 %), которые соответствуют циркадному ритму, очень близкому ритму самого мелатонина [18].

Мелатонин обладает важными биологическими свойствами: регулирует циркадные ритмы сна

и бодрствования; влияет на процессы адаптации при смене часовых поясов; повышает содержание ГАМК и уровень серотонина в ЦНС; оказывает антидепрессивное действие, обладает мощными антиоксидантными свойствами, обеспечивающими защиту от роста опухолей [14]. Есть основания полагать, что основную роль в геропротекторном действии мелатонина играет его нормализующее влияние на циркадианные ритмы, а также антиоксидантные возможности, влияние на апоптоз и пролиферативную активность тканей и иммуномодулирующий эффект [4]. Под воздействием мелатонина снижается выработка гонадотропинов и чувствительность гипофиза к ним, что блокирует патологические процессы пролиферации в женской репродуктивной системе [2].

В секреторной активности эпифиза выделяют несколько периодов, последний связан с наступлением менопаузы: резкое снижение выработки мелатонина наблюдают в 45–60 лет. По мере старения снижается не только базальный уровень, но и пики секреции мелатонина [1].

Одним из новых подходов к лечению КС является применение лекарственных препаратов мелатонина. Данный выбор обусловлен как его уникальными свойствами, так и его регуляцией функций желез внутренней секреции. Некоторые исследователи предлагают использовать препараты мелатонина как первую ступень лечения климактерических расстройств еще до начала менопаузальной гормональной терапии [3]. Такой подход к лечению КС недостаточно изучен, кроме того, нет определенных позиций в диагностике донозологического дефицита секреции мелатонина у женщин в перименопаузе, а следовательно, четких алгоритмов его применения в лечебно-профилактическом процессе, что и определило цель нашего исследования.

Цель работы — разработка диагностических подходов для своевременного выявления донозологического состояния — синдрома дефицита секреции гормона эпифиза мелатонина у женщин в периоде МП и ПМ и обоснование эффективных персонифицированных лечебно-профилактических мер.

Материалы и методы

В исследование включена 221 женщина. Все пациентки посетили женские консультации Челябинска в период 2014–2017 гг. Были выделены четыре группы: 1-я — 39 женщин с КС в МП; 2-я — 104 пациентки с КС в ПМ; 3-я — 41 женщина без КС (с физиологически протекающей ПМ); 4-я — 37 здоровых женщин репродуктивного возраста.

Изучение клинической эффективности лечения КС гормоном эпифиза мелатонином проведено у 84 женщин: 30 пациенток в МП из 1-й группы, 54 — в ПМ из 2-й группы. Больным был назначен препарат мелатонина немедленного высвобождения (Мелаксен) 3 мг/сут перед сном в течение 6 мес.

Средний возраст женщин 1-й группы составил 49,8±3,6 года, старше были представители 2-й — 55±5,3 года ($p<0,001$) и 3-й групп — 52,4±4,5 года ($p=0,016$; $p=0,004$), а самыми молодыми — женщины 4-й группы — 27,3±4 года. Большинство пациенток 2-й группы (80,8 %) были в естественной постменопаузе (ЕПМ), 18,2 % — в хирургической (ХПМ) и 1 % — в индуцированной менопаузе. Женщины 3-й группы имели практически равное распределение на ЕПМ (48,8 %) и ХПМ (51,2 %), что также указывает на значительную долю искусственной менопаузы у целевой когорты женщин. Менопауза у женщин 2-й группы наступила в 48,8±4,6 года и в 3-й — в 47,8±4 года ($p=0,063$), что оказалось более ранним, чем в среднем по России (51–53 года) [8].

Клинико-анамнестический метод включал заполнение специальной карты исследования, для определения периода жизни женщины использовали классификацию STRAW+10 [20]. Тяжесть КС устанавливали с помощью менопаузального индекса (ММИ) H. Kupperman и соавт. в модификации Е. В. Уваровой [8].

Выявляли недостаток секреции мелатонина с помощью теста-опросника на дефицит мелатонина [16, 19], модифицированного нами [12]. Уровень 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в трех порциях мочи (в 23:00, ночью с 02:00 до 03:00, утром в 06:00) устанавливали методом ИФА на оборудовании ИФА-анализатор («Personal Lab», Италия), ИФА-Ридер («SUNRISE», США); реактив 6-sulfatoxymelatonin («ELISA» фирмы «BÜHLMANN», Швейцария) [13].

Для оценки КЖ пациенток использовали один общий и два специальных опросника. Общий опросник RAND SF-36 (36-Item Shot-Form Health-Survey) J. E. Ware [9] состоит из 36 вопросов, объединенных в восемь шкал; ответы на вопросы выражаются в баллах, где 0 — самое плохое состояние здоровья, а 100 — самое хорошее. Специальный опросник женского здоровья WHQ

(Women's Health Questionnaire) M. Hunter [7] содержит 37 вопросов, объединенных в девять шкал (чем ближе показатель к 0, тем лучше КЖ пациентки) и является валидным, надежным и чувствительным инструментом, при этом шкала «менструальные симптомы» нами не оценивалась.

Определены точки исследования: для 1-й и 2-й групп — до терапии мелатонином (Т1), через 1 мес наблюдения (Т2), через 3 мес (Т3) и 6 мес (Т4), а для 3-й и 4-й — только одна точка Т1 — в момент включения в исследование.

При статистическом анализе вид распределения данных определяли с помощью теста Шапиро—Уилка. При нормальном распределении результаты представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$); при отличном от нормального распределения — в виде медианы (Me) и диапазона между «нижним» (LQ, 25-й перцентиль) и «верхним» (UQ, 75-й перцентиль) квартилем, для значений 6-СОМТ — Me и диапазон между 2,5 и 97,5 перцентилем. При оценке различий количественных признаков двух независимых групп при нормальном распределении применяли t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, — непараметрический U-критерий Манна—Уитни. Для сравнения более чем двух независимых групп использовали критерий Краскелла—Уоллиса. Анализ динамики показателей в каждой группе проводили с помощью парного критерия Вилкоксона. Нулевая гипотеза отклонялась при $\rho<0,05$. Атрибутивные признаки выражены абсолютными и относительными частотами.

При анализе данных опросника SF-36 учитывали минимальные клинически значимые различия, которые составляли 10 баллов и более [10]. Для создания математической модели прогноза эффективности лечения КС у женщин гормоном эпифиза мелатонином применяли метод дискриминантного анализа.

Результаты и обсуждение

При разработке диагностических подходов определения дефицита синтеза гормона эпифиза мелатонина выявлены признаки снижения функции эпифиза у всех женщин в периоде МП и ПМ вне зависимости от наличия или отсутствия КС. Дополнительно нами был введен новый скринирующий инструмент — тест-опросник на дефицит мелатонина, включающий вопросы о качестве сна у женщин в перименопаузе для персонификации лечебно-профилактических мер (*табл. 1*).

При определении уровня 6-СОМТ установлено, что самый низкий его уровень — вечером в 23:00 во всех группах, но не имел статистического различия между ними (*табл. 2*). Ночью с 02:00 до 03:00 уровень 6-СОМТ увеличивался в 1-й и 2-й группах, причем в 1-й он был больше, чем во 2-й, также повышался в 3-й группе, но ночного пика секреции мелатонина не было зарегистрировано. Утром значения 6-СОМТ продолжали повышаться в 1-й и 2-й группах, а в 3-й были выше, чем во 2-й, и не отличались от 1-й группы. Наиболее высокая концентрация 6-СОМТ выявлена в 4-й группе — в 1,8 раза выше по сравнению с 1-й, в 2,6 раза — по сравнению со 2-й и в 1,7 раза — по сравнению с 3-й группой.

При изучении клинической эффективности лечения КС мелатонином установлено, что через 3 мес показатели ММИ у женщин в МП нормализовались, а у пациенток в ПМ симптомы еще полностью не были купированы, через 6 мес лечения — оставались нормальными в МП, снизившись в 2,2 раза по сравнению с исходным значением, но сохранялись слабые симптомы в ПМ, снизившись в 1,6 раза (*рис. 1*).

По данным теста-опросника на дефицит мелатонина выявлена нормализация состояния женщин как в МП, так и в ПМ уже через 1 мес лечения, которая сохранялась до конца наблюдения ($\rho_{мп}=0,042$; $\rho_{пм}=0,001$). Динамика показателей 6-СОМТ в порциях мочи не имела статистически значимых различий в процессе лечения, однако вы-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных женщин (*Me±SD*), баллы

Параметр	1-я группа, n=39	2-я группа, n=104	3-я группа, n=41	4-я группа, n=37
Менопаузальный индекс	23,6±9,8	26,4±10,5	8,9±2,2*	–
Тест-опросник на дефицит мелатонина	7,2±2,6	7,7±3,1	6,3±3,3	4,3±2,3*

* $p<0,05$ по критерию Манна—Уитни.

Таблица 2

Значения 6-сульфатоксимелатонина у женщин в период менопаузального перехода, постменопаузы и репродуктивном возрасте, *Me* (*P*2,5; *P*97,5)

Группа	*n*	6-СОМТ в 23:00	*n*	6-СОМТ в 02:00–03:00	*n*	6-СОМТ в 06:00
1-я	32	3,57* (0,99; 59,64)	13	17,9* (4,6; 89,1)	32	31,6* (0,1; 151,3)
2-я	95	3,24* (0,14; 101)	38	8,7* (0,3; 125,3)	95	21,5* (0,7; 59,6)
3-я	27	4,3* (2,59; 16,62)	15	11,16* (7,5; 12,09)	30	33,63* (11,49; 51,53)
4-я	30	4,97* (0,29; 42,79)	–	–	29	56,30* (4,7; 290,4)
p по методу Краскелла—Уоллиса	0,541		0,042		<0,001	

* $p<0,05$ при сравнении уровня 6-СОМТ в группах вечером/ночью, ночью/утром, вечером/утром по критерию Вилкоксона.

явлены тенденции повышения концентрации метаболита через 6 мес, более выраженные у женщин в МП.

Партисипативный мониторинг эффективности лечения выявил у пациенток в МП значительное улучшение параметров физического функционирования (ФФ), $\rho=0,048$, общего здоровья (ОЗ), $\rho=0,015$, психического здоровья (ПЗ), $\rho=0,049$ и снижение болевых ощущений в теле (Б), $\rho=0,017$, уже через 3 мес лечения мелатонином, которые оставались позитивными до конца наблюдения по опроснику SF-36, *рис. 2*.

Показатели социального функционирования (СФ) значительно повысились через 6 мес лечения ($\rho=0,024$), а ролевого физического функционирования (РФФ) и ролевого эмоционального функционирования (РЭФ), жизнеспособности (Ж) имели клинически значимое улучшение. У женщин в ПМ уровень РФФ статистически значимо увеличился через 1 мес лечения ($\rho=0,031$) и оставался высоким до конца наблюдения, а показатель шкалы жизнеспособность — через 6 мес ($\rho=0,016$). Параметры ФФ у пациенток оставались без изменений. Выявлено клинически значимое повышение показателей шкал Б, СФ, РЭФ к концу наблюдения. Уровни ОЗ и ПЗ имели тенденцию к улучшению через 6 мес наблюдения. В среднем КЖ женщин с КС в ПМ повысилось на 17,8 % при терапии мелатонином, в то время как у пациенток в МП — на 25,1 %.

У больных в МП показатели КЖ по данным специального опросника женского здоровья WHQ при терапии мелатонином представлены на *рис. 3*. Уровень тревоги и страхов (ТС) статистически значимо снизился уже через 3 мес

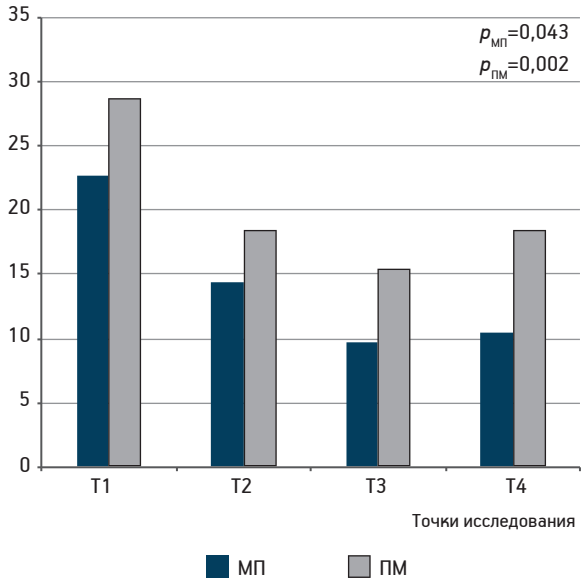


Рис. 1. Значения менопаузального индекса (ММИ) у больных с климактерическим синдромом в периоде менопаузального перехода (МП) и постменопаузе (ПМ) при лечении мелатонином

($\rho=0,011$) лечения и оставался невысоким через 6 мес. Пациентки имели тенденцию к снижению депрессии и улучшению памяти и внимания в середине курса лечения, а сон нормализовался к концу исследования. Значения шкал соматических (СС) и вазомоторных симптомов (ВМС) незначительно увеличились, в то же время наблюдали тенденцию снижения сексуальных нарушений и улучшения самооценки привлекательности через 6 мес. У женщин в ПМ установлено статистически значимое улучшение через 3 мес терапии показателей шкал тревоги и страхов ($\rho=0,007$), СС ($\rho=0,026$) и сна ($\rho=0,003$), которое сохранялось на достиг-

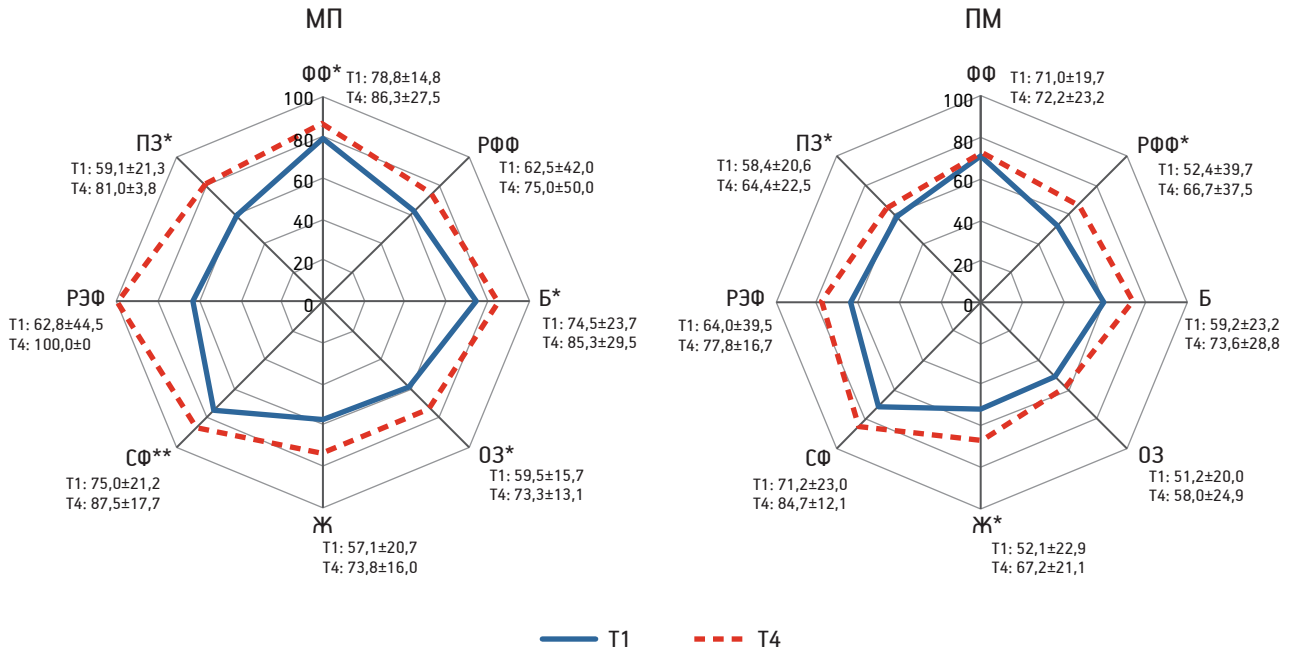


Рис. 2. Параметры качества жизни у женщин в периоде менопаузального перехода (МП) и постменопаузе (ПМ) при лечении мелатонином (баллы), по данным опросника SF-36

*ФФ — физическое функционирование; РФФ — ролевое физическое функционирование; Б — боль; ОЗ — общее здоровье; Ж — жизнеспособность; СФ — социальное функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ — психическое здоровье; Т1 — до лечения, Т2 — через 1 мес, Т3 — через 3 мес, Т4 — через 6 мес; *p<0,05 в отдельных точках исследования по тесту Вилкоксона; **p<0,05 при сравнении показателей качества жизни до лечения и в конце терапии*

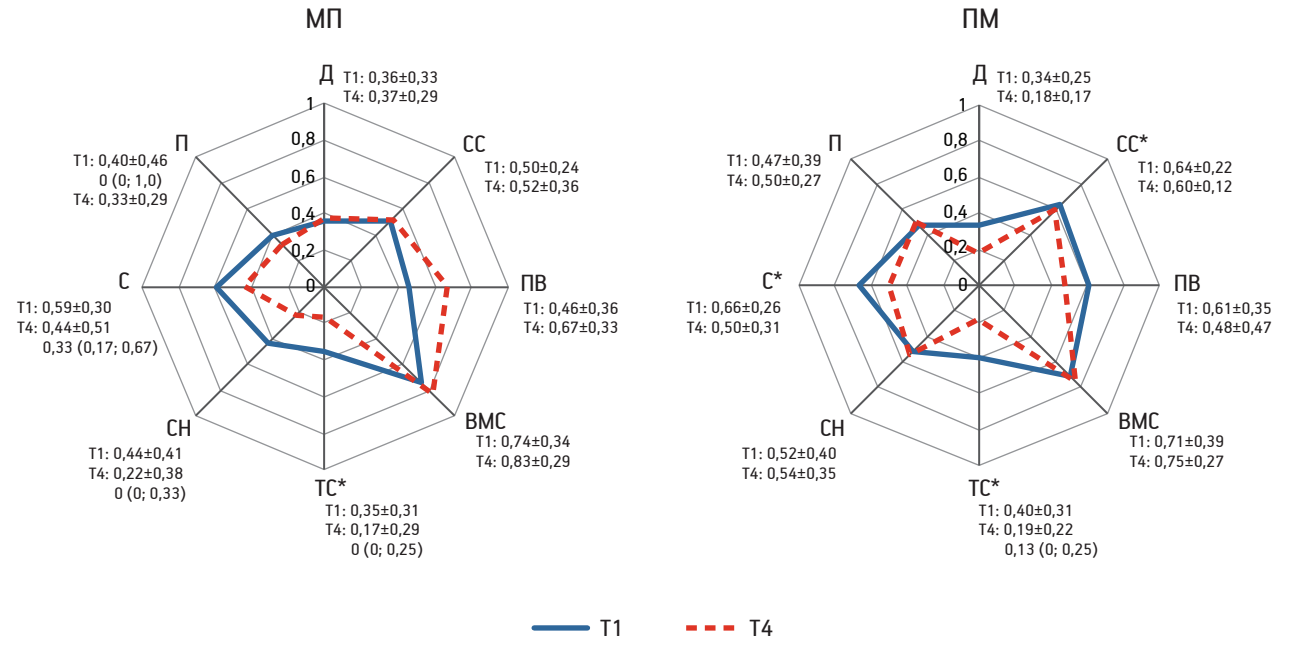


Рис. 3. Параметры качества жизни у женщин в периоде менопаузального перехода (МП) и постменопаузе (ПМ) при лечении мелатонином (баллы), по данным опросника WHQ

Д — депрессия; СС — соматические симптомы; ПВ — память/внимание; ВМС — вазомоторные симптомы; ТС — тревога/страхи; СН — сексуальные нарушения; С — сон; П — привлекательность

нутом уровне к концу наблюдения. Значения шкал ВМС, депрессии, памяти и внимания имели положительную тенденцию на протяжении всего курса лечения. Показатели сексуальных нарушений

не изменились, а самооценка привлекательности имела тенденцию к ухудшению через 6 мес исследования.

Таким образом, терапия мелатонином в дозе 3 мг/сут в течение 6 мес по данным общего опросника SF-36 наиболее эффективно повысила КЖ у пациенток с КС в периоде МП по сравнению с женщинами в ПМ. Специальный опросник WHQ продемонстрировал в обеих группах уменьшение тревоги и страхов, дополнительно у больных в ПМ уменьшились СС и улучшился сон.

На основании представленных клинических данных и динамики параметров КЖ нами выделен синдром перименопаузального дефицита мелатонина (СПДМ) как донозологического состояния, связанного с нарушением синтеза гормона эпифиза мелатонина и клинически характеризующегося доминированием жалоб на нарушение сна, болевых ощущений в теле, наличием депрессии, тревоги/страхов и СС (усталость, головокружение, тошнота; боль в спине, руках/ногах; покалывание в кистях/ступнях).

Для создания математической модели, позволяющей предсказывать эффект терапии мелатонином, использовали дискриминантный анализ с полным включением 17 переменных: отсутствие — 1 или наличие — 2 менопаузы (X_1); масса тела, кг (X_2); значение ММИ, баллы (X_3); результат теста-опросника на дефицит мелатонина, баллы (X_4); уровень 6-СОМТ мочи в 23:00 вечера (X_5) и в 06:00 утра, нг/мл (X_6); концентрация в сыворотке крови ФСГ — милли, международная единица/миллилитр — мМЕ/мл (X_7), ЛГ, мМЕ/мл (X_8) и эстрадиола, пмоль/л (X_9); показатели шкал специального опросника WHQ, баллы — депрессия (X_{10}), соматические симптомы (X_{11}), память/внимание (X_{12}), вазомоторные симптомы (X_{13}), тревоги/страхи (X_{14}), сексуальные нарушения (X_{15}), проблемы со сном (X_{16}), привлекательность (X_{17}).

Уравнение дискриминантной функции имеет вид:

$$F=-32{,}921+9{,}012\cdot X_1+0{,}250\cdot X_2+$$
$$+0{,}084\cdot X_3-0{,}021\cdot X_4-0{,}029\cdot X_5+$$
$$+0{,}185\cdot X_6+0{,}082\cdot X_7-0{,}172\cdot X_8-$$
$$-0{,}009\cdot X_9+1{,}577\cdot X_{10}-15{,}179\cdot X_{11}-$$
$$-8{,}203\cdot X_{12}-2{,}597\cdot X_{13}-4{,}382\cdot X_{14}+$$
$$+1{,}266\cdot X_{15}++11{,}891\cdot X_{16}+4{,}239\cdot X_{17}.$$

При введении значений переменных в это уравнение модели для конкретной пациентки получают дискриминантные баллы. Если полученные баллы меньше 6,72, то можно предсказать положительный эффект от приема препарата мелатонина в дозе 3 мг/сут, а если больше 6,72 — отсутствие эффекта. Модель прогноза обладает чувствительностью 89,3 % и специфичностью 87,8 %.

В результате исследования разработана система персонифицированного менеджмента КЖ женщин с КС как комплекс диагностических и лечебно-профилактических мер, направленных на повышение КЖ пациенток в периодах МП и ПМ, основанная на принципе партисипативности (*рис. 4*).

Согласно предложенной системе, лечебно-профилактические меры у женщин с КС следует проводить руководствуясь принципом персонификации, который учитывает период жизни женщины и ее гормональный статус, результаты теста-опросника на дефицит мелатонина и уровень 6-СОМТ в утренней порции мочи, а также исходные параметры КЖ пациенток и результат математического прогноза эффективности лечения КС препаратом гормона эпифиза мелатонином. Предложенный алгоритм важен как для определения направлений индивидуальных маршрутов медико-социальной реабилитации с учетом основных принципов активного долголетия, так и при оценке потребности в уходе за лицами пожилого возраста [5].

Заключение

У женщин, вступивших в период менопаузального перехода и постменопаузы, необходимо своевременно выявлять донозологическое состояние — синдром перименопаузального дефицита мелатонина, для чего применяют скринирующий инструмент — тест-опросник на дефицит мелатонина, определяют уровень 6-СОМТ утренней порции мочи, пациентки заполняют опросник женского здоровья WHQ. При планировании персонифицированных лечебно-профилактических мер у женщин с климактерическим синдромом целесообразно оценить прогноз эффективности лечения мелатонином с помощью дискриминантной математической модели, являющейся основой системы персонифицированного менеджмента качества жизни женщин с патологическим климактерием, базирующейся на принципе партисипативности.

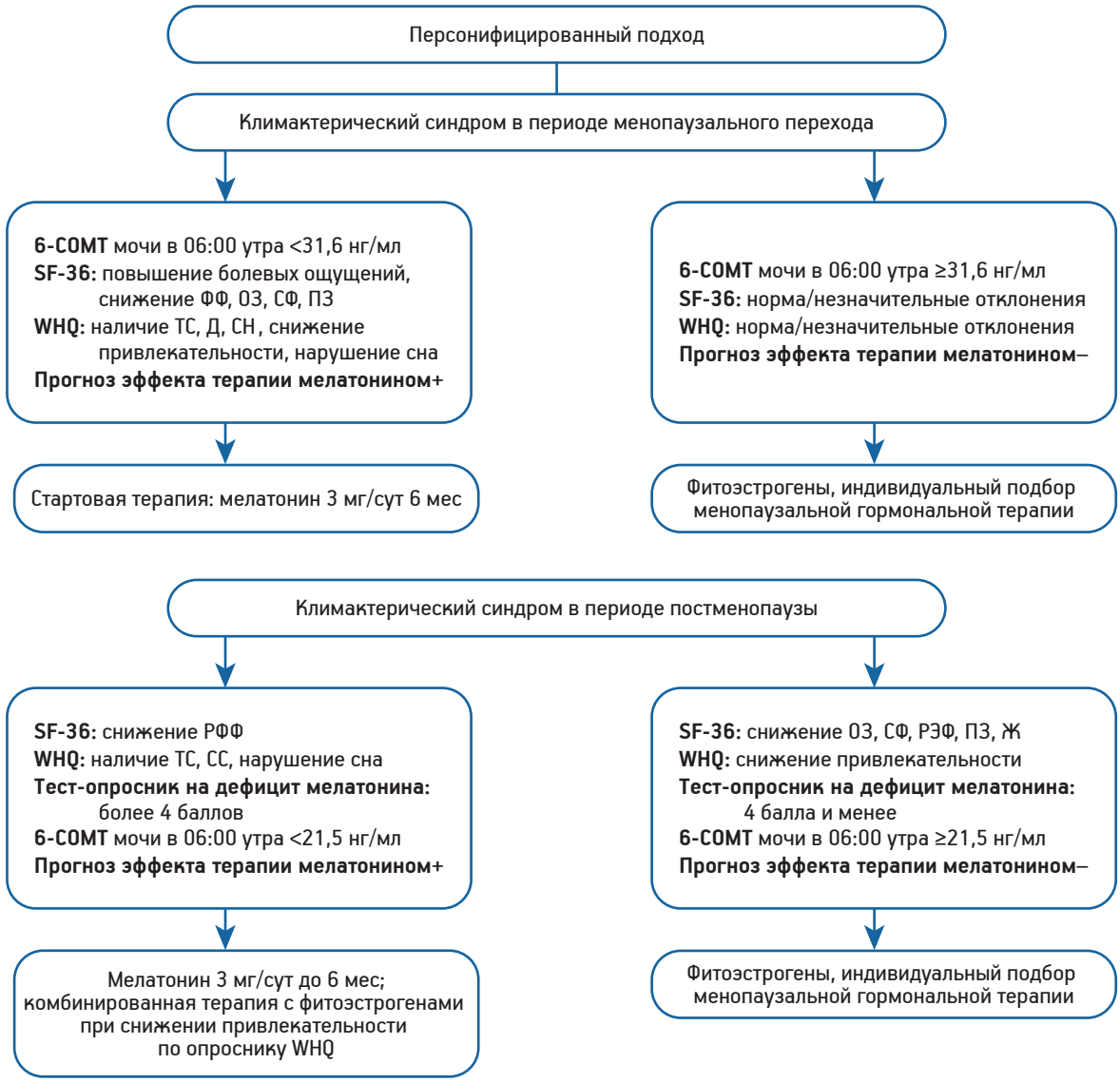


Рис. 4. Система персонифицированного менеджмента качества жизни женщин с климактерическим синдромом

Литература

1. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза: 20-летний опыт исследования // Успехи соврем. биол. 1993. Т. 113. № 6. С. 752–762.

2. Анисимов В.Н. Мелатонин — роль в организме, применение в клинике. СПб.: Система, 2007.

3. Анисимов В.Н., Виноградова И.А. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин. СПб.: Система, 2008.

4. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.), 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Наука, 2008. Т. 2.

5. Голубева Е.Ю., Данилова Р.И., Соловьев А.Г. Социально-экологические подходы в оценке потребности в уходе за пожилыми людьми // Экология человека. 2005. № 9. С. 48–53.

6. Голубева Е.Ю., Соловьев А.Г. Социально-политические и медицинские аспекты употребления алкоголя в старшем возрасте как фактор риска // Журн. исследований социальной политики. 2018. № 1. С. 67–80.

7. Иванова О.В., Усольцева Е.Н., Брюхина Е.В. Валидация русскоязычной версии опросника Women's Health Questionnaire (WHQ) // Вестн. Межнационального центра исследования качества жизни. 2011. № 17–18. С. 58–68.

8. Медицина климактерия / Под ред. В.П.Сметник. Ярославль: Литера, 2006.

9. Новик А.А., Ионова Т.И., Гандек Б. и др. Показатели качества жизни населения Санкт-Петербурга // Пробл. стандартизации в здравоохр. 2001. № 4. С. 22–31.

10. Новик А.А. Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / Под ред. Ю.Л.Шевченко. М.: РАЕН, 2012.

11. Об утверждении Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в РФ до 2025 года: Распоряжение Правительства РФ от 05.02.2016 № 164-р. Собр. законодательства РФ. 2016. № 7. Ст. 1017.

12. Патент 2633926 РФ. Способ определения и прогнозирования состояния здоровья женщины в перименопаузе и постменопаузе: Е.В.Брюхина, Е.Н.Усольцева, Е.Ю.Канаева (РФ). № 2016117477; заявл. 04.05.2016; опубл. 19.10.2017. Бюл. 29.

13. Программа «Профилактика возрастной патологии и ускоренного старения, снижение преждевременной смертности от биологических причин и продление трудоспособного периода жизни населения»: Метод. рекомендации. СПб., 2011.

14. Рагозин О.Н., Бочкарев М.В. Влияние измененного фотопериодизма северного региона на биологические ритмы человека в норме и патологии: Рук. по хронобиологии и хрономедицине. М., 2012. С. 119–136.

15. Усольцева Е.Н., Соловьев А.Г. Перспективы развития специализированной медицинской помощи женщинам с патологическим климактерием // Здоровье и образование в XXI в. 2018. Т. 20. № 9. С. 10–13.

16. Dalle C. The Guide / In: Global Aging Management. 2010. Т. 1.

17. Hood L., Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory // New Biotechnol. 2012. Vol. 29. № 6. P. 613–624.

18. Karasek M., Winczyk K. Melatonin in human // J. Physiol. Pharmacol. 2006. Vol. 57. № 5. P. 19–39.

19. Klatz R., Goldman R. The official anti-aging revolution: stop the clock: time is on your side for a younger, stronger, happier you (4th ed.). Basic Health Publications, 2007.

20. STRAW+10. International Menopause Society (IMS) // Climacteric. 2012. № 15. P. 1–10.

Поступила в редакцию 29.11.2018
После доработки 23.12.2018
Принята к публикации 10.01.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 516–523

E. N. Usoltseva [1], A. G. Soloviev [2], A. G. Mamontova [3]

PERIMENOPAUSAL MELATONIN DEFICIENCY SYNDROME IN SYSTEM OF PERSONALIZED MANAGEMENT OF QUALITY OF LIFE OF WOMEN WITH CLIMACTERIC SYNDROME

[1] South-Ural State Medical University, 64 Vorovskogo str., Chelyabinsk 454092; [2] North State Medical University, 51 Troitskij pr., Arkhangel'sk 163000, e-mail: asoloviev1@yandex.ru; [3] Regional Clinical Hospital № 3, 287 pr. Pobedy, Chelyabinsk 454021

The aim of our study is to search diagnostic tools for early detection of prenosological melatonin deficiency in postmenopausal women and women in menopausal transition with climacteric syndrome for establishment effective personalized prevention and treatment programs. In this study 221 women were enrolled. They were divided into four groups: the 1st group — 39 women in menopausal transition with climacteric syndrome, the 2nd group — 104 menopausal women with climacteric syndrome, the 3rd group — 41 women with physiological menopause, the 4th group — 37 healthy women in reproductive-age. The study was conducted using the test for detecting melatonin deficiency, women's health questionnaire (WHQ), and morning level detection of 6-sulfatoxymelatonin in urine. A new prenosological state — perimenopausal melatonin deficiency syndrome was build on the data obtained. It is appropriate to evaluate prognosis of melatonin treatment in women with climacteric syndrome during the planning of personalized prevention and treatment programs. The assessment of prognosis is carried out with the help of the discriminant mathematical model, which is the basis of personalized management of quality of life in women with climacteric syndrome. This system is based on participatory principles.

***Key words**: menopausal transition, menopause, climacteric syndrome, melatonin deficiency, quality of life*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 612.621.3:612.65

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 524–529

А. О. Дробинцева[1, 2], *В. О. Полякова*[1, 3], *В. Р. Родичкина*[4], *И. М. Кветной*[1, 3]

КИССПЕПТИНЫ В ТКАНИ ЯИЧНИКА ЧЕЛОВЕКА В ОНТОГЕНЕЗЕ

[1] Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3, e-mail: anna.drobintseva@gmail.com; [2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2; [3] Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; [4] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Приведены результаты исследования экспрессии гормонов-кисспептинов и их рецептора в ткани яичника человека в онтогенезе данного органа. Кисспептины регулируют гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, важнейшей их функцией является запуск механизма полового созревания. Верифицирована экспрессия кисспептинов и рецепторов к ним в ткани яичника, предполагают, что они способствуют овуляции, а также контролируют экспрессию матриксных металлопротеиназ, участвующих в ремоделировании ткани. Система *KISS*1/*KISS*1*R* начинает функционировать в период внутриутробного развития у плодов, так уже на 22-й неделе гестации в ткани яичника зафиксирована положительная реакция с антителами к кисспептину. Установлено, что в репродуктивном возрасте экспрессия кисспептинов остается на стабильно высоком уровне, тогда как в период менопаузы в яичниках она достигает своего пика, что может быть связано с компенсаторным механизмом снижения синтеза эстрогенов яичниками. В постменопаузе зафиксированы минимальные значения экспрессии кисспептинов. Дальнейшие исследования метаболизма кисспептинов в период менопаузы будут способствовать расширению знаний о механизме их участия в старении яичников и возможности использования их как таргетных терапевтических агентов.

Ключевые слова: кисспептины, рецептор к кисспептинам, функция яичников, развитие фолликулов, менопауза, репродуктивное старение

За последние десятилетия в связи с улучшением качества жизни и медицинскими достижениями все больше женщин планируют беременность после 35 лет, прибегая к помощи вспомогательных репродуктивных технологий после 40 лет, когда функция яичников начинает угасать [14]. Старение женской репродуктивной системы, в частности яичников, и экспрессия ими сигнальных молекул плохо изучены. Кисспептины являются ключевыми регуляторами репродуктивной функции, поэтому изучение их роли в онтогенезе яичников особенно актуально.

Известно, что кисспептины и их рецептор (*KISS*1*R*) играют важную роль во многих физиологических процессах организма, таких как половое созревание, функционирование репродуктивной системы, секреция инсулина, вазоконстрикция. Наиболее высокий уровень экспрессии кисспептинов и их рецептора наблюдается в органах гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [19].

В работе Y. Terao и соавт. по исследованию экспрессии мРНК в тканях матки и яичников у крыс и человека были представлены доказательства существования сигнальной системы *KISS*1/*KISS*1*R* [23]. Впоследствии методами иммуногистохимии кисспептина и *KISS*1*R* были обнаружены в яичниках и яйцеводах крысы [8, 12, 13], хомяка и игрунка (низшего примата) [15, 21], а также в яичниках, маточных трубах и матке человека [9, 12].

Кисспептины синтезируются локально в самом яичнике, высокую экспрессию *KISS*1 наблюдали в растущих фолликулах и желтом теле яичников, на поверхности самих яичников как в виде мРНК, так и в виде пептида [6]. Интересным является тот факт, что уровень кисспептинов меняется в течение менструального цикла: установлено, что уровень мРНК рецептора к кисспептинам (*KISS*1*R*) остается стабильно на низком уровне в течение всего менструального цикла, уровень экспрессии *KISS*1 яичниками возрастает перед овуляцией [12]. Также кисспептины влияют на овуляцию, они могут вызывать предовуляторный выброс гонадотропинов — либеринов и статинов, оказывающих воздействие на гонадотропные клетки гипофиза.

J. M. Castellano и соавт. в своем исследовании на крысах показали, что предовуляторное увеличение синтеза кисспептинов можно предотвратить путем блокады пика гонадотропинов в предовуляторной фазе, а затем восстановить посредством введения хорионического гонадотропина человека [5]. Индометацин (неселективный ингибитор ЦОГ-2)

также уменьшает стимулирующее действие хорионического гонадотропина человека на овариальную экспрессию *KISS*1 [12]. Учитывая эти данные, высказано предположение о консервативной роли овариальных производных киссептинов в прямом контроле овуляции и/или постовуляционных процессов, таких как овариальный стероидогенез [5]. Такая роль киссептинов может иметь важное значение в проблеме, связанной с ранним наступлением менопаузы, так как синдром истощения яичников встречается у 1,6 % женщин, а этиология данной проблемы до сих пор плохо изучена [11].

Использование *KISS*1$R^{+/-}$ и *KISS*1$R^{-/-}$ мышей в совместной работе исследователей из лабораторий Tena-Sempere и Ojeda позволило представить убедительные доказательства прямой роли сигналинга кисспептинов в яичниках [25]. Было показано, что для *KISS*1$R^{+/-}$ мышей характерны преждевременное угасание функции яичников и уменьшение числа фолликулов, не связанные с уменьшением уровня циркулирующих гонадотропинов. Также при отсутствии обоих аллелей *KISS*1$R^{-/-}$не происходило созревания фолликулов и овуляции, причем при однократном введении гонадотропных гормонов стимуляции процессов овуляции не наблюдали. Эти данные были подтверждены в работе M. Calder и соавт. на *KISS*1 и *KISS*1*R* нокаутированных мышах [4]. M. Dorfman и соавт. исследовали потенциальный механизм, лежащий в основе преждевременного угасания функции яичников у *KISS*1*R* гетерозиготных мышей [7], и получили доказательства того, что кисспептин способствует сохранению ооцитов в антральных фолликулах посредством совместного действия киссептинов и нейротрофинов $^{4}/_{5}$ на клетки гранулезы. Исходя из приведенных данных, изучение экспрессии киссептинов при старении яичников является крайне актуальным.

Цель исследования — изучение экспрессии белка кисспептина и его рецептора в ткани яичника человека на разных этапах онтогенеза.

Материалы и методы

Материалом для исследования служили архивные аутопсийные образцы яичников от 10 плодов, взятые на разных сроках внутриутробного развития (22–42 нед) — 1-я группа, 2-ю группу составили дети 1–10 лет (n=5), 3-ю — подростки 11–15 лет (n=5), 4-ю —женщины репродуктивного возраста 19–40 лет (n=23), 5-ю —женщины в пременопаузе 46–55 лет (n=11), 6-ю — женщины в постменопаузе 56–82 лет (n=9). Анализ морфофункционального состояния яичников проводили с использованием клинических данных, а также заключений патоморфологических исследований, проведенных в отделе патоморфологии НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, кафедры патологической анатомии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и кафедры патологической анатомии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. Критериями исключения из исследования явились патологии яичников и эндокринная патология.

Парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-*L*-лизина («Sigma», Япония). Для иммуногистохимического исследования использовали первичные моноклональные антитела к *KISS*1 (mouse, «Abcam», Англия, 1:100) и Anti-KISS1R (rabbit, «Abcam», Англия, 1:200). В качестве вторичных антител для иммунофлюоресцентной реакции использовали антитела, конъюгированные с флюорохромом Alexa Fluor 488 и Alexa Fluor 647 («Abcam», Англия, 1:1000). Срезы инкубировали 30 мин при комнатной температуре в темноте. Ядра клеток докрашивали Hoechst 33258 («Sigma», США).

Все используемые антитела являются коммерческими и высокоспецифичными к КП-54 и *KISS*1*R*, выявляющие исключительно кисспептин и рецептор к ним. В случае колокализации кисспептина и его рецептора в ткани можно говорить о том, что происходит синтез белков, а не их накопление. В качестве негативного контроля проводили иммуногистохимическую реакцию без использования первичных антител. Специфичность антител подтверждали в контрольных экспериментах.

Визуализацию результатов иммунофлюоресцентого окрашивания осуществляли с помощью конфокального микроскопа «Olympus FlueView 1000» (Япония). Измеряли относительную площадь экспрессии, которую рассчитывали как отношение площади иммунопозитивной реакции к общей площади ткани в поле зрения и выражали в процентах. С каждого препарата было получено пять микрофотографий при ув. 200.

Статистический анализ проводили с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 7.0. Проверку нормальности распределения результатов осуществляли по критерию согласия Пирсона.

Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение

Экспрессия кисспептина и его рецептора выявлена в корковом веществе яичников во всех образцах, кроме старшей возрастной группы (*рис. 1*).

Экспрессия *KISS1* и *KISS1R* в ткани яичников плодов верифицируется начиная с 22-й недели внутриутробного развития и до полного их созревания. В литературе данные об экспрессии кисспептина у плодов как человека, так и животных ограничиваются только структурами головного мозга. Так, в работе A. Morelli и соавт. выявлены нейроны, экспрессирующие кисспептин в мозге у человеческих плодов [18]. Остальные исследования были проведены на животных, в частности, рецептор к кисспептину был идентифицирован в среднем отделе гипоталамуса мышей на сроке 13,5 дня, а также в преоптической области гипоталамуса на более позднем сроке [13, 16, 17]. В гипоталамусе мыши показана экспрессия самого кисспептина [16].

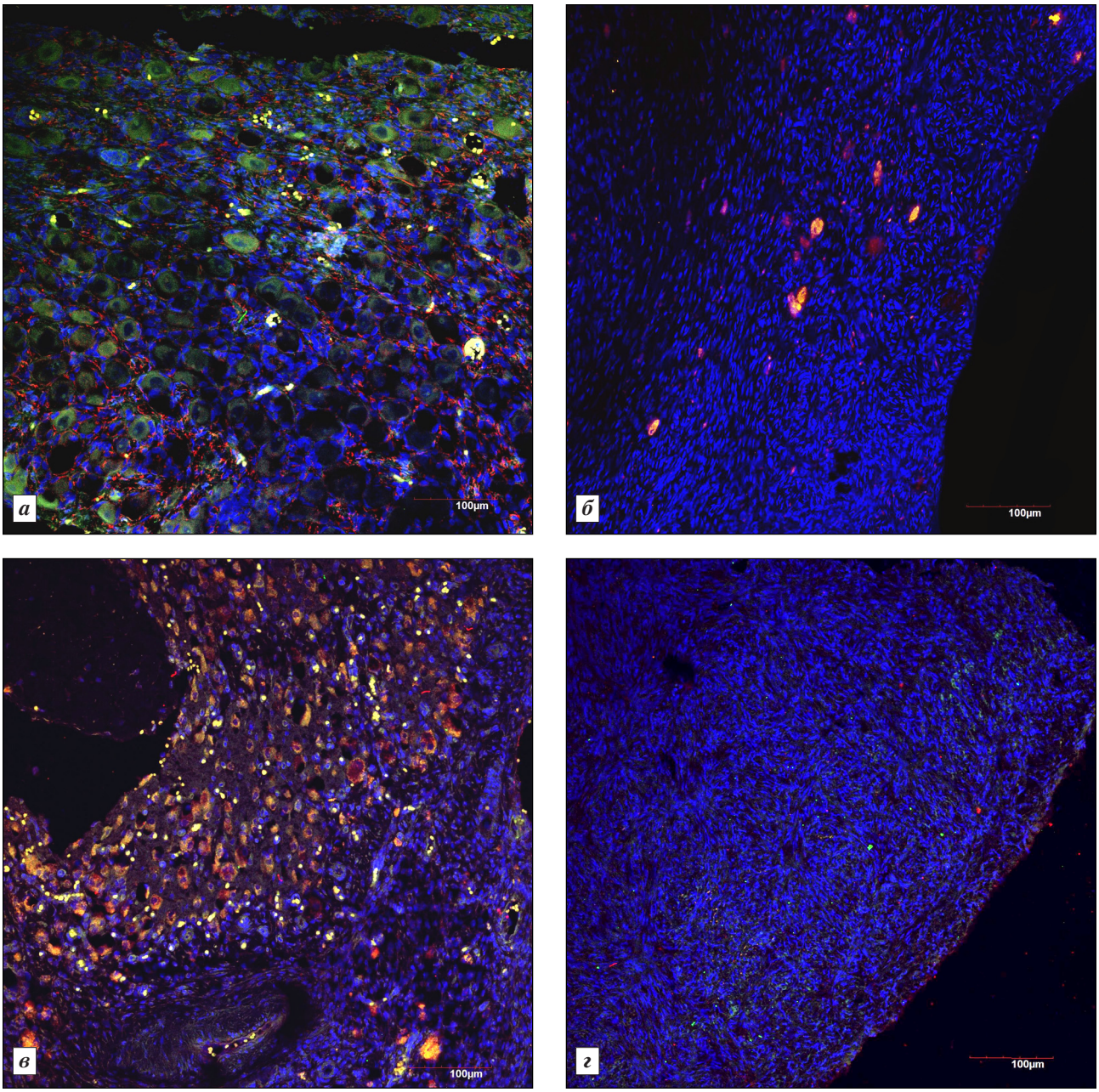


Рис. 1. Иммуногистохимическая реакция с антителами к KISS1 (красная флюоресценция) и KISS1R (зеленая флюоресценция) в ткани яичников в группе:
а — 1-й год жизни; б — репродуктивный возраст; в — пременопауза; г — постменопауза; иммунофлюоресцентная конфокальная микроскопия, ув. 200. Для окраски ядер использовали Hoechst 33258 (синяя флюоресценция)

В работе, опубликованной нами ранее, установлена положительная иммуногистохимическая реакция с антителами к кисспептину и его рецептору в тканях гипоталамуса, гипофиза, матки, яичников и надпочечников плодов человека. Выявлено, что наибольший уровень кисспептинов характерен для гипоталамуса и гипофиза на сроке 28–32 нед, а наименьшее количество белка зафиксировано в матке на всех сроках внутриутробного развития [20]. Наличие как кисспептина, так и рецептора к нему в яичниках плода свидетельствует об активности этой системы уже на ранних сроках онтогенеза.

При анализе относительной площади экспрессии белка кисспептина и его рецептора в ткани яичника у детей 1–10 лет установлено, что она существенно не отличалась от площади экспрессии в яичниках плодов и составляла 17,36±2,13 % для кисспептина и 26,54±3,27 % для рецептора (*рис. 2*).

В пубертатный период (11–15 лет) экспрессия кисспептина в яичнике существенно возрастала и была в 2 раза выше, чем у плодов и в детском возрасте. Это обусловлено участием кисспептинов в процессе полового созревания. Имеются данные о том, что 30 % пациентов с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом имеют мутации в гене *KISS1R*, инактивирующем его, что препятствует достижению половой зрелости [22]. В исследовании Y. Tenenbaum-Rakover и соавт. [26] выявлены другие *KISS1R*-инактивирующие мутации, приводящие к отсроченному созреванию гонадотропной оси. Не только рецептор к кисспептину, но и нормально функционирующий белок кисспептин необходим для передачи сигнала через систему *KISS1*/*KISS1R* для начала полового созревания. Инактивирующая мутация в гене *KISS1* найдена в семье с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом [27], и наоборот, активирующая мутация в *KISS1R* приводит к преждевременному половому созреванию [24]. Эти данные свидетельствуют о ключевой роли *KISS1*/*KISS1R* в запуске полового созревания.

Нами не выявлено отличий в экспрессии кисспептина и рецептора к нему в ткани яичника у лиц 19–35 лет и позднего репродуктивного возраста (36–40 лет), что позволило объединить этих женщин в одну группу — репродуктивного возраста. Установлено, что уровень мРНК *KISS1R* остается на стабильно низком уровне в течение всего менструального цикла, перед овуляцией уровень экспрессии кисспептина яичниками возрастает [12].

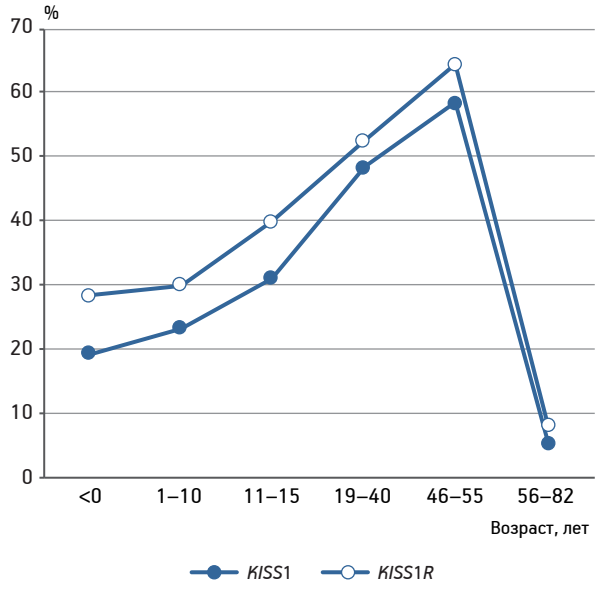


Рис. 2. Относительная площадь экспрессии кисспептина и рецептора к нему в яичниках у лиц разных возрастных групп

Для унификации исследования весь материал ткани яичников был взят в фолликулярную фазу, что подтверждено гистологическим исследованием. Экспрессия кисспептина и рецептора к нему была достоверно выше в группе репродуктивного возраста по сравнению с младшим возрастом (см. рис. 2). В этот период локально синтезируемые в яичнике кисспептины выполняют ряд функций, таких как контроль роста фолликулов, созревания ооцитов, овуляции и стероидогенеза [15].

В климактерический период в ткани яичника нами установлено повышение экспрессии кисспептина и рецептора к нему по сравнению с женщинами репродуктивного возраста. Этот феномен может объясняться эндокринологическими особенностями менопаузы. При старении яичников происходит снижение их эндокринной и рецепторной функций. В постменопаузе уменьшается содержание рецепторов эстрогенов в яичниках [2]. Известно, что этот процесс обусловлен влиянием кибернинов, являющихся ингибиторами созревания овоцитов. Последние стимулируют секрецию гонадотропинов, которые, в свою очередь, способствуют уменьшению количества рецепторов на клетках яичников к лютеинизирующему гормону и пролактину. С возрастом в яичниках уменьшается число рецепторов к гонадотропинам. В возрасте 48–50 лет начинается инволютивная перестройка микроциркуляторного русла яичников, которая в большей степени затрагивает их мозговое вещество [3]. В перименопаузе яичники ста-

новятся менее чувствительны к действию гонадотропинов, в результате чего снижается продукция эстрогенов, следствием этого является снятие ингибирующего действия эстрогенов на гипоталамо-гипофизарную систему по механизму отрицательной обратной связи. Это приводит к повышению уровня гонадотропинов, причем содержание ФСГ возрастает раньше и достигает более высокого уровня по сравнению с ЛГ [1]. Аналогично, в гипоталамусе выработка кисспептинов регулируется эстрадиолом по принципу обратной связи, и снижение эстродиола приводит к стимуляции синтеза кисспептинов, также есть данные о снижении чувствительности рецептора к кисспептину при старении. D. Fernandois и соавт., проводившие эксперименты на крысах при старении яичников, предполагают, что повышение уровня кисспептинов способствует наступлению овуляции при меньшем числе антральных фолликулов, то есть кисспептины регулируют развитие фолликулов у стареющих крыс [8, 9]. По другой теории, активация симпатических нервных волокон в яичниках при старении способствует формированию фолликулярных кист и ухудшению развития фолликулов. Активность кисспептинов также увеличивается в этот период, что способствует разрыву стенки фолликулов и наступлению овуляции [10].

При анализе экспрессии кисспептинов в яичниках у женщин в постменопаузе показано, что в этом возрасте она достигает минимальных значений. Аналогичные данные получены по относительной площади экспрессии рецепторов к кисспептину. Известно, что в постменопаузе прекращается синтез эстрадиола и наблюдается повышение уровня гонадотропинов в сыворотке крови. Размер яичников значительно уменьшается, фолликулярный аппарат отсутствует [1]. A. M. Rometo и соавт. обследовали женщин до и после менопаузы и обнаружили выраженную гипертрофию нейронов в воронкообразном ядре гипоталамуса у женщин в постменопаузе [21]. Локальная же продукция кисспептинов и *KISS1R* в яичнике практически прекращается.

Заключение

Система *KISS1*/*KISS1R* начинает функционировать в период внутриутробного развития у плодов, так уже на 22-й неделе гестации в ткани яичника зафиксирована положительная реакция с антителами к кисспептину. Установлено, что в репродуктивном возрасте экспрессия кисспептинов остается на стабильно высоком уровне, тогда как в период менопаузы в яичниках она достигает своего пика, что может быть связано с компенсаторным механизмом снижения синтеза эстрогенов яичниками. В постменопаузе зафиксированы минимальные значения кисспептина и рецептора к нему в ткани яичников. Полученные данные представляют большой теоретический и практический интерес, свидетельствуя о том, что дальнейшие исследования кисспептинов в период менопаузы могут расширить представление о механизме их участия в старении яичников и возможности использования их как таргетных терапевтических агентов.

Литература

1. *Гинекология* от пубертата до постменопаузы: Практич. рук. для врачей / Под ред. Э. К. Айламазяна. М.: МЕДпресс-информ, 2006.

2. *Brodowska A., Laszczyńska M., Starczewski A. et al.* Immunohistochemical analysis of steroid receptors in ovaries of postmenopausal women--effects of aging and hormone status // Histol. Histopathol. 2010. Vol. 25. № 8. P. 1009–1016.

3. *Buyuk E., Nejat E., Neal-Perry G.* Determinants of female reproductive senescence: differential roles for the ovary and the neuroendocrine axis // Semin. Reprod. Med. 2010. Vol. 28. № 5. P. 370–379.

4. *Calder M., Chan Y. M., Raj R. et al.* Implantation failure in female Kiss1$^{-/-}$ mice is independent of their hypogonadic state and can be partially rescued by leukemia inhibitory factor // Endocrinology. 2014. Vol. 155. P. 3065–3078.

5. *Castellano J. M., Gaytan M., Roa J. et al.* Expression of KiSS-1 in rat ovary: putative local regulator of ovulation? // Endocrinology. 2006. Vol. 147. P. 4852–4862.

6. *Cejudo Roman A., Pinto F. M., Dorta I. et al.* Analysis of the expression of neurokinin B, kisspeptin, and their cognate receptors NK3R and KISS1R in the human female genital tract // Fertil. and Steril. 2012. Vol. 97. P. 1213–1219.

7. *Dorfman M. D., Garcia-Rudaz C., Alderman Z. et al.* Loss of Ntrk2/Kiss1r signaling in oocytes causes premature ovarian failure // Endocrinology. 2014. Vol. 155. P. 3098–3111.

8. *Fernandois D., Cruz G., Na E. K. et al.* Kisspeptin level in the aging ovary is regulated by the sympathetic nervous system // J. Endocr. 2017. Vol. 232. № 1. P. 97–105.

9. *Fernandois D., Na E., Cuevas F. et al.* Kisspeptin is involved in ovarian follicular development during aging in rats // J. Endocr. 2016. Vol. 228. №. 3. P. 161–170. doi: 10.1530/JOE-15-0429.

10. *Fiorini Z., Jasoni C.* A novel developmental role for kisspeptin in the growth of gonadotrophin-releasing hormone neurites to the median eminence in the mouse // J. Neuroendocr. 2010. Vol. 22. № 10. P. 1284–1295.

11. *Gaytán F., Garcia-Galiano D., Dorfman M. D. et al.* Kisspeptin receptor haplo-insufficiency causes premature ovarian failure despite preserved gonadotropin secretion // Endocrinology. 2014. Vol. 155. P. 3088–3097.

12. *Gaytán F., Gaytán M., Castellano J. M. et al.* KiSS-1 in the mammalian ovary: distribution of kisspeptin in human and marmoset and alterations in KiSS-1mRNA levels in a rat model of ovulatory dysfunction. American journal of physiology // Endocr. Metab. 2009. Vol. 296. P. 520–531.

13. *Gaytán M., Castellano J. M., Roa J. et al.* Expression of KiSS-1 in rat oviduct: possible involvement in prevention of ectopic implantation? // Cell Tiss. Res. 2007. Vol. 329. P. 571–579.

14. Hourvitz A.R., Machtinger E., Maman A. et al. Assisted reproduction in women over 40 years of age: how old is too old? // Reproductive BioMed. Online. 2009. Vol. 19. № 4. P. 599–603.

15. Hu K.-L., Zhao H., Chang H.-M. et al. Kisspeptin/Kisspeptin Receptor System in the Ovary // Front. Endocr. 2018 Vol. 8. Art. 365.

16. Kumar D., Freese M., Drexler D. et al. Murine arcuate nucleus kisspeptin neurons communicate with GnRH neurons in utero // J. Neurosci. 2014. Vol. 34. № 10. P. 3756–3766.

17. Kumar D., Periasamy V., Freese M. et al. In utero development of kisspeptin/GnRH neural circuitry in male mice // Endocrinology. 2015. Vol. 156. P. 3084–3090.

18. Morelli A., Marini M., Mancina R. et al. Sex steroids and leptin regulate the «first Kiss» (KiSS 1/G-protein-coupled receptor 54 system) in human gonadotropin-releasing-hormone-secreting neuroblasts // J. Sex. Med. 2008 Vol. 5. № 5. P. 1097–1113.

19. Pinilla L., Aguilar E., Dieguez C. et al. Kisspeptins and Reproduction: Physiological Roles and Regulatory mechanisms // Physiol. Rev. 2012. Vol. 92. № 3. P. 1235–1316.

20. Rodichkina V.R., Kleimenova T.S., Drobintseva A.O. et al. Immunohistochemical verification of kisspeptins and their receptor in human fetal organs during prenatal development // Russ. J. Devel. Biol. 2017. Vol. 48. № 3. P. 169–175.

21. Rometo A.M., Krajewski S.J., Voytko M.L. et al. Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys // J. clin. Endocr. Metab. 2007. Vol. 92. № 7. P. 2744–2750.

22. Seminara S., Messager S., Chatzidaki E. et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty // New Eng. J. Med. 2003. Vol. 349. P. 1614–1627.

23. Terao Y., Kumano S., Takatsu Y. et al. Expression of KiSS-1, a metastasis suppressor gene, in trophoblast giant cells of the rat placenta // Biochim. biophys. Acta. 2004. Vol. 1678. P. 102–110.

24. Teles M., Bianco S., Brito V. et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty // New Eng. J. Med. 2008. Vol. 358. P. 709–715.

25. Tena-Sempere M. Roles of kisspeptins in the control of hypothalamic–gonadotropic function: focus on sexual differentiation and puberty onset // Endocr. Dev. 2010. Vol. 17. P. 52–62.

26. Tenenbaum-Rakover Y., Commenges-Ducos M., Iovane A. et al. Neuroendocrine phenotype analysis in five patients with isolated hypogonadotropic hypogonadism due to a L102P inactivating mutation of GPR54 // J. clin. Endocr. Metab. 2007. Vol. 92. № 3. P. 1137–1144.

27. Topaloglu A., Tello J., Kotan L. et al. Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotrophic hypogonadism // New Eng. J. Med. 2012. Vol. 366. P. 629–635.

Поступила в редакцию 13.01.2019
После доработки 31.01.2019
Принята к публикации 04.02.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 524–529

A. O. Drobintseva [1, 2], V. O. Polyakova [1, 3], V. R. Rodichkina [4], I. M. Kvetnoy [1, 3]

KISSPEPTINS IN HUMAN OVARIAN TISSUE DURING ONTOGENESIS

[1] D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 3 Mendeleev line, St. Petersburg 199034, e-mail: anna.drobintseva @gmail.com; [2] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya Str., St. Petersburg 194100; [3] Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya emb., St. Petersburg 199034; [4] Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dynamo, St. Petersburg 197110

The article presents the results of studies of the expression hormones-kisspeptins and their receptors in human ovarian tissues during ontogenesis of this organ. Kisspeptins regulate the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, the most important function of which is to launch the mechanism of puberty. Verification of kisspeptins and their receptors in ovarian tissue, suggests that they promote ovulation, as well as controls the expression of matrix metalloproteinases involved in tissue remodeling. The *KISS*1/*KISS*1*R* system begins be active in the period of prenatal development, so that already at week 22 a positive reaction with antibodies to kisspeptin was recorded in the ovarian tissue. It has been established that, at reproductive age, the expression of kisspeptins remains at a consistently high level, whereas during menopause, the expression of kisspeptins in the ovaries has its peak, which may be due to a compensatory mechanism for reducing the synthesis of ovarian estrogens. In postmenopausal period defined minimum values. Further studies of the metabolism of kisspeptins during menopause will contribute to the expansion of knowledge about their mechanism and the possibility of using them as targeted therapeutic agents.

Key words*: kisspeptins, receptor to kisspeptins, ovarian function, follicular development, menopause, reproductive aging*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 618.11-006.6-07-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 530–535

Н. М. Агарков [1], Д. И. Кича [2], В. В. Харченко [3], Д. С. Коптев [1], Е. Н. Коровин [4], Ю. Ю. Блинков [3], И. В. Будник [5]

ДИАГНОСТИКА РАКА ЯИЧНИКОВ У ПОЖИЛЫХ ПО ПАРАМЕТРАМ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ И ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ КРОВИ

[1] Юго-Западный государственный университет, 305040, Курск, ул. 50 лет Октября, 94, e-mail: vitalaxen@mail.ru; [2] Российский университет дружбы народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; [3] Курский государственный медицинский университет, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3; [4] Воронежский государственный технический университет, 394026, Воронеж, Московский пр., 14; [5] Первая городская больница им. Н. И. Пирогова, 119049, Москва, Ленинский пр., 8

В связи с увеличением доли пожилых женщин возрастает распространенность рака яичников, что требует поиска новых методов его диагностики. Цель работы — анализ содержания и информативности иммуноглобулинов и фагоцитарной активности периферической крови для улучшения диагностики рака яичников у женщин пожилого возраста. У 78 больных 65–70 лет с раком яичников иммунологическим и спектрофотометрическим методами изучены фагоцитарная активность и уровень иммуноглобулинов периферической крови. Контрольную группу составили 42 женщины такого же возраста с отсутствием рака яичников. Установлено первостепенное значение ЦИК, индекса ингибиции миграции фагоцитов и показателя активности нейтрофилов для лабораторной диагностики рака яичников у лиц пожилого возраста. Использование высокоинформативных параметров системного иммунитета улучшает диагностику рака яичников у пожилых.

Ключевые слова: рак яичников у пожилых, спектрофотометрический метод, метод радиальной иммунодиффузии, системный иммунитет

Интенсивные исследования в онкологии, осуществляемые в последние годы, не привели к существенному прогрессу в улучшении диагностики и снижению заболеваемости и смертности вследствие рака яичников (РЯ). Заболеваемость РЯ во всем мире в последние годы составляет 9,1 случая на 100 тыс. женщин [14, 25, 26]. При этом среди крупных стран наивысшая заболеваемость РЯ зарегистрирована в РФ (17,9 случая на 100 тыс.), а самая низкая — в Китае (3,6 случая на 100 тыс.) [25]. В течение последних лет в нашей стране наблюдается статистически значимое увеличение заболеваемости РЯ на 0,78 % в год. Очевидно, одна из причин такой ситуации кроется в особенностях половозрастной пирамиды населения России — высокой доли женщин старше 50 лет [14].

Однако первопричиной такой неутешительной статистики является отсутствие обоснованной стратегии и методологии ранней диагностики РЯ [4]. Широко распространенный алгоритм диагностики в виде комбинации онкомаркера *CA*-125 и трансвагинального УЗИ не считается высокоэффективным и не удовлетворяет современным критериям скрининга РЯ [10, 24]. До настоящего времени не существует общепринятых алгоритмов диагностики РЯ у пожилых пациентов [6]. Необходим поиск новых маркеров и способов диагностики РЯ, способствующих раннему его выявлению. Поэтому вопросы диагностики, лечения, профилактики и качества жизни больных РЯ в старших возрастных группах остаются малоизученными и актуальными, а РЯ представляет геронтологическую проблему [7]. Учитывая патогенетические особенности РЯ, связанные с существенным изменением в иммунной системе [12, 15], и особенно в пожилом возрасте, на наш взгляд, информативным является иммунологический метод. Изучение иммунной системы при РЯ определяется концепцией иммунологического надзора как механизма противоопухолевой защиты, предполагающей, что изменения поверхности злокачественных клеток распознаются иммунной системой, которая эти клетки устраняет [13]. Для эффективной эллиминации опухолевых клеток и восстановления гомеостатических функций организма необходима адекватная и полноценная работа иммунной системы [20].

Цель работы — анализ содержания и информативности иммуноглобулинов и фагоцитарной активности периферической крови для улучшения диагностики РЯ у женщин пожилого возраста.

Материалы и методы

Исследование выполнено в Белгородском областном онкологическом диспансере и включает 78 больных 65–70 лет с РЯ (основная группа). Контрольную группу составили 42 женщины аналогичного возраста, не имеющих на момент исследования и в анамнезе РЯ. Диагноз РЯ устанавливали посредством клинического, ультразвукового, иммунологического и цитологического методов в соответствии с классификацией FIGO [27]. I*a* стадия РЯ диагностирована у 42,6 % больных, I*b*–II*a* — у 48,6 %, II*b*–IV — у 8,8 %. При лечении применяли преимущественно комбинированный метод (83,7 %), реже — химиотерапевтический (6,1 %) и хирургический (10,2 %). Удельный вес послеоперационных осложнений и химиотерапии составил в среднем 9,2 и 24,2 % соответственно. Содержание иммуноглобулинов в плазме крови определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини с использованием диагностического набора ООО НПЦ «Медицинская иммунология» (Москва). Концентрацию ЦИК в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом [23]. Индекс миграции и ингибиции миграции фагоцитов, активности мононуклеаров и нейтрофилов исследовали в соответствии с инструкциями к наборам данных реактивов (Новосибирск) и методическими рекомендациями [17].

Для статистического анализа проводили расчёт параметров дезинтеграции по модифицированной методике [2]. Информативность изучаемых параметров рассчитывали по формуле:

$$J = 10 \lg \frac{P_1}{P_2} \cdot 0,5 \cdot (P_1 - P_2),$$

где J — информативность иммунологического показателя; P_1 — встречаемость данного показателя в контрольной группе; P_2 — встречаемость этого же показателя в основной группе. Обработку полученных результатов осуществляли на ЭВМ по программе Statistica 6.0 с вычислением критерия Вилкоксона—Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение

Исследование содержания иммуноглобулинов и фагоцитарной активности в периферической крови у пациентов с РЯ выявило существенное повышение содержания всех иммуноглобулинов (*табл. 1*) по сравнению с контрольной группой, которое оказалось с достоверным различием во всех случаях. Особенно значительно (в 2,3 раза) произошло увеличение уровня *IgG* у больных пожилого возраста с РЯ в сопоставлении с контрольной группой. Повышение уровня *IgM* и *IgA* в периферической крови у представителей основной группы характеризуется практически равными изменениями.

Вместе с тем, у пациентов с РЯ наблюдали статистически значимое снижение уровня ЦИК, тогда как у больных с отсутствием данного заболевания — достоверно высокий уровень. Аналогичная направленность изменений характерна и для индекса миграции фагоцитов, показателя активности нейтрофилов, выражающаяся в эквивалентном снижении ($\rho<0,001$). При РЯ одновременно происходит повышение активности мононуклеаров и индекса ингибиции миграции фагоцитов с достоверной разницей в сравнении с контрольной группой и более существенным увеличением последнего.

Особенности клинических и иммунных изменений при РЯ у пациенток пожилого возрас-

Таблица 1

Содержание иммуноглобулинов и показатели фагоцитарной функции у больных раком яичников и в контрольной группе, *M±m* (*p*<0,001)

Показатель иммунитета	Контрольная группа	Рак яичников
IgM, г/л	1,8±0,08	3,2±0,13
IgG, г/л	3,7±0,9	8,6±1,3
IgA, г/л	2,4±0,25	3,9±0,41
ЦИК, усл. ед.	75,9±2,6	28,3±2,1
Индекс миграции фагоцитов, усл. ед.	1,3±0,06	0,8±0,05
Индекс ингибиции миграции фагоцитов, усл. ед.	0,19±0,04	0,48±0,03
Показатель активности мононуклеаров, усл. ед.	1,6±0,07	2,6±0,06
Показатель активности нейтрофилов, усл. ед.	6,2±0,5	3,7±0,4

та остаются малоизученными и должны учитываться при диагностике данной патологии [6]. Диагностическую значимость у больных РЯ представляет выявленный дисбаланс в продукции иммуноглобулинов [18, 19]. Содержание *IgA* и *IgM* в сыворотке крови больных РЯ достоверно снизилось до 96,2±7,3 и 89,0±2,5 мг % против 120±8,5 и 110±2,1 мг % в контрольной группе соответственно [18]. При этом уровень *IgG* достоверно не отличался, что указывает на неизменность количества *B*-лимфоцитов у больных РЯ, функциональная активность которых, как известно, в противоопухолевом иммунитете характеризуется выработкой иммуноглобулинов, играющих важную функцию посредников в каскадном развитии иммунного ответа и частично обусловливающих эффективность эффекторных реакций клеточного иммунитета по инактивации и элиминации опухолевых антигенов [19].

Приведенные выше данные [18, 19] отличаются от результатов настоящего исследования, согласно которому в сыворотке крови уровень *IgA* и *IgM* достоверно повышается при развитии РЯ в пожилом возрасте. При раке тела матки концентрация *IgA* в сыворотке крови в 2,04 раза достоверно выше, чем у лиц контрольной группы [13]. Такие расхождения в уровне *IgA*, *IgM* и *IgG*, установленные нами и в работах [18, 19], можно объяснить структурой больных по стадиям заболевания и возрастным составам. Нами были проанализированы больные РЯ в возрасте 65—70 лет, в публикациях [18, 19] — в возрасте 17—80 лет, у А. В. Ефремова и соавт. средний возраст составил 63,3±5,2 года [13].

Установленное нами повышение активности гуморального иммунитета при РЯ определяется физиологическими механизмами защиты организма в ответ на появление опухолевых клеток и удаление эндогенных антигенов, стимулирующих, в свою очередь, образование иммуноглобулинов, являющихся отражением взаимодействия опухоли и гуморального звена иммунной системы [13]. Одновременно развитие РЯ, как и других злокачественных новообразований, сопровождается усилением деструктивных процессов в клетках, приводящих к активации синтеза иммуноглобулинов и повышению ЦИК. Однако деструктивные процессы на ранних стадиях РЯ слабо выражены, поскольку ещё контролируются иммунной системой организма. С этим связано снижение содержания ЦИК, выявленное в представленной публикации, у больных РЯ, среди которых преобладают пациенты с ранними стадиями (I*a*, I*b*—I*a*), составляющие 91,2 %. С другой стороны, вышесказанное обусловлено наличием у злокачественно перерожденных клеток механизмов, блокирующих успешное проявление иммунной реактивности [11, 28]. Иммуносупрессивные потенции злокачественно трансформированных клеток направлены на модулирование функциональной активности иммунокомпетентных структур и проявляются в их инактивации, нейтрализации продуцируемых цитотоксических агентов [9]. При этом у больных РЯ, судя по наличию распространенного опухолевого процесса, не происходит развития эффективных иммунных реакций, причинами чего могут быть особенности микроокружения опухоли [15]. Опухолевые клетки, находящиеся в асцитной жидкости, видимо, активируют перитонеальные макрофаги и моноциты, что приводит к гиперпродукции цитокинов, обладающих проонкогенными свойствами [15].

Содержание лейкоцитов в среднем достоверно снижено в группе больных РЯ по сравнению с показателем в контрольной группе [18]. Кроме того, общее количество лейкоцитов крови у больных РЯ на I—II стадии достоверно ниже, чем у доноров, и повышается на III и IV стадии, превышая достоверно показатели у доноров [3]. Считается, что величина нейтрофильного лейкоцитоза при злокачественных новообразованиях зависит от наличия и выраженности метастазирования [16].

Фагоцитарный индекс у больных РЯ на всех стадиях заболевания достоверно не отличается от такового у доноров. В то же время, фагоцитарное число у пациентов с РЯ несколько выше, чем у доноров [3]. Кроме того, у пациенток со II и III стадией РЯ обнаружены изменения показателей фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови: уменьшение *НТС*-положительных форм лейкоцитов (до 11,9±2,4 % против 23,9±2,6 % в контрольной группе), снижение индекса активации нейтрофилов до 0,21±0,02 против 0,36±0,02 в контрольной группе и снижение содержания лизосомальных катионных белков с 1,21±0,01 против 1,64±0,01 в контрольной группе [7]. Однако в исследовании В. Н. Блиндарь у больных РЯ преимущественно III стадии (80 %) и среднего возраста 59,6±2 года выявлено замедление фагоцитарной активности нейтрофилов — через 5 мин фагоцитарный индекс достоверно снизился до 12,9±2,2 % против 17,3±2,2 % у доноров. Фагоцитарное число через

Таблица 2

Показатели дезинтеграции иммунной системы у пациентов с раком яичников и в контрольной группе

Показатель иммунитета	Больные раком яичников	Ранговое место	Контрольная группа	Ранговое место
IgM, г/л	11,2	4	8	5
IgG, г/л	8,4	6	10,4	4
IgA, г/л	9,3	5	6,2	6
ЦИК, усл. ед.	16,8	2	12,5	3
Индекс миграции фагоцитов, усл. ед.	4,5	8	2,4	8
Индекс ингибиции миграции фагоцитов, усл. ед.	19,4	1	14,2	1
Показатель активности мононуклеаров, усл. ед.	5,3	7	2,9	7
Показатель активности нейтрофилов, усл. ед.	12,7	3	13,0	2
Сумма	87,6	–	69,6	–

5 мин также репрезентативно уменьшилось у больных РЯ до 2,4±0,3 % против 3,3±0,1 % у доноров [5]. При оценке фагоцитарной активности показано, что фагоцитарный индекс и фагоцитарное число ниже у больных раком шейки матки I*a*, I*b*—II*a* и II*b*—IV стадии со статистически значимым различием у женщин I*b*—II*a* стадии, чем в группе здоровых [1].

Выявленные нарушения фагоцитарной активности нейтрофилов при раке связаны с истощением резервных возможностей нейтрофилов, с дефектностью рецепторного аппарата клеток, а также с нарушением механизмов переваривания вследствие недостаточности внутриклеточных ферментативных систем нейтрофилов [5]. Снижение фагоцитарной активности может быть обусловлено недостаточностью опсонизирующей активности сыворотки крови [21]. У больных РЯ отмечается также снижение адгезионной способности нейтрофилов как в относительных величинах до 45,6±3,2 % против 72,3±0,9 % (ρ<0,01), так и в абсолютных величинах до 2,1±0,2•10^9/л против 2,5±0,06•10^9/л [5]. Средний коэффициент спонтанной агрегации при РЯ достоверно уменьшается до 81,9±7,1 по сравнению с 113,5±5,6 в контрольной группе [5].

Анализ произошедших изменений в иммунном статусе больных РЯ и в контрольной группе на основе показателей дезинтеграции свидетельствует о том, что индекс ингибиции миграции фагоцитов имеет максимальный показатель дезинтеграции при рассматриваемой онкопатологии (*табл. 2*). Второй по величине данный математический критерий принадлежит ЦИК. Третье ранговое место среди параметров системного иммунитета у пациентов с РЯ занимает показатель активности нейтрофилов. Высокая величина дезинтеграции в этой клинической группе установлена и для всех классов иммуноглобулинов. Приблизительно равные показатели дезинтеграции по иммуноглобулинам и у больных контрольной группы в сравнении с группой больных РЯ. Однако наибольшая дезинтеграция среди изученных иммунологических показателей на системном уровне свойственна индексу ингибиции миграции фагоцитов и показателю активности нейтрофилов, причём их значения практически не различаются. Общая величина дезинтеграции показателей системного иммунитета выше у больных РЯ, чем в контрольной группе.

При дифференциальной диагностике РЯ и хронического сальпингоофорита выявлено, что максимальный показатель дезинтеграции имеют индекс ингибиции миграции фагоцитов, ЦИК и активность нейтрофилов [8]. Дифференциальную и нозологическую диагностику РЯ у женщин пожилого и старческого возраста затрудняют нивелирование клинической картины заболевания и вторичный иммунодефицит [22].

Для совершенствования диагностики РЯ в пожилом возрасте определена информативность рассматриваемых параметров системного иммунитета (*табл. 3*). Максимальная величина информативности, существенно превышающая аналогичный показатель для других составляющих иммунной системы, у больных 65—70 лет с РЯ соответствует ЦИК. Особенно значимо информативность последних отличается от величины Кульбака, установленной для индекса миграции фагоцитов. Второе ранговое место и с существенным различием по сравнению с информативностью ЦИК принадлежит индексу ингибиции миграции фагоцитов.

Таблица 3

Информативность иммуноглобулинов и показателей фагоцитарной функции для диагностики рака яичников у пожилых

Показатель иммунитета	Величина информативности	Ранговое место
IgM, г/л	452,4	4
IgG, г/л	411,5	5
IgA, г/л	396,8	6
ЦИК, усл. ед.	644,8	1
Индекс миграции фагоцитов, усл. ед.	176,7	8
Индекс ингибиции миграции фагоцитов, усл. ед.	602,4	2
Показатель активности мононуклеаров, усл. ед.	225,8	7
Показатель активности нейтрофилов, усл. ед.	504,6	3

Высокая мера информативности в изученной группе показателей системного иммунитета свойственна показателю активности нейтрофилов. Далее в порядке убывания величины информативности расположились *IgM*, *IgG* и *IgA*, причем последние имеют приблизительно равные значения. Однако информативность показателя активности мононуклеаров существенно ниже таковой указанных выше иммуноглобулинов и ранее рассмотренных показателей иммунной системы.

Заключение

Проведенное исследование фагоцитарной функции и спектра иммуноглобулинов периферической крови свидетельствует, что для диагностики рака яичников в пожилом возрасте приоритетное значение среди изученных параметров иммунной системы имеют ЦИК, индекс ингибиции миграции фагоцитов и показатель активности нейтрофилов. Применение данных показателей иммунной системы обеспечит улучшение качества и раннюю диагностику рака яичников у пожилых.

Литература

1. Абакумова Т.В., Антонеева И.И. Неспецифический клеточный иммунитет на разных стадиях рака шейки матки // Ульяновский мед.-биол. журн. 2012. № 2. С. 104–110.

2. Агарков Н.М., Макконен К.Ф., Аксёнов В.В. и др. Дифференциальная диагностика хронического сальпингоофорита и рака яичников на основе иммунологического и дискриминантного методов // Клин. лаб. диагностика. 2017. Т. 62. № 10. С. 611–615.

3. Антонеева И.И. Динамика фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови в процессе опухолевой прогрессии при раке яичников // Вестн. новых мед. технол. 2007. № 1. С. 119.

4. Ашрафян Л.А, Киселёв В.И., Муйжнек Е.Л. и др. Современные принципы эффективной терапии рака яичников // Опухоли жен. репродуктив. системы. 2015. № 2. С. 68–75.

5. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.П., Зарядьева Е.А. и др. Функциональная характеристика нейтрофилов периферической крови больных раком яичников // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2000. № 2. С. 46–52.

6. Богданова Е.М., Урманчеева А.Ф. Рак яичника у пациенток пожилого возраста // Сибир. онкол. журн. 2011. № 1. С. 18.

7. Богинская И.Н., Саломатина А.А., Татулов Э.Б. Диагностика опухолей и опухолевых образований яичников. Иркутск: Иркут. информ. агенство, 2007. С. 83–89.

8. Борисова М.А., Агарков Н.М. Математические подходы к дифференциальной диагностике рака яичников // Изв. Юго-Западного гос. ун-та. 2012. № 2. С. 267–271.

9. Генинг Т.П., Антонеева И.И., Абакумова Т.В. и др. Опухолевоассоциированная иммунопатология при распространенном раке яичников // Ульяновский мед.-биол. журн. 2013. № 1. С. 83–92.

10. Герфанова Е.В., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б. и др. Скрининг рака яичников: реальность и перспективы: Обзор литературы // Опухоли жен. репродуктив. системы. 2015. № 1. С. 69–75.

11. Гранов А.М., Молчанов О.Е. Канцерогенез и иммунобиология опухоли: фундаментальные и клинические аспекты // Вопр. онкол. 2008. № 54. 401–409.

12. Дмитриева О.С., Шиловский И.П., Хаитов М.Р., Гривенников С.И. Интерлейкин 1 и интерлейкин 6 как главные медиаторы воспаления при развитии рака // Биохимия. 2016. № 2. С. 166–178.

13. Ефремов А.В., Матвеевский Н.А., Трунов А.Н., Сафронов И.Д. Некоторые особенности гуморального иммунитета в крови у больных раком тела матки // Опухоли жен. репродуктив. системы. 2011. № 3. С. 71–73.

14. Жорданиа К.И., Калиничева Е.В., Моисеев А.А. Рак яичников: эпидемиология, морфология и гистогенез // Онкогинекология. 2017. № 3. С. 26–32.

15. Златник Е.Ю., Неродо Г.А., Арджа А.Ю. и др. Роль иммунологической памяти в формировании противоопухолевого иммунитета у больных раком яичников на этапе неоадъювантного лечения // Вестн. РГМУ. 2017. № 5. С. 63–73.

16. Лаврова В.С., Чердынцева Н.В., Васильев Н.В. Нейтрофилы и злокачественный рост. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1992.

17. Лозовой В.П., Кожевников В.С. Методические рекомендации МЗ СССР. Новосибирск, 1990.

18. Мамарасулова Д.З., Юлдашева Н.Ш., Мамадалиева Я.С. Противоопухолевый иммунитет больных раком яичника // Клин. онкол. 2017. № 2. С. 1–2.

19. Мухтаржанова Х.Н., Зияев И.П., Абдурашидов А.А. и др. Противоопухолевой иммунитет больных раком яичников // Молодой учёный. 2018. Т. 31. № 217. С. 42–44.

20. Новиков В.В., Добротина Н.А., Бабаев А.А. Иммунология. Н/Новгород, 2005. С. 144–145.

21. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные подходы к оценке основных этапов фагоцитарного процесса // Иммунология. 1995. № 4. С. 3–8.

22. Шаталова Т.М., Кузнецов В.В., Блюменберг А.Г., Горбунова В.А. Рак яичников у женщин пожилого и старческого возраста // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2003. С. 69–71.

23. Haskova V., Kaslik J., Matl I. Hovy zpusob stanoveni circulujieich imunokomplexu v lids-kych serech // Cas. Lek. Ces. 1977. № 116. С. 436–437.

24. Husseinzadeh N. Status of tumor markers in epithelial ovarian cancer has there been any progress? A review // Gynec. Oncol. 2011. Vol. 120. № 1. С. 152–157.

25. Lowe K.A., Chia V.M., Taylor A. et al. An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality // Gynec. Oncol. 2013. № 130. С. 107–114.

26. Morgan R.J., Armstrong D.K., Alvarez R.D. et al. Ovarian Cancer, Version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2016. Vol. 14. С. 1134–1163.

27. Prat Jaime and FIGO Committee on Gynecologic Oncology FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication // J. Gynec. Oncol. 2015. Vol. 26. № 2. С. 87–89.

28. Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion // Science. 2011. № 331. P. 1565–1570.

Поступила в редакцию 30.10.2018
После доработки 24.01.2019
Принята к публикации 30.01.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 530–535

N. M. Agarkov [1], D. I. Kicha [2], V. V. Harchenko [3], D. S. Koptev [1], E. N. Korovin [4], Yu. Yu. Blinkov [3], I. V. Budnik [5]

LABORATORY DIAGNOSTICS OF OVARIAN CANCER AMONG THE ELDERLY IN THE PARAMETERS OF IMMUNOGLOBULINS AND PHAGOCYTIC ACTIVITY OF BLOOD

[1] Southwestern State University, 94 str. 50 let Oktyabrya, Kursk 305040, e-mail: vitalaxen@mail.ru; [2] Russian Peoples Friendship University, 6 Mikluho-Maklaya str., Moscow 117198; [3] Kursk State Medical University, 3 Karla Marksa str., Kursk 305041; [4] Voronezh State Technical University, 14 Moskovskyi pr., Voronezh 394026; [5] N. I. Pirogov The First City Hospital, 8 Leninskiy pr., Moscow 119049

Due to the increase in the proportion of elderly women, the prevalence of ovarian cancer is increasing, which requires the search for new methods of its diagnosis. The aim of the work is to analyze the content and informativeness of immunoglobulins and phagocytic activity of peripheral blood to improve the diagnosis of ovarian cancer among elderly women. In 78 patients with ovarian cancer aged 65–70 years immunological and spectrophotometric methods studied phagocytic activity and the level of peripheral blood immunoglobulins. 42 women of the same age with no ovarian cancer served as control. The primary importance of circulating immune complexes, phagocyte migration inhibition index and neutrophil activity index for laboratory diagnosis of ovarian cancer among the elderly was established. The use of highly informative parameters of systemic immunity improves the diagnosis of ovarian cancer in the elderly.

Key words*: ovarian cancer in the elderly, spectrophotometric method, radial immunodiffusion method, systemic immunity*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 612.1:612.68(478.9)

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 536–544

И. В. Птахина, В. А. Шептицкий

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ ПРИДНЕСТРОВЬЯ

Приднестровский государственный университет им. Т. Г. Шевченко, 3300-MD, Молдавия, ПМР, Тирасполь, ул. 25 Октября, 128, e-mail: septitchi@mail.ru

Впервые проведены исследования функционального состояния сердечно-сосудистой системы у долгожителей Приднестровья. Обнаружено, что основные показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы у долгожителей (за исключением 100-летних и старше) значимо не отличаются либо незначительно ниже, чем у представителей предыдущей возрастной группы, и не различаются между представителями возрастных групп долгожителей 90–94 и 95–99 лет. Индекс адаптационного потенциала у долгожителей не отличается от этого показателя в предыдущей возрастной группе (2,86 и 2,7 балла соответственно), что свидетельствует о замедленных темпах involютивных и дегенеративных процессов в сердечно-сосудистой системе у большинства долгожителей.

Ключевые слова: долгожители, артериальное давление, гипертензия, электрокардиограмма

Интерес к исследованию сердечно-сосудистой системы у долгожителей определяется, прежде всего, тем, что происходящие гетерохронные возрастные изменения в ней обусловливают нарушение функций различных органов и систем, чем определяют характер и темп старения организма [11, 21, 26]. Продолжительность жизни современного человека во многом лимитирована состоянием сердечно-сосудистой системы [13, 18]. В процессе старения изменяются структурные и функциональные параметры сердечно-сосудистой системы [33, 37], итогом является формирование старческого сердца [20]. С возрастом происходит увеличение АД [16, 22], в основном САД [4, 10, 17, 28]. В то же время, у долгожителей АД часто не поднимается значительно вследствие уменьшения сердечного выброса и увеличения вместимости портального резервуара [27].

При обследовании долгожителей России, Закавказья, Нидерландов, Польши, Японии была выявлена динамика нарастания интенсивных возрастных изменений сердечно-сосудистой системы, однако уровень САД и ДАД сохраняется у некоторых долгожителей на уровне 55—65-летних людей [5, 12]. Исследования, проведенные в Абхазии, Украине, Белоруссии, Литве, показывают, что АД у долгожителей ниже, чем в предыдущих возрастных группах [22]. У большинства долгожителей Алтая и в Тюменском регионе кровяное давление находится в пределах возрастной нормы, а показатели гемодинамики с возрастом долгожителей в целом снижаются [3, 6, 15]. По некоторым данным, у долгожителей Азербайджана не наблюдают увеличения АД с возрастом в отличие от абхазов и других национально-региональных групп, проживающих в Азербайджане [14]. Установлено, что гипертензия совместима с экстремальной долговечностью при условии успешного лечения [29].

При старении происходят электрофизиологические изменения и нарушение сердечной проводимости [33, 34], благоприятствующие аритмии. Это также связано с заметным увеличением распространенности концентрированного ремоделирования ЛЖ и ИБС [34]. Результаты ЭКГ у долгожителей России демонстрируют снижение амплитуды зубцов, замедление атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости [25], уменьшение длительности интервала *RR*, возрастание ЧСС, уменьшение продолжительности *QRS*II и уменьшение продолжительности *QT*II. Почти у половины долгожителей наблюдали признаки нарушения внутрижелудочковой проводимости (при отсутствии патологического увеличения длительности *QRS* и *QT*) [18, 27].

Характеристика функционального состояния кардиоваскулярной системы долгожителей, данные о распространенности, формировании и течении у них сердечно-сосудистой патологии достаточно противоречивы и отрывочны [30, 35, 36, 38, 39]. Лишь в единичных исследованиях представлены ЭКГ долгожителей [33, 34]. Подобная направленность исследований очень важна при анализе меха-

низмов нарастающей с возрастом частоты заболеваний сердечно-сосудистой системы [34].

Целью работы является исследование особенностей функционального состояния сердечно-сосудистой системы у долгожителей Приднестровья.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие долгожители, проживающие в Приднестровье. Обследованы и опрошены 448 долгожителей 90–107 лет (средний возраст — 93,86 года), 87 (19,4 %) мужчин, 361 (80,6 %) женщина. В контрольную группу вошли лица пожилого и старческого возраста, постоянно проживающие в Приднестровье, всего 200 человек 65–89 лет (средний возраст — 76,19 года), из них 40 мужчин и 160 женщин.

Для анализа функционального состояния сердечно-сосудистой системы у всех долгожителей измеряли АД и ЧСС с помощью тонометра «Microlife BP 3BU1–3». АД измеряли в состоянии покоя, в положении сидя — измеряли трижды, с интервалом 5 мин, с точностью до 2 мм рт. ст., после чего определяли среднее значение АД по известной формуле [31]. У 83 долгожителей и 85 представителей контрольной группы, отобранных случайным образом, проведено электрокардиографическое исследование с помощью 12-канального портативного электрокардиографа «Инкарт» (Россия) со скоростью 25 мм/с в 12 стандартных отведениях, в положении лежа на спине. Анализ ЭКГ [9] у долгожителей и контрольной группы выполнен совместно с врачом-кардиологом.

У всех участников исследования выявляли информированность о повышении АД. Артериальной гипертензией считали регистрацию САД 140 мм рт. ст. и более и/или ДАД 90 мм рт. ст. и выше (по классификации ВОЗ, 1999). У каждого обследуемого определяли расчетные показатели гемодинамики [1, 8, 19], в том числе пульсовое давление (ПД), среднее давление (СД), среднее динамическое давление (СДД) определяли по формуле Хикема, ударный объем (УО) сердца (систолический объем кровообращения), минутный объем кровообращения (МОК), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) рассчитывали по формуле И. И. Лихницкой, ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ), индекс эффективности кровообращения (ИЭК).

Для оценки роли симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в регуляции сердечно-сосудистой системы определяли вегетативный индекс Кердо (ВИК) по формуле: ВИК=(1–ДАД/ЧСС)·100. Коэффициент выносливости (КВ), отражающий функциональные и адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы, рассчитывали по формуле А. Квааса: КВ=ЧСС/(САД–ДАД). Коэффициент экономичности кровообращения (КЭК), характеризующий затраты организма на передвижение крови в сосудистом русле, определяли по формуле: КЭК=(САД–ДАД)·ЧСС. Эти индексы и коэффициенты могут указывать на степень напряжения регуляторных систем. Индекс Робинсона (двойное произведение, ДП) определяли по формуле: ДП=ЧСС·САД/100. Чем ниже ДП в покое, тем выше максимальные аэробные возможности и, следовательно, уровень физического здоровья индивида. Определение индекса адаптационного потенциала (ИАП, баллы) проводили согласно формуле Р. М. Баевского, которая включает центральные показатели гемодинамики и соматометрии, а также принадлежность к возрастной группе [2]: ИАП=0,0011·ЧП+ +0,014·САД+0,008·ДАД+0,009·МТ– –0,009·Р+0,014·В–0,27, где ЧП — частота пульса (уд/мин); Р — рост (см); МТ — масса тела (кг); В — возраст (лет).

Статистический анализ полученных данных производили с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Office MS Excel 2007 и пакета прикладной статистической обработки данных IBM SPSS Statistics for Windows, версия 20 (2011).

Результаты и обсуждение

При исследовании деятельности сердечно-сосудистой системы у долгожителей Приднестровья было обнаружено, что САД у них (как мужчин, так и женщин) ниже, чем в предыдущих возрастных группах (у лиц пожилого и старческого возраста). В то же время, среднее ДАД у долгожителей не отличается от этих показателей у представителей контрольной группы (*рис. 1, а*). Обнаружено также, что средние показатели САД у мужчин, как долгожителей, так и представителей контрольной группы, ниже, чем у женщин и не превышают 150 мм рт. ст., в то время как величины ДАД у мужчин и женщин достоверно не различаются

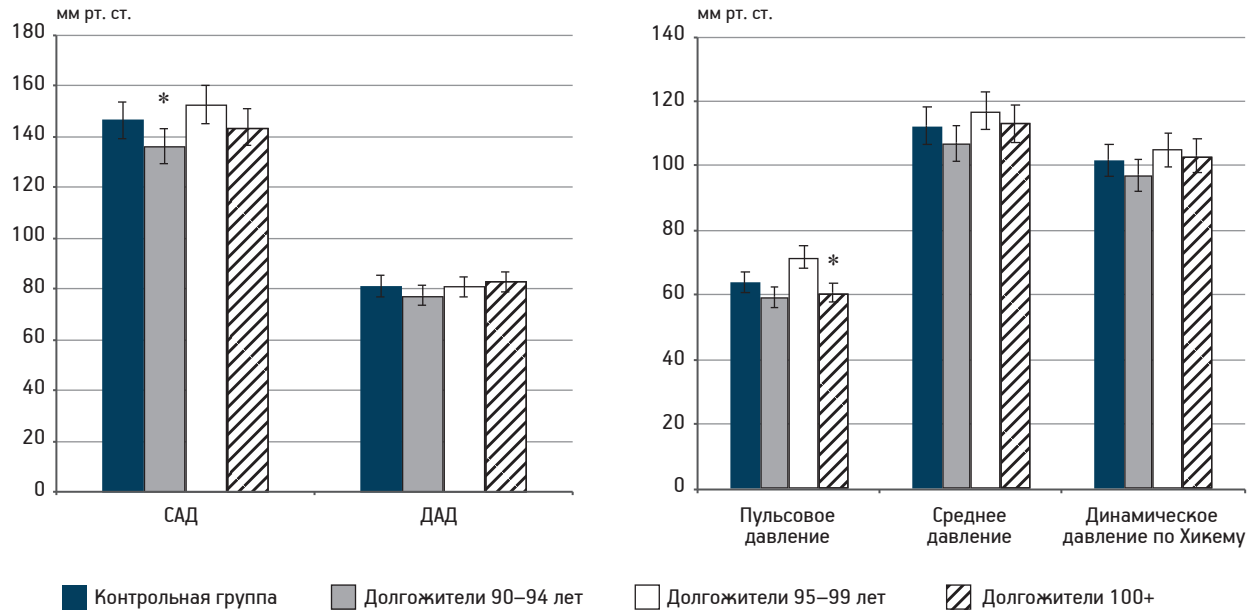


Рис. 1. Средние показатели у долгожителей Приднестровья.
** Достоверные отличия, $p<0,05$*

от соответствующего показателя у лиц контрольной группы.

Роли повышенного ПД при оценке риска заболевания сердечно-сосудистой системы в настоящее время уделяют все большее внимания. Несколько крупных исследований, а также повторный анализ ранее собранных данных убедительно показали, что чем выше уровень ПД, тем ниже адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы и выше уровень смертности как с нормальным АД, так и с артериальной гипертензией [20].

Исходя из полученных данных, ПД как у мужчин, так и у женщин долгожителей достоверно ниже, чем у представителей предыдущей возрастной группы. Оно находится на верхней границе нормы (60 мм рт. ст.). Не обнаружено достоверных отличий между долгожителями и представителями контрольной группы по таким показателям, как СД и СДД. Однако в обоих случаях прослеживается тенденция к их понижению у долгожителей. Важно отметить тот факт, что с возрастом у долгожителей наблюдают понижение САД, ДАД достоверно не меняется. Следовательно, снижается и ПД (см. рис. 1, *б*). Наименьшие показатели САД у долгожителей наблюдали в группе столетних и старше.

Согласно полученным данным, частота встречаемости артериальной гипертензии у долгожителей обоих полов существенно ниже, чем у представителей контрольной группы (*рис. 2, а*). С одинаковой частотой выявляли индивидов с артериальной гипертензией в возрастных группах долгожителей 90–94 и 95–99 лет (см. рис. 2, *б*). В то же время, в возрастной группе долгожителей 100 лет и старше лиц с артериальной гипертензией не выявлено.

Исследование других показателей гемодинамики (*табл. 1*) показало, что ЧСС у долгожителей в покое составляет в среднем 78,8±3,62 уд/мин, что достоверно не отличается от показателя у лиц контрольной группы (74,38±2,61 уд/мин). Не отмечено и достоверной разницы ЧСС в зависимости от возраста долгожителей. Так, у 90–94-летних она составила 78,9 уд/мин, у 95–99-летних — 79,3 уд/мин, у столетних и старше — 75,7 уд/ мин.

Как было отмечено выше, ПД у долгожителей ниже, чем у представителей контрольной группы. С возрастом у долгожителей оно снижается, особенно в группе 100-летних и выше. СД и СДД достоверно снижается только в группе долгожителей 100 лет и старше. Обнаружено снижение УО сердца, величина которого зависит от объема сердечных полостей, функционального состояния миокарда, а также потребности организма в крови, у долгожителей с возрастом. Минимальных показателей он достигает у столетних и старше, снижаясь чуть ниже лимита физиологической нормы (60 мл).

МОК, который зависит, прежде всего, от потребностей организма в кислороде и питательных веществах, также ниже у долгожителей, особенно в группе 100-летних и старше, однако находится в пределах физиологической нормы (3–7 л/мин).

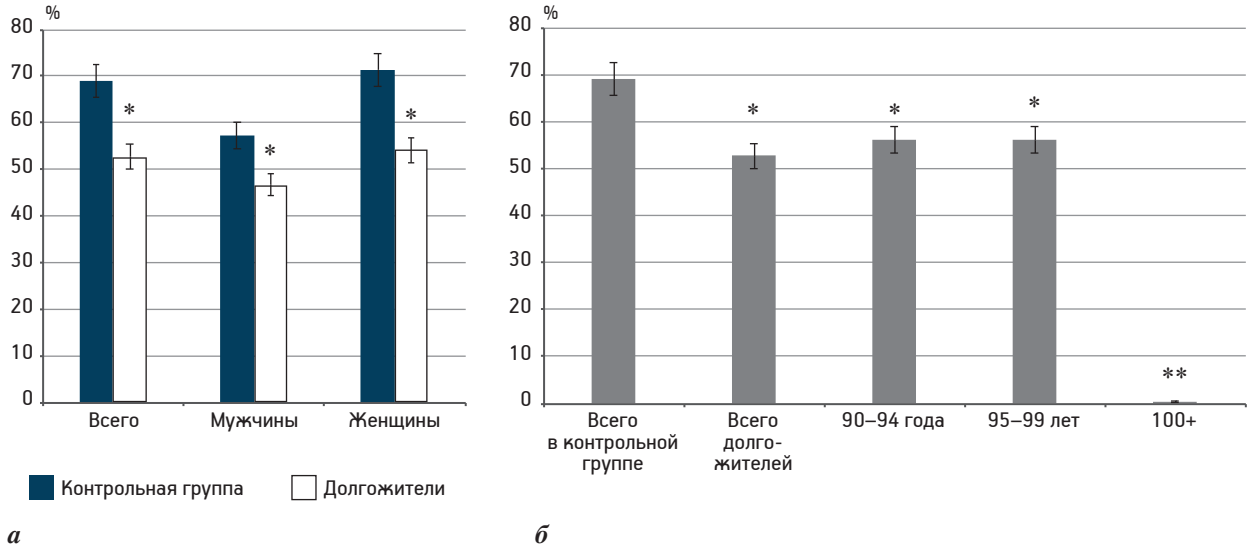


Рис. 2. Частота встречаемости артериальной гипертензии:

*а — у долгожителей Приднестровья, $p<0,05$; б — у представителей различных возрастных групп долгожителей Приднестровья; * достоверные отличия от контрольной группы; ** достоверные отличия в группе 100-летних и старше по сравнению с другими возрастными группами, $p<0,05$*

Расчет ОПСС, которое во многом зависит от вязкости крови, а также степени сужения сосудов и характера кровотока, демонстрирует его повышение у долгожителей с возрастом. В возрастных группах до 100 лет он остается в пределах нормы.

УИ достоверно несколько ниже показателей физиологической нормы только в группе 100-летних и старше. СИ достоверно снижается также лишь в возрастной группе долгожителей 100 лет и старше и достигает нижней границы нормы. У долгожителей наблюдали снижение ИЭК, причем различий между представителями возрастных групп 90—94 и 95—99 лет не обнаружено, в то время как в возрастной группе 100 лет и старше происходит наиболее существенное снижение этого показателя. Данный индекс является

Таблица 1

Показатели гемодинамики у долгожителей и лиц пожилого и старческого возраста в Приднестровье

Показатель	Контрольная группа	Долгожители 90–94 лет	Долгожители 95–99 лет	Долгожители 100 лет и старше
ЧСС, уд/мин	74,38±2,61	78,86±3,31	79,29±3,67	75,67±3,04
Пульсовое давление, мм рт. ст.	70,35±2,21	61,91±2,24*	60,40±3,19*	44,44±3,22*
Среднее давление, мм рт. ст.	116,08±1,58	112,64±1,76	112,74±2,18	99,56±2,59*
Среднее динамическое давление, мм рт. ст.	104,35±1,40	102,32±1,52	102,67±1,90	92,15±2,25*
Ударный объем сердца, мл	87,77±1,08	68,43±1,12*	65,16±1,61*	54,36±1,34*
МОК, л/мин	6,48±0,13	5,39±0,13	5,18±0,17*	4,10±0,18*
ОПСС, *дин*·см$^{-5}$·сек	1466,05±27,55	1718,09±29,42*	1795,09±51,06*	1960,42±78,33*
Ударный индекс, мл/м^2	46,69±0,82	41,90±0,82	40,23±1,35	31,57±1,19*
Сердечный индекс, л/мин/м^2	3,44±0,8	3,32±0,09	3,19±0,13	2,40±0,16*
ИЭК, мл/к	0,94±0,04	0,78±0,02	0,76±0,01*	0,58±0,02*
Вегетативный индекс Кердо	–11,34±2,23	–5,43±1,93*	–5,64±3,07*	–3,29±4,09*
Коэффициент выносливости	1,20±0,08	1,45±0,16	1,45±0,12	1,79±0,16*
Коэффициент экономичности кровообращения	5150,05±170,33	4879,50±198,89	4800,87±272,58	3345,22±246,76*
Двойное произведение	112,42±2,93	113,86±3,10	113,76±4,05	92,07±4,64*

Примечание. МОК — минутный объем кровообращений; ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов; ИЭК — индекс экономичности кровообращения; * достоверные отличия по сравнению с контрольной группой, $p<0,05–0,01$.

достоверным критерием функционального состояния сердечно-сосудистой системы, ее адаптивных ресурсов на предъявляемую нагрузку [24].

Для оценки влияний вегетативной нервной системы определяли ВИК. Количество единиц со знаком (–) означает преобладание ваготонии, со знаком (+) — симпатикотонии. Обнаружено, что у представителей контрольной группы и долгожителей ВИК имеет отрицательные значения, что свидетельствует о преобладании у них ваготонии. Приближение ВИК долгожителей к нулевым значениям может свидетельствовать о больших адаптивных возможностях их вегетативной нервной системы по сравнению с представителями контрольной группы. КВ у долгожителей 90–99 лет проявляет тенденцию к повышению по сравнению с представителями контрольной группы, а у долгожителей 100 лет и старше — заметно ниже, что может свидетельствовать об ослаблении функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы. Примечательно, что, как и некоторые другие показатели, КВ одинаков в возрастных группах долгожителей 90–94 и 95–99 лет, что свидетельствует об устойчивости функциональных возможностей в этом периоде. КЭК характеризует затраты организма на передвижение крови в сосудистом русле. Принято считать, что чем он больше, тем экономичнее происходит расходование резервов сердечно-сосудистой системы [23]. Обнаружено, что достоверное его снижение происходит только у долгожителей 100 лет и старше. Чем больше ДП, тем большую работу производит сердечная мышца. Снижение его может свидетельствовать, например, о начале развития коронарной патологии. Примечательно, что этот показатель у долгожителей 90–99 лет не отличается от данных у контрольной группы, и только у долгожителей 100 лет и старше наблюдается его снижение.

Таким образом, основные показатели гемодинамики, характеризующие функциональные возможности, а также адаптационный потенциал долгожителей 90–99 лет, близки к показателям предыдущей возрастной группы и значимо меняются лишь у долгожителей 100 лет и старше. Отсутствие достоверных различий показателей гемодинамики и адаптационных ресурсов сердечно-сосудистой системы у долгожителей возрастных групп 90–94 и 95–99 лет демонстрирует относительную стабильность ее функционирования у долгожителей, достигших 99-летнего возраста, на протяжении этого периода и может свидетельствовать о более медленных темпах инволютивных процессов у долгожителей и, по-видимому, о наличии компенсаторных механизмов, в том числе на системном уровне. Последнее предположение подтверждают значения ВИК, свидетельствующие о больших адаптивных возможностях вегетативной нервной системы долгожителей по сравнению с представителями контрольной группы.

ИАП у представителей контрольной группы составляет 2,7 балла, у долгожителей — 2,86 балла, что характеризуется как напряжение механизмов адаптации, обусловленное возрастными изменениями. Таким образом, ИАП у долгожителей не отличается от этого показателя в предыдущей возрастной группе.

Детальный анализ результатов ЭКГ у долгожителей позволил выявить частоту встречаемости нарушений деятельности сердца, которые, наряду с выявленными показателями гемодинамики, отражают функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (*табл. 2*).

Из данных таблицы видно, что у части долгожителей выявлен широкий спектр различных нарушений сердечной деятельности. Сравнительный анализ выявленных нарушений у долгожителей и представителей контрольной группы пожилого и старческого возраста свидетельствует о зачастую неодинаковой частоте встречаемости у них тех или иных нарушений. У долгожителей чаще, чем у представителей контрольной группы, выявляли различные нарушения сердечного ритма, за исключением синусовой брадикардии, признаки которой не выявлены ни у одного долгожителя, но очень распространены у представителей контрольной группы (у каждой пятой женщины и почти у каждого четвертого мужчины). У долгожителей, в отличие от этого, заметно выше частота встречаемости синусовой тахикардии, мерцательной аритмии и, особенно, экстрасистолии, причем желудочковые экстрасистолы выявлены исключительно у женщин-долгожителей (14 %), а суправентрикулярные — в равной степени у мужчин и женщин (11–12 %).

Анализ частоты встречаемости нарушений сердечного ритма в разных возрастных группах долгожителей свидетельствует, что частота встречаемости экстрасистолии, фибрилляции предсердий со средней частотой ритма, синусовой тахикардии, аритмии и тахиаритмии существенно возрастает в возрастной группе 95–99 лет, в то время как остальные формы мерцательной

Таблица 2

Частота встречаемости нарушений деятельности сердца у долгожителей и лиц пожилого и старческого возраста по данным ЭКГ, %

Показатель	Контрольная группа			Долгожители		
	всего	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины
Желудочковые экстрасистолы	2,5	0	2,9	11,9	0	14
Суправентрикулярные экстрасистолы	4,9	7,7	4,4	11,9	11,1	12
Мерцание предсердий со средней частотой ритма	0	0	0	6,8	11,1	6
Мерцание предсердий						
тахисистолическая форма	2,5	7,7	1,5	3,4	11,1	2
брадисистолическая форма	0	0	0	1,7	0	2
Мерцание-трепетание предсердий, тахисистолическая форма	0	0	0	3,4	11,1	2
Трепетание предсердий, нерегулярная форма	1,2	0	1,5	1,7	0	2
Синусовая аритмия	1,2	0	1,5	3,4	0	4
Синусовая тахиаритмия	1,2	0	1,5	3,4	0	4
Синусовая тахикардия	6,2	7,7	5,9	10,2	11,1	10
Синусовая брадикардия	21	23,1	20,5	0	0	0

аритмии в возрастной группе 95–99 лет не встречаются.

У долгожителей чаще, чем у представителей контрольной группы, выявляли различные нарушения проводимости сердца (*табл. 3*). Наиболее частыми нарушениями у долгожителей, в отличие от представителей контрольной группы, являются неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, особенно у мужчин-долгожителей (более чем у 40 %) 90–94 лет, и полная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, которая также встречается особенно часто у мужчин 90–94 лет. В отличие от этого, частота встречаемости полной блокады правой ножки пучка Гиса и неполной блокады задней ветви левой ножки пучка Гиса заметно выше у долгожителей 95–99 лет. В возрастной группе 100 лет и старше нарушений проводимости сердца не выявлено.

Нарушение процессов реполяризации с равной частотой встречали у долгожителей и представителей контрольной группы (*табл. 4*). В обоих случаях они выявлены исключительно у женщин, в том числе у всех женщин 100 лет и старше. Сердечные альтернации, являющиеся частым симптомом коронарной болезни сердца, чаще встречали у мужчин-долгожителей. Намного чаще у мужчин-долгожителей выявляли постинфарктный кардиосклероз и гипертрофию обоих желудочков сердца,

Таблица 3

Частота встречаемости нарушений проводимости сердца у долгожителей и лиц пожилого и старческого возраста по данным ЭКГ, %

Показатель	Контрольная группа			Долгожители		
	всего	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины
Атриовентрикулярная блокада I степени	0	0	0	1,7	0	2
Неполная атриовентрикулярная блокада I степени	0	0	0	1,7	0	2
Неполная блокада						
передней ветви левой ножки пучка Гиса	3,7	7,7	2,9	18,6	44,4	14
правой ножки пучка Гиса	8,6	23,1	5,9	5,1	11,1	4
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	2,5	0	2,9	3,4	0	4
правой ножки пучка Гиса	1,2	7,7	0	6,8	11,1	6
Неполная блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса	0	0	0	1,7	0	2
Нарушение внутрижелудочковой проводимости	1,2	0	1,5	0	0	0

Таблица 4

Частота встречаемости нарушений проводимости сердца у долгожителей и лиц пожилого и старческого возраста по данным ЭКГ, %

Показатель	Контрольная группа			Долгожители		
	всего	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины
Вольтаж снижен в стандартных отведениях	2,5	0	2,9	1,7	0	2
Нарушение реполяризации	12,3	0	14,7	11,9	0	14
Электрическая альтернация	1,2	0	1,5	1,7	11,1	0
Синдром ранней реполяризации желудочков	2,5	0	2,9	3,4	0	4
Рубцовые изменения заднедиафрагмальной области	0	0	0	1,7	0	2
Дилатация левого предсердия	3,7	0	4,4	0	0	0
Гипертрофия ЛЖ	0	0	0	6,8	0	8
Гипертрофия ЛЖ с его систолической перегрузкой	2,5	0	2,9	6,8	0	8
Гипертрофия обоих желудочков	1,2	0	1,5	1,7	11,1	0
Признаки гипертрофии ЛЖ	2,5	0	2,9	8,5	0	10
Признаки гипертрофии обоих желудочков	0	0	0	1,7	11,1	0

в то время как у женщин-долгожителей — гипертрофию ЛЖ. Гипертрофия ЛЖ с его систолической перегрузкой выявлена только у долгожителей 95—99 лет.

Таким образом, большинство выявленных нарушений деятельности сердца встречается примерно с одинаковой частотой у долгожителей и представителей контрольной группы пожилого и старческого возраста. В то же время, у долгожителей не выявлена синусовая брадикардия, которая встречалась более чем у 20 % представителей контрольной группы, у долгожителей чаще встречали экстрасистолию, тахикардию, трепетание предсердий, гипертрофию ЛЖ и блокаду ножек пучка Гисса. Следует отметить, что электрокардиографическое обследование долгожителей различных регионов России, Польши, США, Японии выявило повышение частоты встречаемости экстрасистолии, фибрилляции предсердий, нарушений проводимости, гипертрофии ЛЖ [3, 7, 18, 21, 32].

Таким образом, одним из основных факторов долголетия и поддержания адаптивных свойств организма у долгожителей Приднестровья является стабильность функциональных показателей сердечно-сосудистой системы на протяжении старческого и долголетнего возраста.

Выводы

Обнаружено, что САД, а также пульсовое давление у долгожителей (как мужчин, так и женщин) ниже, чем у лиц пожилого и старческого возраста, а ДАД — не отличается от этого показателя у представителей предыдущих возрастных групп, причем САД снижается с возрастом долгожителей, достигая минимальных значений в группе 100-летних и старше (около 120 мм рт. ст.). Частота встречаемости артериальной гипертензии у долгожителей обоих полов существенно ниже, чем в предыдущих возрастных группах.

Не обнаружено значимых отличий между долгожителями (за исключением 100-летних и старше) и представителями предыдущей возрастной группы по таким показателям гемодинамики, как ЧСС, среднее давление, среднее динамическое давление, ударный индекс, сердечный индекс, коэффициент выносливости, коэффициент экономичности кровообращения, двойное произведение; несколько ниже у долгожителей ударный объем сердца и минутный объем кровообращения, выше — общее периферическое сопротивление, причем по всем показателям гемодинамики не обнаружено значимых различий между долгожителями возрастных групп 90—94 и 95—99 лет. Все это свидетельствует о сохранности у долгожителей функциональных ресурсов и адаптационных свойств сердечно-сосудистой системы на уровне предыдущей возрастной группы, о замедленных темпах инволютивных процессов и, по-видимому, наличии компенсаторных механизмов, в том числе на системном уровне.

Обнаружено, что у долгожителей вегетативный индекс Кердо имеет отрицательные значения, что свидетельствует о преобладании у них вагото-

нии и указывает на более благоприятный, анаболический вариант метаболизма и экономный режим функционирования. Приближение показателей вегетативного индекса Кердо у долгожителей к нулевым значениям может свидетельствовать о более высоких адаптивных возможностях их вегетативной нервной системы по сравнению с представителями контрольной группы. Индекс адаптационного потенциала у долгожителей не отличается от этого показателя в предыдущей возрастной группе (2,86 и 2,7 балла соответственно).

Анализ результатов электрокардиографического обследования свидетельствует, что большинство выявленных нарушений деятельности сердца встречается примерно с одинаковой частотой у долгожителей и представителей предыдущей возрастной группы, в то же время у долгожителей не встречается синусовой брадикардии, которая выявлена более чем у 20 % представителей контрольной группы, но чаще встречаются экстрасистолия, тахикардия, трепетание предсердий, гипертрофия ЛЖ и блокада ножек пучка Гиса.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Антонов А.А.* Гемодинамика для клинициста (физиологические аспекты). М.: Аркомис-Профи ТТ, 2004.

2. *Баевский Р.М., Берсенева А.П.* Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997.

3. *Бердышев Г.Д.* Эколого-генетические факторы старения и долголетия. Л.: Наука, 1968.

4. *Биология старения* / Под ред. П.Г.Костюка. Л.: Наука, 1982.

5. *Богацкая Л.Н.* Особенности липидного обмена и его регуляция у долгожителей // В сб.: Геронтол. гериат. 1972. Ежегодник. Долгожители. Киев, 1973. С. 196–202.

6. *Болотнова Т.В., Логинова И.В.* Опыт изучения феномена долгожительства в Тюмени. Состояние здоровья долгожителей: влияние наследственных, эколого-климатических, социальных факторов на продолжительность жизни // Успехи геронтол. 2001. Т. 8. С. 82–88.

7. *Виленчик М.М.* Биологические основы старения и долголетия. М.: Знание, 1987.

8. *Гребнева Н.Н., Соловьев В.С.* Методы оценки функционального состояния кардиреспираторной системы человека. Тюмень: ТГУ, 1997.

9. *Журавлева Н.Б.* Основы клинической электрокардиографии. Л.: Экслибрис, 1990.

10. *Коркушко О.В.* Сердечно-сосудистая система: Рук. по геронтологии / Под ред. Д.Ф.Чеботарёва и др. М.: Медицина, 1978.

11. *Коркушко О.В.* Особенности течения хронической ишемической болезни сердца в старости // В сб.: Вопр. геронтол. Киев, 1986. Вып. 8. С. 64–70.

12. *Коркушко О.В., Тертычная Ж.М.* Особенности гемодинамики у долгожителей // В сб.: Геронтол. гериат. 1972. Ежегодник. Долгожители. Киев, 1973. С. 80–83.

13. *Котко Д.Н.* Хроническая ишемическая болезнь сердца у людей старших возрастов (значение факторов риска, особенности развития, клинических проявлений, прогрессирования, диагностики и лечения): Автореф. дис. докт. мед. наук. Киев, 1990.

14. *Кузнецова С.М.* Средовые и генетические факторы феномена группового долгожительства // Здоровье Украины. 2003. № 71. С. 16–18.

15. *Ленская Л.В.* Медицинские и социальные аспекты долгожительства в Санкт-Петербурге: Дис. канд. мед. наук. СПб., 2004.

16. *Орлова О.Л.* Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у лиц пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2004.

17. *Павлова И.А.* Состояние кардиореспираторной системы, морфофункциональные признаки мужчин и женщин 75–90 лет, жителей Тюменской области: Автореф. дис. канд. мед. наук. Тюмень, 2003.

18. *Пентегова В.А.* Клинико-генетические аспекты долгожительства в городе Новосибирске: Автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2004.

19. *Прокопьев Н.Я., Марьинских С.Г.* Оценка физической работоспособности и функционального состояния сердечно-сосудистой системы // Вестн. Тюмен. ГУ. 2011. № 6. С. 127–133.

20. *Прохоров С.А.* Старение сердечно-сосудистой системы и долгожительство: клинические особенности и медико-социальные маркеры: Дис. канд. мед. наук. Саратов, 2007.

21. *Рупчева И.Н.* Состояние кардиореспираторной системы, социально-физиологическая характеристика долгожителей Ханты-Мансийского автономного округа — Югры: Дис. канд. мед. наук. Тюмень, 2005.

22. *Фролькис В.В.* Старение и биологические возможности организма. М.: Наука, 1975.

23. *Хвостова С.А.* Новые технологии в ортопедии и травматологии // В сб.: Материалы Юбилейной науч.-практич. конф. Якутск, 2002. С. 39.

24. *Хомяков Г.Н., Утяшева И.М.* Индекс эффективности кровообращения (ИЭК) как показатель функционального состояния сердечно-сосудистой системы // Учен. записки ун-та им. П.Ф.Лесгафта. 2011. № 5. С. 125–128.

25. *Чеботарев Д.Ф.* Долгожительство и роль его изучения в выяснении процессов старения // В сб.: Долгожители: Клинические и социально-гигиенические исследования. Геронтол. гериат. Ежегодник. Киев, 1973. С. 5–9.

26. *Чеботарев Д.Ф., Коркушко О.В., Котко Д.Н. и др.* Состояние здоровья и сердечно-сосудистой системы у долгожителей Абхазии и их родственников // В сб.: Феномен долгожительства. М.: Наука, 1982. С. 125–132.

27. *Шабалин А.В., Воевода М.И., Черных Н.И. и др.* Долгожительство — модель изучения процесса старения // Бюл. СО РАМН. 2006. № 4. С. 11–21.

28. *Шестакова Г.Н.* Состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у коренного населения Ханты севера Тюменской области: Автореф. дис. канд. мед. наук. Тюмень, 2004.

29. *Basile G., Cucinotta M.D., Figliomeni P.* et *al.* Electrocardiographic changes in centenarians: a study on 42 subjects and comparison with the literature // Gerontology. 2012. Vol. 58. № 3. P. 216–220.

30. *Bernstein A.M., Willcox B.J., Tamaki H. et al.* First autopsy study of an Okinawan centenarian: absence of many age related diseases // Gerontology. 2004. Vol. 59A. P. 1195–1199.

31. *Hense H.W., Stieber J., Chambless L.* Factors associated with measured differences between fourth and fifth phase diastolic blood pressure // Int. J. Epidem. 1986. Vol. 15. № 4. P. 513–518.

32. *Kłapcińska B., Derejczyk J., Wieczorowska-Tobis K. et al.* Antioxidant defense in centenarians (a preliminary study) // Acta Biochim. Pol. 2000. Vol. 47. № 2. P. 281–292.

33. *Martínez-Sellés M., Massó-van Roessel A., Álvarez-García J. et al.* Interatrial block and atrial arrhythmias in centenarians: Prevalence, associations, and clinical implications // Investig.

card. clin. Characteriz. centenar. (4C) reg. 2016. Vol. 13. № 3. P. 645–651.

34. *Moubarak G., Algalarrondo V., Badenco N. et al.* Electrocardiographic abnormalities in centenarians and octogenarians: a case-matched study // Ann. Noninvasive Electrocard. 2012. Vol. 17. № 4. 372–377.

35. *Perls T., Kunkel L.M., Puca A.A.* The genetics of exceptional human longevity // Amer. Geriat. 2002. Vol. 50. P. 359–369.

36. *Perls T., Levenson R., Regan M., Puca A.* What does it take to live to 100 // Mech. Ageing Dev. 2002. Vol. 123. P. 231–242.

37. *Ribera-Casado J.M.* Ageing and the cardiovascular system // Z. Geront. Geriat. 1999. Vol. 32. № 6. P. 412–419.

38. *Saner H.* Cardiovascular system and aging // Ther. Umsch. 2005. Vol. 62. № 12. P. 827–835.

39. *Walsch R.A.* Cardiovascular effects of the aging process // Amer. J. Med. 1987. Vol. 82. № IB. P. 34–40.

Поступила в редакцию 02.07.2018
После доработки 09.07.2018
Принята к публикации 28.10.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 536–544

I. V. Ptakhina, V. A. Sheptytskiy

FEATURES OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF LONG-LIVERS OF PRIDNESTROVIE (TRANSNISTRIA)

T. G. Shevchenko Pridnestrovian State University, 128 25 October str., Tiraspol, 3300 Moldova,
e-mail: septitchi@mail.ru

For the first time, studies of the functional condition of the cardiovascular system long-livers of Pridnestrovie (Transnistria) were carried out. It was found that the main indicators of the functional state of the cardiovascular system of long-livers (except for 100-year-olds and older) are not significantly different or slightly lower than in the representatives of the previous age group and do not differ between representatives of the age groups of long-livers 90–94 and 95–99 years; the index of the adaptive potential of long-livers does not differ from this indicator in the previous age group (2,86 and 2,7 points respectively), which indicates a slow rate of involuntary and degenerative processes in the cardiovascular system in the majority of long-livers.

Key words: *long-livers, arterial pressure, hypertension, electrocardiogram*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 612.015.32:616.132-003.66-07

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 545–549

Н. И. Гуляев [1], И. Б. Олексюк [1], К. Л. Козлов [1, 2], А. И. Любимов [1], М. А. Соловьев [3], Н. А. Михеева [2], Н. В. Цыган [1], В. В. Сизенко [1], Л. С. Козина [2], Д. С. Медведев [2]

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА КАК РАННИЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ КАЛЬЦИНОЗА КЛАПАНА АОРТЫ

[1] Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6, e-mail: ig_oleksjuk@mail.ru; [2] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; [3] Научно-исследовательсий институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга, 634028, Томск, пр. Ленина, 3

Выполнено комплексное исследование липидограмм 36 пациентов с начальными признаками кальциноза аортальных полулуний. Определено, что содержание аполипопротеина *А*-1 имело достоверно более низкие значения по сравнению с контрольной группой, что требует дальнейших исследований по оценке влияния на процесс ранней стадии развития кальциноза препаратов, способных повысить его содержание. При снижении концентрации аполипопротеина *А*-1 <1,1 мг/дл и/или увеличении соотношения апо*В*/апо*А* >1 целесообразно диспансерное наблюдение с регулярным (не менее одного раза в 5 лет) выполнением эхо-КГ с прицельным изучением функционального состояния аортального клапана.

Ключевые слова: кальциноз, аортальный стеноз, липидный спектр, аполипопротеин В-100, аполипопротеин А-1

По данным мировой литературы, кальциноз клапана аорты является ведущей причиной клапанной патологии сердца у людей пожилого и старческого возраста, выявляется у 2—7 % населения старше 65 лет, причем уровень распространения прогрессивно увеличивается с возрастом, достигая у пациентов старше 75 лет 15 % и более [11, 14]. В среднем в течение 7 лет это приводит к гемодинамически значимому аортальному стенозу, который, в свою очередь, повышает риск возникновения инфаркта миокарда, фатальных нарушений ритма сердца, нарушений мозгового кровообращения, сердечной недостаточности и внезапной смерти, а также является наиболее частой причиной протезирования клапана аорты, что является сложной кардиохирургической операцией с высоким риском развития опасных для пациентов пожилого и старческого возраста интра- и послеоперационных осложнений.

Вопрос механизма развития кальциноза клапана аорты нашел отражение в исследованиях зарубежных и отечественных ученых [1, 2, 5, 8, 10, 14]. Однако, несмотря на многолетнее изучение, проблема далека от окончательного решения, следствием чего стало практически полное отсутствие консервативных методов профилактики, ранней диагностики преморбидных состояний и лечения. За последние годы получены убедительные данные, что в основе этой патологии лежит сложный многофакторный процесс, включающий эндотелиальную дисфункцию, дегенеративные изменения белков внеклеточного матрикса, активную кальцификацию, а также изменение ряда сывороточных факторов, в том числе липидов крови [5, 6]. Несмотря на доказанность различия атеросклероза и кальциноза, в патогенезе развития этих заболеваний имеются некоторые общие патогенетические аспекты [5, 7, 9]: окислительные липопротеины вследствие своей высокой цитотоксичности стимулируют интенсивную воспалительную реакцию с развитием патологической цепи секреции цитокинов и последующую кальцификацию створок клапана [10, 13].

Для упрощения оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний используют определение содержания общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП, триглицеридов, их соотношения. Однако для надлежащей и корректной оценки риска необходимо определять также уровень аполипопротеинов как наиболее информативных маркеров. Так, аполипопротеин *В*-100 (апо*В*-100), который отражает число потенциально атерогенных частиц, и аполипопротеин *А*-1 (апо*А*-1), отражающий число антиатерогенных ЛПВП, точнее определяют риск сердечно-сосудистых событий, чем ЛПНП и др. В зарубежных исследованиях AMORIS и INTERHEART было показано, что соотношение апо*В*/апо*А* играло ключевую

роль в определении риска развития острого инфаркта миокарда и инсульта, а также являлось основной мишенью для липидоснижающей терапии. В доступной литературе имеется множество работ, посвящённых анализу содержания аполипопротеинов (*A*, *B*, *E*) у больных с признаками кальцинированного аортального стеноза [3, 15], однако отсутствие данных о характере изменений аполипопротеинов *A*-1 и *B*-100 у пациентов с ранними проявлениями кальциноза аортальных полулуний предопределило цель настоящего исследования.

Цель исследования — изучение изменения липидного спектра, в том числе сывороточного содержания аполипопротеинов *B*-100 и *A*-1, а также их соотношения у пациентов с начальным кальцинозом аортальных полулуний.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе клиники госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в период с 2010 по 2017 г. Выполнена оценка липидограмм у пациентов старше 50 лет с наличием кальцинатов в структуре аортальных полулуний (стадия А; ACC/AHA, 2014) [12], выявленных при эхо-КГ, без признаков стенозирования устья аорты (n=36). Исследование включало следующие этапы:

1) проведение эхо-КГ всем пациентам старше 50 лет, находившимся на стационарном лечении в клинике госпитальной терапии в период с 2010 по 2017 г.; исследование выполняли на аппарате «Philips CX-50» (США);

2) выявление пациентов, соответствовавших критериям включения (n=36, основная группа), их комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование; контрольную группу (n=110) составили пациенты без эхокардиографических изменений аортального клапана, не имеющие критериев исключения [пациенты были распределены на группы: до 19 лет (n=20); молодого возраста — 20–44 года (n=20); среднего возраста — 45–60 лет (n=20); пожилого возраста — 61–74 года (n=32); 75 лет и старше (n=18)]; в обеих группах были отдельные пациенты, принимающие гиполипидемические препараты в связи с установленным сердечно-сосудистым заболеванием, однако уровень холестерина ЛПНП в обследуемых группах не соответствовал целевым значениям Национальных рекомендаций по лечению дислипидемии.

Критерии включения в исследование: возраст старше 50 лет; наличие кальцинатов в структуре аортальных полулуний, выявленных при эхо-КГ, при отсутствии критериев исключения.

Критерии исключения: анамнез/течение неопластического или гематологического заболевания; перенесённый ревмокардит; системные заболевания или врождённая дисплазия соединительной ткани, в том числе двустворчатый аортальный клапан; почечная недостаточность в стадии диализа; печёночно-клеточная недостаточность; терапия противовоспалительными и иммуносупрессивными препаратами, исключая аспирин (глюкокортикоиды, нестероидные препараты); заместительная гормональная терапия.

Кровь забирали из локтевой вены по стандартной методике. Общий холестерин, холестерин ЛПВП, триглицериды исследовали на анализаторе «Beckman Coulter» серии AU (США). Холестерин ЛПНП определяли по формуле Фридвальда (ХС ЛПНП (ммоль/л) = общий ХС – ХС ЛПВП – ТГ/2,2). Аполипопротеины *A*-1, аполипопротеины *B*-100, липопротеины (*a*) определяли при помощи анализатора «Sapphire-400» (Япония).

Результаты и обсуждение

Средний уровень общего холестерина (4,79±0,41 ммоль/л) и холестерина ЛПНП (2,75±0,44 ммоль/л) в сыворотке крови у пациентов основной группы был значительно ниже, чем у лиц контрольной группы (5,82±0,13 и 4,08±0,11 ммоль/л соответственно). Содержание триглицеридов, ЛПВП в обеих группах существенно не отличалось (*таблица*).

При анализе содержания аполипопротеина *A*-1 (*рис. 1*) обращает на себя внимание его существенно более низкие значения в основной группе (0,94±0,13 мг/дл) по сравнению с пациентами разного возраста контрольной группы (1,38±0,04 мг/дл).

Снижение уровня апо*B*-100 (*рис. 2*) носит менее выраженный характер, чем снижение апо*A*-1, имеется лишь тенденция к снижению (0,96±0,10 мг/дл) по сравнению с контрольной группой (1,14±0,04 мг/дл).

Снижение апо*A*-1 у больных с кальцинозом клапана аорты носило более выраженный характер, чем апо*B*-100, что отражалось в увеличении соотношения апо*B*-100/апо*A*-1>1 (*рис. 3*) по сравне-

Показатели липидного обмена у пациентов с кальцинозом клапана аорты и лиц контрольной группы

Группа	Показатель	Среднее содержание, *M±m*	95 % ДИ	Медиана (*Me*)	*Q*25 %	*Q*75 %
Контрольная, *n*=110	Общий холестерин, ммоль/л	5,82±0,13	5,56–6,08	5,64	4,87	6,84
	ЛПВП, ммоль/л	1,45±0,04	1,38–1,53	1,37	1,20	1,60
	ЛПНП, ммоль/л	4,08±0,11	3,86–4,31	4,01	3,30	4,74
	ЛПОНП, ммоль/л	0,89±0,11	0,66–1,13	0,60	0,44	1,48
	АпоА-1, мг/дл	**1,38±0,04**	**1,31–1,45**	**1,34**	**1,28**	**1,50**
	АпоВ-100, мг/дл	**1,14±0,04**	**1,05–1,23**	**1,15**	**1,03**	**1,23**
	ЛП (*a*), мг/л	29,46±3,70	22,15–36,78	11	5	24
	Триглицериды, ммоль/л	1,65±0,12	1,42–1,89	1,31	0,93	2,05
Кальциноз, *n*=36	Общий холестерин, ммоль/л	4,79±0,41	3,85–5,72	4,55	3,76	6,36
	ЛПВП, ммоль/л	1,33±0,10	1,08–1,57	1,29	1,09	1,69
	ЛПНП, ммоль/л	2,75±0,44	1,69–3,82	2,31	1,62	4,18
	ЛПОНП, ммоль/л	0,71±0,11	0,46–0,95	0,61	0,45	0,89
	АпоА-1, мг/дл	**0,94±0,13**	**0,66–1,22**	**0,86**	**0,61**	**1,05**
	АпоВ-100, мг/дл	**0,96±0,10**	**0,75–1,17**	**0,92**	**0,68**	**1,28**
	ЛП (*a*), мг/л	30,35±6,53	15,97–44,73	27,31	10,37	44,29
	Триглицериды, ммоль/л	1,71±0,27	1,05–2,36	1,89	0,90	2,43

Примечание. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

нию с контрольной группой (соотношение апоВ-100/апоА-1 <1).

Принято считать, что липиды и аполипопротеины играют определённую роль в сохранении равновесия между факторами защиты и агрессии, в развитии эндотелиальной дисфункции [4]. Аполипопротеин *B*-100 синтезируется в печени, аполипопротеин *B*-48 — в кишечнике. Более 90 % всех апоВ находится в молекулах ЛПНП. АпоВ-100 является доминирующим белком в плазме крови по сравнению с минимальным количеством апоВ-48. Кроме того, апоВ-100 является основной составной частью «атерогенных частиц» (включая ЛПОНП, липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), ЛПНП), которые легко подвергаются окислению и способствуют развитию дисфункции эндотелия и воспалительной реакции в интиме, играя, по мнению многих авторов, важную роль в инициации и развитии кальцинированного аортального стеноза [15].

По данным нашего исследования, средний уровень общего холестерина и ЛПНП в сыворотке крови у пациентов с кальцинозом клапана аорты был значительно ниже ($p<0,05$), чем в контрольной группе, что потенциально рассматривается как благоприятный фактор. Однако снижение уровня ЛПНП у больных с начальным кальцинозом при отсутствии соответствующего снижения концентрации аполипопротеина *B*-100 может отражать

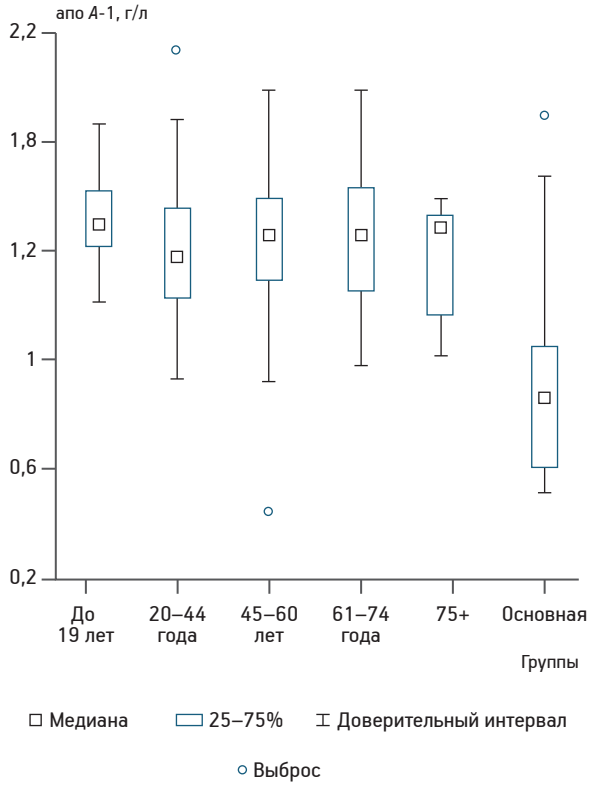


Рис. 1. Содержание аполипопротеина А-1 (мг/дл) у пациентов с кальцинозом клапана аорты и у лиц разного возраста контрольной группы без признаков изменений аортального клапана

высокий уровень наиболее атерогенных частиц, ответственных за формирование и рост атеро-

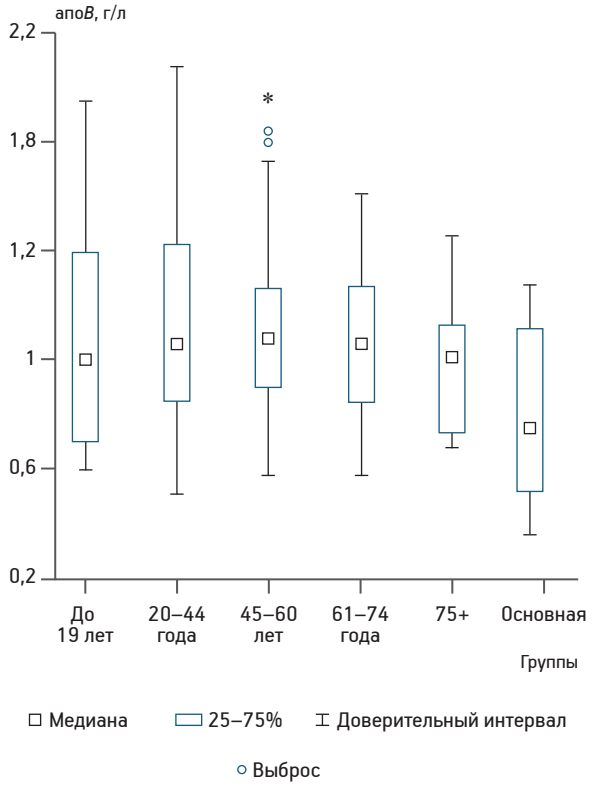


Рис. 2. Содержание аполипопротеина B-100 (мг/дл) у пациентов с кальцинозом клапана аорты и у лиц разного возраста контрольной группы без признаков изменений аортального клапана.

** Экстремальное значение в выборке*

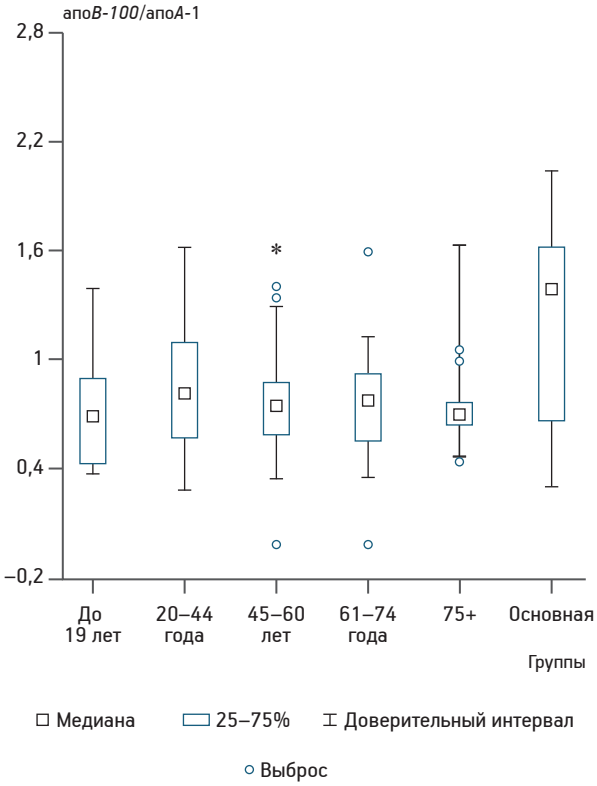


Рис. 3. Соотношение апоB-100/апоA-1 у пациентов с кальцинозом клапана аорты и у лиц разного возраста контрольной группы без признаков изменений аортального клапана.

** Экстремальное значение в выборке*

склеротических бляшек — сверхмалые ЛПНП. Крупные частицы, содержащие апо*B*, например ЛПОНП и ЛППП, также могут повышать риск атеротромбоза, подавляя систему фибринолиза и стимулируя воспалительные реакции.

Аполипопротеин *A*-1 является основным белком в частицах ЛПВП и отвечает за обратный захват холестерина. Апо*A*-1 обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, участвует в транспорте холестерина к печени в составе ЛПВП.

При оценке содержания аполипопротеинов в сыворотке крови у пациентов с кальцинозом клапана аорты выявлена некоторая тенденция к снижению содержания аполипопротеина *B*-100 и достоверное ($p<0,003$) существенное снижение «антиатерогенного» аполипопротеина *A*-1, что сопровождается увеличением показателя соотношения апо*B*/апо*A* (см. рис. 3). Вероятнее всего, помимо прочих этиологических факторов, значимое снижение аполипопротеина *A*-1 будет способствовать усилению проявлений системной воспалительной реакции, усиливая повреждение и нарушение функции эндотелия, что является одним из патогенетических механизмов формирования кальциноза [4].

Заключение

Таким образом, учитывая, что развитие кальциноза аортальных полулуний сопровождается снижением сывороточного содержания аполипопротеида *A*-1, требуется проведение исследований оценки влияния на процесс кальциноза в его ранней стадии препаратов, способных повысить его содержание (среди потенциальных препаратов — ниацин, ингибиторы CETP и др.). Кроме того, с учетом недостаточной выявляемости кальцинированного аортального стеноза в амбулаторно-поликлинической практике [11] целесообразно усилить настороженность в отношении данного заболевания. В этой связи при исследовании липидограммы у пациентов старше 50 лет необходимо определять уровень аполипопротеидов *A*-1 и *B*-100 и их соотношение. При выявлении содержания аполипопротеида *A*-1<1,1 мг/дл и/или увеличении соотношения апо*B*/апо*A*>1 целесообразно рекомендовать диспансерное наблюде-

ние с регулярным (не менее одного раза в 5 лет) выполнением эхо-КГ исследования и прицельным изучением функционального состояния аортального клапана.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Артющик В.В., Пристром М.С., Семененков И.И. и др. Сенильный кальцинированный аортальный стеноз: современный взгляд на проблему // Леч. дело. 2015. № 3. С. 54–58.

2. Атеросклероз венечных артерий и ишемическая болезнь сердца / Под ред. И.Е.Ганелиной. СПб.: СЗГМУ им. И.И.Мечникова, 2012.

3. Боева О.И., Щеглова Е.В., Лайпанова Л.И. и др. Анализ показателей липидного обмена при кальцинирующей болезни аортального клапана // Фундаментальные исследования. 2014. № 7. С. 21–25.

4. Гуляев Н.И. Дисфункция эндотелия у больных с дегенеративным стенозом клапана аорты: современное состояние проблемы // Клин. мед. 2015. № 5. С. 37–42.

5. Гуляев Н.И. Кальцинированный аортальный стеноз: клиника, морфология, патогенез: Автореф. дис. док. мед. наук. СПб.: ВМедА, 2018.

6. Гуляев Н.И., Варавин Н.А., Коровин А.Е. и др. Современные аспекты патогенеза кальциноза аортальных полулуний (обзор литературы) // Вестн. СПбГУ (серия 11 «Медицина»). 2016. № 3. С. 20–34.

7. Егоров И.В. Лечение больных с сенильным аортальным стенозом // Consilium medicum (Кардиология). 2012. № 10. С. 108–114.

8. Егоров И.В. Сенильный аортальный стеноз и внутрисердечный кальциноз. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.

9. Иртюга О.Б., Жидулева Е.В., Муртазалиева П.П. и др. Патогенетические механизмы кальцификации аортального клапана: анализ собственных данных // Трансляцион. мед. 2016. № 3. С. 21–28.

10. Лутай М.И., Голикова И.П. Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, стратификация риска // Украин. кардиол. журн. 2015. № 2. С. 99–109.

11. Хубулава Г.Г., Гуляев Н.И., Кравчук В.Н. и др. Место дегенеративного стеноза клапана аорты в структуре приобретенных пороков сердца // Грудн. и сердеч.-сосуд. хир. 2018. Т. 60. № 1. С. 28–35.

12. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Amer. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63. № 22. P. 57–185.

13. Bogachev A.A., Kozlov K.L., Oleksyuk I.B. Coronary revascularization versus Optimal Medical Therapy in Elderly Patients with Stable Angina // Adv. Geront. 2012. № 2. P. 261–267.

14. Towler D.A. Molecular and Cellular Aspects of Calcific Aortic Valve Disease // Circulat. Res. 2013. № 113. P. 198–208.

15. Walldius G., Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy — a review of the evidence // J. intern. Med. 2006. № 259. P. 493–519.

Поступила в редакцию 28.05.2018
После доработки 01.11.2018
Принята к публикации 19.11.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 545–549

N. I. Gulyaev [1], I. B. Oleksyuk [1], K. L. Kozlov [1, 2], A. I. Lubimov [1], M. A. Solovyev [3], N. A. Mikheeva [2], N. V. Tcygan [1], V. V. Sizenko [1], L. S. Kozina [2], D. S. Medvedev [2]

INDICATORS OF LIPID EXCHANGE AS EARLY MARKERS OF DEVELOPMENT CALCIFIC AORTIC VALVE DISEASE

[1] S. M. Kirov Military Medical Academy, 6 Acad. Lebedeva str., St. Petersburg 194044, e-mail: ig_oleksjuk@mail.ru; [2] Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; [3] E. D.Gol'dberg Institute for Pharmacology and Regenerative Medicine, 3 pr. Lenina, Tomsk 634028

A comprehensive study of lipidograms of 36 patients with initial signs of calcification of aortic semilunium was performed. It was determined that the content of apolipoprotein *A*-1 was significantly lower in comparison with the control groups, which requires further studies of the evaluation of the effect on the process of early development of calcification of drugs capable to increasing its content. If the concentration of apolipoprotein *A*-1 is less than 1,1 mg/dl and/or the apo*B*/apo*A* ratio is increased by more than 1, it is advisable to recommend dispensary follow-up with regular (no less than 1 time in 5 years) echocardiographic study with a detailed study of the functional state of the aortic valve.

Key words: *calcinosis, aortic stenosis, lipid spectrum, apolipoprotein B-100, apolipoprotein A-1*

© Коллектив авторов, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 550–557
УДК 616.12-008.331.1:616.153.915:616.72-002:599.323.4

М. А. Кабалык, Т. С. Коваленко, В. А. Невзорова, Г. И. Суханова

ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ГИПЕРЛИПИДЕМИИ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СУСТАВНОГО ХРЯЩА И РАЗВИТИЕ ОСТЕОАРТРИТА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Тихоокеанский государственный медицинский университет, 690002, Дальневосточный федеральный округ, Приморский край, Владивосток, пр. Острякова, 2, e-mail: maxi_maxim@mail.ru

Остеоартрит (ОА) — дегенеративно-воспалительное заболевание синовиальных суставов, ассоциированное с возрастом, сердечно-сосудистой коморбидностью и другими факторами, в основе которого лежит поражение суставного хряща (СХ) и субхондральной кости (СХК). Исследования последних лет показали, что возрастные изменения, сердечно-сосудистые заболевания и ОА могут иметь ряд общих молекулярных механизмов. Вместе с тем, остаются не выясненными условия и степень влияния артериальной гипертензии (АГ) и гиперлипидемии (ГЛ) на ткани суставов. Цель исследования — изучение влияния АГ и ГЛ на процессы клеточного стресса, ремоделирование СХ и развитие ОА. Экспериментальное исследование проводили на 18 половозрелых беспородных морских свинках-самцах (возраст 28–30 нед, масса тела 750–900 г): 1-я группа (модель АГ) — 6 особей; 2-я (модель с ГЛ) — 6 особей; 3-я (контрольная) — 6 особей. Результаты исследования позволили установить, что АГ и ГЛ оказывают непосредственное влияние на ткани суставов, вызывая клеточный стресс, проявляющийся в изменении морфофункциональных характеристик хондроцитов. Изменение фенотипа клеток приводит к деградации СХ и СХК, эктопической ангиопролиферации. Однако кардиометаболические факторы поразному влияют на процессы ремоделирования СХ. Так, при изолированной АГ наблюдают гипертрофическую дифференцировку хондроцитов, деструкции СХ, утрату камбиальных клеток. При ГЛ наблюдают процессы клеточной гибели, патологическую минерализацию СХ и усиленный патологический ангиогенез. Наибольшие изменения в СХ вызывает сочетание АГ и ГЛ. При комбинации кардиометаболических факторов наблюдают некротическую деструкцию СХ и замещение СХК остеоподобным матриксом.

Ключевые слова: остеоартрит, суставной хрящ, субхондральная кость, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, морфометрия, дегенеративные изменения

Остеоартрит (ОА) — гетерогенное заболевание, поражающее синовиальные суставы, характеризующиеся развитием клеточного стресса и деградацией внеклеточного матрикса, вследствие активации неадаптивных репаративных ответов на внешние факторы, включая провоспалительные пути врожденного иммунитета [17]. Этиология ОА остаётся неизвестной [15]. Развитие данного заболевания принято связывать с различными патофизиологическими феноменами, включая старение, воспаление, оксидативный и микрокристаллический стресс [1, 2]. По мнению ряда авторов, старение является одним из ведущих факторов, приводящих к развитию ОА, реализуясь через сосудистые и дисметаболические паттерны [2, 17]. Однако остаётся открытым вопрос о взаимосвязи ангиометаболических факторов в развитии возрастных заболеваний сердечно-сосудистой системы и заболеваний суставов [1, 15].

Исследования последних лет подчёркивают клинико-патогенетическую взаимосвязь ОА с заболеваниями сердечно-сосудистой системы как вариант ассоциированного с возрастом процесса [15, 17]. Есть предположение, что ОА увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, реализуясь совместно с другими факторами риска, включая старение, ожирение, артериальную гипертензию (АГ) и др. [12, 21]. Другая точка зрения поддерживает роль кардиоваскулярных факторов в процессе инициации и прогрессии ОА. Так, ряд авторов показали, что в дебюте формирования ОА изменения в тканях суставов обусловлены ишемией [16]. Эти данные представляют интерес с точки зрения высокой распространённости АГ у больных ОА, высокой ассоциацией ее с возрастом и позволяют рассматривать системную гипертензию как сосудистый паттерн старения. Ассоциации АГ и ОА, по разным данным, наблюдают в 55–95 % случаев [5]. Ранее авторами статьи установлено, что сосудистое ремоделирование в рамках кардиоваску-

лярного континуума при АГ и ОА имеет тесные патогенетические взаимосвязи, реализующиеся на молекулярном уровне, в том числе через регуляцию клеточного цикла [2–4].

Подтверждением интегральной теории патогенеза ОА являются результаты исследований, показавших роль нарушений липидного обмена в ремоделировании тканей суставов. Так, A. Tsezou и соавт. показали, что липиды способны депонироваться в суставном хряще (СХ), вызывая закономерную реакцию врождённого иммунитета [23]. Другие данные свидетельствуют о прямом влиянии гиперлипидемии (ГЛ) на ремоделирование субхондральной кости (СХК) на начальных этапах ОА [13, 21]. W. de Munter и соавт. высказали предположение, что коррекция липидного дисбаланса способна влиять на прогрессирование ОА [9]. Было высказано небезосновательное предположение, что ГЛ при ОА реализуется через молекулярные паттерны провоспалительных цитокинов и эндотелиального фактора роста сосудов путём ремоделирования сосудов, кровоснабжающих СХК [6].

Таким образом, имеются достаточные основания полагать, что кардиометаболические факторы играют важную роль в развитии ОА. Вместе с тем, остаются невыясненными условия и степень влияния АГ и ГЛ на СХ. Не изученными остаются механизмы клеточного стресса, тканевого ремоделирования под влиянием возрастных сердечно-сосудистых феноменов, приводящие к развитию ОА. Очевидно, что изучение влияния факторов кардиоваскулярной коморбидности будет способствовать лучшему пониманию патогенеза ОА как возраст-ассоциированного заболевания, раскрытию интегративной теории патогенеза, совершенствованию способов профилактики и лечения.

Цель исследования — изучение влияния АГ и ГЛ на процессы клеточного стресса, ремоделирование СХ и развитие ОА.

Материалы и методы

Экспериментальное воспроизведение АГ, ГЛ и их сочетания проводили на 24 половозрелых беспородных морских свинках мужского пола в возрасте 28–30 нед, масса тела 750–900 г, в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и рекомендациями Директивы Европейского сообщества (86/609 Г. С.), дизайн исследования одобрен междисциплинарным этическим комитетом ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 18.10.2014).

Животных разделили на четыре группы по 6 в каждой. В 1-й группе моделировали АГ с помощью внутримышечных инъекций раствора гидрокортизона в дозе 0,5 мг на 500 г массы животного кратностью 4 раза в нед в сочетании с заменой питьевой воды на 0,9 % раствор хлорида натрия. Во 2-й группе моделировали ГЛ путём внутрибрюшинных инъекций 1,2 мл Твин-80 1 раз в 3 нед и модификацией рациона, который содержал 50 % животных жиров, 40 % сахаров и 10 % клетчатки. В 3-й группе животных комбинировали условия эксперимента 1-й и 2-й групп, добиваясь тем самым сочетания АГ и ГЛ. 4-я группа (контрольная) получала сбалансированный рацион. На протяжении эксперимента всем животным проводили еженедельные измерения САД, пульса в области плеча с использованием «ML125/R» («ADInstruments», Австрия). На 60-е сутки животных выводили из эксперимента передозировкой ксилозила и прометара, после чего производили забор образов крови для определения уровня общего холестерина на биохимическом анализаторе «IDEXX» («VetTest», США). Общая характеристика экспериментальных животных представлена в *табл. 1*.

Ткани коленных суставов задних лап фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине (24 ч), декальцинировали в электролитном растворе («Biovitrum», Россия), по стандартному методу проводили заключение в парафин и получали срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты оценивали с помощью микроскопа «CX41» («Olympus», Япония), оснащенного цифровой камерой. Морфометрическую обработку полученных изображений осуществляли с помощью программы ImageJ 4.1. В качестве показателей при морфометрии СХ использовали число хондроцитов на 1 мм^2, средний размер хондроцита (мкм), ядерно-цитоплазматическое отношение, толщину СХ (мкм), толщину кальцинированного хряща (мкм), площадь кальцинированного хряща (%), толщину околоклеточного матрикса (мкм).

Статистический анализ результатов проводили с помощью Statistica 6.0 (StatSoft, США). Распределение анализируемых показателей описывалось посредством медианы (*Me*) и 25-го, 75-го квартилей. Поскольку в изучаемых выборках распределение значений не соответствовало по Колмогорову нормальному, для оценки до-

Таблица 1

Характеристика животных в конце эксперимента, *Me* [Q_{25}; Q_{75}]

Параметр	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Возраст, нед	39 [37; 40]	39 [38; 41]	38 [37; 40]	38 [37; 39]
Масса тела, г	860 [740; 940]	950 [850; 1060]	980 [850; 1110]	850 [730; 940]
САД, мм рт. ст.	190 [165; 220]	135 [132; 140]	205 [172; 225]	130 [125; 135]
Пульс, уд/мин	380 [325; 390]	320 [304; 325]	374 [331; 380]	309 [285; 315]
Общий холестерин, ммоль/л	2,55 [1,91; 2,80]	12,17 [10,34; 14,71]	11,66 [10,40; 15,55]	2,09 [1,76; 2,20]

стоверности различий при сравнении двух групп переменных использовали *U*-критерий Манна—Уитни и трёх — непараметрический *H*-критерий Краскелла—Уоллиса. Достоверными считали различия показателей при $\rho<0,05$.

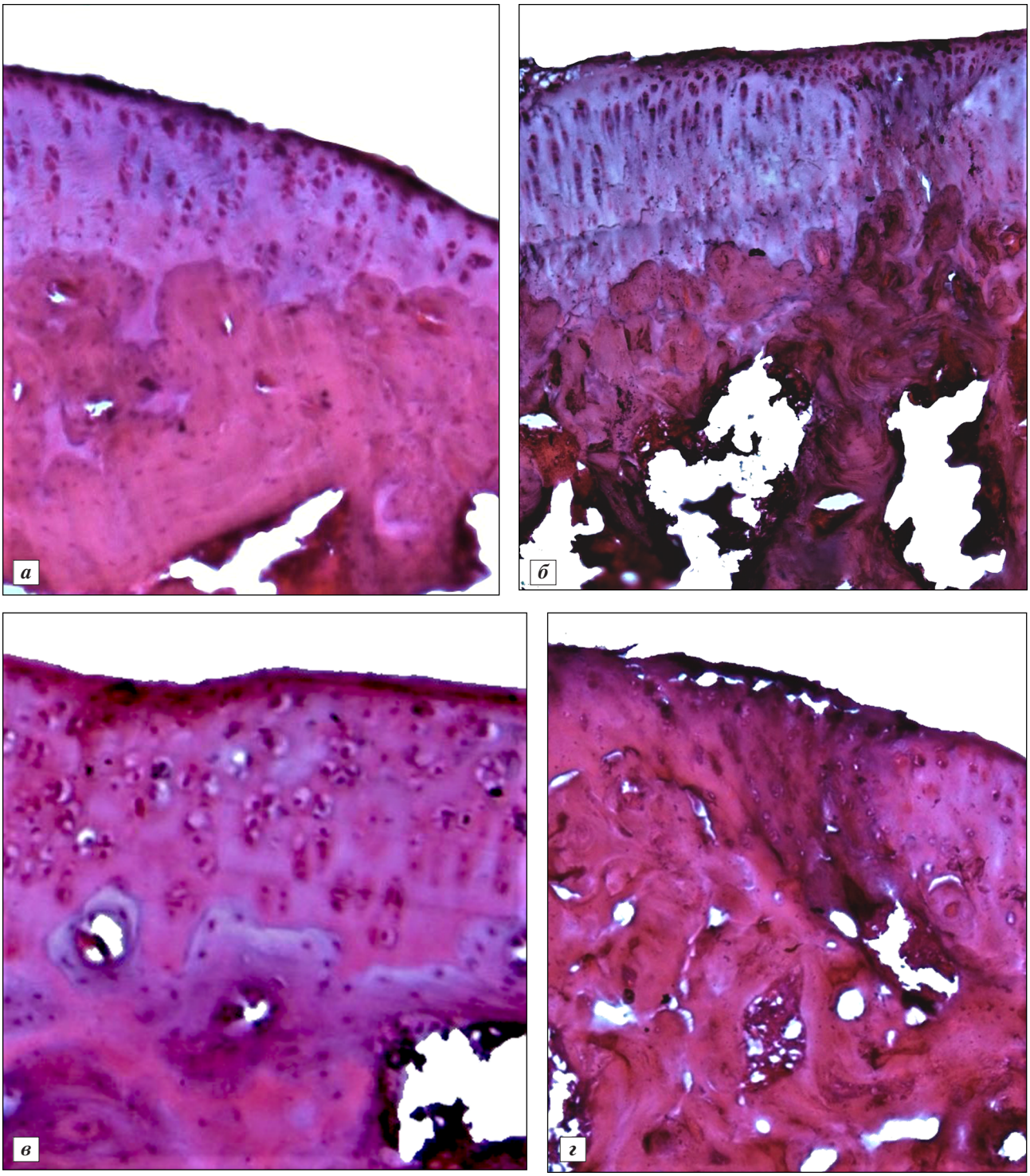
Результаты и обсуждение

Морфологическая картина СХ животных контрольной группы (*рисунок*, *а*) была представлена надхрящницей и тремя основными слоями. Тонкая надхрящница содержала 1–2 слоя камбиальных клеток с горизонтально ориентированными ядрами. Поверхностный слой хряща включал крупные одиночные хондроциты с эозинофильным околоклеточным матриксом. Клетки среднего слоя были представлены вертикально ориентированными группами хондроцитов с эозинофильным преклеточным и базофильным межклеточным матриксом. Зона кальцинированного хряща была контрастирована матриксом с эозинофильной реакцией, содержала камбиальные клетки и молодые хондроциты без реакции околоклеточного матрикса.

У животных с экспериментальной артериальной гипертензией (см. рисунок, *б*) практически на всём протяжении отсутствовала надхрящница, определялось разволокнение и сужение поверхностного слоя хряща. Отмечали воронкообразные эрозии с проникновением на всю глубину СХ. Дно эрозий имело элементы ретикулофиброзной ткани. В местах деструкции хрящевой ткани отмечена реакция СХК в виде интеграции элементов несовершенного остеогенеза и ретикулоэндотелия в базальную зону СХ. Поверхностный слой СХ был представлен одиночными хондроцитами с эозинофильным околоклеточным матрасом. Средняя зона хряща содержала обширные бесклеточные зоны и скопления групп хондроцитов без реакции прецеллюлярного матрикса. Широкая зона кальцинированного хряща содержала вертикально ориентированные группы хондроцитов с эозинофильным преклеточным матриксом. В базальной зоне практически отсутствовали камбиальные клетки. Подлежащая СХК была представлена тонкой собственной пластинкой с единичными элементами несовершенного остеогенеза.

СХ морских свинок с экспериментальной ГЛ (см. рисунок, *в*) имел поверхностные эрозии с сохранением слоя надхрящницы, который был представлен единичными камбиальными клетками. В местах эрозий отмечали реакцию подлежащего хряща в виде скопления крупных хондроцитов с бесцветной цитоплазмой, мелким ядром и широким эозинофильным околоклеточным ободком. Поверхностный слой СХ был представлен единичными созревающими хондроцитами без реакции прецеллюлярного пространства. Средний слой СХ содержал неупорядоченные хондроциты разного размера. Тут же встречались пустые хондроцитарные лакуны, большие бесклеточные пространства и скопления хондроцитов. Межклеточный матрикс на всём протяжении имел эозинофильную реакцию, более выраженную в околоклеточных пространствах. Базальная зона хрящевой пластинки была представлена вертикальными рядами из двух хондроцитов, встречались единичные кабальные клетки. Остеохондральная линия и подлежащая СХК содержали обилие элементов ретикулоэндотелия, интегрирующих в хрящ.

При сочетании АГ и ГЛ (см. рисунок, *г*) гистологическая архитектура СХ имела значительные изменения по сравнению с контрольной группой. Отмечали резорбцию надхрящницы и поверхностного слоя хряща. Эрозии затрагивали все слои СХ. Дно хрящевых деструкций было представлено в СХК очагами некроза и кистами. В микропрепаратах дифференцировали средний и кальцинированный слои хрящевой пластинки с яркой эозинофильной реакцией межклеточного матрикса, не различимой от реакции костной ткани. Во всех слоях хондроциты были представлены единичными клетками различной величины с узким



Морфологическая картина суставного хряща у животных обследуемых групп:

а — контрольная группа; б — артериальная гипертензия; в — гиперлипидемия; г — сочетание артериальной гипертензии и гиперлипидемии; окраска гематоксилином и эозином, ув. 200

эозинофильным околоклеточным матриксом. В базальной части кальцинированной зоны хряща встречались элементы ретикулоэндотелия и кисты. Остеохондральная линия имела слабый контраст по отношению к хрящу. В подлежащей кости обнаруживали множественные кисты, элементы несовершенного остеогенеза, сосудистые элементы. СХК была представлена остеоподобным матриксом.

Проведена морфометрическая оценка СХ в обследуемых экспериментальных группах (*табл. 2*), которая показала, что у животных с АГ значимо более низкие показатели числа хондроцитов (z=–2,9, ρ=0,004), ядерно-цитоплазматиче-

ского отношения (z=–2,6, ρ=0,01), толщины СХ (z=–2,9, ρ=0,004) по сравнению с контрольными животными. При этом средний размер хондроцита (z=2,2, ρ=0,03), размер околоклеточного матрикса (z=2,9, ρ=0,004) и площадь кальцинированного хряща (z=2,9, ρ=0,004) были значимо выше у гипертензивных животных относительно контрольной группы. У морских свинок с ГЛ по сравнению с контрольной группой были статистически значимо ниже показатели числа хондроцитов (z=–2,9, ρ=0,004), ядерно-цитоплазматического отношения (z=–2,4, ρ=0,01), толщины хряща (z=–2,9, ρ=0,004). Примечательно, что средний размер хондроцитов (z=1,3, ρ=0,2) и толщина прецеллюлярного матрикса (z=0,3, ρ=0,7) не имели достоверных различий по сравнению с контрольной группой.

При экспериментальном моделировании сочетания АГ и ГЛ число хондроцитов на единицу площади было статистически значимо ниже по сравнению с группой контрольных животных (z=–2,9, ρ=0,004), но не отличалось по сравнению с группами АГ и дислипидемии (z=1,3, ρ=0,2; z=0,1, ρ=0,9 соответственно). Средний размер хондроцитов и ядерно-цитоплазматическое отношение не имели различий по сравнению с контрольной группой (z=–0,2, ρ=0,9; z=–0,1, ρ=0,9 соответственно). При этом средний размер хондроцита был достоверно ниже (z=–2,4, ρ=0,02), а ядерно-цитоплазматическое отношение выше (z=–2,1, ρ=0,04) по сравнению с гипертензивными животными. Толщина СХ была статистически значимо ниже по сравнению с контрольными животными (z=–2,9, ρ=0,004), но не отличалась от гипертензивных и гиперлипидемичных животных (z=–1,3, ρ=0,2; z=–0,2, ρ=0,9 соответственно). Площадь кальцинированного матрикса была достоверно выше по сравнению с контрольной группой (z=2,9, ρ=0,004) и не имела значимых различий при сравнении животными с АГ и дислипидемией (z=–0,5, ρ=0,6; z=–0,1, ρ=0,9 соответственно). При сочетании АГ и ГЛ отмечали статистически значимое снижение толщины околоклеточного матрикса по сравнению с контрольной, гипертензивной и гиперлипидемической группами животных (z=–2,9, ρ=0,004; z=–2,9, ρ=0,004; z=–2,7, ρ=0,006 соответственно).

Результаты проведенного исследования показали, что АГ, ГЛ и их сочетание приводят к истончению СХ, расширению его кальцинированной зоны, дегенеративным изменениям собственной пластинки СХК. Указанные феномены можно охарактеризовать как дегенеративное ремоделирование, свойственное ОА. В настоящем исследовании установлено, что кардиометаболические факторы приводят к изменениям фенотипа хондроцитов, уменьшению их числа, эктопической ангиопролиферации, неадаптивному остеогенезу, утрате камбиальных клеток. О нарушениях клеточного фенотипа свидетельствуют изменения формы, ориентации и нарушения ядерно-цитоплазматического соотношения хондроцитов. Патологическая дифференцировка клеток СХ в свою очередь проявляется изменениями их синтетической активности, о чем свидетельствуют изменения гистохимической реакции околоклеточного и межклеточного матрикса. Очевидно, что наиболее общими эффектами клеточного стресса являются истончение и деструкция СХ, ремоделирование СХК. Вместе с тем, перечисленные феномены по-разному реализуются в зависимости от действующего патогенетического фактора.

Клеточный стресс при АГ приводит к гипертрофической дифференцировке, снижению ядерно-цитоплазматического отношения, расширению зоны околоклеточного матрикса хондроцитов и кальцинированного слоя хрящевой пластинки. В условиях дефицита камбиальных клеток наблюдают снижение популяции хондроцитов, образование бесклеточных пространств, эрозий хряща и замещение его грубоволокнистой соединительной тканью. Известно, что при АГ происходит активация эндотелий-зависимых факторов сосудистого ремоделирования — матриксной металлопротеиназы 13, *IL*-1β, которые оказывают негативное влияние на ткани суставов путём активации факторов транскрипции ρ65, *kB* и др. [22]. Активация патологических внутриклеточных сигнальных путей, вызванных АГ, приводит к патологической дифференцировке хондроцитов, проявляющейся нарушениями ядерно-цитоплазматических отношений, формы и синтетической активности клеток [25]. Результаты данного исследования согласуются с данными C. Y. Wen и соавт., показавшими негативное влияние АГ на СХК и СХ [26]. Изменения синтетической активности хондроцитов при АГ проявляются увеличением зоны околоклеточного матрикса, состоящего из коллагеновых волокон [22]. Высказано мнение, что тип коллагена в прецеллюлярном матриксе меняется в зависимости от характера воздействия и является маркером типа дифференцировки хондроцитов [8, 11]. Нужно отметить, что роль изменений биохимического состава околоклеточного матрикса в патогенезе ОА остается плохо изученной. Однако можно предпо-

ложить, что при АГ наблюдается гипертофическая дифференцировка клеток, при которой хондроциты теряют способность образовывать полноценный хрящевой матрикс. Кроме того, гипертрофированные хондроциты способны стимулировать ангиогенез, регулируемый эндотелиальным фактором роста сосудов [28], учувствуют в активации остеокластов СХК через экспрессию ядерного фактора транскрипции *kB* [24].

ГЛ, в отличие от АГ, не приводит к гипертрофии хондроцитов, но наблюдают снижение хондроцитарного ядерно-цитоплазматического соотношения, уменьшение числа хондроцитов на единицу площади с формированием феномена «пустых лакун». При ГЛ наблюдают истончение хряща и значительное расширение кальцинированной его части, при сохранении его целостности. В других исследованиях установлено, что нарушение липидного обмена приводит к деградации СХ и является независимым фактором риска развития ОА [18]. Это связано с тем, что холестерин непосредственно участвует в регуляции дифференцировки и пролиферации хондроцитов [27]. Внутриклеточная импрегнация липидов активирует провоспалительные ответные реакции хондроцитов, приводящие к деградации СХ [17]. Известно, что дислипидемия реализует воспалительные реакции через систему матриксных металлопротеиназ, арахидоновую кислоту, цитокины, обеспечивая хемотаксис клеток врождённого иммунитета [7]. Кроме того, известно, что липиды участвуют в патологической кальцификации тканей [19], что объясняет существенное расширение зоны кальцинированного хряща при экспериментальном моделировании ГЛ. В настоящем исследовании установлено, что ГЛ не одинаково реализуется в различных слоях СХ. Можно предположить, что базальные отделы хрящевой пластинки располагаются в наибольшей близости к сосудистым элементам ГЛ и в большей степени подвержены импрегнации липидов, развитию клеточного стресса и деградации межклеточного матрикса.

Изменения в тканях суставов при сочетании АГ и ГЛ характеризуются выраженными изменениями СХ и СХК. Отмечено, что изменения межклеточного матрикса происходят при наличии хондроцитов нормального размера с сохранённым ядерно-цитоплазматическим соотношением. При сочетании кардиометаболических факторов наблюдают значительные деструктивные изменения в хрящевой пластинке и СХК, свойственные некрозу. Примечательно, что изменения синтетической активности хондроцитов реализуются во всех слоях, характеризуются уменьшением околоклеточного матрикса и яркой осно́вной реакцией межклеточного матрикса, неотличимого от кости. Известно, что при АГ ключевым фактором тканевого ремоделирования является оксид азота, а при ГЛ — матриксные металлопротеиназы, провоспалительные цитокины [14, 20]. Влияние указанных факторов, как было показано в других исследованиях, приводит к ингибированию факторов транскрипции *Sox*-9, обеспечивающего поддержание гомеостаза хрящевого матрикса [10]. Ингибирование *Sox*-9 сопровождается остеогенной дифференцировкой хондроцитов [25]. Можно предположить, что

Таблица 2

Результаты морфометрии суставного хряща у животных обследуемых групп, *Me* [*Q25; Q75*]

Параметр	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	*H*- критерий
Число хондроцитов, на мм^2	36 [56; 60]*	40 [32; 46]*	43,2 [38; 44]*	58 [56; 60]	16,15, p=0,001
Средний размер хондроцита, мкм	80,6 [70,6; 86,2]*,**	68,5 [64,9; 71,9]	55,8 [48,1; 66,9]	60,2 [48,3; 70,3]	8,87, p=0,03
Ядерно-цитоплазматическое отношение, отн.	0,36 [0,29; 0,44]*,**	0,37 [0,29; 0,40]*	0,50 [0,49; 0,54]	0,51 [0,49; 0,53]	10,18, p=0,01
Толщина суставного хряща, мкм	817 [750; 850]*	980,9 [870; 1001,6]*	852,7 [838,5; 947,5]*	1202,5 [1150; 1250]	15,25, p=0,001
Толщина кальцинированного хряща, мкм	311,1 [259,2; 340]	380,5 [291; 417,3]*	375,5 [250; 405]	234,9 [160,6; 279,1]	7,65, p=0,05
Площадь кальцинированного хряща, %	38,1 [37,2; 41,1]*	38,8 [35,8; 41,7]*	38,5 [29,6; 48,2]*	18,9 [13,3; 24,7]	13,09, p=0,004
Толщина околоклеточного матрикса, мкм	26,8 [25,9; 28,9]*,**	14,6 [13,6; 16,1]**	9 [7,2; 11,4]*	14,8 [12,7; 16,9]	19,13, p=0,0003

* Различия статистически значимы по сравнению с контрольными показателями, p<0,05; ** различия статистически значимы по сравнению с сочетанием артериальной гипертензии и дислипидемии, p<0,05.

при сочетании АГ и ГЛ хондроциты приобретают остеогенный тип дифференцировки, который сопровождается существенным изменением их функции, приводя, в конечном итоге, к выраженным биохимическим сдвигам в матриксе СХ, его деградации. Однако в доступной литературе нам не удалось найти исследований, посвященных изучению комбинированного влияния АГ и ГЛ.

Заключение

Ключевые кардиоваскулярные факторы — артериальная гипертензия и гиперлипидемия, ассоциированные со старением, оказывают непосредственное влияние на ткани суставов, вызывая клеточный стресс, проявляющийся в изменении морфофункциональных характеристик хондроцитов. Изменение фенотипа клеток приводит к деградации суставного хряща и субхондральной кости, эктопической ангиопролиферации. Установлено, что кардиометаболические факторы по-разному влияют на процессы хрящевого ремоделирования. Так, при изолированной артериальной гипертензии наблюдают гипертрофическую дифференцировку хондроцитов, деструкции суставного хряща, утрату камбиальных клеток. При гиперлипидемии наблюдают процессы клеточной гибели, патологическую минерализацию суставного хряща и усиленный патологический ангиогенез. Наибольшие изменения в суставном хряще вызывает сочетание артериальной гипертензии и гиперлипидемии. При комбинации кардиометаболических факторов наблюдают некротическую деструкцию суставного хряща и замещение субхондральной кости остеоподобным матриксом. Таким образом, реализация сосудистой дисфункции на локальном уровне, развивающейся в рамках известных возрастных паттернов — артериальной гипертензии и гиперлипидемии, приводит к развитию изменений в тканях суставов, характерных для остеоартрита.

Полученные данные свидетельствует о важной роли кардиометаболических факторов в развитии остеоартрита. Перспективным является изучение молекулярных механизмов ремоделирования тканей суставов при артериальной гипертензии и гиперлипидемии, что будет способствовать лучшему пониманию патогенеза остеоартрита. Результаты исследования указывают на потенциальную возможность совместной профилактики, лечения остеоартрита, возрастных изменений функции сердечно-сосудистой системы и кардиоваскулярных заболеваний, дают основание предположить, что синовиальные суставы являются органом-мишенью кардиометаболических факторов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Дубиков А.И., Кабалык М.А., Корецкая Т.Ю. Микрокристаллический стресс в патогенезе остеоартроза // Тер. архив. 2016. Т. 88. № 5. С. 32–36.

2. Кабалык М.А. Возрастные аспекты участия белков теплового шока в патогенезе остеоартроза // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 3. С. 341–346.

3. Кабалык М.А. Молекулярные подтипы остеоартрита // Тихоокеан. мед. журн. 2017. Т. 10. № 4. С. 40–44.

4. Кабалык М.А. Молекулярные взаимосвязи сосудистого ремоделирования у больных остеоартритом с артериальной гипертонией // Вестн. соврем. клин. мед. 2017. Т. 70. № 5. С. 29–35.

5. Мазуров В.И., Столов С.В., Якушева В.А. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии // Науч.-практич. ревматол. 2006. № 4. С. 28–34.

6. Chim S.M., Tickner J., Chow S.T. Angiogenic factors in bone local environment // Cytokine Growth Factor Rev. 2013. Vol. 24. № 3. P. 297–310.

7. Choi H.S., Im S., Park J.W., Suh H.J. Protective Effect of Deer Bone Oil on Cartilage Destruction in Rats with Monosodium Iodoacetate (MIA)-Induced Osteoarthritis // Biol. Pharm. Bull. 2016. Vol. 39. № 12. P. 2042–2051.

8. Chu W.C., Zhang S., Sng T.J. et al. Distribution of pericellular matrix molecules in the temporomandibular joint and their chondroprotective effects against inflammation // Int. J. Oral. Sci. 2017. Vol. 9. № 1. P. 43–52.

9. De Munter W., Van der Kraan P.M., Van den Berg W.B., Van Lent P.L. High systemic levels of low-density lipoprotein cholesterol: fuel to the flames in inflammatory osteoarthritis? // Rheumatology (Oxford). 2016. Vol. 55. № 1. P. 16–24.

10. DeLise A.M., Fischer L., Tuan R.S. Cellular interactions and signaling in cartilage development //Osteoarthr. Cartilage. 2000. Vol. 8. № 5. P. 309–334.

11. Dombrecht E.J., Van Offel J.F., Bridts C.H. et al. Influence of simvastatin on the production of pro-inflammatory cytokines and nitric oxide by activated human chondrocytes // Clin. Exp. Rheumatol. 2007. Vol. 25. № 4. P. 534–539.

12. Fernandes G.S., Valdes A.M. Cardiovascular disease and osteoarthritis: common pathways and patient outcomes // Europ. J. clin. Invest. 2015. Vol. 45. № 4. P. 405–414.

13. Hashimoto K., Mori S., Oda Y. Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1-deficient mice show resistance to instability-induced osteoarthritis // Scand. J. Rheumatol. 2016. Vol. 45. № 5. P. 412–422.

14. Kelwick R., Desanlis I., Wheeler G.N., Edwards D.R. The ADAMTS (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs) family // Genome Biol. 2015. Vol. 30. P. 113–116.

15. Kerkhof H.J., Lories R.J., Meulenbelt I. et al. A genome-wide association study identifies an osteoarthritis susceptibility locus on chromosome 7q22 // Arthr. Rheum. 2010. Vol. 62. P. 499–510.

16. Kiaer T., Dahl B., Lausten G.S. The relationship between inert gas wash-out and radioactive tracer microspheres in measurement of bone blood flow: effect of decreased arterial supply and venous congestion on bone blood flow in an animal model // J. Orthop. Res. 1993. Vol. 11. P. 28–35.

17. Kraus V.B., Blanco F.J., Englund M. et al. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clini-

cal trials and clinical use // Osteoarthr. Cartilage. 2015. Vol. 23. № 8. P. 1233–1241.

18. Li Z., Liu B., Zhao D. et al. Protective effects of Nebivolol against interleukin-1β (IL-1β)-induced type II collagen destruction mediated by matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) // Cell Stress Chaperones. 2017. Vol. 22. № 6. P. 767–774.

19. Roszkowska M., Strzelecka-Kiliszek A., Magne D. et al. Membranes and pathophysiological mineralization // Postepy Biochem. 2016. Vol. 62. № 4. P. 511–517.

20. Santangelo K.S., Nuovo G.J., Bertone A.L. et al. In vivo reduction or blockade of interleukin-1β in primary osteoarthritis influences expression of mediators implicated in pathogenesis // Osteoarthr. Cartilage. 2012. Vol. 20. № 12. P. 1610–1618.

21. Simopoulou T., Malizos K.N., Poultsides L. et al. Protective effect of atorvastatin in cultured osteoarthritic chondrocytes // J. Orthop. Res. 2010. Vol. 28. № 1. P. 110–115.

22. Smeriglio P., Dhulipala L., Lai J.H. et al. Collagen VI enhances cartilage tissue generation by stimulating chondrocyte proliferation // Tiss. Eng. Part A. 2015. Vol. 21. № 3. P. 840– 849.

23. Tsezou A., Iliopoulos D., Malizos K.N., Simopoulou T. Impaired expression of genes regulating cholesterol efflux in human osteoarthritic // J. Orthop. Res. 2010. Vol. 28. № 8. P. 1033–1039.

24. Usui M., Xing L., Drissi H. et al. Murine and chicken chondrocytes regulate osteoclastogenesis by producing RANKL in response to BMP2 // J. Bone Miner. Res. 2008. Vol. 23. № 3. P. 314–325.

25. Van der Kraan P.M., Van den Berg W.B. Chondrocyte hypertrophy and osteoarthritis: role in initiation and progression of cartilage degeneration? // Osteoarthr. Cartilage. 2012. Vol. 20. № 3. P. 223–232.

26. Wen C.Y., Chen Y., Tang H.L. et al. Bone loss at subchondral plate in knee osteoarthritis patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus // Osteoarthr. Cartilage. 2013. Vol. 21. № 11. P. 1716–1723.

27. Wu S., De Luca F. Role of cholesterol in the regulation of growth plate chondrogenesis and longitudinal bone growth // J. biol. Chem. 2004. Vol. 279. № 6. P. 4642–4647.

28. Zelzer E., Mamluk R., Ferrara N. et al. VEGFA is necessary for chondrocyte survival during bone development // Development. 2004. Vol. 131. № 9. P. 2161–2171.

Поступила в редакцию 19.01.2019
После доработки 10.02.2019
Принята к публикации 13.02.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 550–557

M. A. Kabalyk, T. S. Kovalenko, V. A. Nevzorova, G. I. Sukhanova

EFFECT OF ARTERIAL HYPERTENSION AND HYPERLIPIDEMIA ON REMODELING OF ARTICULAR CARTILAGE AND THE DEVELOPMENT OF OSTEOARTHRITIS (EXPERIMENTAL STUDY)

Pacific State Medical University, 2 pr. Ostryakova, Vladivostok 690002, Primorsky Krai, Far Eastern Federal District, e-mail: maxi_maxim@mail.ru

Osteoarthritis (OA) is a degenerative-inflammatory disease of the synovial joints associated with age, cardiovascular comorbidity, and other factors, based on cartilage (AC) and subchondral bone (SCB) damage. Recent studies have shown that age-related changes, cardiovascular diseases and OA may have a number of common molecular mechanisms. At the same time, the conditions and the degree of influence of arterial hypertension (AH) and hyperlipidemia (HL) on the tissues of the joints remain unclear. The purpose of the study is to study the effect of arterial hypertension and hyperlipidemia on the processes of cellular stress, remodeling of AC and the development of OA. An experimental study was carried out on 18 adult males of purebred guinea pigs (28–30 weeks old, weight 750–900 g). The 1st group (model AH) — 6 individuals, the 2nd (model with HL) — 6 individuals, the 3rd group (control) — 6 individuals. The results of the study allowed to establish that AH and HL have a direct effect on the tissues of the joints, causing cellular stress, manifested in changes in the morphofunctional characteristics of chondrocytes. Changes in the phenotype of cells leads to degradation of AC and SCB, ectopic angioproliferation. However, cardiometabolic factors influence AC remodeling processes in different ways. Thus, with isolated hypertension, hypertrophic differentiation of chondrocytes, destruction of articular cartilage, loss of cambial cells are observed. In HL, cell death processes, pathological mineralization of articular cartilage and enhanced pathological angiogenesis are observed. The greatest changes in articular cartilage are caused by the combination of AH and HL. With a combination of cardiometabolic factors, necrotic destruction of AC and replacement of SCB with osteopod-like matrix is observed.

Key words*: osteoarthritis, articular cartilage, subchondral bone, arterial hypertension, hyperlipidemia, morphometry, degenerative changes*

© М. М. Буркин, И. В. Хяникяйнен, Е. В. Молчанова, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 558–564
УДК 616.831-005.4-053.9

М. М. Буркин[1], И. В. Хяникяйнен[1], Е. В. Молчанова[2]

БИОПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ КОНЦЕПЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА*

[1] Петрозаводский государственный университет, 185035, Петрозаводск, ул. Красноармейская, 31, e-mail: hanikainen@yandex.ru; [2] Институт экономики Карельского научного центра РАН, 185030, Петрозаводск, пр. А. Невского, 50, e-mail: molch@yandex.ru

Целью исследования явилась оптимизация стратегий диагностики и терапии хронической ишемии мозга (ХИМ) у пожилых лиц путем использования многомерного комплексного подхода в определении роли биологических, индивидуально-психологических и социальных факторов в возникновении и течении заболевания. Объект исследования — больные с ХИМ. В результате исследования впервые была разработана методология системного исследования ХИМ, способствующая пониманию не только психосоматических и соматопсихических взаимоотношений, но и механизмов адаптации личности к болезни и оптимизации качества жизни пациентов. Предложен авторский лечебно-диагностический алгоритм сопровождения пожилых лиц с ХИМ, который может быть востребован для построения комплексных программ по первичной профилактике инсульта в популяционном масштабе. Высказана идея о соответствии стадии дисциркуляторной энцефалопатии (неврологических проявлений заболевания) и вариантов течения психоорганического синдрома, отражающих выраженность церебральной дисгемии и нарушений когнитивного статуса.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, биопсихосоциальный подход, системная психодиагностика, лечебно-диагностический алгоритм, психоорганический синдром

В последнее время на фоне проводимой в РФ пенсионной реформы возрастает интерес к многомерному изучению лиц пожилого возраста, который характеризуется спецификой, требующей обсуждения иерархической и динамической организации биологических, психологических и социальных групп факторов [15], и диктует необходимость применения методов системной психодиагностики и психотерапии. Выявляется все больше свидетельств взаимосвязи клинических проявлений и психосоциальных особенностей (преморбидных, нозогенных), имеющих важное значение для трактовки состояния пожилых людей и, при необходимости, определения необходимого комплекса лечебно-реабилитационных вмешательств [13]. Только системный (биопсихосоциальный) подход позволяет оценить роль индивидуально-личностных и социально-средовых факторов, определить психологические механизмы в патогенезе различных заболеваний у лиц пожилого возраста [2].

В настоящее время в России сокращается численность населения с одновременным увеличением количества лиц пенсионного возраста, особенностью которых является наличие множественной, сочетанной патологии, прежде всего сосудистых заболеваний головного мозга (СЗГМ) [1]. Несвоевременная диагностика, неадекватная профилактика и лечение хронической ишемии мозга (ХИМ) у пожилых людей приводят к трудовой и социальной дезадаптации со снижением качества их жизни [17].

ХИМ, сопоставимая с понятием дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), — медленно прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, связанная с диффузным поражением головного мозга, проявляющаяся комплексом неврологических и нейропсихологических расстройств, обусловленная несоответствием между сниженным уровнем церебральной гемоперфузии (20–25 мл/мин на 100 г вещества мозга) и потребностью мозговой ткани в кислороде, возникающим в период нагрузки организма [8]. Число

* Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 18-013-00037-а «Социально-трудовая адаптация и ее прогноз у лиц пожилого возраста».

пациентов с явлениями ХИМ в России неуклонно растет, составляя не менее 700 на 100 тыс. населения [20]. У лиц старше 60 лет когнитивные нарушения цереброваскулярной природы, служащие эквивалентом ДЭ, выявляют в 16,5–20 % случаев [7]. Критериями диагностики ДЭ являются наличие клинических, анамнестических, инструментальных признаков поражения головного мозга, церебральная дисциркуляция, причинно-следственная связь между указанными критериями, симптомы прогрессирования церебральной сосудистой недостаточности.

В настоящее время подробно описаны индивидуально-психологические и психосоциальные особенности пациентов с ХИМ [18]. Так, отмечено, что данный контингент больных характеризуется умеренными когнитивными нарушениями додементного уровня; тревожно-депрессивным симптомокомплексом с астенией, навязчивостями и фобиями, соматизацией негативных эмоциональных переживаний на фоне умеренного вегетативного дисбаланса; диффузным типом отношения к болезни с наиболее высокими оценками по сенситивному, тревожному, ипохондрическому типу; акцентуациями характера по эмотивному, экзальтированному, тревожному типу на фоне сенситивности и эмоциональной лабильности; повышением общего показателя напряжения механизмов психологических защит преимущественно за счет «отрицания», «компенсации», «проекции»; умеренным уровнем социальной фрустрированности; такими ведущими копинг-стратегиями, как поиск социальной поддержки и принятие ответственности на себя; снижением качества жизни в физическом и психологическом аспектах.

В литературе в соответствии с принципами доказательной медицины на основе использования клинического, катамнестического, клинико-психологического (психометрического), лабораторного, ультразвукового, нейрофизиологического, нейровизуализационного и статистического методов приведено обоснование применения структурно-функционального подхода [6] к проблеме ХИМ [3]. Вместе с тем, на настоящий момент не разработана биопсихосоциальная концепция ХИМ у пожилых лиц, необходимая для оптимизации персонифицированных стратегий реабилитации лиц с СЗГМ в рамках первичной профилактики инсульта в популяционном масштабе.

Цель исследования — оптимизация стратегий диагностики и терапии ХИМ путем многомерного комплексного подхода в определении роли биологических, индивидуально-психологических и социальных факторов в возникновении и течении заболевания.

Материалы и методы

Обследованы 1 104 пожилых жителя Петрозаводска, страдающих ХИМ I стадии и находившихся на амбулаторном лечении у неврологов города (средний возраст 62,4±6,5 года; гендерный индекс 1:1). Для диагностики ХИМ, помимо развернутых клинико-эпидемиологических данных, использовали результаты МРТ головного мозга (ширина перивентрикулярного лейкоареоза — 6,69±3,57 мм, ширина субкортикального лейкоареоза — 4,24±2,03 мм, число лакун — 1,33±0,54, индекс Эванса — 32,57±3,26 %) [12]. Для выявления индивидуально-психологических факторов у пожилых пациентов с ХИМ применяли авторскую модель системной психодиагностики [19]. Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета Statistica 6.0.

Модель системной психодиагностики у пожилых людей с ХИМ включала различные методики. Учитывая характер исследования (скринирующий, амбулаторный), использовали информативные, легко выполняемые психодиагностические методики, не требующие больших временны́х затрат.

Так, для исследования когнитивного статуса применяли Мини-тест психического состояния (Mini-Mental State Examination — MMSE), Краткий ориентировочный тест (КОТ), методику А. Р. Лурия «Заучивание 10 слов» для выявления процесса запоминания и нарушений слухоречевой памяти, буквенный вариант корректурной пробы Бурдона в модификации В. Я. Анфимова, таблицы Шульте. Актуальное психическое состояние изучали посредством Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS), Шкалы психопатологических проявлений (Symptom CHECK LIST-90-REVISED — SCL-90-R). Патологические способы реагирования на болезнь анализировали с помощью шкалы ТОБОЛ (психологическая диагностика типа отношения к болезни).

Механизмы психологической адаптации (психологической защиты и копинга) исследовали посредством методов Индекса жизненного стиля (ИЖС) по Р. Плутчику, Г. Келлерману, Х. Р. Конте в модификации Л. И. Вассермана и стандартизированного теста Р. Лазаруса в модификации Л. И. Вассермана (определение спо-

собов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями).

Индивидуально-психологические особенности личности изучали с помощью теста Леонгарда—Шмишека и Фрайбургского многофакторного личностного опросника (Freiburg Personality Inventory — FPI), а социальные факторы и качество жизни — посредством методики Уровень социальной фрустрированности (УСК) по Л. И. Вассерману и по шкале качества жизни (The Short Form-36 — SF-36).

Таким образом, авторская модель системной психодиагностики подразумевала следующее: на донозологическом уровне было целесообразным изучение биологических факторов (наследственная предрасположенность к СЗГМ), социальных факторов (УСК), индивидуально-личностных особенностей (опросник Леонгарда—Шмишека, FPI) и неадаптивных защитно-компенсаторных механизмов (ИЖС, стандартизированный тест Р. Лазаруса) у пожилых лиц с ХИМ. Адекватная психологическая диагностика в этих случаях должна была учитывать сложные соматопсихические и психосоматические взаимоотношения.

ХИМ (нозологический уровень) оказывала соматогенное и психогенное влияние на личность больного. Первое реализовалось в когнитивной дисфункции (методы исследования когнитивного статуса) и эмоционально-волевых нарушениях (HADS, SCL-90-R), второе — в патологических способах реагирования на болезнь (ТОБОЛ). Все вышеизложенное через усиление нервно-психического напряжения («порочные круги» на донозологическом и нозологическом уровнях) приводило к нарушению психологической адаптации и снижению качества жизни (по шкале SF-36) у пожилых пациентов и указывало пути коррекции заболевания силами мультидисциплинарной бригады специалистов (невролог, терапевт, медицинский психолог, психотерапевт).

Результаты и обсуждение

Лечебно-диагностический алгоритм ведения пожилых пациентов с ХИМ был построен на основе биопсихосоциального подхода к пониманию сущности заболевания. Модифицированная модель ранней диагностики и коррекции СЗГМ включала три этапа и содержала подробное описание соматического и неврологического исследования, а также психолого-психотерапевтического сопровождения больных, страдающих ХИМ.

На этапе оппортунистического скрининга пожилых лиц с ХИМ проводились осмотры специалистами поликлиники. Терапевт проводил сбор соматических жалоб, трактовал результаты лабораторных исследований и ЭКГ, осуществлял физикальный осмотр с измерением АД. Кроме того, он тестировал пациентов по специально разработанному опроснику — Анкете по выявлению факторов риска доинсультных заболеваний со Шкалой балльной оценки наличия доинсультного заболевания [4]. Невролог проводил сбор «церебральных» жалоб, оценивал неврологический статус, выявлял степень выраженности вегетативной дисфункции по опроснику Вейна (2003), проводил экспресс-психодиагностику по MMSE и HADS. Полученные данные клинического осмотра и обследований кодировали в виде цифрового кода от 0 до *n* и вносили в базу данных, сформированную на основе компьютерной программы Microsoft Excel, для дальнейшего статистического анализа посредством компьютерной экспертной программы, адаптированной для диагностики цереброваскулярного заболевания [4].

На этапе селективного скрининга медицинский психолог проводил углубленную системную психодиагностику цереброваскулярного заболевания. Так, он определял преморбидный личностный портрет пациента, на котором уже в последующем развивались психопатологические проявления ХИМ, — изучал акцентуации характера по опроснику Леонгарда—Шмишека и личностный профиль по FPI. Для комплексной оценки когнитивной сферы пациентов с ХИМ психолог проводил ее интегративную оценку (по КОТ), оценивал память (по тесту Лурия), внимание (проба Бурдона—Анфимова, таблицы Шульте). Психовегетативный регистр нарушений и наличие обсессивно-фобических проявлений у пожилых пациентов с ХИМ выявляли совместно невролог и медицинский психолог. Невролог обнаруживал вегетативный дисбаланс по тесту Вейна. Психолог осуществлял структурированное изучение субъективного симптоматического статуса по Шкале психопатологических проявлений SCL-90-R, дополненной Шкалой оценки астении MFI-20 (Multidimensional Fatique Inventory).

Индивидуально-психологические и социально-средовые особенности у пожилых пациентов с ХИМ анализировал медицинский психолог при помощи разных психологических методик (УСК,

ИЖС, стандартизированный тест Р. Лазаруса в модификации Л. И. Вассермана, шкала ТОБОЛ). Системная психодиагностика у лиц, страдающих ХИМ, завершалась изучением такого интегративного показателя, как качество жизни по Шкале качества жизни SF-36.

На основе анализа результатов системной психодиагностики психотерапевт составлял индивидуальные психотерапевтические программы для каждого конкретного пациента с ХИМ, целью которых являлось улучшение психической адаптации к уже развившемуся заболеванию (СЗГМ).

На этапах скрининга (оппортунистического, селективного) выявили, что пожилые пациенты с ХИМ I стадии характеризовались наличием следующих психопатологических синдромов: вегетативной дисфункции (100 %), астено-тревожного и/или астенодепрессивного (80 %), обсессивно-фобического (52,5 %), когнитивных нарушений (38,9 %).

Третий этап реабилитации заключался в проведении пожилым лицам с ХИМ персонифицированной психофармакотерапии.

Больные ХИМ, не имеющие жалоб, но отнесенные с помощью компьютерной экспертной системы к группе лиц, требующих селективного скрининга, получали памятку «Доинсультных заболеваний можно избежать!» и приглашались на посещение цикла занятий в «Школе для больных доинсультными заболеваниями» [4].

Пациентам с ХИМ при наличии жалоб назначали медикаментозную терапию этиологических факторов риска заболевания (главным образом, артериальной гипертензии и/или церебрального атеросклероза), а также психотерапевтическую коррекцию негативных эмоциональных переживаний. При этом использовали несложные психотерапевтические методики, воздействующие на разные уровни психосоматического звена патогенеза ХИМ. Было уместно говорить о персонализированно-дифференцированном выборе психотерапевтического метода, оказывающем целенаправленное воздействие на характерные нарушения, имеющиеся у конкретного больного [10]. Так, для коррекции обсессивно-фобических расстройств может быть применено прямое мотивированное внушение наяву с элементами разъяснения и убеждения, для лечения тревожно-депрессивных проявлений — когнитивная реатрибуция по А. Беку, для воздействия на психовегетативные нарушения — прогрессирующая мышечная релаксация без когнитивных тренингов по контролю за ощущениями [14].

Для коррекции когнитивной дисфункции у лиц с ХИМ I стадии было достаточно стандартной фармакотерапии сосудистого заболевания (в рамках воздействия на гемодинамическое звено патогенеза заболевания) без когнитивных тренингов. Антидементивные препараты различных фармакологических групп назначали по клиническим показаниям пожилым пациентам, страдающим ХИМ II или III стадии [9].

Таким образом, предложенная комплексная стратегия диагностики и терапии СЗГМ достоверно повышала качество жизни пожилых пациентов, страдающих ХИМ. Это касалось не только улучшения физического состояния и психологической сферы, но и социального функционирования данного контингента больных. При этом психотерапия, наряду с адекватной коррекцией этиологического фактора риска заболевания, консервативного лечения собственно церебральной дисгемии, приводила к положительной и стойкой динамике показателей (церебрастенических, гемодинамических, индивидуально-психологических, социальных).

Результаты внедрения в практику здравоохранения регионального уровня результатов авторского алгоритма психолого-психотерапевтического сопровождения пожилых лиц с ХИМ, построенного на основе системной психодиагностики, позволили говорить о биопсихосоциальной сущности заболевания (*таблица*).

Неврологические и психопатологические проявления по стадиям хронической ишемии мозга (ХИМ)

Стадия	Неврологические проявления (стадия дисциркуляторной энцефалопатии)	Психопатологические проявления (вариант психоорганического синдрома)
I	I	Астенический
II	II	Эксплозивный
III	III	Апатический или эйфорический вариант сосудистой деменции

Психоорганический синдром характеризуется следующей триадой признаков: ослабление памяти, снижение понимания, недержание аффекта (триада Вальтер—Бюэля) [5]. При астеническом его варианте пациенты жалуются на эмоциональную неустойчивость. Они выглядят напряженными и растерянными в условиях спешки и повышенной ответственности, быстро утомляются и устают от шумного общества, волнуются и не могут выполнить привычный ранее объем работы, испытывают тревогу при получении новых заданий, плохо переносят духоту и жару. Отдых приносит заметное улучшение самочувствия. Характерен симптом Пирогова (метеозависимая цефалгия и астения с понижением умственной и физической работоспособности). Астеническому варианту психоорганического синдрома клинически эквивалентны неврологические проявления I стадии ДЭ из пентады Максудова [11]. Последняя включает церебрастенические жалобы (минимум две на протяжении последних 3 мес: головная боль, головокружение, шум в ушах, ослабление памяти, снижение работоспособности), проявляющиеся только при функциональных нагрузках, на фоне имеющейся негрубой очаговой неврологической симптоматики (без формирования неврологического синдрома). При этом уже появляются необратимые морфологические «сосудистые» изменения мозговой ткани, улавливаемые методами нейровизуализации (1—2 лакуны, перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз шириной менее 10 мм). Принципиальным является тот факт, что при ХИМ I стадии доминируют субъективные расстройства в виде лабильного церебрастенического синдрома, в патогенезе которого психологические факторы риска играют немаловажную роль (наряду с дисгемическими). Субъективные неврологические симптомы ДЭ I стадии «маскируются» за церебрастенией и носят неспецифический характер. При этом важно отметить, что на данном этапе нарушения церебральной гемодинамики, неврозоподобный синдром [астенотревожный (чаще при артериальной гипертензии) или астенодепрессивный (чаще при церебральном атеросклерозе)] доминирует над дисмнестическими и интеллектуальными расстройствами («псевдодеменция»), что диктует необходимость психоэмоциональной коррекции при реабилитации лиц с ДЭ I стадии. Другими словами, наличие аффективных расстройств способно усугублять выраженность когнитивных расстройств из-за повышения уровня тревоги и связанных с этим трудностей сосредоточиться, неуверенности и ожидания неудачи.

ДЭ II стадии (субкомпенсированная) характеризуется усугублением морфологических дисгемических изменений мозговой ткани (3—5 лакун, перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз шириной 10—20 мм) и наличием одного выраженного неврологического синдрома (пирамидного, атактического или псевдобульбарного) с умеренными когнитивными нарушениями, из-за которых пациенту уже требуется помощь в обычных условиях. Данной стадии нарушения церебральной гемодинамики соответствует эксплозивный вариант психоорганического синдрома: из-за когнитивной дисфункции пациенты не справляются со своими профессиональными обязанностями. При этом у них отмечают дисфорию и агрессивность при игнорировании мнения окружающих. Характерной чертой когнитивной недостаточности при ДЭ является доминирование нейродинамических и регуляторных нарушений, связанных с дисфункцией соответственно I и III структурно-функциональных блоков мозга по Р. А. Лурия над нарушениями, обусловленными дисфункцией II блока [11].

У пожилых пациентов с ДЭ III стадии имеется несколько неврологических симптомокомплексов (амиостатический, псевдобульбарный, пирамидной и мозжечковой недостаточности), свидетельствующих о многоочаговом поражении мозга (более 5 лакун, перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз шириной более 20 мм). Когнитивные нарушения достигают степени выраженности сосудистой деменции (эйфорический или апатический вариант психоорганического синдрома), когда у пациентов отмечается полная несостоятельность в интеллектуально-мнестическом плане на пассивно-благодушном или полностью безучастном эмоциональном фоне (насильственный смех и плач, невозможность надежно выполнять даже хорошо знакомые профессиональные операции, бытовая неловкость с утратой навыков самообслуживания, аспонтанность). По мере прогрессирования хронической церебральной дисгемии количество «церебральных» жалоб уменьшается, что обусловлено снижением критики к своему состоянию. Параллельно возрастает выраженность социальной дезадаптации.

Доказательством прогредиентности развития ХИМ и важности своевременной коррекции заболевания являются результаты российского исследования, свидетельствующие о том, что за 4 года наблюдений из пациентов, получающих

регулярное профилактическое лечение по поводу ДЭ I стадии, лишь 16 % «перешли» в ДЭ II стадии, а из пациентов, не получавших такого лечения, их оказалось 45 % при высокой степени достоверности ($\rho<0{,}001$) [16]. Важно подчеркнуть, что с учетом того, что при СЗГМ, помимо церебрально-дисгемических, имеют место психосоматические механизмы развития, в настоящее время не оспаривается необходимость психотерапевтической коррекции эмоционального состояния больных с ХИМ, особенно на ранних стадиях ее развития, когда «функциональные» симптомы доминируют над органическими.

Таким образом, неврологические и психопатологические проявления ХИМ представляют собой «две стороны одной медали», что подчеркивает их диалектическое единство. Данный факт является не только клиническим подтверждением биопсихосоциальной сущности СЗГМ, но и свидетельствует о необходимости полипрофессионального подхода при ведении этого контингента пожилых лиц (с участием невролога, терапевта, психиатра, психотерапевта, медицинского психолога).

Выводы

Исходя из представлений биопсихосоциального подхода, методология системного обследования лиц пожилого возраста с хронической ишемией мозга должна включать клинические и психодиагностические методики, способствующие пониманию не только психосоматических и соматопсихических взаимоотношений, но и механизмов адаптации личности к тем или иным болезням и оптимизации качества жизни.

Доказана целесообразность использования лечебно-диагностического алгоритма для пациентов с хронической ишемией мозга силами мультидисциплинарной бригады специалистов с целью оптимизации индивидуальных терапевтических стратегий.

С позиций биопсихосоциального подхода хроническая ишемия мозга характеризуется конгруэнтным сочетанием стадий дисциркуляторной энцефалопатии (неврологических проявлений заболевания) и вариантов течения психоорганического синдрома, отражающих степень выраженности церебральной дисгемии и нарушений когнитивного статуса.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Авров М.В. Качество жизни пациентов с хронической ишемией головного мозга // Журн. неврол. патол. и психиатр. 2017. № 4. С. 56–58.

2. Акименко М.А., Вассерман Л.И., Дубинина Е.А., Щелкова О.Ю. Научная система В.М. Бехтерева: от психоневрологии к биопсихосоциальной и гуманистическим парадигмам в медицине и психологии // Обозрение психиатр. мед. психол. им. В.М. Бехтерева. 2018. № 1. С. 13–16.

3. Антонен Е.Г., Хяникяйнен И.В., Данилов В.М., Кручек М.М. Взаимосвязь акцентуаций характера с уровнем церебральной гемоперфузии у лиц зрелого возраста в дебюте хронической ишемии мозга // Вестн. неврол., психиатр. и нейрохир. 2014. № 1. С. 45–54.

4. Антонен Е.Г., Хяникяйнен И.В. Реабилитация пациентов с хронической ишемией мозга с позиций биопсихосоциального подхода // Журн. неврол. патол. и психиатр. 2014. № 8. С. 316.

5. Буркин М.М., Хяникяйнен И.В. Психические нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга. Петрозаводск: ПетрГУ, 2012.

6. Вассерман Л.И., Ананьева Н.И., Вассерман Е.Л. и др. Нейрокогнитивный дефицит и депрессивные расстройства: структурно-функциональный подход в сравнительных многомерных исследованиях // Обозрение психиат. мед. психол им. В.М. Бехтерева. 2013. № 4. С. 58–67.

7. Захаров В.В. Неизбежность когнитивных нарушений в пожилом возрасте — это миф // Эффективная фармакотер. Неврол. и психиатр. 2015. № 3. С. 4–5.

8. Кандыба Д.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: гетерогенность развития хронической ишемии мозга, современные подходы к терапии // Рос. семейный врач. 2012. № 3. С. 4–13.

9. Караваева Т.А., Васильева А.В., Полторак С.В., Колесова Ю.П. Принципы и алгоритмы психофармакологического лечения тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств) // Обозрение психиатр. мед. психол. им. В.М. Бехтерева. 2016. № 1. С. 3–9.

10. Клиническая психотерапия в общей врачебной практике / Под ред. Н.Г. Незнанова, Б.Д. Карвасарского. СПб.: Питер, 2010.

11. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность // Соврем. тер. психиатр. неврол. 2012. № 3. С. 40–46.

12. Менделевич Е.Г. Хроническая мозговая сосудистая недостаточность: клинико-нейровизуализационные параметры, факторы риска и нейропротективная терапия // Рос. мед. журн. 2016. № 7. С. 424–428.

13. Михайлов В.А., Дружинин А.К., Шова Н.И. Аффективные постинсультные расстройства: патогенез, диагностика, лечение // Обозрение психиатр. мед. психол. им. В.М. Бехтерева. 2018. № 1. С. 115–119.

14. Михайлов В.А., Хяникяйнен И.В. Алгоритм психолого-психотерапевтического сопровождения больных с хронической ишемией мозга // Учен. записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2018. № 2. С. 52–56.

15. Незнанов Н.Г., Акименко М.А., Коцюбинский А.П. Значение школы В.М. Бехтерева в формировании биопсихосоциальной концепции нервно-психических расстройств // Сибир. вестн. психиатр. наркол. 2013. № 1. С. 74–79.

16. Помников В.Г., Галахова Н.И., Белошапкина Е.В. и др. Профилактика прогрессирования хронических нарушений церебрального кровообращения у лиц трудоспособного возраста в амбулаторных условиях // Вестн. новых мед. технол. 2012. № 4. С. 166–168.

17. Сагова М.М., Юнищенко Н.А., Левин О.С. Факторы, влияющие на качество жизни больных с начальными стадиями дисциркуляторной энцефалопатии // Земский врач. 2013. № 1. С. 3–7.

18. Хяникяйнен И.В., Михайлов В.А., Антонен Е.Г. Психосоциальные характеристики лиц с хронической ишемией мозга // Обозрение психиатр. мед. психол. им. В.М.Бехтерева. 2015. № 1. С. 54–60.

19. Хяникяйнен И.В., Базарова Е.Н. Системная психодиагностика хронической ишемии мозга // Вестн. неврол., психиатр. и нейрохир. 2017. № 10. С. 36–41.

20. Чуканова Е.И., Ходмамжаров Б.Э., Чуканова А.С. Хроническая ишемия мозга (этиология, патогенез, лечение). Профилактика инсульта и сосудистая деменция // Рос. мед. журн. 2012. № 10. С. 517–521.

Поступила в редакцию 03.04.2019
После доработки 06.04.2019
Принята к публикации 15.04.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 558–564

M. M. Burkin [1], I. V. Hyanikyaynen [1], E. V. Molchanova [2]

BIOPSYCHOSOCIAL CONCEPT OF THE CHRONIC ISCHEMIA OF THE BRAIN IN ELDERLY

[1] Medical institute of Petrozavodsk State University, 31 Krasnoarmeyskaya str., Petrozavodsk 185035, e-mail: hanikainen@yandex.ru; [2] Institute of economics Karelian Research Center of RAS, 50 pr. A. Nevsky, Petrozavodsk 185030, e-mail: molch@yandex.ru

The aim of the study was to optimize the strategies of diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia (CCI) in the elderly by using a multidimensional integrated approach in determining the role of biological, individual psychological and social factors in the occurrence and course of the disease. The object of study — patients with CCI. As a result of the study, a methodology for systematic research of CCI was developed for the first time. It promotes an understanding of not only psychosomatic and somatopsychic relationships, but also mechanisms of an individual's adaptation to the disease and optimization of the patient's quality of life. The author proposes a diagnostic and treatment diagnostic algorithm for elderly people with CCI, which can be used to build comprehensive programs for the primary prevention of stroke in the population scale. The idea was expressed about the correspondence of the stages of dyscirculatory encephalopathy (neurological manifestations of the disease) and the variants of the course of the psychoorganic syndrome, reflecting the severity of cerebral dyshemia and impaired cognitive status.

***Key words**: chronic cerebral ischemia, dyscirculatory encephalopathy, biopsychosocial approach, systemic psychodiagnostics, therapeutic and diagnostic algorithm, psychoorganic syndrome*

GARMONIA, Ltd.

ПЕПТИДЫ - МОЛЕКУЛЫ ЗДОРОВЬЯ, КРАСОТЫ И УСПЕХА



www.garmonia.ltd
ibg@gerontology.ru



80 лет

Основан в 1937
САМСОН-МЕД

Самсон-Мед – инновационное фармацевтическое предприятие полного производственного цикла

Эволюционные решения на службе здоровья



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

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

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

8 (800) 1000-554
(ЗВОНОК БЕСПЛАТНЫЙ)

vk.com/samsonmed
@samsonmed78
samson.med

samsonmed.ru

© О. В. Тукиш, А. А. Гарганеева, 2019
УДК 616.127-005.8-037-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 565–571

О. В. Тукиш, А. А. Гарганеева

ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА. РОЛЬ ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ЭТАПА РЕАБИЛИТАЦИИ

Научно-исследовательский институт кардиологии Томского НИМЦ, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а,
e-mail: kitti-lit@yandex.ru

В работе представлены результаты исследования отдаленного постинфарктного периода у пациентов пожилого и старческого возраста, выживших в течение 5 лет после перенесенного инфаркта миокарда. Установлены факторы, оказывающие значимое влияние на течение отдаленного постинфарктного периода, а также особенности поликлинического этапа реабилитации у данной категории пациентов. Показано, что наряду с такими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений в постинфарктном периоде, как объем поражения коронарного русла, отягощенный анамнез, осложненное течение острого периода инфаркта миокарда, значительное влияние на течение постинфарктного периода оказывает регулярность посещения пациентом врача на поликлиническом этапе реабилитации. Установлено, что более половины больных, имеющих повторные сердечно-сосудистые события, нерегулярно или вовсе не посещают поликлинику после перенесенной коронарной катастрофы. При этом посещение пациентами врача на амбулаторном этапе реже 1 раза в год в 5,5 раза (p<0,001) увеличивает шансы неблагоприятного течения постинфарктного периода.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, реабилитация, поликлинический этап реабилитации, пожилые, повторный инфаркт

Согласно многочисленным литературным данным, острый инфаркт миокарда (ИМ) является одной из основных причин смертности и инвалидности лиц пожилого и старческого возраста [8, 9, 12]. Бесспорно, своевременно оказанная специализированная медицинская помощь и адекватная терапия в остром периоде ИМ многократно увеличивают выживаемость и улучшают прогноз жизни больных после перенесенной коронарной катастрофы [20, 21]. Однако долгосрочного положительного влияния на качество жизни и отдаленный прогноз заболевания трудно достичь лишь эффективными лечебными мерами, проводимыми в остром периоде заболевания [5, 6]. Структурно-функциональные изменения, происходящие при ИМ, приводят к кардинальному изменению дальнейшей жизни пациентов, создавая необходимость в пожизненном приеме фармацевтических препаратов, полном пересмотре устоявшихся привычек и изменении образа жизни, социальной активности, что влечет за собой психологическую и физическую дезадаптацию [11].

Предотвратить негативные последствия столь тяжелого заболевания позволяют активные мероприятия кардиологической реабилитации. На сегодняшний день хорошо известно, что комплексная, выполняемая в адекватном объеме кардиореабилитация после перенесенных сердечно-сосудистых событий, в частности острого ИМ, направленная на повышение приверженности медикаментозному лечению, коррекцию факторов риска, модификацию образа жизни, на сохранение адекватной физической активности, психологическую и социальную адаптацию, играет важнейшую роль в восстановлении и повышении качества жизни и является эффективным средством вторичной профилактики последующих сердечно-сосудистых осложнений, а также улучшения долгосрочной выживаемости и увеличения продолжительности жизни в целом [6, 18]. Необходимо отметить, что поликлинический этап реабилитации является самым продолжительным и осуществляется на протяжении всей дальнейшей жизни пациента. При этом, согласно современным рекомендациям, в первые месяцы после выписки из стационара он должен проводиться под пристальным врачебным контролем и, кроме того, с применением мультидисциплинарного подхода [3, 14]. Особенно актуален данный подход у лиц старших возрастных групп, часто страдающих коморбидной патологией и имеющих когнитивные расстройства [4, 5,

10, 15, 16]. Вместе с тем, учитывая, что подавляющее большинство пациентов, получающих восстановительное лечение после ИМ на базе территориальных поликлиник, являются лицами старших возрастных групп, актуально изучение вклада поликлинического этапа реабилитации в течение постинфарктного периода у лиц данной возрастной категории [1, 7].

Цель работы — установление факторов, оказывающих значимое влияние на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном пятилетнем постинфарктном периоде у пациентов пожилого и старческого возраста, оценка значения поликлинического этапа реабилитации после перенесенного ИМ у лиц данной возрастной группы.

Материалы и методы

Исследование выполняли на основе усовершенствованной программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда», которая с 1984 г. действует на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Используемая программа является инструментом, позволяющим обеспечить максимальную объективность получаемых данных благодаря применению унифицированных критериев диагностики острого ИМ и стандартизованному изучению как клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных характеристик ИМ, так и оказываемой медицинской помощи данной категории пациентов.

В исследование были включены 236 пациентов 60 лет и старше, перенесших острый ИМ в 2008–2009 гг. и переживших пятилетний рубеж. В зависимости от особенностей течения постинфарктного периода, пациентов разделили на две группы: 1-я (n=110) — пациенты с благоприятным течением постинфарктного периода при пятилетнем наблюдении; 2-я (n=126) — пациенты, перенесшие какое-либо неблагоприятное сердечно-сосудистое событие в течение 5 лет наблюдения: госпитализацию по поводу обострения ИБС (в том числе повторного ИМ), прогрессирования ХСН, нарушения ритма сердца, реваскуляризации миокарда (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, шунтирование коронарных артерий). Обе группы были сопоставимы по полу (50,9 % мужчин в 1-й группе, 57,1 % — во 2-й) и возрасту (медиана возраста — 69 (63; 73) лет). Кроме того, для изучения отдаленного прогноза у стентированных пациентов в исследование были включены все пациенты пожилого и старческого возраста, перенесшие острый ИМ в указанные сроки и стентирование в остром периоде заболевания (n=155).

Все пациенты были включены в исследование с их письменного согласия (Хельсинкская декларация, 1964), в том числе на обработку персональных данных. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью 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* (*Q25*; *Q75*)]. Сравнение количественных данных в двух независимых выборках производили с помощью *U*-критерия Манна—Уитни. Качественные значения 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 $p \leqslant 0{,}05$.

Результаты и обсуждение

У пациентов обеих групп распространенность таких факторов риска ИБС, как курение (30,5 %) и ожирение (28,8 %), была одинаково высока (p>0,05), в то время как артериальную гипертензию чаще диагностировали во 2-й группе (p=0,037). В этой группе также была выше частота встречаемости стенокардии напряжения (p=0,042), ХСН (p=0,042) и хронической болезни почек (p<0,001), *табл. 1*.

При этом установлено, что наличие хронической болезни почек III стадии и выше в 3,9 раза (ОШ 3,85, 95 % ДИ 1,18–12,62, p=0,026), а наличие в анамнезе ХСН IIA стадии и выше в 9 раз (ОШ 9,28, 95 % ДИ 1,91–45,02, p=0,006) чаще встречалось у пациентов с повторными сердечно-сосудистыми событиями в течение 5 лет постин-

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов обеих групп, выживших в течение 5 лет после перенесенного инфаркта миокарда

Показатель	1-я группа, *n*=110	2-я группа, *n*=126	*p*
Мужчины / женщины, *n* (%)	56 (50,9) / 54 (49,1)	72 (57,1) / 54 (42,9)	0,338
Возраст, *Me* (*Q*25; *Q*75), лет	69 (63; 73)	69 (63; 74)	0,946
Стенокардия напряжения, *n* (%)	50 (45,5)	74 (58,7)	0,042
Инфаркт миокарда в анамнезе, *n* (%)	27 (24,5)	33 (26,2)	0,772
Артериальная гипертензия, *n* (%)	88 (80)	113 (89,7)	0,037
ОНМК, *n* (%)	9 (8,2)	9 (7,1)	0,764
ХСН, *n* (%)	64 (58,2)	88 (69,8)	0,042
Сахарный диабет 2-го типа, *n* (%)	25 (22,7)	27 (21,4)	0,810
Хроническая болезнь почек, *n* (%)	2 (1,8)	33 (26,2)	<0,001
Скорость клубочковой фильтрации, *Me* (*Q*25; *Q*75), мл/мин на 1,73 м^2	86,5 (75,3; 90)	85 (67; 91)	0,418
ХОБЛ, *n* (%)	9 (8,2)	20 (15,9)	0,073
Курение, *n* (%)	32 (20,1)	40 (31,7)	0,094
Дислипидемия, *n* (%)	95 (87,2)	109 (86,5)	0,884
Ожирение, *n* (%)	29 (26,4)	39 (30,9)	0,165

фарктного периода. По частоте встречаемости атипичной манифестации ИМ, а также по локализации и глубине поражения сердечной мышцы различий между группами выявлено не было.

Диагностическую коронарную ангиографию в остром периоде ИМ выполняли несколько чаще пациентам 2-й группы, однако различия не достигали статистической значимости (52,7 % в 1-й группе и 65,1 % — во 2-й, p=0,054). При этом гемодинамически значимые стенозы имели место у всех пациентов, подвергшихся коронарной ангиографии. Установлено, что во 2-й группе в 2 раза чаще выявляли трехсосудистый стенозирующий коронароангиосклероз (41 % против 19 %, p=0,005), в то время как одно-, двухсосудистое стенозирующее поражение, а также поражение ствола левой коронарной артерии встречали одинаково часто в обеих группах (*рис. 1*).

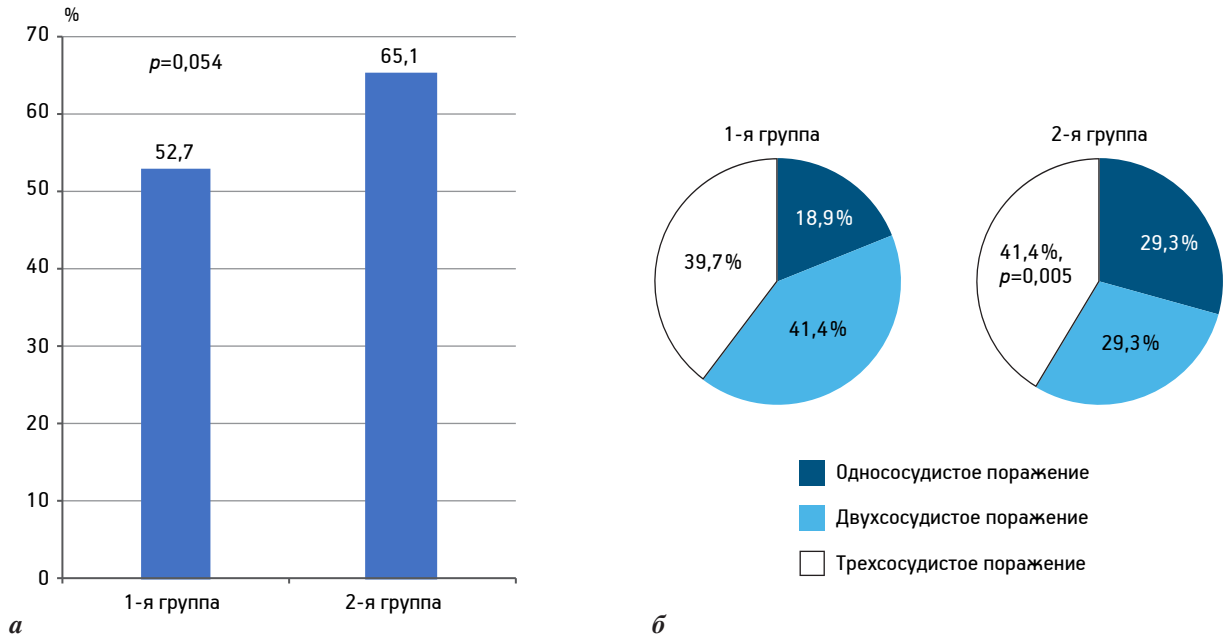


Рис. 1. Частота проведения диагностической коронарной ангиографии (а) и объем поражения коронарного русла (б) у пациентов пожилого и старческого возраста обеих групп, перенесших острый инфаркт миокарда

Пациенты, имеющие трехсосудистое поражение коронарного русла, были старше — 70 (62,5; 73,5) лет по сравнению с 67 (61; 71) годами у пациентов без трехсосудистого поражения (ρ=0,049). Установлено, что у пациентов, повторно госпитализированных по поводу обострения ИБС и ХСН, наличие данного фактора встречалось в 2 раза чаще (ОШ 2,05, 95 % ДИ 0,99–4,21, ρ=0,049 и ОШ 2,35, 95 % ДИ 1,01–5,07, ρ=0,027 соответственно).

Доля пациентов, перенесших ИМ с подъемом сегмента *ST* (ИМп*ST*), в обеих группах была сопоставима, составив в среднем 73 %. Первичное чрескожное коронарное вмешательство проводили 29 % пациентов. Попытка медикаментозного восстановления коронарного кровотока предпринималась одинаково часто в обеих группах (ρ=0,607) и составила в среднем 41 %. Эффективность тромболитической терапии составила 80,6 %. Фармакоинвазивная стратегия реперфузии была избрана в отношении 23 % пациентов в обеих группах. Прямая реваскуляризация проведена 2 % пациентов, перенесших ИМп*ST*.

Из 65 пациентов, перенесших ИМ без подъема сегмента *ST* (ИМбп*ST*), чрескожному коронарному вмешательству подверглись 38,5 % (n=25) пациентов. Отказ от механической реваскуляризации в большинстве случаев был ассоциирован с тяжелым поражением коронарного русла.

Осложненное течение острого периода заболевания чаще регистрировали у больных 2-й группы (68,3 % против 48,2 % в 1-й группе, ρ=0,002). При этом установлено, что наличие осложнений в остром периоде ИМ в 2,5 раза чаще имело место у больных с зафиксированными вторичными конечными точками в отдаленном постинфарктном периоде (ОШ 2,541, 95 % ДИ 1,32–4,88, ρ=0,005).

После перенесенного ИМ пациенты получали медикаментозную терапию, оказывающую благоприятное влияние на течение и прогноз заболевания. Частота назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) была ниже у пациентов 2-й группы (81,7 % против 90,9 % в 1-й группе, ρ=0,04). Остальные группы препаратов назначали одинаково часто пациентам обеих групп (*табл. 2*).

Второй этап нашей работы заключался в анализе данных о регулярности посещения больными врача на поликлиническом этапе реабилитации после перенесенного ИМ. В результате анализа был установлен интересный и важный факт, свидетельствующий о том, что в 1-й группе благоприятного течения постинфарктного периода 80 % пациентов регулярно (не реже 1 раза в год) посещали поликлинику, в то время как во 2-й группе данный показатель был ниже почти в 2 раза и составил лишь 48,4 % (ρ<0,001), *рис. 2*.

Выявлено, что в группе пациентов, не наблюдавшихся или наблюдавшихся реже 1 раза в год после индексного ИМ, частота госпитализаций по поводу обострения ИБС, декомпенсации ХСН была значительно выше как в течение первого года (32,2 % против 18,1 % в 1-й группе, ρ=0,014), так и в течение 5 лет постинфарктного периода (60,9 % против 24,2 % в 1-й группе, ρ<0,0001).

В группе неблагоприятного течения постинфарктного периода на первый год наблюдения приходилось максимальное количество случаев го-

Таблица 2

Частота назначения лекарственных препаратов пациентам по поводу инфаркта миокарда при выписке из стационара

Группа препаратов	1-я группа, n=110	2-я группа, n=126	p
Бета-адреноблокаторы, n (%)	102 (92,7)	115 (91,3)	0,864
Антиагреганты, n (%)	108 (98,2)	123 (97,6)	1
иАПФ, n (%)	105 (95,4)	118 (93,7)	0,43
Статины, n (%)	78 (70,9)	93 (73,8)	0,619
Блокаторы рецепторов ангиотензина, n (%)	0 (0)	1 (0,8)	1
Нитраты, n (%)	48 (43,6)	49 (38,9)	0,46
Диуретики, n (%)	4 (3,6)	3 (2,4)	0,708
Антагонисты кальция, n (%)	65 (59,1)	69 (54,8)	0,503
Миокардиальные цитопротекторы, n (%)	23 (20,9)	23 (18,3)	0,607
Антиаритмики, n (%)	8 (7,3)	5 (4)	0,410
Антикоагулянты, n (%)	5 (4,5)	12 (9,5)	0,221

спитализации (55 %), в том числе по поводу обострения ИБС (44 %), ХСН (24 %), нарушений ритма сердца (9,5 %). Повторный ИМ развился у 9,5 % пациентов, при этом все случаи возникли в течение первого года наблюдения. При логистическом анализе было установлено, что нерегулярное посещение (реже 1 раза в год) пациентом врача на поликлиническом этапе реабилитации увеличивало вероятность развития вторичной конечной точки в 5,5 раза (ОШ 5,523, 95 % ДИ 2,79–10,89, ρ<0,001). При более детальном анализе выявлено, что чаще повторный ИМ развивался у пациентов, для которых была выбрана инвазивная стратегия лечения в виде стентирования коронарных артерий (ρ=0,025) и не посещавших врача лечебно-профилактического учреждения после выписки из стационара. Учитывая данный факт, был изучен отдаленный прогноз у пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших острый ИМ в указанные сроки и подвергшихся стентированию коронарных артерий в остром периоде заболевания (n=155). Установлено, что польза процедуры нивелировалась при нерегулярном посещении врача на поликлиническом этапе реабилитации после перенесенного ИМ. Так, факт непосещения поликлиники в течение первого года

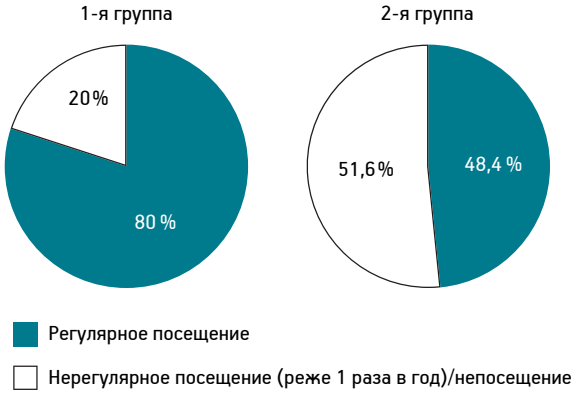


Рис. 2. Частота посещения пациентами обеих групп врача поликлиники

наблюдения в 5 раз чаще (ОШ 5,22, 95 % ДИ 1,59–17,1, ρ=0,003) имел место в группе стентированных пациентов в случае применения комбинированной конечной точки (летальный исход + ИМ). Влияние этого фактора ослабевало с течением времени и к 5-му году наблюдения (ОШ 1,99, 95 % ДИ 1,09–3,99, ρ=0,004), *рис. 3*.

Основной причиной смерти пациентов, погибших в первые 3 года после индексного ИМ, был повторный ИМ, в то время как в более поздние сроки пациенты чаще погибали от прогресси-

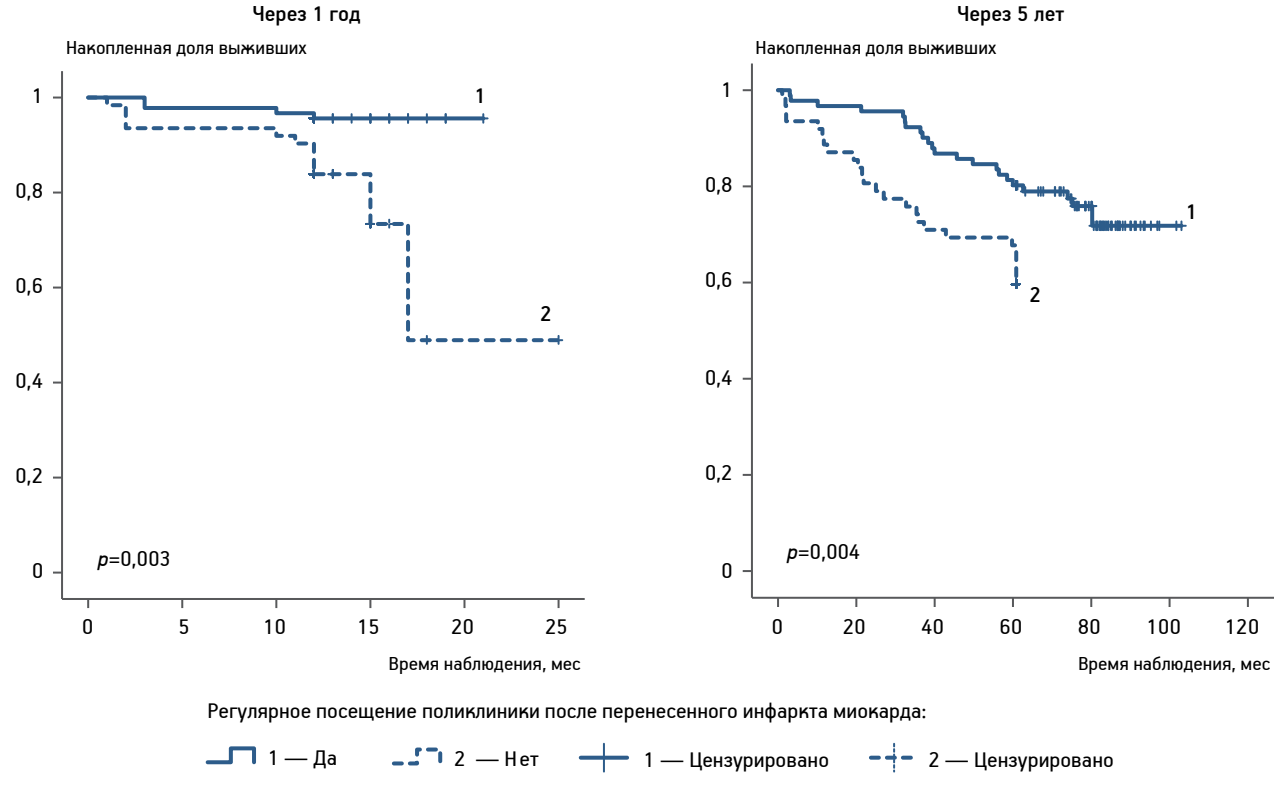


Рис. 3. График функции выживания Каплана—Майера у пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших стентирование коронарных артерий, в зависимости от посещения/непосещения врача на поликлиническом этапе реабилитации после перенесенного инфаркта миокарда

рования ХСН. Данный факт, вероятно, обусловлен низкой эффективностью мер по вторичной профилактике ИБС, а также частым наличием у пациентов старших возрастных групп когнитивных нарушений, которые оказывают негативное влияние на приверженность лечению, приводят к несоблюдению строгих рекомендаций по медикаментозной терапии, особенно после механической реваскуляризации миокарда, и, соответственно, к ухудшению клинического состояния пациентов, о чем свидетельствуют данные литературы [4, 5].

В результате исследования выявлено, что, наряду с ожидаемыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений в постинфарктном периоде, обусловленными коморбидной патологией, тяжелым течением острого периода ИМ, многососудистым поражением коронарного русла, важным и независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является отсутствие регулярного наблюдения пациентов на поликлиническом этапе реабилитации после перенесенного ИМ. Данное обстоятельство обусловливает неадекватный контроль за состоянием пациента, способствуя снижению приверженности лечению, приводя к несвоевременному выявлению декомпенсации состояния, частым госпитализациям и, в конечном итоге, к ухудшению качества жизни и повышению смертности, что согласуется с данными литературы [5, 15]. Проведенное исследование демонстрирует, что, наряду с открытиями современной кардиологии и бурным развитием высоких технологий в данной области медицины, большие затруднения вызывает столь простой, однако не менее важный аспект, каким является вторичная профилактика после перенесенного ИМ, осуществляемая в рамках реабилитации и диспансеризации на поликлиническом этапе оказания медицинской помощи [13]. Особенно остро данная проблема касается лиц старших возрастных групп, учитывая их анамнестические и когнитивные особенности.

Заключение

Современное научно-медицинское сообщество стремится к повышению продолжительности жизни населения и достигла в этом определенных успехов, в первую очередь благодаря активной специализированной медицинской помощи [12, 14]. Однако только лишь увеличение продолжительности жизни, без улучшения ее качества, полностью не решает задач здравоохранения и не соответствует целям современных рекомендаций. Данное обстоятельство следует учитывать при планировании реабилитационных мер, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Кроме того, необходимо помнить не только о том, что в случае плохого состояния здоровья лица старших возрастных групп обременяют трудоспособное население, но и о том, что они оказываются активными участниками социальной жизни, являясь источником опыта, знаний и мудрости будущих поколений и достойны особого внимания и заботы. Медицинское сообщество должно прикладывать максимум усилий для обеспечения им полноценной активной жизни [2, 17, 19].

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Александров М.В., Ушакова С.Е., Чернова Н.С., Кириченко Н.В.* Реабилитация пациентов после острого инфаркта миокарда, обусловленного коморбидной патологией // В сб.: Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами. Иваново, 2015. С. 62–63.

2. *Андрианов В.Д.* Социально-экономические и философские проблемы старения населения // Общество и экономика. 2011. № 4–5. С. 87–121.

3. *Аронов Д.М., Бубнова М.Г.* Проблемы внедрения новой системы кардиореабилитации в России // Рос. кардиол. журн. 2013. Т. 102. № 4. С.14–22.

4. *Бутуханова И.С., Содномова Л.Б.* Проблемы диагностики и лечения острого коронарного синдрома в пожилом и старческом возрасте // Соврем. пробл. науки и образования. 2016. № 3. С. 12–19.

5. *Вологдина И.В., Симаненков В.И., Порошина Е.Г. и др.* Качество жизни и приверженность терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью, коморбидными когнитивными и аффективными нарушениями // Вестн. СЗ ГМУ им. И.И.Мечникова. 2019. Т. 8. № 1. С. 45–49.

6. *Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Ефимова Е.В., Тукиш О.В.* Медикаментозная терапия пациентов, перенесших инфаркт миокарда, как важнейшая составляющая поликлинического этапа кардиореабилитации // CardioСоматика. 2015. Т. 6. № 3. С. 22–26.

7. *Гарганеева А.А., Тукиш О.В., Кужелева Е.А.* Отдаленная выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста после инфаркта миокарда в зависимости от тактики ведения в остром периоде заболевания // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 5. С. 709–715.

8. *Демографический ежегодник* России. М., 2015. С. 148.

9. *Европейские клинические рекомендации* по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.) // Рос. кардиол. журн. 2012. Т. 96. № 4 (прилож. 2).

10. *Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С. и др.* Связь мультиморбидности с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом // Кардиол. вестн. 2018. Т. 13. № 2. С. 59–65.

11. *Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Лутай Ю.А. и др.* Психологическая реабилитация больных, перенесших острый инфаркт миокарда, как важнейшая составляющая комплексной программы кардиореабилитации // Тавр. журн. психиатр. 2015. Т. 19. № 2 (71). С 40–42.

12. Основные факторы риска, приводящие к инвалидности в престарелом возрасте, и меры ее профилактики? [электронный ресурс] // ВОЗ [сайт]. Режим доступа : http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/74709/E82970R.pdf? [Журнал]. Режим доступа : http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/74709/E82970R.pdf?ua=1 (дата обращения 07.11.2017).

13. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017 // Рос. кардиол. журн. 2018. Т. 5. № 23. С. 103–158.

14. Российские клинические рекомендации. Реабилитация и вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. М., 2014.

15. Ушакова С.В., Александров М.В., Будникова Н.В. и др. Медикаментозная реабилитация пациентов после перенесенного инфаркт миокарда в условиях территориальной поликлиники // Науч. поиск. 2015. № 2–3. С. 66–68.

16. Ушакова С.В., Лихова И.Н., Кириченко Н.В., Киселева А.С. Возможности диспансеризации населения для выявления проблем пациентов пожилого и старческого возраста // В сб.: Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных больных с неинфекционными заболеваниями и травмами. Иваново, 2017. С. 43–45.

17. Шарипов К.О., Джайнакбаев Н.Т. Биомедицинские и социальные аспекты старения и активного долголетия // Актуальные пробл. транспорт. мед. 2014. Т. 36-I. № 2. С. 12–27.

18. Шуркевич А.А., Куимов А.Д., Москаленко И.В. Реабилитация пациентов после острого инфаркта миокарда на амбулаторном этапе // Сибир. мед. обозрение. 2015. Т. 93. № 3. С. 62–65.

19. Crespo-Leiro M.G., Metra M., Lund L.H. et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // Europ. J. Heart Fail. 2018. № 20. P. 1505–1535.

20. Lei G., Xin H., Yu-Qi L. et al. Feng Percutaneous coronary intervention in the elderly with ST-segment elevation myocardial infarction // Clin. Interv. Aging. 2014. № 9. P. 1241–1246.

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. doi: 10.2147/CIA.S74012.

Поступила в редакцию 27.02.2019
После доработки 28.03.2019
Принята к публикации 03.04.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 565–571

O. V. Tukish, A. A. Garganeeva

FACTORS FOR UNFAVORABLE PROGNOSIS IN ELDERLY PATIENTS WITH PREVIOUS ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. THE ROLE OF THE AMBULATORY REHABILITATION STAGE

Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center, 111a Kievskaya str., Tomsk 634012, e-mail: kitti-lit@yandex.ru

The paper presents the results of the study of the long-term post-infarction period in elderly patients with 5 years survival after myocardial infarction. The factors and features of the ambulatory rehabilitation stage that have a significant impact on the long-term post-infarction period have been established. It is shown that a regular follow up at the ambulatory rehabilitation stage along with such risk factors as the volume of coronary lesions, burdened history, complicated during the acute period of myocardial infarction have a significant impact on the post-infarction period. It was found that more than half of patients with recurrent cardiovascular events, irregularly visit or do not visit the clinic after a coronary accident. At the same time, doctor visits at the outpatient stage at less once a year increase the chances of an unfavorable course of the post-infarction period in 5,5 times (p<0,001).

Key words: *myocardial infarction, rehabilitation, out-patient stage of rehabilitation, the elderly, re-infarction*

© А. М. Рашидова, У. Ф. Гашимова, З. М. Кадимова, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 572–580
УДК 612.015.1:612.1-053.9

А. М. Рашидова, У. Ф. Гашимова, З. М. Кадимова

ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ ЭНЕРГООБМЕНА И СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА*

Институт физиологии им. акад. Абдуллы Караева НАН Азербайджана, AZ1100, Баку, ул. А. М. Шарифзаде, 78,
e-mail: afag.rashidova@gmail.com

В работе представлены данные по исследованию активности ферментов пируваткиназы (ПК), ЛДГ и состояния сердечно-сосудистой системы у лиц пожилого и старческого возраста, обратившихся в поликлинику «Зона здоровья» (Баку). Были обследованы 60 человек на энзимопатию и 87 человек по состоянию сердечно-сосудистой системы. У обследованных лиц было обнаружено пониженное кровоснабжение миокарда, ИБС на фоне повышения ПК и ЛДГ. Установлены статистически значимые различия в активности ферментов в зависимости от пола, возраста и обнаружены изменения биоэлектрической деятельности сердца при электрокардиографии.

Ключевые слова: геронтологические группы, пируваткиназа, лактатдегидрогеназа, артериальное давление, электрокардиография

Интерес к исследованию биохимического аспекта и состояния сердечно-сосудистой системы у пожилых, старых людей и долгожителей определяется, прежде всего, тем, что происходящие возрастные изменения в организме обусловливают нарушение функций различных органов и систем, чем определяют характер и темп старения, а также продолжительность жизни человека [7, 15]. Старение — сложный биологический процесс и для адекватной его коррекции необходима, прежде всего, достаточная и объективная информация о фундаментальных механизмах исследуемых явлений на всех уровнях организации живой материи — тканевом, органном, организменном [17]. Для выяснения причин старения и достижения активного долголетия изучение различных методов и их применение считается актуальной проблемой современной биологии и медицины [2]. Биохимические изменения на тканевом и клеточном уровнях сопровождаются нарушением баланса между процессами энергообразования и энергозатрат. Метаболические и энергетические нарушения начинаются на молекулярном уровне, и именно на этом уровне закладывается основа нарушения обменных функций организма [12]. Поскольку ферменты ответственны за специфические функции организма, то начало, продолжительность и окончание различных периодов могут зависеть от появления, исчезновения или изменений содержания и активности специфических ферментов или их изоферментов. Каждый фермент или изофермент кодируется обычно одним или двумя генами, и изучение различных аспектов функционирования ферментов может быть ценно в выяснении механизма старения на генетическом уровне [6].

Изменения активности гликолитических ферментов, нарушая энергозависимые процессы, приводят организм к патологическим последствиям [27, 28]. Кроме этого ЛДГ, наряду с АЛТ, АСТ и креатинкиназой, является биомаркером цитолиза в сердце, печени, мозге и скелетных мышцах [8, 24]. Предположительно, в процессе старения происходящие в организме специфические изменения в углеводном обмене могут быть связаны с изменением активности гликолитических ферментов. Исходя из изложенного, целесообразно изучение активности ферментов энергетического обмена пируваткиназы (ПК; АТФ: пируват фосфотрансфераза, КФ 2.7.1.40) и ЛДГ (*L*-лактат: НАД оксидоредуктаза, КФ 1.1.1.27) в зависимости от ряда геронтологических показателей.

Исследуемые нами ферменты ПК и ЛДГ занимают ключевые позиции на метаболических путях клеток. Следовательно, их анализ позволит не только оценить уровень активности отдельных ферментов, но и определить интенсивность метаболических путей или циклов, а также реактивность метаболических процессов в целом [10, 12, 13]. Следует отметить, что реакция ЛДГ считается

* Работа поддерживается Фондом развития науки при президенте Азербайджанской Республики (EİF-KETPL-2-2015-1(25)-56/36/3-M-54).

благоприятной системой для изучения изменений в соотношениях аэробных и анаэробных процессов в тканях организма [11, 12]. Однако, несмотря на ряд экспериментальных работ, активность ферментов ПК и ЛДГ в зависимости от ряда геронтологических показателей человека (возраст, пол, анамнез) выяснена недостаточно. В связи с этим, исследование сердечно-сосудистой системы (ССС) у пожилых и старых мужчин и женщин также представляет определенный интерес.

Согласно статистике, ожидаемая продолжительность жизни для обоих полов увеличена с 65,3 года в 1990 г. до 71,5 года в 2013 г. [26]. Учитывая, что долгожительство — это классическая модель изучения процесса старения, исследование ССС в геронтологических группах актуально [20]. Диагноз ИБС, ввиду стертости и большой частоты атипичности клинического течения, в геронтологических возрастных группах ставится преимущественно при наличии инфаркта миокарда в анамнезе, подтвержденного медицинской документацией, и, согласно ЭКГ-критериям, ИБС. В патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) все большее значение придают «метаболическому синдрому», включая в него нарушения липидного, углеводного метаболизма [1, 5]. Хроническое воспаление сосудистой стенки с поражением интимы сосудов и активным вовлечением эндотелия также все чаще называют причиной ССЗ. К факторам, ослабляющим капсулу бляшки, способствующим ее разрыву и, как следствие, развитию острого коронарного синдрома, стали относить воспаление внутри бляшки, сопровождающееся инфильтрацией ее покрышки макрофагами [14]. Воспалительная реакция признается одним из наиболее вероятных механизмов в развитии обострений ИБС. Эндотелий сосудов — активный орган, дисфункция которого является одним из важнейших компонентов патогенеза практически всех ССЗ, включая атеросклероз, артериальную гипертензию, ИБС, ХСН, эндокардит. Изучение данной проблемы актуально и может внести новую информацию в геронтологию и гериатрию. С учетом важности этой проблемы в представленной работе ставилась цель исследования активности ферментов ПК и ЛДГ в крови у лиц с нарушением состояния ССС, выявленным при электрокардиографии и определении АД в пожилом и старческом возрасте.

Материалы и методы

Была исследована активность ферментов ПК и ЛДГ, концентрация белка и гемоглобина в образцах крови 60 человек, а также состояние ССС у 87 человек в случайной выборке пожилых (60–74 года) и старых (75–89 лет) людей, обратившихся в поликлинику «Зона здоровья» им. Ш. Гасанова (Баку).

Из 60 человек были 44 женщины и 16 мужчин: 32 женщины — 60–74 лет, 12 женщин — 75–89 лет; 9 мужчин — 60–74 лет, 7 — 75–89 лет. В каждой возрастной группе женщины численно преобладали (*таблица*).

Количество обследуемых лиц на активность ПК и ЛДГ в зависимости от пола и возраста

Возраст, лет	Женщины, *n* (%)	Мужчины, *n* (%)	Женщины и мужчины, *n* (%)
60–74	32 (78)	9 (22)	41 (100)
75–89	12 (63,2)	7 (36,8)	19 (100)
Всего	44	16	60

Активность ферментов определяли по методу H. U. Bergmeyer и E. Beutler и соавт. [21, 22], общее содержание белка — методом Бредфорда [25] на анализаторе скоростей реакции системы «ULTRALAB-2101» («LKB», Швеция). При определении состояния ССС впервые в соответствии с требованиями исследования была составлена анкета. Для определения АД использовали сфигмоманометр, для электрокардиографии — электрокардиограф «CardiMax» (Япония). При ЭКГ-анализах использовали 12 общепринятых отведений — три стандартных, три усиленных и шесть грудных. ЭКГ фиксировали со скоростью 10 мм/мV, 25 мм/с. Для всех полученных данных определяли среднее арифметическое значение (*M*) и среднеарифметическую ошибку (*m*). Проверку гипотезы о статистической достоверности выборок проводили по *t*-критерию Стьюдента, для построения графиков и диаграмм использовали программы Statistica 6 и Microsoft Excel (2010).

Результаты и обсуждение

Сравнение показателей активности ПК и ЛДГ выявило значимые различия в зависимости от возраста и пола (*рис. 1, 2*).

Так, активность ПК у пожилых лиц в среднем составила 3,95 U/gHb, 25 °C, с вариацией 2,75–4,4 U/gHb, 25 °C (n=41). В отдельности

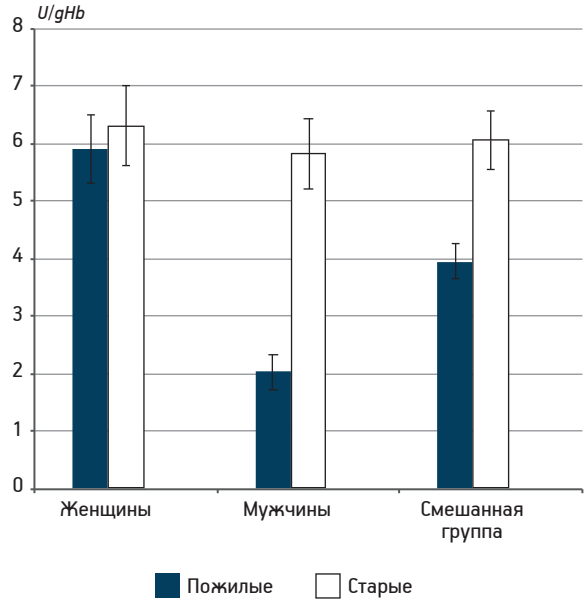


Рис. 1. Активность пируваткиназы (ПК) в образцах крови у обследуемых лиц в зависимости от возраста и пола (U/gHb, 25°C)

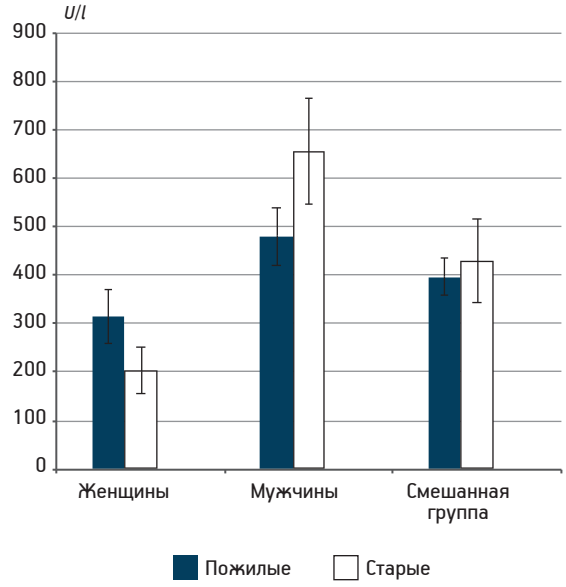


Рис. 2. Активность ЛДГ в сыворотке крови у обследуемых лиц в зависимости от возраста и пола (U/l, 25 °C)

активность фермента у женщин составила 4,3–6,4 U/gHb, 25 °C, в среднем M=5,89 U/gHb, 25 °C (n=32), у мужчин — в диапазоне 1,2–2,4 U/gHb, 25 °C, со средним значением M=2,02 U/gHb, 25 °C (n=9).

Активность ПК у старых пациентов составила 5–7,2 U/gHb, 25 °C, в среднем M=6,06 U/gHb, 25 °C (n=19). При этом активность ПК у женщин была в диапазоне 5,4–7,6 U/Hb, 25 °C, со средним значением M=6,3 U/gHb, 25 °C (n=12), у мужчин эти показатели были несколько ниже — 4,6–6,8 U/gHb, 25 °C, со средним значением M=5,82 U/gHb, 25 °C (n=7). То есть различие в активности ПК между двумя возрастными группами женщин было недостоверно, в то время как у мужчин активность фермента у пожилых была в 3 раза ниже, чем у старых. Активность фермента в группе старых людей обоих полов почти одинакова (см. рис. 1).

Повышение активности ПК сопровождается снижением содержания гемоглобина и уровня гематокритного числа, образованием ретикулоцитоза и мишеневидных эритроцитов, отягощением инфекционных заболеваний, указывает на наличие бронхопневмонии, а снижение является показателем гематологических заболеваний. Однако известны случаи гематологических кризов, сопровождающихся гиперактивностью фермента. Считается, что такое состояние может быть вызвано интеркуррентными инфекциями (ОРЗ, пневмонией, кишечной инфекцией) [9]. В анамнезе наших пациентов с ССЗ также отмечены эти сопутствующие заболевания.

По мнению М. С. Канунго [6], нет достаточной информации о ключевых регуляторных ферментах различных метаболических путей, уровень которых определяет скорость процессов данного метаболического пути. Регуляция и содержание таких ферментов при различных физиологических состояниях и разном возрасте могут иметь гораздо большее значение, чем регуляция и содержание конститутивных ферментов того же пути, имеющихся обычно в избытке. Например, изучение активности ряда ферментов, в том числе и ПК, которые являются ключевыми регуляторными ферментами гликолиза и глюконеогенеза соответственно, могло бы иметь большое значение для понимания влияния старения на метаболизм глюкозы [6].

В отличие от ПК, ЛДГ клинически позволяет дифференцировать инфаркт миокарда и схожие приступы стенокардии, опухоли различной этиологии, анемию, сопровождающуюся гемолизом.

В наших исследованиях активность ЛДГ у пожилых пациентов составила M=397 U/l, 25 °C, а вариация была в диапазоне 258–480 U/l, 25 °C (n=41). В частности, активность фермента у женщин составила 240–400 U/l, 25 °C, среднее значение M=314 U/l, 25 °C (n=32), у мужчин — 275–560 U/l, 25 °C, со средним значением M=480 U/l, 25 °C (n=9), см. рис. 2.

Активность ЛДГ у старых лиц была 240–550 U/l, со средним значением M=430 U/l, 25 °C (n=19). По половому признаку в данной возрастной группе активность ЛДГ у женщин варьировала в диапазоне 180–380 U/l, 25 °C, со средним значением M=203 U/l, 25 °C (n=12). Эти показатели были относительно выше у мужчин — 300–720 U/l, 25 °C, со средним значением M=656 U/l, 25 °C (n=7). Таким образом, активность ЛДГ у мужчин в обеих группах выше, чем у женщин (см. рис. 2).

У лиц с гиперактивностью ЛДГ в анамнезе отмечали проблемы ССС, миотонию, жалобы на печень, почки. У лиц с гипоактивностью ЛДГ концентрация гемоглобина и гематокритное число были низкими, а СОЭ была повышена. Полученные результаты согласуются с данными, представленными А. А. Кишкун [7], утверждающими, что с возрастом у мужчин и женщин отмечается незначительное увеличение активности ЛДГ. Гипоактивность фермента может быть обусловлена генетическим дефицитом H- и M- изоформ ЛДГ, и спектр изоферментов ЛДГ может несколько измениться за счет снижения изофермента $ЛДГ_5$ [9]. Смена изоферментов может нарушить точный и тонкий контроль метаболических путей из-за различий изоферментов в сродстве к субстратам и эффекторам. Это может вызвать значительные изменения в активности метаболических процессов и приводить к функциональным изменениям всего организма [6].

Данное положение нашло свое подтверждение в последующем в исследованиях ученых, где отмечается, что первичные механизмы старения связаны с изменениями процесса синтеза белка. У лиц пожилого возраста в это время содержание метаболически активных белков уменьшается, а масса метаболически инертных белков, наоборот, увеличивается и, как следствие, уменьшается интенсивность синтеза белка. Именно эти изменения отчасти лежат в основе симптомов как нормального, так и преждевременного старения [18]. Не исключено, что в стареющем организме процессы детоксикации менее эффективны, чем в молодом. Известно, что антиоксидантные ферменты, которые катализируют процессы окисления/восстановления, могут служить редокс-биомаркерами при различных заболеваниях человека, и они являются ключевыми регуляторами, контролирующими окислительно-восстановительное состояние функциональных белков. Редокс-регуляторы с антиоксидантными свойствами, связанные с активными медиаторами, клеточными органеллами и окружающей средой, все связаны в сети и участвуют в заболеваниях, связанных с редокс-дисбалансом, включая рак, ишемию, реперфузионную травму, нейродегенеративные заболевания, а также нормальное старение [24].

Таким образом, нарушение обмена веществ и энергии в организме способствует возникновению различных заболеваний. С другой стороны, изменение показателей ССС у лиц в зависимости от их возраста, отличающихся от референтных значений, приводит к серьезным изменениям биохимического равновесия и далее к структурным и функциональным нарушениям на всех уровнях организма. То есть подтверждается мнение, что в изучении процесса старения важно учитывать особенности адаптации к окружающей среде, физиологических и патологических процессов, специфики заболеваемости у людей в пожилом, старческом возрасте с учетом природно-географических, экологических и социальных факторов [20].

Как показала статистика, в течение года из 6 526 обращений в поликлинику по состоянию здоровья, 3 640 человек страдали ССЗ. После анкетирования из числа последних 87 человек были привлечены к нашим исследованиям.

Исследование состояния ССС у лиц пожилого и старческого возраста показало, что в большинстве случаев понижение кровоснабжения миокарда сочеталось с повышением активности ПК. В то же время, повышение активности ЛДГ наблюдали, в основном, у лиц с инфарктом миокарда, приступами стенокардии и других ИБС, отмеченных в анамнезе.

При определении АД у пожилых женщин САД было 149,9±2,14 мм рт. ст., ДАД — 102±0,83 мм рт. ст., пульсовое АД (ПАД) — 60±1,56 мм рт. ст. У пожилых мужчин САД составило 153±4,9 мм рт. ст., ДАД — 103,3±2,11 мм рт. ст., ПАД — 67±4,49 мм рт. ст. У женщин старческого возраста САД — 147,2±4,24 мм рт. ст., ДАД — 102±2 мм рт. ст., ПАД — 72±5,33 мм рт. ст. У мужчин этой же возрастной группы САД — 145,5±6,26 мм рт. ст., ДАД — 84,4±±1,08 мм рт. ст., ПАД — 61±4,23 мм рт. ст. (*рис. 3*).

Основываясь на результатах электрокардиографии, нужно отметить, что в обеих возрастных группах наблюдавшееся снижение

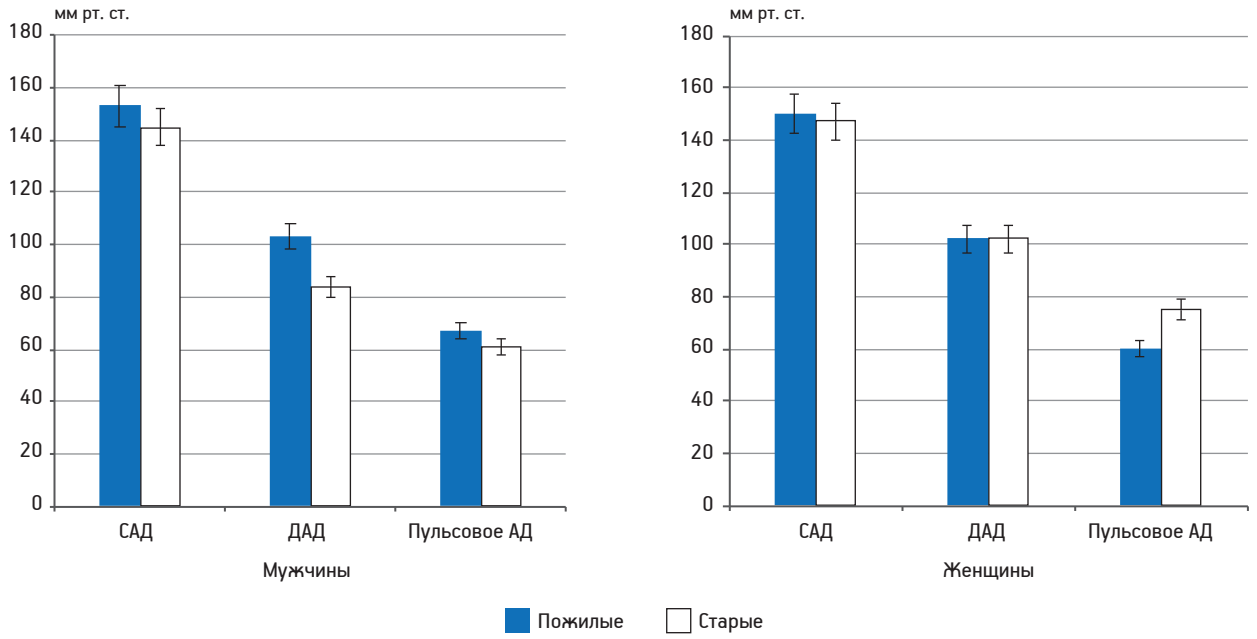


Рис. 3. Основные показатели АД у лиц пожилого и старческого возраста

кровоснабжения миокарда (91 %) является основным симптомом ИБС.

У 86 % пожилых женщин, привлеченных к исследованиям, наблюдали нормальный синусовый ритм, у 14 % — электрическая ось сердца (ЭОС) была в нормальном положении, у 72 % — отклонение ЭОС влево, у 10 % — горизонтальная, у 4 % — вертикальная. Помимо этого, также выявлены гипертрофия ЛЖ и предсердия, разного рода аритмии (брадикардия, тахикардия, синусовая аритмия, экстрасистолия, блокады, в основном блокады пучка Гиса), инфаркт миокарда, гипоксия, метаболические изменения в миокарде. Примером может послужить ЭКГ-картина пациентки А. С.С., 68 лет, с диагнозом гипертензии и гемолитической анемии, где в биоэлектрической активности сердца прослеживается синусовая тахикардия, а также пониженное кровоснабжение миокарда (*рис. 4*). При этом активность ПК была на нижней границе средних показателей — 4,9 U/gHb, 25 °C, а активность ЛДГ почти в 2 раза выше средних показателей — 620 U/l, 25 °C.

У 91 % пожилых мужчин наблюдали нормальный синусовый ритм, у 10 % ЭОС была в нормальном положении, у 79 % — с отклонением влево, у 7 % — горизонтальная и у 4 % — вертикальная. В то же самое время наблюдали гипертрофию ЛЖ и предсердия, разного рода аритмии, инфаркт миокарда, гипоксию, метаболические изменения в миокарде. Это видно и на ЭКГ пациента А. А. Х., 68 лет, с диагнозом гипертензии, сахарного диабета и ИБС (*рис. 5*). При этом активность ПК была в 3 раза выше средних показателей для этой возрастной группы и составила 6,1 U/gHb, 25 °C, активность ЛДГ была также повышена и составила 635 U/l, 25 °C.

У 75 % женщин старческого возраста наблюдали нормальный синусовый ритм, у 10 % ЭОС была в норме, у 84 % — с отклонением влево, у 6 % — вертикальная. В то же время, выявлены гипертрофия ЛЖ и предсердия, разного рода аритмии, инфаркт миокарда, гипоксия, метаболические изменения в миокарде. Подобная картина прослеживается на ЭКГ пациентки М. В. Л., 85 лет, с диагнозом сахарного диабета и ИБС, где на ЭКГ прослеживается ЭОС с отклонением влево, синусовая аритмия с ЧСС 62–125 уд/мин, низковольтажная ЭКГ, пониженное кровоснабжение миокарда (*рис. 6*). При этом активность ПК находилась в пределах средних показателей для этой возрастной группы — 7,1 U/gHb, 25 °C, а активность ЛДГ была повышена почти в 2 раза и составила 415 U/l, 25 °C.

У 72 % мужчин старческого возраста выявлен нормальный синусовый ритм, у 8 % ЭОС была в норме, у 82 % — левосторонняя, у 10 % — горизонтальная. В то же время, обнаружены гипертрофия ЛЖ и предсердия, разного рода аритмии, инфаркт миокарда, гипоксия, метаболические изменения в миокарде. По сравнению с пожилыми, у лиц старческого возраста отрицательные из-

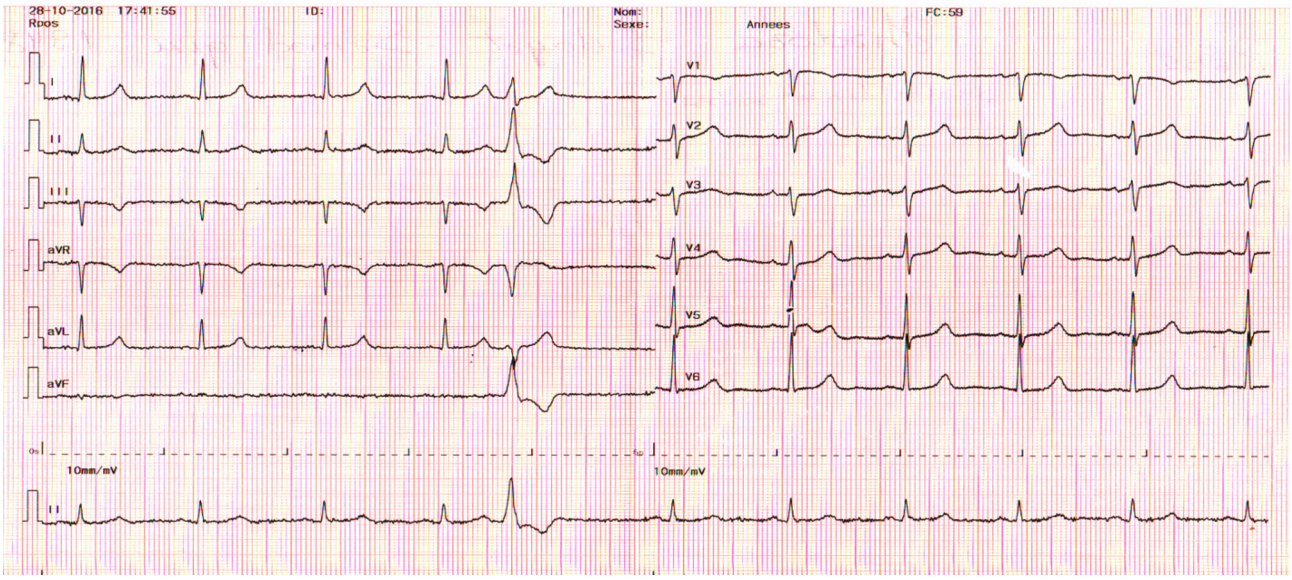


Рис. 4. Пациентка А. С. С., 68 лет: АД — 160/100 мм рт. ст.; электрическая ось сердца (ЭОС) — влево; ЧСС — 59 уд/мин; синусовая аритмия, желудочковая экстрасистолия, гипертрофия левого предсердия и ЛЖ, пониженное кровоснабжение миокарда (ведет к ишемии)

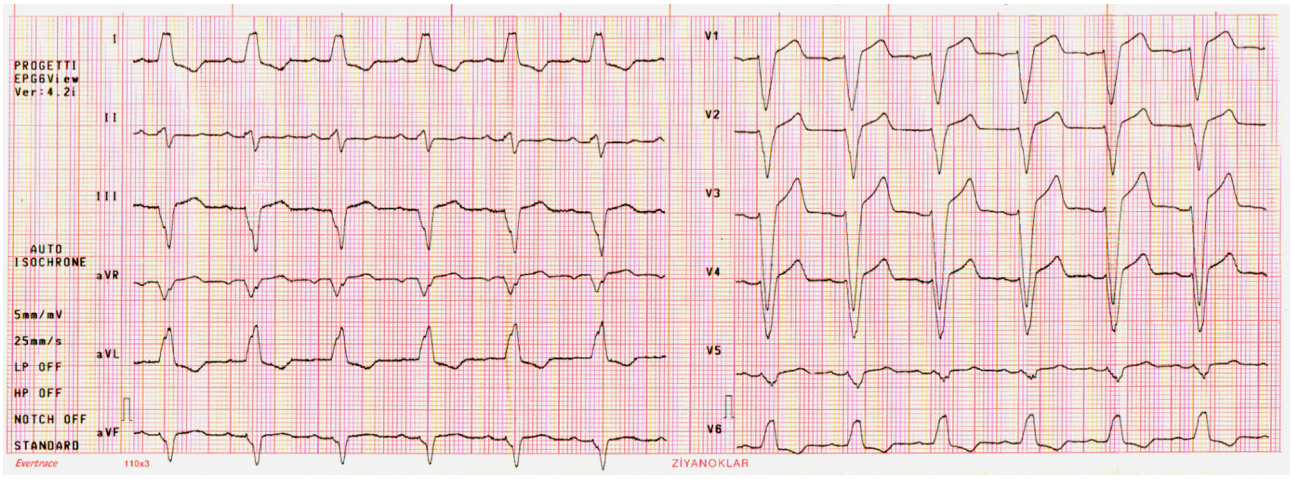


Рис. 5. Пациент А. А. Х., 68 лет: АД — 170/100 мм рт. ст.; ЭОС — влево; ЧСС — 120 уд/мин; синусовая тахикардия, трансмуральный инфаркт миокарда (обширный), гипертрофия левого предсердия, пониженное кровоснабжение миокарда

менения в показателях биоэлектрической активности сердца менее выражены. На ЭКГ пациента Р. З.М., 80 лет, с диагнозом железодефицитной анемии (*рис.* 7) и жалобами на общее недомогание прослеживается следующая картина: ЭОС — нормальная, ЧСС — 75 уд/мин, низковольтажная ЭКГ, пониженное кровоснабжение миокарда. При этом активность ПК была ниже средних показателей для этой возрастной группы — 4,1 U/gHb, 25 °C, а активность ЛДГ была повышена и составила 670 U/l, 25 °C.

То есть как у женщин, так и у мужчин с возрастом наблюдали повышение АД. В то же самое время, были выявлены изменения биоэлектрической деятельности сердца. Старение характеризуется постепенной потерей организмом физиологической целостности, ведущей к нарушениям его функций и увеличению риска смерти. Это ухудшение является главным фактором риска основных патологий человека, включая рак, диабет, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания. По мнению В. В. Фролькиса, генорегуляторные механизмы старения являются основой развития распространенных видов возрастной патологии — атеросклероза, рака, диабета, болезней Паркинсона и Альцгеймера. В зависимости от ак-

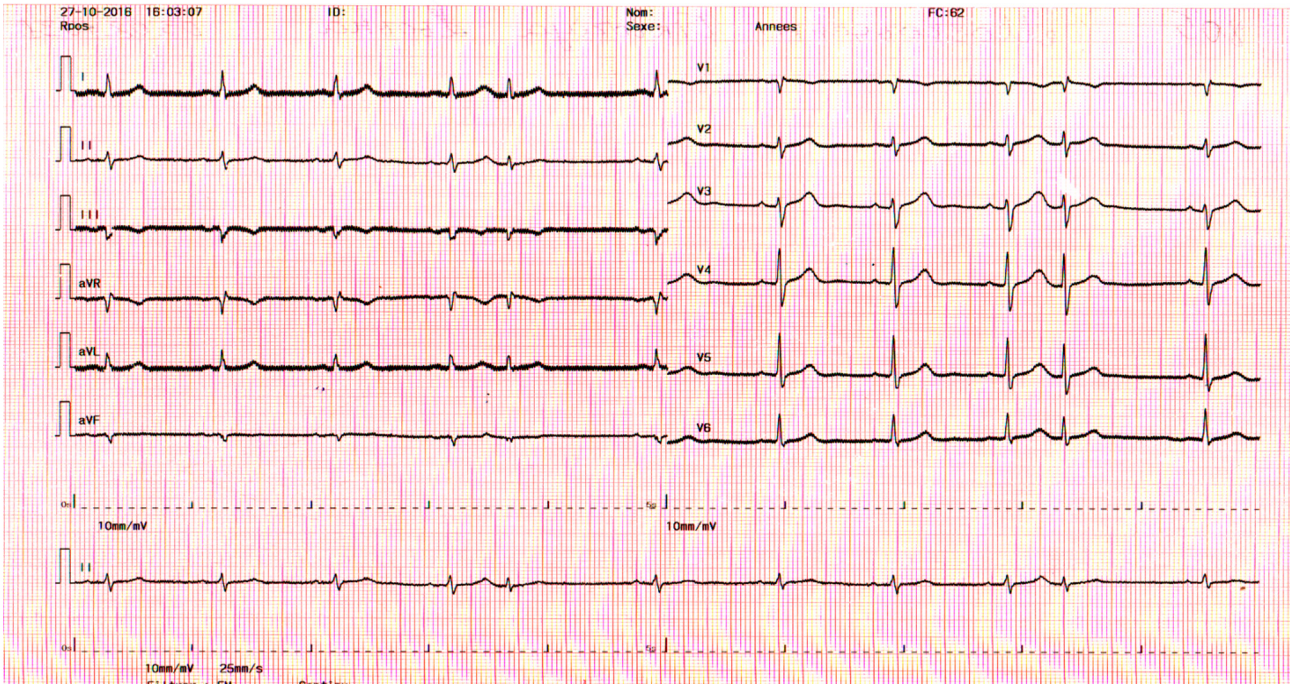


Рис. 6. Пациентка М. В.Л., 85 лет: АД — 140/90 мм рт. ст.; ЭОС — влево; ЧСС — 62–125 уд/мин; синусовая аритмия, низковольтажная ЭКГ, пониженное кровоснабжение миокарда

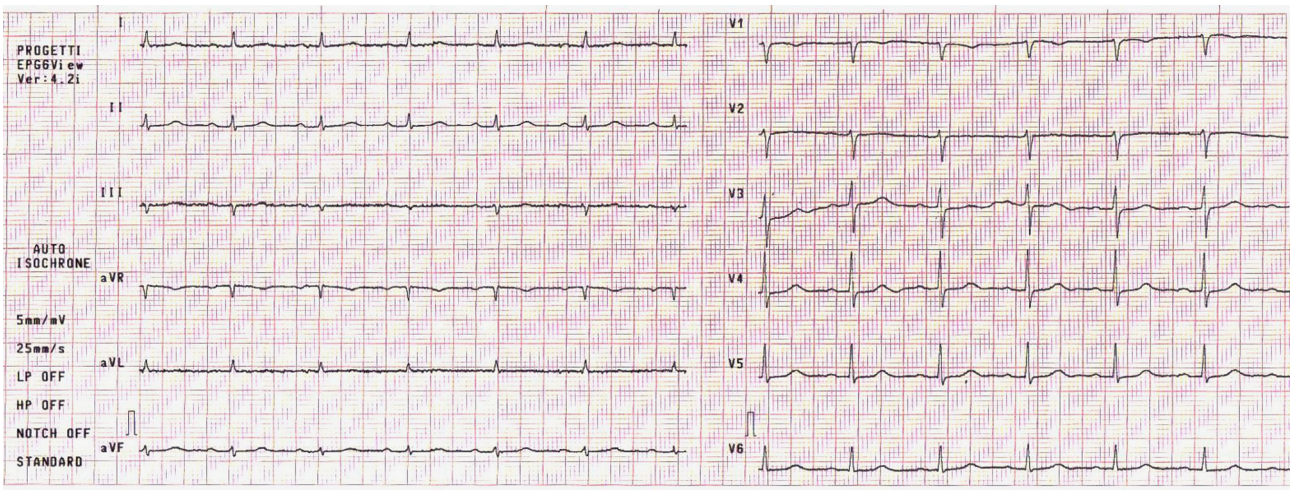


Рис. 7. Пациент Р. З.М., 80 лет: АД — 150/90 мм рт. ст.; ЭОС — нормальная; ЧСС — 75 уд/мин; низковольтажная ЭКГ, пониженное кровоснабжение миокарда

тивации или подавления функций тех или иных генов и будет развиваться тот или иной синдром старения, та или иная патология [16].

Как известно, пандемические масштабы артериальной гипертензии (АГ), ее первостепенное значение как фактора риска сердечно-сосудистой патологии и связанной с ней смертности определяют интерес к проблеме. Центральное место в формировании этих трендов занимает феномен возрастного повышения АД и распространенности АГ на поздних этапах онтогенеза. Увеличение случаев заболеваемости этой наиболее распространенной патологией с возрастом носит универсальный характер — распространяется на все расы, этнические и половые группы. Возрастной прирост распространенности АГ драматичен по своим темпам — в возрастной группе старше 60 лет АГ регистрируют в 2 раза чаще, чем в 40–59 лет. После 65 лет, то есть в пенсионном возрасте, в большинстве развитых стран АГ наблюдают более чем у $^{2}/_{3}$ населения [23]. Это было подтверждено и нашими исследованиями. Обнаруживаемые

нами изменения АД согласуются с литературными данными, где повышение АД рассматривается как облигатный признак старения, определяющий превалирование гипертензивных лиц в гериатрическом контингенте. Повышение САД осуществляется однонаправленно: согласно данным Фремингемского исследования, оно увеличивается в диапазоне 30–84 лет и более. ДАД отличает нелинейная разнонаправленная динамика — повышение вплоть до 50 лет, снижение с 60 лет. Результирующей таких противоположных тенденций динамики САД и ДАД является значительное возрастзависимое увеличение ПАД [3].

За последние годы произошли также определенные изменения в представлении о механизмах формирования АГ у пожилых людей. Она, в отличие от эссенциальной гипертензии молодого и среднего возраста, имеет несколько иные механизмы становления. Так, к 70 годам уменьшаются растяжимость сосудистой стенки крупных, мелких артерий (потеря эластичности) и чувствительность барорецепторов, нарушается ауторегуляция и изменяются барорефлекторные механизмы регуляции АД. Изменяется соотношение β_1 (уменьшается) и α (увеличивается) плотности адренергических рецепторов, развивается гипертрофия ЛЖ и увеличивается объем левого предсердия, нередко формируется диастолическая дисфункция ЛЖ или диастолическая сердечная недостаточность. Вследствие возрастных изменений гемодинамики уменьшается сердечный выброс и ЧСС, мозговой, сердечный, почечный и мышечный кровоток. В возрасте 50–60 лет стабилизируется или уменьшается ДАД, в 60–80 лет продолжается увеличение САД, системного сосудистого сопротивления, ПАД, объема внеклеточной жидкости [19, 23, 26].

С возрастом наблюдают развитие гипоксии и повышение свободнорадикального окисления митохондрий, что вызывает снижение энергетического обмена. Уменьшение аэробного пути окисления в митохондриях сопровождается усилением анаэробного гликолиза в цитозоле. В качестве субстратов окисления возрастает доля липидов и уменьшается доля углеводов. Возникший энергодефицит приводит к снижению адаптационных механизмов. При снижении энергообеспечения тканей ниже порогового уровня развиваются дегенеративные заболевания, ассоциированные с процессом старения [4]. При этом, согласно генорегуляторной гипотезе В. В. Фролькиса, возрастные нарушения генной регуляции могут привести не только к изменению соотношения синтезируемых белков, но и к экспрессии ранее не работавших генов, появлению ранее не синтезировавшихся белков и, как результат, к старению и гибели клеток. Наши результаты подтверждают данные и согласовываются с мнениями вышеуказанных авторов [4, 16, 19, 23, 26].

Выводы

Таким образом, при исследовании активности пируваткиназы и ЛДГ в крови у пожилых и старых лиц обнаружены статистически значимые межгрупповые различия, что свидетельствует об особенностях протекания энергозависимых процессов в зависимости от пола и возраста. В ходе проведения электрокардиографии обнаружены изменения биоэлектрической деятельности сердца в зависимости от возраста: отклонение электрической оси сердца влево, низковольтажные показатели ЭКГ, различного рода аритмии (брадикардия, тахикардия, синусовая аритмия, экстрасистолия — в основном желудочковая экстрасистолия, блокады — в основном пучка Гиса), гипертрофия ЛЖ, ИБС. По полученным результатам можно сделать заключение о том, что изменения, происходящие в сердечно-сосудистой системе, активности ферментов пируваткиназы и ЛДГ крови в зависимости от возраста и пола пациентов оказывают значительное влияние на биохимический баланс организма. Это может являться основой для исследования нозологической структуры основного диагноза у лиц пожилого и старческого возраста.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Аметов А. С., Карпова Е. В.* Эффективное и безопасное управление сахарным диабетом 2 типа при помощи ингибиторов ДПП-4 // Сахарный диабет. 2010. № 2. С. 69–75.

2. *Баранов В. С., Глотов О. С., Баранова Е. В.* Геномика старения и предиктивная медицина // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 3. С. 329–338.

3. *Баранова О., Семесько Т. М., Эна Л. М. и др.* Епідеміологія артеріальної гіпертензії та чинників ризику її розвитку в російсько-українській та кримскотатарській популяціях сільськогосподарських районів АР Крим // Пробл. стар. и долголет. 2006. Т. 15. № 1. С. 76–82.

4. *Гаврилов И. В.* Курс лекций по общей биохимии для студентов 2 курса лечебно-профилактического факультета. Модуль 3. Биохимия старения. Лекция № 31.1. Екатеринбург, 2013.

5. *Дедов И. И., Шестакова М. В.* Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: Мед. информ. агентство, 2006.

6. *Канунго М. С.* Биохимия старения. М.: Мир, 1982.

7. *Кишкун А. А.* Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

8. *Котова Т.В., Солопова А.Н., Сухих А.С. и др.* Оценка цитолитического эффекта тонизирующего напитка с экстрактом женьшеня // Вопр. питания. 2017. Т. 86. № 1. С. 35–40.

9. *Лапин А.Б.* Лабораторная диагностика в гериатрии // Лаб. мед. 2003. № 6. С. 14–20.

10. *Мовсум-заде К.М., Рашидова А.М., Цаликова Т.П.* Биохимические свойства молекулярных вариантов пируваткиназы эритроцитов человека // В сб.: Материалы I съезда гематологов и трансфузиологов Азербайджана. Баку, 1985. С. 58–59.

11. *Панахова Х.Г., Рашидова А.М., Мовсумзаде К.М.* Изменение аэробно-анаэробного соотношения субъединиц лактатдегидрогеназы в ткани головного мозга годовалых крыс при белковом голодании // В сб.: Труды Ин-та физиологии им. А.И.Караева и об-ва физиологов Азербайджана «Современные проблемы сравнительной физиологии и биохимии». 2006. Т. XXIV. С. 307–312.

12. *Рашидова А.М., Гашимова У.Ф.* Возрастзависимая активность лактатдегидрогеназы в структурах головного мозга крыс в постнатальном онтогенезе, гипоксированных в плодный период // Журн. эволюц. биохим. и физиол. 2019. Т. 55. № 3. С. 172–178.

13. *Смирнова О.В., Манчук В.Т., Савченко А.А.* Состояние иммунного статуса и активность ферментов в лимфоцитах крови у больных на разных стадиях острого лимфобластного лейкоза // Мед. иммунол. 2008. Т. 10. С. 543–550.

14. *Титов В.Н.* Теория биологических функций и совершенствование диагностического процесса в клинической биохимии //Клин. лаб. диагностика. 2009 № 4. С. 3–14.

15. *Филатова С.А., Безнедежная Л.П., Андреева Л.С.* Геронтология. Киев: Феникс, 2005.

16. *Фролькис В.В.* Генорегуляторные механизмы старения — основа развития возрастной патологии // Физиол. журн. 1990. № 5. С. 3–11.

17. *Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Ингель И.Э., Марьянович А.Т.* Возрастная инволюция органов и тканей // Успехи физиол. наук. 2003. Т. 34. № 1. С. 78–91.

18. *Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н.* Пептидная регуляция старения: 35-летний опыт исследований // Бюл. экспер. биол. мед. 2009. Т. 148. № 7. С. 108–113.

19. *Шабалин А.В., Воевода М.И.* Гериатрические аспекты кардиологии. Новосибирск, 2003.

20. *Шабалин А.В., Воевода М.И., Черных Н.И. и др.* Долгожительство — модель изучения процесса старения // Бюл. СО РАМН. 2006. № 4. С. 11–21.

21. *Bergmeyer H.U.* Biochemistry information. Methods of Enzymatic Analysis. Verlag Chemie, Weinheim, 1975. Vol. II.

22. *Beutler E., Blume K.G., Kaplan J.C. et al.* İnternational Committee for standartization in Haematology: Recommended methods for red cell enzyme analysis // Brit. J. Haematol. 1977. Vol. 35. № 2. P. 331–338.

23. *Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et.al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the-JNC 7 report // J.A.M.A. 2003. Vol. 289. P. 2560–2572.

24. *Hee-Young Yang, Tae-Hoon Lee.* Antioxidant enzymes as redox-based biomarkers: a brief review // BMB Rep. 2015. Vol. 48. № 4. P. 200–208. doi:10.5483/BMBRep.2015.48.4.274.

25. *Kruger N.J.* Bradford method for protein quantitation // In: J.M.Walker (ed.) The protein Protocols hand-book. 2-nd ed. Humana press Inc. Totowa, New Jersey. 2002. P. 15–21.

26. *Malavolta M., Caraceni D., Olivieri F., Antonicelli K.* New challenges of geriatric cardiology: from clinical top reclinical research // Geriat. Cardiol. 2017. Vol. 14. № 4. P. 223–232.

27. *Mazurek S., Zwerschke W., Jansen-Dürr P., Eigenbrodt E.* Effects of the human papilloma virus HPV-16 E7 oncoprotein on glycolysis and glutaminolysis: role of pyruvate kinase type M2 and the glycolytic-enzyme complex // Biochem. J. 2001. Vol. 356. P. 247–256.

28. *Pellerin L., Magistretti P.J.* How to balance the brain energy budget while spending glucose differently // J. Physiol. 2003. Vol. 546. P. 325.

Поступила в редакцию 28.01.2019
После доработки 26.02.2019
Принята к публикации 07.03.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 572–580

A. M. Rashidova, U. F. Hashimova, Z. M. Gadimova

STUDY OF ENERGY METABOLISM ENZYMES AND STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN ELDERLY AND SENILE AGE PATIENTS

Acad. Abdulla Garayev Institute of Physiology, Azerbaijan National Academy of Sciences,
78 Sharifzadeh Str., Baku AZ1100, Azerbaijan, e-mail: afag.rashidova@gmail.com

The present work introduces data on studying the activity of pyruvate kinase (PK) and lactate dehydrogenase (LDH) and the state of the cardiovascular system in elderly and senile people who applied to polyclinic “Health zone” in Baku. 60 people on an enzimopatiya and 87 people on a condition of cardiovascular system were examined. The examined persons were found the decreased myocardial blood flow, ischemic heart disease (IHD), against increased PK and LDH. Statistically significant differences in the activity of enzymes depending on gender, age were established, and changes in the bioelectric activity of the heart during an ECG were detected.

Key words: *gerontological age groups, pyruvate kinase, lactate dehydrogenase, arterial pressure, electrocardiography*

© Р. А. Гайфулин, С. В. Иванов, Е. Н. Гайфулина, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 581–591
УДК 616-053.9:616.12-005.4-08

Р. А. Гайфулин, С. В. Иванов, Е. Н. Гайфулина

ПОЛИМОРБИДНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, НУЖДАЮЩИХСЯ В РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6, e-mail: rus_gayf@mail.ru

В представленном обзоре основное внимание акцентировано на проблеме полиморбидности и связанных с возрастом состояний у больных ИБС пожилого возраста, нуждающихся в реваскуляризации миокарда. Пожилые пациенты с полиморбидностью, помимо высокого риска смертности, характеризуются сниженной функциональной активностью, когнитивными нарушениями, низким качеством жизни и частыми обращениями за медицинской помощью. Имеются доказательства о наличии единых механизмов, влияющих на процесс старения и развитие ряда сопутствующих заболеваний, связанных с возрастом. Соответственно, изучение полиморбидности позволит понять процессы старения, разработать стратегии по профилактике ее развития и существенно снизить риски хирургического вмешательства. В этой связи сохраняется необходимость в проведении исследований, направленных на изучение причинно-следственных связей между ИБС и полиморбидностью у больных пожилого возраста с дополнительной оценкой функционального и когнитивного статуса для разработки конкретных прогностических инструментов и лечебных стратегий.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, полиморбидность, старение, пожилые, реваскуляризация миокарда

Пожилые люди относятся к быстро растущей популяции в развитых странах мира. Ожидается, что к 2050 г. число людей старше 60 лет возрастет до 2 млрд [62, 63]. $^1/_4$ населения старше 75 лет страдает ИБС, и больше половины из них не подвергаются оперативному лечению, в первую очередь из-за преклонного возраста, выраженной дисфункции ЛЖ или наличия тяжелых сопутствующих заболеваний (полиморбидности). Также известно, что с возрастом любое хирургическое вмешательство ассоциируется с высоким риском возникновения неблагоприятных событий, включая инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и смерть. Например, на пациентов старше 75 лет приходится до 78 % перечисленных осложнений [47]. В последнее десятилетие для минимизации хирургического риска и улучшения прогноза у больных старших возрастных групп предпочтения при выборе методов реваскуляризации смещаются в пользу малоинвазивных технологий, таких как чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), коронарное шунтирование без искусственного кровообращения (КШ без ИК), операции из мини-доступа [4]. Свой вклад в снижение заболеваемости и смертности после хирургических вмешательств вносят усовершенствования в области защиты миокарда, экстракорпорального кровообращения и анестезиологического пособия.

Известно, что клиническая картина ишемии миокарда прежде всего обусловлена наличием облитерирующего атеросклеротического препятствия в коронарных артериях. При этом вполне логично предположить, что после реваскуляризации миокарда (ЧКВ и/или КШ) симптомы заболевания у пациента могут быть устранены (например, приступы стенокардии), а качество жизни улучшится. Однако наличие сопутствующей патологии может оказать негативное влияние как на клиническое состояние пациента, так и на верификацию самой ИБС, оценку хирургического риска и ожидаемую пользу от вмешательства. Проще говоря, полиморбидность усложняет оценку, ведение и лечение пациентов с ИБС.

Термин «полиморбидность» определяется сосуществованием двух и более хронических заболеваний у одного пациента без акцента на значимость одного из них, а также могут иметь или не иметь общую причинно-следственную связь [7]. Частота полиморбидности тесно связана не только с социальной депривацией, но и с возрастом [12]. Пациенты с полиморбидностью, помимо высокого риска смертности, характеризуются сниженной функциональной активностью, низким ка-

чеством жизни и частыми обращениями за медицинской помощью [51].

Несмотря на то, что наличие полиморбидности более характерно для людей пожилого возраста, этот термин до недавнего времени использовался редко. Чаще всего он был взаимозаменяемым по отношению к коморбидности, то есть когда из нескольких заболеваний одно является основным. И лишь после публикации рекомендаций по полиморбидности была оценена её актуальность, признана необходимость широкого применения данного определения как исследователями, так и клиническими специалистами, включая геронтологов [48].

В настоящее время бóльшая часть исследований по полиморбидности сосредоточена на комбинациях хронических, часто синергичных заболеваниях, например сахарный диабет (СД) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Однако полиморбидность у пациентов старших возрастных групп должна рассматриваться в совокупности с состояниями, которые присущи лицам пожилого и старческого возраста и, как правило, ранее не учитывались в большинстве исследований. Это крайне важно как при планировании будущих исследований, так и при разработке профилактических и лечебных стратегий у данной категории пациентов.

Старение или связанные с возрастом состояния

Когнитивные нарушения и деменция. Нарушение когнитивной функции, как правило, является следствием обычного процесса старения и может быть маркером болезни Альцгеймера или деменции [2, 50]. Интересно, что и ССЗ, в свою очередь, тесно связаны с указанными нарушениями. Результаты метаанализа проспективных когортных исследований продемонстрировали, что у больных ИБС риск развития когнитивных нарушений и деменции увеличивается в среднем на 45 % [21]. Между тем, биологический механизм, с помощью которого ИБС связана с риском развития когнитивных нарушений или деменции, до сих пор неизвестен. ИБС и когнитивные нарушения имеют общие факторы риска, такие как ожирение, СД, курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и гиподинамия. Результаты метаанализа не выявили различий между исследованиями, в которых учитывали факторы риска, и исследованиями, в которые их не включали [50]. То есть связь между ИБС и риском развития когнитивных нарушений не может быть объяснена только наличием общих факторов сердечно-сосудистого риска.

Существуют данные, что пациенты с ИБС и когнитивными нарушениями имеют более высокую активацию тромбоцитов по сравнению с пациентами, у которых когнитивные дисфункции отсутствуют. Возможно, активность тромбоцитов является недостающим звеном в данной ассоциации, способствуя развитию деменции посредством нескольких механизмов. Во-первых, связь между рецепторами *GP* II*b*—III*a* тромбоцитов и *P*-селектином, участвующих в адгезии тромбоцитов с эндотелиальными клетками на пораженных сосудистых участках, может вызывать воспаление сосудов головного мозга и способствовать развитию деменции [35]. Во-вторых, активация тромбоцитов ассоциируется с прогрессированием атеросклероза в сонных артериях и, соответственно, церебральной резистентностью [31]. И в-третьих, тромбоциты содержат и при стимуляции секретируют в кровь амилоид-β-пептиды, которые являются основным компонентом амилоидных бляшек в сосудах головного мозга.

Помимо этого, ИБС достаточно часто протекает с фибрилляцией предсердий или выраженной ХСН, которые также могут предрасполагать к развитию когнитивных нарушений. В свою очередь, сочетание ИБС и цереброваскулярной недостаточности способствует снижению мозгового кровотока (гипоперфузии), поражению белого вещества головного мозга и развитию инсульта, которые ассоциируются с когнитивными нарушениями и риском деменции [14, 41]. Говоря о микроэмболизации как основном механизме периоперационного инсульта и мозговой гипоперфузии, нельзя не упомянуть о КШ в условиях ИК, при которых они встречаются в 2—6 % случаев и ещё примерно в 13 % манифестируют в виде грубой энцефалопатии [56]. Результаты ряда исследований демонстрируют, что у пациентов с ИБС эффективность тестов по оценке когнитивной функции после КШ значимо ниже по сравнению с предоперационной контрольной группой [6]. Однако в течение последующих 6 лет наблюдений, независимо от метода проведения КШ (с ИК или без него), у всех пациентов исследователи наблюдали умеренное, но достоверное снижение когнитивной функции относительно контрольной группы [19, 32].

Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что результаты проспективных когортных ис-

следований демонстрируют чёткую связь между ИБС и повышенным риском развития когнитивных нарушений или деменции. Однако сохраняется необходимость более детальных исследований основных биологических параметров (например, дисфункции ЛЖ, гипоперфузии) и факторов риска (артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, курение, гиподинамия, генетические факторы), которые связывают ИБС и риск развития когнитивных нарушений или деменции, для повышения эффективности мер, направленных на снижение частоты и тяжести данных заболеваний.

Старческая астения (frailty) — это гериатрический синдром, характеризующийся повышенной уязвимостью к стрессорным факторам из-за нарушений в различных органах, особенно в сердечно-сосудистой и костно-мышечной системах. Для старческой астении, кроме снижения мышечной силы, характерны также потеря массы тела (мышечной и скелетной массы), выраженная слабость, повышенная утомляемость, снижение скорости ходьбы и физической активности в целом [3].

Несмотря на то, что старческая астения является «системным» синдромом, существуют убедительные доказательства ее взаимосвязи с ССЗ [25]. То есть старческая астения не всегда является самостоятельным и независимым состоянием. Например, прогрессирование ХСН может ухудшить функциональность, мобильность, выполнение привычных бытовых нагрузок и, в итоге, способствовать развитию старческой астении. В свою очередь, старческая астения может усугубить симптоматику и тяжесть клинического состояния, негативно повлиять на результаты реваскуляризации у пациентов с тяжёлой ИБС. При этом перечисленные вопросы еще далеки от своего окончательного разрешения.

Известно, что распространенность старческой астении составляет около 10 % в популяции людей 65 лет и старше и, как правило, увеличивается с возрастом [17]. Ввиду признания факта о достаточно широком присутствии старческой астении и вероятного влияния на клинические результаты наблюдается интерес к включению её в общую структуру оценки риска и лечения пациентов с ИБС [8].

Шкалы STS и EuroSCORE являются чаще всего используемыми моделями оценки хирургического риска. Между тем, они подвергаются вполне обоснованной критике из-за невозможности точного прогнозирования у пациентов с высоким риском и отсутствия переменных для оценки функционального статуса. Шкалы для оценки старческой астении позволяют более точно прогнозировать риск операций у пожилых пациентов, так как в них результаты зависят не только от числа сопутствующих хронических заболеваний [64]. Авторы целого ряда исследований продемонстрировали способность моделей по оценке старческой астении прогнозировать риск смертности, снижение функциональной активности и возникновение серьезных неблагоприятных кардиальных и цереброваскулярных событий в постоперационном периоде [57]. Так, в одном метаанализе отмечено, что старческая астения повышает риск смертности в 1,8—2,3 раза, снижает уровень жизнедеятельности в 1,6—2 раза, увеличивает частоту госпитализаций в 1,1—1,8 раза, уменьшает физическую активность в 1,5—2,6 раза. Результаты, представленные в этом исследовании, могут быть использованы в качестве ориентира для прогнозирования отрицательных результатов в соответствии с используемой концепцией старческой астении, а также для оценки временны́х интервалов, в которые могут произойти вышеуказанные события [60].

Старческая астения определена в качестве значимого предиктора смертности от всех причин (95 % ДИ; ОР 2,97 [1,56—5,66], p=0,001) в метаанализе с участием 2 332 пациентов, подвергшихся ЧКВ (средний возраст 69 лет, 68 % мужчин, продолжительность наблюдения 30±28 мес) [58]. Полученные данные подтверждают гипотезу, что для лечения пациентов со старческой астенией (со стабильной ИБС или острым коронарным синдромом) должна быть альтернатива инвазивной стратегии. Пожилых пациентов, которых рассматривают для проведения ЧКВ, необходимо оценивать на предмет наличия астении, а также принимать во внимание отношение риск/польза от предполагаемого вмешательства.

Все вышесказанное имеет большое практическое значение при прогнозировании результатов лечения. Старческая астения, как правило, не коррелирует с другими показателями клинического риска, но, добавляя новую информацию, является независимым фактором при определении более точного прогноза [8]. Выяснение потребности включения старческой астении в стратификацию риска и решения вопросов лечения данной категории больных является актуальной задачей текущих исследований.

Инвалидность. Известно, что ИБС у лиц пожилого и старческого возраста является основной причиной не только заболеваемости, но и инвалидности. Между тем, распространенность инвалид-

ности у этих пациентов зависит от используемой дефиниции или инструментов её оценки. Это связано с тем, что инвалидность и старческую астению ранее считали взаимозаменяемыми состояниями из-за сходства проявлений, высокой частоты сосуществования и отсутствия стандартизованных определений старческой астении по отношению к инвалидности.

В недавнем метаанализе, включавшем 20 исследований за период 2001–2015 гг. (возраст пациентов 68,7–79,4 года, период наблюдения 1–11 лет), были представлены первые доказательства того, что старческая астения (распространенность составила 4,3–37,2 %) является значимым предиктором развития инвалидности у пожилых людей по сравнению с теми, у которых таковая отсутствовала (95 % ДИ, ОШ 2,76 (2,23–3,44), $\rho<0{,}00001$). Преастения у пожилых лиц в меньшей степени, но также была связана с риском развития или утяжелением инвалидности [37]. Автор резюмирует, что приоритетным является разработка эффективных профилактических мер развития старческой астении и инвалидности для сохранения физической активности и качества жизни пожилых людей.

Также наличие инвалидности ассоциируется с высоким риском госпитальной заболеваемости и смертности. Например, по данным шведского популяционного исследования, включившего 65 676 пациентов за период 1994–2006 гг. (80 % мужчин, возраст 30–63 года), которым выполнили КШ (n=22,959) или ЧКВ (n=42 717), распространенность инвалидности до реваскуляризации составила 24 %, и в основном за счет заболеваний опорно-двигательного аппарата [66]. Инвалидность чаще имели женщины, пожилые пациенты, люди с низким уровнем образования, а также пациенты, родившиеся за пределами Швеции (иммигранты). По результатам данного исследования, независимо от типа вмешательства и пола, пятилетняя смертность составила 4 % (n=2 806), а наиболее частой причиной стали ССЗ (54 %). Коэффициент риска смерти был выше у пациентов, имевших инвалидность, по сравнению с пациентами без таковой, и он оставался выше независимо от типа вмешательства, пола, а также после корректировок с учетом социально-демографических и медицинских факторов.

В другом популяционном исследовании двухлетняя смертность после реваскуляризации миокарда варьировала около 5 % [13]. Однако в этом исследовании в сравнении с предыдущим период наблюдения был короче и изучали как молодых (моложе 45 лет), так и пациентов старческого возраста (старше 85 лет). Более высокие показатели смертности продемонстрированы в исследовании, которое проводили в Японии у лиц старше 75 лет и в которое включили умерших в течение 30 дней после реваскуляризации миокарда. Была показана пятилетняя смертность на уровне 13 % у женщин и 12 % у мужчин [26].

Таким образом, при проведении стратификации риска следует учитывать не только возрастные характеристики пациентов, но и наличие у них инвалидности. Поэтому некоторые исследователи считают важной задачей, помимо сохранения физической активности и качества жизни у пожилых людей, разработку и осуществление эффективных мер по предотвращению развития инвалидности.

ИБС и сопутствующие заболевания

Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Известно, что существует очень высокая распространенность ассоциированных ССЗ у пациентов с ИБС, включая ХСН и нарушения ритма, артериальную гипертензию и пороки сердца, цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических сосудов. Подробный анализ перечисленных заболеваний выходит за рамки этой статьи, несмотря на тот факт, что наличие и тяжесть каждого из них может существенно повлиять на госпитальный и отдаленный риск у пациентов, подвергающихся КШ или ЧКВ. Однако хотелось бы акцентировать внимание на проблеме мультифокального атеросклероза (МФА) в связи с его высокой распространенностью у пациентов старших возрастных групп, негативным влиянием на число кардиоваскулярных событий, порой, решающим фактором при выборе лечебной стратегии у больных ИБС, нуждающихся в коронарной реваскуляризации [1, 65]. МФА, как наиболее грубое проявление системного атеросклероза, сам по себе обладает характеристиками полиморбидности, так как включает клинически несколько отличающиеся заболевания, связанные с облитерирующим поражением различных артериальных бассейнов — коронарных и брахиоцефальных артерий (прежде всего, каротидной бифуркации), артерий нижних конечностей (включая подвздошно-бедренный сегмент и брюшной отдел аорты), висцеральных ветвей.

Данные по распространенности МФА в различных артериальных бассейнах довольно вариабельны. Например, в исследовании T. Przewłocki и соавт. [53] из 687 последовательных пациентов (487 мужчин, средний возраст 63,5±9,1 года), направленных на коронарографию, у 545 (79,3 %) верифицирована ИБС. Из них у 199 (36,5 %) больных диагностирован МФА, а именно: поражение двух артериальных бассейнов — у 130 (23,8 %) пациентов, трех — у 61 (11,2 %) и четырех — у 8 (1,5 %). Результаты нашего исследования демонстрируют схожие значения: поражение двух и более артериальных бассейнов встречалось у 31,5 % пациентов с ИБС, причём чаще всего у лиц старше 70 лет — 41,7 % [5].

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость активного выявления МФА. Побуждает к этому так называемая концепция перекрестного риска. То есть пациенты, которые перенесли острое атеротромботическое ишемическое событие (острый коронарный синдром, ОНМК или транзиторную ишемическую атаку, острую ишемию нижних конечностей), помимо риска повторных эпизодов в исходном бассейне, имеют высокую вероятность возникновения неблагоприятных событий в другом артериальном бассейне [23]. Перекрестный риск между сердечно-сосудистыми событиями является актуальной проблемой для клиницистов, особенно в свете того реального факта, что ИБС, атеросклероз артерий нижних конечностей и каротидного бассейна чаще подвергаются изолированному «симптомному» лечению в специализированных (кардиологических, сосудистых, неврологических) отделениях, пренебрегая системностью характера причин заболевания и исключая комплексный подход к лечению. Выбор лечебной стратегии у больных с МФА очень важен, так как именно они имеют худшие отдаленные результаты относительно пациентов, имеющих клинически манифестирующее поражение лишь одного артериального бассейна. Об этом, например, свидетельствуют результаты недавно опубликованного исследования SAVOR-TIMI 53, включившего 16 496 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (средний возраст 65±8,6 года, 66,9 % мужчин) [28]. Авторы показали, что через 2,1 года частота первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, ИМ и ОНМК) была выше у пациентов с МФА. Самые низкие показатели были у пациентов в группах с поражением одного или двух артериальных бассейнов (3,3 и 7,5 % соответственно), затем у пациентов с поражением трех и четырех артериальных бассейнов (15,6 и 23,9 % соответственно, $p<0,0001$). Пациенты без МФА имели и самые низкие показатели общей смертности (2,6 %), за которыми следовали больные с поражением двух, трех и четырех артериальных бассейнов (4,7; 8,3 и 14,4 % соответственно, $p<0,0001$). Следует отметить, что средний возраст в группах — 64,5–66,5 лет ($p<0,001$ для тренда).

О неблагоприятном влиянии МФА на отдаленные результаты реваскуляризации и прогноз у лиц старших возрастных групп свидетельствуют результаты других исследований. Так, в крупном регистровом исследовании CREDO-Kyoto registry Cohort-2, включившем более 15 тыс. пациентов (средний возраст 67 лет), МФА имел место у 21 % больных, а у пациентов старше 75 лет распространенность МФА достигала 42–43 % [45]. Результаты трехлетнего наблюдения определили, что наличие МФА после реваскуляризации миокарда является независимым фактором риска возникновения больших кардиоваскулярных событий (смерть, ИМ, инсульт), общей и смертности от вне сердечно-сосудистых причин по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). В другом исследовании анализировали отдаленные результаты реваскуляризации после ЧКВ у больных с МФА [59]. Средний период наблюдения составил 7,3 года. В группе больных с атеросклеротическим поражением двух артериальных бассейнов по сравнению с группой без МФА (95 % ДИ) риск смерти от всех причин был выше в 1,6 раза, сердечно-сосудистой смертности — в 2,13 раза, возникновения комбинированной конечной точки (смерть, ИМ и инсульт) — в 1,66 раза. Кроме того, у пациентов с поражением трех и более артериальных бассейнов по сравнению с группой без МФА риск смерти от всех причин возрастал в 3,81 раза, сердечно-сосудистой смертности — в 4,4 раза, комбинированной конечной точки — в 2,75 раза. Помимо этого, авторы данного исследования говорят о сопоставимости результатов между пациентами с клиническим и субклиническим МФА.

Таким образом, пожилой возраст и наличие МФА у больных ИБС являются важными и независимыми факторами, определяющими не только ближайшие результаты, но и отдаленный прогноз, что необходимо учитывать при выборе лечебной стратегии.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В настоящее время ХОБЛ занимает 4-е место среди причин смертности, а по послед-

ним оценкам к 2030 г. поднимется на 3-е [61]. Распространенность ХОБЛ в общей популяции составляет 11,7 %, а у больных с ИБС варьирует от 16,1 до 53 % [27]. В свою очередь, распространенность ХОБЛ у пациентов, подвергшихся реваскуляризации миокарда, колеблется от 11 до 25,8 % [52].

ХОБЛ тесно связана с ИБС общими факторами риска, а проведенные исследования демонстрируют ее взаимосвязь с ССЗ, смертностью и инвалидизацией [20]. В исследовании PARTNER, включавшем 2 553 пациента, ХОБЛ присутствовала у 43 % и была связана с увеличением смертности в течение года (23,4 % против 19,6 %, ρ=0,02) [22]. Из 9 306 пациентов (средний возраст более 60 лет), включенных в исследование NAVIGATOR, 451 (4,8 %) имели диагноз ХОБЛ. При наблюдении в течение 5 лет у пациентов с ХОБЛ были выявлены большие показатели смертности, ИМ и инсульта (14 % против 5,5 %, ρ<0,0001), более высокий уровень госпитализаций по причине сердечной недостаточности (7,1 % против 1,5 %, ρ<0,0001) и показатели комбинированной конечной точки, включавшей смерть, ИМ, нестабильную стенокардию, инсульт, госпитализацию по причине ХСН и повторную реваскуляризацию миокарда (27,1 % против 12,3 %, ρ<0,0001). Кроме того, пациенты с ХОБЛ и без неё были сопоставимы по риску развития сахарного диабета [20].

Несмотря на положительное влияние КШ на качество жизни и выживаемость, наличие ХОБЛ у данной категории пациентов, как правило, связано с неблагоприятным отдаленным прогнозом [52]. Помимо влияния возрастного фактора, это можно объяснить тем, что, независимо от исходного состояния бронхолегочной системы, респираторная механика и газообмен сильно страдают после КШ. У пациентов с ХОБЛ эти риски дополнительно возрастают за счет усиления исходного или же существующего воспалительного ответа, реакции на ИК, вентиляцию легких и т. д. Факторы, связанные с осложнениями со стороны дыхательной системы, являются наиболее влияющими на смертность и заболеваемость при КШ. При наличии ХОБЛ перечисленные осложнения встречаются гораздо чаще, что и приводит к возрастанию смертности до 3,8 % [15].

При анализе краткосрочных наблюдений после реваскуляризации миокарда результаты носят противоречивый характер. Не все пациенты с ХОБЛ имеют худшие результаты относительно тех, у кого она отсутствует. Например, C. H. Ho и соавт. [30] у пациентов с ХОБЛ после КШ наблюдали более низкие 30-дневные показатели смертности и частоты ИМ, в том числе у больных старших возрастных групп. Кроме того, интенсивная легочная реабилитация после операции и эффективная медикаментозная терапия позволяют влиять на исходы КШ у пациентов с ХОБЛ.

Таким образом, у пациентов с высоким риском развития ССЗ, к числу которых относятся пожилые, наличие ХОБЛ является независимым предиктором неблагоприятных исходов. Тем не менее, сопутствующая ХОБЛ не должна служить запретом к проведению КШ, а перечисленные данные лишь подчеркивают важность и необходимость идентификации этой тяжелой группы пациентов для формирования лечебных программ с учетом данного фактора риска.

Сахарный диабет (СД). Приблизительно 366 млн человек в мире страдают СД и ожидается, что к 2030 г. их число возрастет до 552 млн. Распространенность СД является наибольшей в пожилой популяции, затрагивая 27 % этой группы населения [9]. СД ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью у пожилого населения и, наряду с другими сопутствующими заболеваниями, включая ИБС, инсульт, почечную дисфункцию, частота которых также увеличивается с возрастом, оказывает свое дополнительное неблагоприятное воздействие.

В настоящее время свыше 20 % пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, страдают СД. По данным национального реестра Израиля, этот показатель варьирует от 43 до 49 % [54]. При этом ССЗ и смертность у пациентов с СД в 2–4 раза выше, чем у лиц без него [62]. Кроме этого, по данным проспективного обсервационного исследования, в которое были включены 176 пациентов с СД 2-го типа (средний возраст 66 лет, медиана наблюдения 5,8 года), как раз пожилые люди с диабетом имели бóльшую частоту развития ангиопатии (например, диабетической нефро- и ретинопатии) по сравнению с более молодыми пациентами [95 % ДИ, ОР 1,07 (1,02–1,12); ρ=0,01] [39].

Результаты ранее проведенных исследований демонстрируют увеличение госпитальной и отдаленной смертности после КШ у больных с СД. Однако последние данные указывают на значительное снижение этих показателей [55]. Так, в обсервационном когортном исследовании из 2 766 пациентов, которым выполняли изолированное

КШ, были выделены две группы: 1-я (средний возраст 63 года) — 1 553 пациента без СД; 2-я (средний возраст 65 лет) — 1 213 пациентов с СД 2-го типа. Результаты оценивали на госпитальном этапе, а также через 1, 3, 5 и 10 лет (средний период наблюдения составил 97±41 мес). Госпитальная смертность не выявила достоверной межгрупповой разницы (1,87 % против 2,31 %, ρ=0,422). По другим конечным точкам, включая сердечно-сосудистые катастрофы, использование внутриаортальной баллонной контрпульсации и заместительной почечной терапии, группы также не различались. Между тем, показатели отдаленной смертности (через 1, 3, 5 и 10 лет) были достоверно выше в группе больных с СД по сравнению с группой без диабета независимо от возраста — 5,3 % против 3,6 %, ρ=0,038; 9,3 % против 5,6 %, ρ<0,001; 15,3 % против 9,3 %, ρ<0,001; 47,3 % против 29,6 %, ρ<0,001, соответственно. Многофакторный анализ показал, что СД, наряду с высоким риском по шкале EuroSCORE и гиперлипидемией, является независимым предиктором отдаленной смертности после КШ, увеличивая ее в 2 раза. Что интересно, отдаленная смертность возрастала еще в 2 раза у пациентов, в лечение которых включали инсулин [36]. Возможно, это обусловлено тем, что у пациентов с инсулинозависимым СД сопутствующих заболеваний, как правило, значительно больше, чем у пациентов с инсулинонезависимым диабетом.

Схожие результаты демонстрируют и другие недавно завершенные исследования. Одним из таких является рандомизированное многоцентровое исследование CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2, включившее 15 939 пациентов, средний возраст пациентов в группах с СД и без него варьировал от 68,3±9,3 до 70,3±9,2 года, при этом доля больных старше 75 лет составила 27 и 38 % соответственно. Результаты демонстрируют отсутствие различий по смертности между пациентами с наличием и отсутствием СД как за 30-дневный период наблюдения, так и через год после реваскуляризации (0,9 % против 1,2 % и 4,4 % против 4,5 %) [42]. Другая группа авторов также не выявила достоверных различий по частоте смертности после КШ у пациентов без СД и с его наличием на фоне приема пероральных гипогликемических препаратов (1,88 % против 2,01 %). Между тем, у пациентов, находившихся на инсулинотерапии, отмечено значительное увеличение смертности — до 3,08 % [40].

Больные с инсулинозависимым СД после ЧКВ имеют худшие отдаленные показатели по частоте неблагоприятных событий, чем пациенты после КШ. В работе M. E. Farkouh и соавт. у пациентов с СД после ЧКВ пятилетняя смертность составила 26,6 % [24], а по данным G. A. Contini и соавт. — 24,5 % [18]. Несколько ниже аналогичные показатели смертности у пациентов с СД после ЧКВ были получены в исследовании A. P. Kappetein, составив 19 %, в то время как у пациентов без диабета они не превышали 12 % [33]. Хотя факт терапии инсулином действительно является неким маркером прогрессирования заболевания, но его основной биологический механизм до конца не изучен. Имеются лишь предположения, что он связан с прокоагулянтным дисбалансом, хроническим воздействием высокого уровня глюкозы и прямым следствием гиперинсулинемии.

Анализ отдаленных результатов реваскуляризации (КШ и ЧКВ) у пожилых пациентов с СД представлен в работе R. Naito и соавт. [46]. В исследование были включены 483 пациента 65 лет и старше, из которых ЧКВ выполнено 256 больным, а КШ — 227. Средний возраст в обеих группах не различался (72,7±5,3 и 72,7±5,1 в группах ЧКВ и КШ соответственно, ρ=0,9). По данным многофакторного регрессионного анализа Кокса показано, что пожилой возраст ассоциировался с увеличением отдаленной смертности от всех причин (ρ<0,0001).

Недостаточное количество исследований по вопросам выбора лечебных стратегий у пациентов старших возрастных групп с СД пока не позволяет предложить обоснованный и конкретный метод их лечения. В настоящее время можно лишь акцентировать внимание на том, что поскольку пожилые пациенты являются гетерогенной группой, то выбор лечебной стратегии у них прежде всего должен основываться на индивидуальном подходе после тщательной, взвешенной оценки клинического риска и возможной пользы. Кроме того, у пожилых людей с функциональной и когнитивной недостаточностью необходим более агрессивный контроль за гликемическим профилем. Также целесообразно продолжить исследования по изучению роли инсулинозависимого СД у пациентов, которые подвергаются реваскуляризации миокарда, что позволит разработать алгоритмы стратификации риска и новые варианты лечения для повышения приверженности к терапии, улучшения прогноза и качества жизни.

Хроническая болезнь почек (ХБП). В последние годы наблюдают устойчивое увеличение числа пациентов с ХБП, по прогнозам, их число будет расти и в течение следующего десятилетия [38]. В настоящее время бóльшую часть новых диагнозов ХБП устанавливают пациентам 65 лет и старше, которая чаще имеет легкую или умеренную степень тяжести. Литературные данные свидетельствуют, что пациенты именно с легким и умеренным течением ХБП (I–IV стадии), подвергающиеся реваскуляризации миокарда (ЧКВ или КШ), умирают в 5–10 раз чаще (как правило, от сердечно-сосудистых причин), чем пациенты с терминальной почечной недостаточностью, требующие диализа [44]. Кроме того, наличие ХБП у пожилых пациентов с ИБС характеризуется рядом особенностей, включая ранний дебют заболевания, его быстрое прогрессирование, высокую распространенность у них СД и МФА, склонность к кальцинозу и увеличению жесткости сосудов, сложную анатомию поражений и малый диаметр сосудов. Соответственно, у пациентов с ЧКВ это способствует увеличению числа рестенозов и повторных реваскуляризаций за счет снижения эффективности антипролиферативных свойств стента и нарушения эндотелизации, что ведет к гиперпролиферации неоинтимы или тромбозу имплантированного стента. В свою очередь, у пациентов с КШ в 2–3 раза возрастает риск развития острого повреждения почек [16]. Видимо, по этим причинам такой нозологический тандем определяет очень низкую частоту реваскуляризаций у этой категории больных в целом и у пожилых в частности.

Рекомендации по ведению пациентов с ИБС и ХБП обычно основаны на результатах, полученных в ретроспективных клинических исследованиях, а большинство из них (~80 %) обычно исключают пожилых пациентов как группу высокого риска. Как правило, лечение данных пациентов основано на экстраполяции результатов клинических исследований в группах, не страдающих ХБП. Тем не менее, авторы ряда исследований, посвященных ХБП у пожилых лиц, показали, что реваскуляризация улучшает выживаемость и качество жизни [34, 49]. Кроме того, число реваскуляризаций у пациентов с ХБП составляет почти $^1/_3$ от числа тех, у кого ХБП отсутствует. И это важные данные, так как, согласно рекомендациям, такие вмешательства должны быть приоритетными в этой группе пациентов.

Вопрос выбора между ЧКВ или КШ как наиболее предпочтительного метода реваскуляризации пока ещё не нашел однозначного ответа в проведенных исследованиях, так как носит противоречивый характер. Так, результаты метаанализа, включившего 5 920 пациентов с ХБП и множественным поражением коронарных артерий, которым было проведено ЧКВ или КШ, показали, что ЧКВ связано с более низким краткосрочным и отдаленным риском смерти и инсульта, но с более высоким риском развития ИМ (у пациентов с неполной реваскуляризацией) и повторной реваскуляризации по сравнению с группой КШ. Однако у больных с терминальной ХБП и использованием диализа предпочтение отдавалось КШ из-за более высокой смертности и частоты повторной реваскуляризации при ЧКВ [10]. Эти данные согласуются с результатами анализа регистра CREDO-Kyoto PCI/CABG, включившего 388 пациентов, находящихся на диализе (средний возраст 66 лет, доля пациентов старше 75 лет составила 21,6 %), в котором КШ было связано с более низким риском смерти от сердечных причин, ИМ и повторной реваскуляризации по сравнению с ЧКВ [43]. Напротив, данные другого крупного регистра, включившего 6 927 пациентов старше 75 лет и сравнившего результаты КШ и ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием (2 628 и 4 299 пациентов соответственно), показали более низкий уровень смертности от всех причин и ХСН у пациентов после ЧКВ, находящихся на гемодиализе [29].

Роль медикаментозной терапии в сравнении с ЧКВ и КШ у пациентов с ХБП также мало изучена, поскольку пациенты с ХБП, как уже говорилось выше, недостаточно представлены в современных исследованиях ввиду высокого риска развития возможных неблагоприятных событий. Ценную информацию по этому вопросу в скором времени могут представить результаты последнего международного рандомизированного исследования ISCHEMIA CKD, целью которого является оценка эффективности исходной инвазивной стратегии в сочетании с последующей оптимальной медикаментозной терапией у пациентов со стабильной ИБС и прогрессирующей ХБП [11].

Заключение

В настоящее время имеются доказательства наличия единых механизмов, влияющих на процесс старения и развитие ряда сопутствующих за-

болеваний, так или иначе связанных с возрастом. Соответственно, можно предположить, что возможность повлиять на эти механизмы позволит снизить развитие полиморбидности и существенно улучшить состояние здоровья у лиц пожилого и старческого возраста. С другой стороны, изучение роли полиморбидности может нам помочь понять процессы старения так же, как и разработать стратегии для профилактики развития полиморбидности. Кроме того, следует лучше изучить взаимосвязь ИБС с полиморбидностью у больных старших возрастных групп, нуждающихся в реваскуляризации миокарда, уделяя особое внимание оценке функционального и когнитивного статуса для разработки конкретных прогностических инструментов. И поскольку население во всем мире продолжает стареть, проблема полиморбидности у пожилых пациентов с ИБС будет все более актуальной, требующей детального изучения и поиска оптимальных хирургических стратегий.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Гайфулин Р.А., Сумин А.Н., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Анализ отдаленных результатов хирургического лечения больных с мультифокальным атеросклерозом в различных возрастных группах // Атеросклероз и дислипидемии. 2017. № 2. С. 48–57.

2. Захаров В.В., Савушкина И.Ю., Мхитарян Э.А. и др. Возрастная динамика когнитивных функций у лиц 50–85 лет // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 3. С. 450–456.

3. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии // Геронтология. 2013. № 1. С. 5–16.

4. Рябова А.Ю., Козлова И.В., Агапов В.В., Землянская О.В. Коморбидные пациенты и реваскуляризация коронарных артерий: нерешенные вопросы // Соврем. пробл. науки и образования. 2018. № 5. С. 197.

5. Сумин А.Н., Гайфулин Р.А., Безденежных А.В. и др. Распространенность мультифокального атеросклероза в различных возрастных группах // Кардиология. 2012. № 6. С. 28–34.

6. Тарасова И.В, Трубникова О.А., Кухарева И.Н., Барбараш О.Л. Методические подходы к диагностике послеоперационной когнитивной дисфункции в кардиохирургической клинике // Комплексные пробл. ССЗ. 2015. № 4. С. 73–78.

7. Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность — современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом // Кардиология. 2018. Т. 58. № S9. С. 29–38.

8. Afilalo J., Alexander K.P., Mack M.J. et al. Frailty Assessment in the Cardiovascular Care of Older Adults // J. Amer. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63. P. 747–762.

9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2011 // Diabetes Care. 2011. Vol. 34 (Suppl. 1). P. 11–61.

10. Bangalore S., Guo Y., Samadashvili Z. et. al. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and chronic kidney disease: Everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery // J. Amer. Coll. Cardiol. 2015. Vol. 66. № 11. P. 1209–1220.

11. Bangalore S., Maron D.J., Fleg J.L. et al. International study of comparative health effectiveness with medical and invasive approaches-chronic kidney disease (ISCHEMIA-CKD): Rationale and design // Amer. Heart. J. 2018. Vol. 205. P. 42–52.

12. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M. et. al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a crosssectional study // Lancet. 2012. Vol. 380. P. 37–43.

13. Blackledge H.M., Squire I.B. Improving long-term outcomes following coronary artery bypass graft or percutaneous coronary revascularisation: results from a large, population-based cohort with first intervention 1995–2004 // Heart. 2009. Vol. 95. P. 304–311.

14. Bronzwaer A.G.T., Verbree J., Stok W.J. et al. Aging modifies the effect of cardiac output on middle cerebral artery blood flow velocity // Physiol. Rep. 2017. Vol. 5. № 17. pii: e13361. doi: 10.14814/phy2.13361.

15. Buggeskov K.B., Sundskard M.M., Jonassen T. et al. Pulmonary artery perfusion versus no pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass in patients with COPD: a randomised clinical trial // Brit. med. J. Open Resp. Res. 2016. Vol. 3. e000146.

16. Chang T.I., Leong T.K., Boothroyd D.B. et al. Acute kidney injury after CABG versus PCI: an observational study using 2 cohorts // J. Amer. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 64. P. 985–994.

17. Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A. et al. Prevalence of frailty in community -dwelling older persons: a systematic review // J. Amer. Geriat. Soc. 2012. Vol. 60. P. 1487–1492.

18. Contini G.A., Nicolini F., Fortuna D. et al. Fiveyear outcomes of surgical or percutaneous myocardial revascularization in diabetic patients // Int. J. Cardiol. 2013. Vol. 168. P. 1028–1033.

19. Culley D.J., Flaherty D., Reddy S. et al. Preoperative Cognitive Stratification of Older Elective Surgical Patients: A Cross-Sectional Study // Anesth. Analg. 2016. Vol. 123. № 1. P. 186–192.

20. De Barros e Silva P.G., Califf R. M., Sun J.L. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular risk: insights from the NAVIGATOR trial // Int. J. Cardiol. 2014. Vol. 176. № 3. P. 1126–1128.

21. Deckers K., Van Boxtel M.P., Schiepers O.J. et al. Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies // Int. J. Geriat. Psychiat. 2015. Vol. 30. № 3. P. 234–246.

22. Dvir D., Waksman R., Barbash I.M. et al. Outcomes of patients with chronic lung disease and severe aortic stenosis treated with transcatheter versus surgical aortic valve replacement or standard therapy: insights from the PARTNER trial (placement of AoRTic TraNscathetER Valve) // J. Amer. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63. P. 269–279.

23. Fajemiroye J.O., Da Cunha L.C., Saavedra-Rodríguez R. et al. Aging-Induced Biological Changes and Cardiovascular Diseases // Biomed. Res. Int. 2018. 2018:7156435. doi: 10.1155/2018/7156435.

24. Farkouh M.E., Domanski M., Sleeper L.A. et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes // New Eng. J. Med. 2012. Vol. 367. P. 2375–2384.

25. Flint K. Which came first, the frailty or the heart disease? Exploring the vicious cycle // J. Amer. Coll. Cardiol. 2015. Vol. 65. P. 984–986.

26. Funakoshi S., Furukawa Y., Ehara N. et al. Clinical characteristics and outcomes of Japanese women undergoing coronary revascularization therapy // Circ. J. 2011. Vol. 75. P. 1358–1367.

27. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/.

28. Gutierrez J.A., Scirica B.M., Bonaca M.P. et al. Prevalence and Outcomes of Polyvascular (Coronary, Peripheral, or Cerebrovascular) Disease in Patients With Diabetes Mellitus (From

the SAVOR-TIMI 53 Trial) // Amer. J. Cardiol. 2019. Vol. 123. № 1. P. 145–152. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.014.

29. Hannan E.L., Zhong Y., Berger P.B. et al. Comparison of intermediate-term outcomes of coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stents for patients ≥75 years of age // Amer. J. Cardiol. 2014. Vol. 113. № 5. P. 803–808.

30. Ho C.H., Chen Y.C., Chu C.C. et al. Postoperative Complications After Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Medicine (Baltimore). 2016. Vol. 95. № 8. e2926. doi: 10.1097/MD.0000000000002926.

31. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia // Neuron. 2013. Vol. 80. № 4. P. 844–866. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.

32. Inouye S.K., Marcantonio E.R., Kosar C.M. et al. The short-term and long-term relationship between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients // Alzheimers Dement. 2016. Vol. 12. № 7. P. 766–775.

33. Kappetein A.P., Head S.J., Morice M.C. et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial // Europ. J. Cardiothorac. Surg. 2013. Vol. 43. P. 1006–1013.

34. Khattak A., Mandel E.I., Reynolds M.R., Charytan D.M. Percutaneous Coronary Intervention Versus Optimal Medical Therapy for Stable Angina in Advanced CKD: A Decision Analysis // Amer. J. Kidney Dis. 2017. Vol. 69. № 3. P. 350–357. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.07.024.

35. Kinney J.W., Bemiller S.M., Murtishaw A.S. et. al. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease // Alzheimers Dement. (NY). 2018. Vol. 4. P. 575–590. doi: 10.1016/j.trci.2018.06.014.

36. Kogan A., Ram E., Levin S. et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on short- and long-term mortality after coronary artery bypass surgery // Cardiovasc. Diabet. 2018. Vol. 17. № 1. P. 151. doi: 10.1186/s12933–018–0796–7.

37. Kojima G. Frailty as a predictor of disabilities among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis // Disab. Rehab. 2017. Vol. 39. № 19. P. 1897–1908. doi: 10.1080/09638288.2016.1212282.

38. Lee T., Thamer M., Zhang Q. et al. Reduced Cardiovascular Mortality Associated with Early Vascular Access Placement in Elderly Patients with Chronic Kidney Disease // Amer. J. Nephrol. 2016. Vol. 43. № 5. P. 334–340. doi: 10.1159/000446159.

39. Lim A.Kh. Diabetic nephropathy — complications and treatment // Int. J. Nephrol. Renovasc Dis. 2014. Vol. 7. P. 361–381. doi: 10.2147/IJNRD.S40172.

40. Li Z., Amsterdam E.A., Young J.N. et al. Contemporary outcomes of coronary artery bypass grafting among patients with insulin-treated and non-insulin-treated diabetes // Ann. Thorac. Surg. 2015. Vol. 100. P. 2262–2269.

41. Lourenco J., Serrano A., Santos-Silva A. et al. Cardiovascular Risk Factors Are Correlated with Low Cognitive Function among Older Adults Across Europe Based on The SHARE Database // Aging Dis. 2018. Vol. 9. № 1. P. 90–101. doi: 10.14336/AD.2017.0128.

42. Marui A., Kimura T., Nishiwaki N. et al. Five-year outcomes of percutaneous versus surgical coronary revascularization in patients with diabetes mellitus (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2) // Amer. J. Cardiol. 2015. Vol. 115. P. 1063–1072.

43. Marui A., Kimura T., Nishiwaki N. et al. Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With End-Stage Renal Disease Requiring Dialysis (5-Year Outcomes of the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2) // Amer. J. Cardiol. 2014. Vol. 114. P. 555–561.

44. McArthur E., Bota S.E., Sood M.M. et al. Comparing Five Comorbidity Indices to Predict Mortality in Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study // Canad. J. Kidney Hlth Dis. 2018. Vol. 5. 2054358118805418. doi: 10.1177/2054358118805418.

45. Morikami Y., Natsuaki M., Morimoto T. et al. Impact of polyvascular disease on clinical outcomes in patients undergoing coronaryrevascularization: an observation from the CREDO-Kyoto Registry Cohort-2 // Atherosclerosis. 2013. Vol. 228. № 2. P. 426–431.

46. Naito R., Miyauchi K., Konishi H. et al. Comparing mortality between coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in elderly with diabetes and multivessel coronary disease // Heart Vessels. 2016. Vol. 31. № 9. P. 1424–1429. doi: 10.1007/s00380–015–0746–1.

47. Nashef S.A., Roques F., Sharples L. et al. EuroSCORE II // Europ. J. Cardiothorac. Surg. 2012. Vol. 41. № 4. P. 734–744. doi: 10.1093/ejcts/ezs043.

48. NICE. Multimorbidity: Clinical Assessment and Management // CG56. 2016. https://wwwniceorguk/guidance/ng56.

49. Nicolini F., Agostinelli A., Vezzani A. et al. The evolution of cardiovascular surgery in elderly patient: a review of current options and outcomes // Biomed. Res. Int. 2014. doi: 10.1155/2014/736298.

50. Norton S., Matthews F.E., Barnes D.E. et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data // Lancet Neurol. 2014. Vol. 13. № 8. P. 788–794.

51. Nunes B.P., Flores T.R., Mielke G.I. et al. Multimorbidity and mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis // Arch. Geront. Geriat. 2016. Vol. 67. P. 130–138.

52. O'Boyle F., Mediratta N., Chalmers J. et al. Long-term survival of patients with pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery // Europ. J. Cardiothorac. Surg. 2012. Vol. 43. P. 697–703.

53. Przewłocki T., Kabłak-Ziembicka A., Kozanecki A. et al. Polyvascular extracoronary atherosclerotic disease in patients with coronary artery disease // Kardiol. Pol. 2009. Vol. 67. № 8A. P. 978–984.

54. Ram E., Goldenberg I., Kassif Y. et al. Comparison of patients with multivessel disease treated at centers with and without on-site cardiac surgery // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2018. Vol. 155. P. 865–873.

55. Rawshani A., Rawshani A., Franzén S. et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes // New Eng. J. Med. 2017. Vol. 376. P. 1407–1418.

56. Revelo M.S., Oliveira D.P., Arantes F.B. et al. Influence of carotid injury in post-myocardial revascularization surgery and its late evolution // Arq. Bras. Cardiol. 2013. Vol. 101. № 4. P. 297–303. doi: 10.5935/abc.20130183.

57. Sepehri A., Beggs T., Hassan A. et al. The impact of frailty on outcomes after cardiac surgery: A systematic review // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2014. Vol. 148. P. 3110–3117.

58. Tse G., Gong M., Nunez J. et al. International Health Informatics Study (IHIS) Network. Frailty and Mortality Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Reviewand Meta-Analysis // J. Amer. Med. Dir. Assoc. 2017. Vol. 18. № 12. P. 1097.e1–1097.e10. doi: 10.1016/j.jamda.2017.09.002.

59. Van Der Meer M.G., Cramer M.J., Van Der Graaf Y. et al. The impact of polyvascular disease on long-term outcome in percutaneous coronary interventionpatients // Europ. J. Clin. Invest. 2014. Vol. 44. № 3. P. 231–239. doi: 10.1111/eci.12222.

60. Vermeiren S., Vella-Azzopardi R., Beckwée D. et al. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis // J. Amer. Med. Dir. Ass. 2016. Vol. 17. № 12. P. 1163.e1–1163.e17. doi: 10.1016/j.jamda.2016.09.010.

61. WHO [homepage on the internet]. Chronic respiratory disease. 2017 [cited October 20, 2017]. Available from: http://www.who.int/respiratory/copd/World_Health_Statistics_2008/en/.

62. World Heart Federation. Cardiovascular Disease Risk Factors: Diabetes. Geneva, Switzerland: World Heart Federation; 2014. [Accessed March 26, 2014]. Available from: http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/diabetes/.

63. World Population Prospects: The 2015 Revision. New York, NY, UN Population Division, 2015.

64. Yaffee D.W., Williams M.R. Cardiovascular Surgery in the Elderly // Seminars Thorac. Cardiovasc. Surg. 2016. Vol. 28. № 4. P. 741–747. doi: 10.1053/j.semtcvs.2016.08.007.

65. Yakubov S., Kaasenbrood L., Bhatt D.L. et al. Estimated Life Expectancy Without Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Vascular Disease: The SMART-REACH Model // J. Amer. Heart. Ass. 2018.Vol. 7. № 16. e009217. doi: 10.1161/JAHA.118.009217.

66. Zetterström K., Voss M., Alexanderson K. et al. Disability Pension at the Time of Coronary Revascularisation Is Associated with Higher Five-Year Mortality; A Swedish Nationwide, Register-Based Prospective Cohort Study // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 8. e0135277. doi: 10.1371/journal.pone.0135277.

Поступила в редакцию 15.01.2019
После доработки 12.02.2019
Принята к публикации 25.02.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 580–591

R. A. Gayfulin, S. V. Ivanov, E. N. Gayfulina

POLYMORBIDITY IN ELDERLY PATIENTS NEEDING MYOCARDIAL REVASCULARIZATION (A REVIEW ARTICLE)

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6 Sosnovyi boulevard, Kemerovo 650002,
e-mail: rus_gayf@mail.ru

In the present review, the main attention is focused on the problem of polymorbidity and age-related conditions in elderly patients with CAD who need myocardial revascularization. In addition to a high risk of mortality, elderly patients with polymorbidity are characterized reduced functional activity, cognitive impairment, low quality of life and frequent seeking medical help. There is evidence of the presence of common mechanisms that affect the aging process and the development of a number of associated diseases associated with age. Accordingly, the study of polymorbidity will allow us to develop strategies for the prevention it and understand the aging process and significantly reduce the risks of surgical intervention. In this regard, there is a necessity for research aimed at studying the causal relationship between coronary artery disease and polymorbidity in elderly patients with an additional assessment of functional and cognitive status for the development of specific prognostic tools and treatment strategies.

***Key words**: ischemic heart disease, polymorbidity, aging, elderly, myocardial revascularization*

© Н. Г. Гоголашвили, Р. А. Яскевич, А. А. Тучков, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 592–598
УДК 616-005.6-08-037:616.12-008.313.2-053.9

Н. Г. Гоголашвили [1, 2], Р. А. Яскевич [1, 2], А. А. Тучков [1]

РИСК ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ОСОБЕННОСТИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

[1] Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г, e-mail: cardio@impn.ru; [2] Красноярский государственный медицинский университет им. проф. Ф. В. Войно-Ясенецкого, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1а

В статье представлены результаты исследования факторов риска развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений, особенностей антитромботической терапии у пациентов старших возрастных групп с неклапанной формой фибрилляции предсердий (ФП) по данным госпитального регистра больных с ФП клиники Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера (РИМПС). Проведен детальный анализ отдельных факторов риска у пациентов по шкалам CHA_2DS_2-VASc и HAS-BLED. Ведущим фактором риска тромбоэмболических осложнений (по частоте) была артериальная гипертензия (АГ), которая встречалась у 76,1% всех обследованных пациентов, при этом у пациентов пожилого и старческого возраста частота встречаемости АГ была выше в сравнении с пациентами среднего возраста. Анализ риска тромбоэмболических осложнений у больных с ФП по шкале CHA_2DS_2-VASc свидетельствует о том, что почти все больные старших возрастных групп, в особенности старческого возраста, имеют повышенный его риск и нуждаются в профилактическом приеме антикоагулянтных препаратов. При этом почти половина (45%) больных старческого возраста имеют 6 баллов и более по шкале CHA_2DS_2-VASc. Анализ риска развития геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED показал, что наибольшее число лиц с высоким риском геморрагических осложнений приходилось на пациентов старческого возраста. Антитромботическая терапия на догоспитальном этапе у лиц старших возрастных групп по данным регистра РИМПС характеризуется низким приемом оральных антикоагулянтов и высоким приемом дезагрегантов. Основными причинами отказа от приема оральных антикоагулянтов были трудности контроля МНО при приеме варфарина и высокая стоимость новых препаратов данной группы.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, оральные антикоагулянты, антитромботическая терапия, старшие возрастные группы

Улучшение качества оказания медицинской помощи и повышение продолжительности жизни способствуют увеличению популяции пожилых и старых людей [11]. По прогнозам экспертов, к 2050 г. доля лиц старше 60 лет удвоится (с 11 до 22%) и достигнет 2 млрд человек, а число лиц 80 лет и старше увеличится почти в 4 раза [21]. Демографическая ситуация в России также характеризуется постепенным увеличением абсолютной и относительной численности граждан старшего поколения при одновременном сокращении доли населения трудоспособного возраста [1], что обусловливает актуальность проблемы старения.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией сердца, которой в настоящее время страдают в мире более 33 млн человек [5, 6]. Несмотря на прогресс в лечении таких пациентов, она остается одной из основных причин инсульта, сердечной недостаточности, внезапной смерти и сердечно-сосудистой заболеваемости в мире [6, 9]. Пожилой возраст является важным и независимым валидированным фактором риска развития ФП [12]. Риск развития последней, даже при отсутствии других сердечно-сосудистых заболеваний, прогрессивно возрастает после 40 лет с более резким увеличением после 65 лет [18]. Распространенность ФП составляет 2,3% у лиц старше 40 лет, 5,9% — после 65 лет и 10% — у лиц старше 80 лет [18].

В связи с высокой частотой ФП и связанных с ней заболеваемостью и смертностью во многих странах мира ведутся скрининговые программы по ее выявлению у пациентов старше 65 лет. Так, стратегия массового скрининга населения 75–76 лет Швеции позволила выявить у 3% участников исследования бессимптомную форму ФП [17]. Пациенты с ФП в 5 раз чаще, чем общая популяция, страдают от ишемического инсульта вследствие тромбоэмболии. Более того, ишемический инсульт у больных с ФП характеризуется более тяжелым течением, чаще рецидивирует и не-

редко заканчивается смертью [3]. Риск развития инсульта сильно зависит от возраста, увеличиваясь с 4,6 % в год у лиц 50–59 лет, более чем на 20 % — в 80–89 лет [8, 15]. Вызванный ФП инсульт в значительной степени можно предотвратить с помощью терапии соответствующими оральными антикоагулянтами (ОАК), прием которых снижает риск инсульта на 64 % [10]. Пациенты старше 75 лет нуждаются в назначении антитромботической терапии (АТТ) даже при отсутствии других факторов риска на основе оценки по шкале CHA_2DS_2-Vasc. Несмотря на это, существует ряд факторов, препятствующих адекватной антикоагуляционной терапии у людей пожилого и, особенно, старческого возраста, своевременное выявление которых позволит повысить ее эффективность [7]. Таким образом, широкое использование механизмов профилактики и реабилитации возраст-ассоциированных заболеваний позволит продлить период жизненной активности пожилого пациента без регулярного пребывания его в медицинских стационарах [2].

Цель исследования — изучение особенностей АТТ у пациентов старших возрастных групп с ФП на догоспитальном этапе с учетом риска тромбоэмболических осложнений и кровотечений.

Материалы и методы

Исследование проведено методом наблюдения. Использованы данные госпитального регистра больных с ФП клиники Института медицинских проблем Севера (РИМПС), в который на момент исследования были включены 664 больных различных возрастных групп. Были обследованы 659 (99,2 %) пациентов 45 лет и старше, средний возраст — 69 (63–76) лет, из которых были сформированы три группы: 1-я — 101 (15,3 %) пациент среднего возраста (45–59 лет, по классификации ВОЗ, 1963 г.), средний возраст — 55 (52–57) лет; 2-я — 322 (48,9 %) пациента пожилого возраста (60–74 лет, по классификации ВОЗ, 1963 г.), средний возраст — 67 (63–69) лет; 3-я — 236 (35,8 %) пациентов старческого возраста (75–89 лет, по классификации ВОЗ, 1963 г.), средний возраст — 77 (76–80) лет.

Диагноз ФП устанавливали в соответствии с действующими рекомендациями [4]. Оценку риска развития инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП проводили по шкале CHA_2DS_2-VASc [19]. Риск развития кровотечения оценен при помощи шкалы HAS-BLED [22].

Был проанализирован и оценен объем АТТ на догоспитальном этапе в зависимости от риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) на основании анкетирования пациентов и анализа медицинской документации. Результаты исследований вносили в протоколы и базу данных.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета программ Statistica 6.0 («StatSoft», США). Предварительно определяли соответствие выборок закону нормального распределения. В случае отклонения выборок от нормального распределения количественные значения представляли в виде медианы (*Me*) и межквартильного интервала в виде 25 и 75 процентилей (Q_{25}–Q_{75}). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна—Уитни. Для сравнения показателей в нескольких группах применяли дисперсионный анализ Краскелла—Уоллиса. При сравнении групп по качественному признаку использовали критерий χ^2. Различия считали статистически значимыми при $\rho<0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика клинико-анамнестических данных и сопутствующих патологий у пациентов обследуемых групп представлена в *табл. 1*. Имеющиеся в литературе данные о гендерных различиях в частоте встречаемости ФП противоречивы. В ходе исследования было установлено, что доля женщин составила 56,3 % от общего количества больных: 29 (28,7 %) женщин в 1-й группе, 165 (51,2 %) — во 2-й, 177 (75 %) — в 3-й. При этом ФП у женщин старческого возраста встречали чаще в сравнении с мужчинами (χ^2=118, *df*=1, ρ=0,001), тогда как у лиц среднего возраста ФП чаще отмечена у мужчин (χ^2=36,61, *df*=1, ρ=0,001). Несмотря на то, что валидированным фактором риска ФП в пожилом возрасте является мужской пол, лица пожилого возраста в проведенном исследовании не имели статистически значимых различий по частоте встречаемости ФП в зависимости от пола (χ^2=0,4, *df*=1, ρ=0,528). Наши данные сопоставимы с результатами ряда эпидемиологических исследований, в которых ФП чаще выявляли у мужчин до 75 лет, а после 75 лет 60 % больных с ФП составили женщины [14]. Однако большинство исследователей считают, что у мужчин пожилого возраста эта аритмия встречается чаще, чем у женщин того же возраста [16].

Доля пациентов, имеющих перманентную форму ФП, составила 326 (49,5 %) человек: 44 (43,6 %) пациента 1-й группы, 155 (48,1 %) —

Таблица 1

Распределение пациентов трех групп по клинико-анамнестическим данным и сопутствующей патологии

Параметр	Средний возраст, *n*=101	Пожилой возраст, *n*=322	Старческий возраст, *n*=236	*p*
Возраст, лет	55 [52–57]	67 [63–69]	77 [76–80]	
Мужчины, *n* (%)	72 (71,3)	157 (48,8)	59 (25)	
Женщины, *n* (%)	29 (28,7)	165 (51,2)	177 (75)	
Фибрилляция предсердий, n (%)				
Перманентная форма	44 (44)	155 (48,1)	127 (53,8)	$p_{1,2}$=0,42; $p_{1,3}$=0,08; $p_{2,3}$=0,18
Персистирующая форма	29 (28,7)	98 (30,4)	55 (23,3)	$p_{1,2}$=0,74; $p_{1,3}$=0,29; $p_{2,3}$= 0,06
Пароксизмальная форма	28 (27,7)	69 (21,4)	54 (22,9)	$p_{1,2}$=0,18; $p_{1,3}$=0,34; $p_{2,3}$=0,68
Факторы риска по CHA_2DS_2–VASc, n (%)				
Сосудистое заболевание*	38 (37,6)	135 (41,9)	95 (40,3)	$p_{1,2}$=0,44; $p_{1,3}$=0,65; $p_{2,3}$=0,69
Застойная сердечная недостаточность	48 (47,5)	171 (53,1)	130 (55,1)	$p_{1,2}$=0,32; $p_{1,3}$=0,20; $p_{2,3}$=0,64
Артериальная гипертензия	94 (93)	314 (97,5)	233 (98,7)	$p_{1,2}$=**0,03**; $p_{1,3}$=**0,005**; $p_{2,3}$=0,3
Сахарный диабет	14 (13,9)	74 (23)	54 (22,9)	$p_{1,2}$=**0,04**; $p_{1,3}$=**0,05**; $p_{2,3}$=0,97
Инсульт, транзиторная ишемическая атака или артериальная тромбоэмболия в анамнезе	14 (13,9)	64 (19,9)	62 (26,3)	$p_{1,2}$=0,17; $p_{1,3}$=**0,01**; $p_{2,3}$=0,07
Оценка риска, баллы				
CHA_2DS_2–VASc	2 [2–3]	4 [3–5]	5 [4–6]	$p_{1,2}$=**0,001**; $p_{1,3}$=**0,001**; $p_{2,3}$=**0,001**
HAS–BLED	1 [1–1]	2 [1–2]	2 [2–3]	$p_{1,2}$=**0,001**; $p_{1,3}$=**0,001**; $p_{2,3}$=**0,001**
Баллы CHA_2DS_2–VASc, n (%)				
0	1 (1)	1 (0,3)	0	$p_{1,2}$=0,38; $p_{1,3}$=0,12; $p_{2,3}$=0,39
1	15 (14,9)	5 (1,6)	0	$p_{1,2}$=**0,001**; $p_{1,3}$=**0,001**; $p_{2,3}$=**0,05**
2 и более	85 (84,2)	316 (98,1)	236 (100)	$p_{1,2}$=**0,001**; $p_{1,3}$=**0,001**; $p_{2,3}$=**0,03**
Баллы HAS–BLED, n (%)				
0–2	99 (98)	274 (85)	174 (73,7)	$p_{1,2}$=**0,001**; $p_{1,3}$=**0,001**; $p_{2,3}$=**0,001**
3 и более	2 (2)	48 (14,9)	62 (26,3)	$p_{1,2}$=**0,001**; $p_{1,3}$=**0,001**; $p_{2,3}$=**0,001**

* Инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте; полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

2-й, 127 (53,8 %) — 3-й. Персистирующую форму ФП имели 182 (27,6 %) человека: 29 (28,7 %) пациентов 1-й группы, 98 (30,4 %) — 2-й, 55 (23,3 %) — 3-й. Пароксизмальная форма ФП отмечена у 151 (22,9 %) больного: 28 (27,7 %) пациентов 1-й группы, 69 (21,4 %) — 2-й, 54 (22,9 %) — 3-й (см. табл. 1). Статистически значимых различий в отношении форм ФП между обследуемыми группами не наблюдали (ρ>0,05), однако отмечены статистически значимые различия внутри групп. Так, во всех трех группах перманентная форма ФП встречалась чаще, чем персистирующая и пароксизмальная: в 1-й группе — χ^2=4,83, *df*=1, ρ=0,028 и χ^2=5,52, *df*=1, ρ=0,019; во 2-й — χ^2=21,15, *df*=1, ρ=0,001 и χ^2=50,63, *df*=1, ρ=0,001; в 3-й — χ^2=46,36, *df*=1, ρ=0,001 и χ^2=47,75, *df*=1, ρ=0,001, соответственно. Персистирующая форма ФП также встречалась чаще, чем пароксизмальная, у пациентов 2-й группы (χ^2=6,8, *df*=1, ρ=0,03). В 1-й и 3-й группах статистически значимых различий между частотой встречаемости персистирующей и пароксизмальной формы ФП не наблюдали (ρ>0,05). Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что как у лиц среднего возраста, так и у пациентов старших возрастных групп чаще встречалась перманентная форма ФП.

Анализ факторов риска ТЭО показал, что практически все обследованные пациенты (97,3 %) имели артериальную гипертензию (АГ), 53 % — застойную сердечную недостаточность, 21,6 % страдали сахарным диабетом (СД), а 21,2 % перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА).

Сосудистые заболевания (инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте) отмечены у 40,6 % человек. 35,8 % больных были старше 75 лет, 34,2 % — 64–74 лет. Следует отметить, что у пациентов пожилого и старческого возраста частота встречаемости АГ была выше по сравнению с пациентами 1-й группы (χ^2=7,87, *df*=1, ρ=0,005). Ишемический инсульт также встречали чаще у пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й (χ^2=6,62, *df*=1, ρ=0,01). СД чаще выявляли в старших возрастных группах по сравнению со средней (χ^2=3,88, *df*=1, ρ=0,04) и (χ^2=3,57, *df*=1, ρ=0,05). В отношении остальных факторов риска ТЭО статистически значимых различий между обследуемыми группами выявлено не было. Наши данные согласуются с результатами исследования, проведенного в Китае, где чаще всего встречающимися коморбидными состояниями у пациентов пожилого возраста с ФП были АГ (69,3 %), ИБС (49 %), сердечная недостаточность (40 %) и СД (27,3 %) [23].

Согласно поставленной цели, была проведена оценка риска развития ТЭО по шкале CHA_2DS_2-VASc. Медиана исходной оценки риска по шкале CHA_2DS_2-VASc у всех 659 пациентов составила 4 (3–5) балла, при этом число пациентов с суммой баллов 2 и более по шкале CHA_2DS_2-VASc (то есть тех пациентов, которым необходима непрерывная антикоагулянтная терапия) составило 637 (96,7 %). Средний балл по шкале CHA_2DS_2-VASc у пациентов 3-й группы был самым высоким — 5 (4–6) баллов в сравнении с пациентами 1-й [2 (2–3) балла, *U*=1 384,5, *Z*=–18,8, ρ=0,001] и 2-й группы [4 (3–5) балла, *U*=14 351,5, *Z*=–12,6, ρ=0,001] соответственно. В 3-й группе число лиц, имеющих 2 балла и более по шкале CHA_2DS_2-VASc, было больше по сравнению с 1-й (χ2=39,25, *df*=1, ρ=0,001) и 2-й (χ2=4,45, *df*=1, ρ=0,03) группами.

Распределение пациентов обследованных групп согласно балльной оценке по шкале CHA_2DS_2-VASc представлено в *табл. 2*. Выявлено, что лица среднего возраста чаще набирали по шкале CHA_2DS_2-VASc 2 и 3 балла, лица пожилого возраста — 3 и 4 балла, пациенты старческого возраста — 5 и ⩾6 баллов. Почти половина (45 %) всех обследуемых старческого возраста имели по шкале CHA2DS2-VASc 6 баллов и более.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что подавляющее большинство обследованных пациентов — 637 (96,7 %) — относились к категории высокого риска кардиоэмболических инсультов и имели абсолютное показание к терапии антикоагулянтами, так как набирали 2 балла и более по шкале стратификации риска CHA_2DS_2-VASc, при этом 141 (21,4 %) пациент имел 6 баллов и более. Наибольшее количество лиц с высоким риском ТЭО отмечено у пациентов старческого возраста (100 %) по сравнению с пожилым и средним возрастом. Больше половины пациентов, набравших по шкале CHA_2DS_2-VASc 6 баллов и более, также приходилось на группу старческого возраста. Схожие данные получены при обследовании 300 пациентов 60–75 и ⩾75 лет, проведенном в Китае, где средний балл по шкале CHA_2DS_2-VASc составил 3,7, 287 пациентов (95,7 %) набрали 2 балла и более [23]. Количество пациентов, набравших 2, 4 и 5 баллов по CHA_2DS_2-VASc, было выше в группе ⩾75 лет (ρ <0,05). Однако не было выявлено существенных различий между двумя группами при наборе ⩾6 баллов.

Таблица 2

Распределение пациентов трех групп по балльной оценке шкалы CHA_2DS_2–VASc, *n* (%)

Баллы	Средний возраст, *n*=101	Пожилой возраст, *n*=322	Старческий возраст, *n*=236	*p*
0	1 (1)	1 (0,3)	0	$p_{1,2}$=0,385; $p_{1,3}$=0,533; $p_{2,3}$=0,827
1	15 (14,9)	5 (1,6)	0	$p_{1,2}$=0,001; $p_{1,3}$=0,001; $p_{2,3}$=0,054
2	43 (42,6)	58 (18)	0	$p_{1,2}$=0,001; $p_{1,3}$=0,001; $p_{2,3}$=0,001
3	26 (25,7)	91 (28,3)	15 (6,4)	$p_{1,2}$=0,001; $p_{1,3}$=0,001; $p_{2,3}$=0,001
4	7 (6,9)	84 (26,1)	46 (19,5)	$p_{1,2}$=0,617; $p_{1,3}$=0,033; $p_{2,3}$=0,001
5	8 (7,9)	49 (15,2)	69 (29,2)	$p_{1,2}$=0,079; $p_{1,3}$=0,003; $p_{2,3}$=0,003
6 и более	1 (1)	34 (10,6)	106 (44,9)	$p_{1,2}$=0,002; $p_{1,3}$=0,001; $p_{2,3}$=0,001
p	p_{0-1}=0,003; p_{0-2}=0,001; p_{0-3}=0,001; p_{0-4}=0,030; p_{0-5}=0,017; p_{0-6}=1,000; p_{1-2}=0,001; p_{1-3}=0,054; p_{1-4}=0,071; p_{1-5}=0,121; p_{1-6}=0,001; p_{2-3}=0,012; p_{2-4}=0,001; p_{2-5}=0,001; p_{2-6}=0,001; p_{3-4}=0,001; p_{3-5}=0,001; p_{3-6}=0,001; p_{4-5}=0,788; p_{4-6}=0,030; p_{5-6}=0,017	p_{0-1}=0,101; p_{0-2}=0,001; p_{0-3}=0,001; p_{0-4}=0,001; p_{0-5}=0,001; p_{0-6}=0,001; p_{1-2}=0,001; p_{1-3}=0,001; p_{1-4}=0,001; p_{1-5}=0,001; p_{1-6}=0,001; p_{2-3}=0,002; p_{2-4}=0,014; p_{2-5}=0,341; p_{2-6}=0,007; p_{3-4}=0,535; p_{3-5}=0,001; p_{3-6}=0,001; p_{4-5}=0,001; p_{4-6}=0,001; p_{5-6}=0,078	p_{0-1}=1,000; p_{0-2}=1,000; p_{0-3}=0,001; p_{0-4}=0,001; p_{0-5}=0,001; p_{0-6}=0,001; p_{1-2}=1,000; p_{1-3}=0,001; p_{1-4}=0,001; p_{1-5}=0,001; p_{1-6}=0,001; p_{2-3}=0,001; p_{2-4}=0,001; p_{2-5}=0,001; p_{2-6}=0,001; p_{3-4}=0,001; p_{3-5}=0,001; p_{3-6}=0,001; p_{4-5}=0,014; p_{4-6}=0,001; p_{5-6}=0,001	

Проанализировав риск развития геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED, установлено, что низкий риск кровотечений имели 547 (83 %) больных, высокий — 112 (17 %), при этом медиана исходной оценки риска по используемой шкале для всех больных с ФП составила 1,8 (1– 2) балла. Наибольшее количество лиц с высоким риском геморрагических осложнений (3 балла и более) приходилось на пациентов старческого возраста. Наши данные согласуются с результатами исследования L. J. Yu и соавт., согласно которым средний балл по шкале HAS–BLED у лиц старших возрастных групп составил 1,9, а высокий риск геморрагических осложнений имели 79 % пациентов, при этом средний балл по шкале HAS–BLED в группе ⩾75 лет был выше, чем в группе 60–75 лет ($p<0,05$) [23], а также с данными регистра по ФП EORP-AF pilot registry, где пациенты старше 75 лет с ФП (по сравнению с более молодыми лицами) достоверно чаще имели сопутствующую патологию (ХСН, хроническая болезнь почек, ИБС, АГ, транзиторные ишемические атаки в анамнезе, клапанные поражения сердца), а также более высокий риск развития как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений [20].

Анализ АТТ на догоспитальном этапе (*табл. 3*), показал, что только 217 (34,1 %) пациентов, имевших 2 балла и более по шкале CHA_2DS_2-VASc, принимали терапию оральными коагулянтами (ОАК) на догоспитальном этапе, 124 (19,5 %) из них принимали варфарин, 93 (14,6 %) — новые оральные антикоагулянты (НОАК). Без АТТ находились 20 (3 %) человек, что было сопоставимо с европейскими данными (2–4,5 %) [13]. По данным различных региональных регистров, в России этот показатель составляет 15–30 % [13].

Таблица 3

Особенности антитромботической терапии (АТТ) на догоспитальном этапе у пациентов трех возрастных групп, CHA2DS2-VASc ≥2

Группа	Дезагреганты, *n* (%)	Варфарин, *n* (%)	НОАК, *n* (%)	Без АТТ, *n* (%)
1-я (средний возраст), *n*=85	40 (47,05)	27 (31,8)	13 (15,3)	5 (5,9)
2-я (пожилой возраст), *n*=316	189 (59,8)	66 (20,9)	51 (16,1)	10 (3,2)
3-я (старческий возраст), *n*=236	171 (72,5)	31 (13,1)	29 (12,3)	5 (2,1)
Всего, *n*=637	400 (62,8)	124 (19,5)	93 (14,6)	20 (3,1)
p	$p_{1,2}$=**0,03**; $p_{1,3}$=**0,001**; $p_{2,3}$=**0,002**	$p_{1,2}$=**0,03**; $p_{1,3}$=**0,001**; $p_{2,3}$=**0,017**	$p_{1,2}$=0,85; $p_{1,3}$=0,48; $p_{2,3}$=0,20	$p_{1,2}$=0,24; $p_{1,3}$=0,08; $p_{2,3}$=0,45

Примечание. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

174 (80,2 %) пациента, принимавших ОАК, имели низкий риск и 43 (19,8 %) — высокий риск кровотечений по шкале HAS-BLED. При этом средний балл у этих пациентов по шкале HAS-BLED составил 1,9 (1–2). При опросе пациентов, не принимавших ОАК, было выяснено, что 32 из них ранее принимали варфарин, но отказались от приема этого препарата по разным причинам.

Пациенты старше 75 лет реже принимали ОАК (25 %) в сравнении с лицами пожилого (37 %, χ^2=0,18, *df*=1, ρ=0,669) и среднего возраста (47 %, χ^2=2,01, *df*=1, ρ=0,156) соответственно, однако пациенты старческого возраста чаще принимали дезагрегантную терапию. Чаще всего варфарин принимали пациенты среднего возраста. Полученные нами показатели несколько ниже данных исследования L. J. Yu и соавт. Из 287 пациентов с высоким риском тромбоэмболизма, 41,1 % получали ОАК, 27,2 % — НОАК, 42,2 % — антитромбоцитарные препараты и 16,7 % не получали антитромботического лечения [23].

Всем пациентам, которые ранее на догоспитальном этапе получали терапию дезагрегантами, в стационаре была предложена терапия варфарином либо НОАК. При этом 175 (79,2 %) пациентов отказались от терапии варфарином вследствие возможных трудностей контроля МНО в будущем, 32 (14,5 %) — вследствие кровотечений в анамнезе (ранее принимали варфарин), 14 (6,3 %) больных (ранее принимали варфарин) — вследствие лабильного МНО. На терапию варфарином перешли 50 (11,9 %) обследуемых, 162 (38,6 %) предпочли варфарину терапию НОАК. Основной причиной отказа от приема НОАК, не требующих регулярного мониторинга антикоагулянтной активности, была высокая стоимость препаратов.

Выводы

Ведущим фактором риска тромбоэмболических осложнений (по частоте) была артериальная гипертензия, которая встречалась у 76,1 % обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий, при этом у лиц пожилого и старческого возраста частота встречаемости артериальной гипертензии была выше по сравнению с пациентами среднего возраста.

Результаты анализа риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий по шкале CHA_2DS_2-VASc свидетельствуют о том, что почти все больные старших возрастных групп, в особенности старческого возраста, имеют повышенный риск тромбоэмболических осложнений (>2 баллов) и нуждаются в профилактическом приеме антикоагулянтных препаратов. При этом почти половина (45 %) больных старческого возраста имеют 6 баллов и более.

Анализ риска развития геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED показал, что большинство лиц с высоким риском геморрагических осложнений (3 балла и более) были старческого возраста.

Антитромботическая терапия на догоспитальном этапе у лиц старших возрастных групп, по данным регистра РИМПС, характеризуется низким приемом оральных антикоагулянтов и высоким приемом дезагрегантов. Основными причинами отказа от приема оральных антикоагулянтов были трудности контроля МНО при приеме варфарина и высокая стоимость новых оральных антикоагулянтов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. Анисимов В.Н., Серпов В.Ю., Финагентов А.В., Хавинсон В.Х. Новый этап развития геронтологии и гериатрии в России: проблемы создания системы гериатрической помощи. Часть 1. Актуальность, нормативная база // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 2. С. 158–168.

2. Анисимов В.Н., Серпов В.Ю., Финагентов А.В., Хавинсон В.Х. Новый этап развития геронтологии и гериатрии в России: проблемы создания системы гериатрической помощи. Часть 2. Структура системы, научный подход // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 4. С. 486–497.

3. Ворожцова И.Н., Васильцева О.Я., Горлова А.А. Сравнительный анализ факторов риска развития эмболического инсульта // Сибир. мед. обозрение. 2018. №1. С. 49–53.

4. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. М., 2012.

5. Затонская Е.В., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г. и др. Частота гетеротопных аритмий в популяции взрослого населения заполярья // Сибир. мед. обозрение. 2015. № 4 (94). С. 52–56.

6. Затонская Е.В., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г., Новгородцева Н.Н. Эпидемиология аритмий (обзор данных литературы) // Сибир. мед. обозрение. 2016. № 3 (99). С. 5–16.

7. Моисеев С.В. Антикоагулянтная терапия у пациентов в возрасте 75–80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий // Клин. фармакол. и тер. 2017. Т. 26. № 4. С. 5–14.

8. Мякотных В.С., Кравцова Е.Ю., Мартынова Г.А. и др. Клинико-патогенетические особенности ишемического инсульта у представителей разного пола и возраста // Успехи геронтол. 2015. № 3. С. 87–95.

9. Пелиновская Л.И., Демко И.В., Мандрикова О.М., Глизер Р.Н. Частота и характер поражения коронарных артерий у больных с фибрилляцией предсердий // Сибир. мед. обозрение. 2013. № 4. С. 60–62.

10. Рубаненко О.А. Антикоагулянтная терапия у коморбидных пациентов с разными формами фибрилляции предсердий (ретроспективный госпитальный анализ) // Сибир. мед. обозрение. 2017. № 2. С. 71–76.

11. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Воробьева Н.М. и др. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2017. Т. 16. № 3. С. 4–33

12. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Думченко Е.В. Подходы к антитромботической терапии у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий // Рациональная фармакотер. в кардиол. 2017. Т. 13. № 2. С. 275–283.

13. Фомин В.В., Свистунов А.А., Напалков Д.А. Прямые пероральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий в возрасте 75 лет и старше: баланс эффективности и безопасности // Тер. арх. 2017. Т. 89. № 4. С. 4–7.

14. Amin A., Houmsse A., Ishola A. et al. The current approach of atrial fibrillation management // Avicenna J. Med. 2016. Vol. 6. № 1. P. 8–16.

15. Bjorck S., Palaszewski B., Friberg L., Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study // Stroke. 2013. Vol. 44. № 11. P. 3103–3108.

16. Frewen J., Finucane C., Cronin H. et al. Factors that influence awareness and treatment of atrial fibrillation in older adults // QJM. 2013. Vol. 106. P. 415–424.

17. Friberg L., Engdahl J., Frykman V. et al. Population screening of 75- and 76-year-old men and women for silent atrial fibrillation (Stroke Stop) // Europace. 2013. Vol. 15. № 1. P. 135–140.

18. Hakim F.A., Shen W.K. Atrial fibrillation in the elderly: a review // Future Cardiol. 2014. Vol. 10. № 6. P. 745–758.

19. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Europ. Heart J. 2012. Vol. 37. № 38. P. 2893–2962.

20. Lip G.Y.H., Laroche C., Popescu M.I. et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: One Year Follow-up of the EUROobservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot Registry) // Europ. Heart. J. 2014. № 35. P. 3365–3376.

21. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update // Europ. Heart J. 2013. Vol. 34. P. 3028–3034.

22. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation // Chest. 2010. Vol. 138. № 5. P. 1093–1100.

23. Yu L.J., Chen S., Xu Y., Zhang Z.X. Clinical analysis of antithrombotic treatment and occurrence of stroke in elderly patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation // Clin. Cardiol. 2018. Vol. 41. № 10. P. 1353–1357.

Поступила в редакцию 13.02.2019
После доработки 14.02.2019
Принята к публикации 11.04.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 592–598

N. G. Gogolashvili [1, 2], R. A. Yaskevich [1, 2], A. A. Tuchkov [1]

RISK OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS AND THE PECULIARITIES OF ANTI-THROMBOTIC TREATMENT IN PATIENTS WITH ATRIAL SIBRILLIUM FIBRILLATION

[1] Research Institute of Medical Problems of the North, 3g str. Partizan Zheleznyaka, Krasnoyarsk 660022, e-mail: cardio@impn.ru; [2] Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1a str. Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk 660022

The article presents the results of a study of risk factors (FR) for the development of thromboembolic and hemorrhagic complications, the features of antithrombotic therapy (ATT) in patients of older age groups with non-valvular atrial fibrillation (AF) according to the hospital register of patients with AF of the clinic of the Medical Research Institute problems of the North (RIMPS). A detailed analysis of individual risk factors in patients on the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scales was performed. The leading risk factor for thromboembolic complications (in frequency) was arterial hypertension (AH), which occurred in 76,1% of all examined patients with AF, while in elderly and senile patients, the incidence of AH was higher compared with middle-aged patients. An analysis of the risk of thromboembolic complications (TEAS) in patients with AF on the CHA2DS2-VASc scale suggests that almost all patients in the older age groups, especially those of old age, have an increased risk of TEO and need prophylactic anticoagulant medication. Moreover, almost half (45%) of elderly patients have 6 or more points on the CHA2DS2-VASc scale. An analysis of the risk of hemorrhagic complications according to the HAS-BLED scale showed that the highest number of persons with a high risk of hemorrhagic complications was in elderly patients. ATT at the prehospital stage in persons of older age groups according to the RIMPS register is characterized by a low intake of KLA and a high intake of disaggregants. The main reasons for not accepting the OAK were: difficulties in controlling the INR when taking warfarin and the high cost of the PLA.

Key words: *atrial fibrillation, oral anticoagulants, antithrombotic therapy, older age groups*

© С. Н. Пузин, М. Г. Назарян, О. Ю. Верташ, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 599–601
УДК 617.735-007.23-08-053.9

С. Н. Пузин[1], М. Г. Назарян[2], О. Ю. Верташ[2]

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

[1] Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1;
[2] Федеральное бюро медико-социальной экспертизы, 127486, Москва, ул. Ивана Сусанина, 3, e-mail: mar75@yandex.ru

В статье проведено сравнение течения возрастной макулярной дегенерации у пожилых пациентов в трех группах после комплексной терапии (интравитреальное введение блокаторов ангиогенеза и фотодинамическая терапия). Проанализированы 339 историй болезни лиц, средний возраст которых составил 75,6±9,7 года (p<0,05). Выявлено повышение остроты зрения во всех трех группах, незначительное уменьшение площади патологической аутофлюоресценции и толщины сетчатки по данным оптико-когерентной томографии. Наилучший эффект комбинированной терапии наблюдали в первые 6 мес, в дальнейшем не отмечали положительной динамики. Таким образом, своевременная диагностика и комплексная терапия замедляют и иногда останавливают прогрессирование возрастной макулярной дегенерации и потерю зрения.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, субретинальная неоваскулярная мембрана, сетчатка

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из ведущих причин слепоты у пожилого населения в развитых странах мира и 3-й причиной слепоты во всем мире [3, 4]. По официальным данным ВОЗ о профилактике устранимой слепоты, распространенность этой патологии по обращаемости в мире составляет 300 на 100 тыс. населения. В экономически развитых странах мира ВМД как причина слабовидения занимает 3-е место в структуре глазной патологии после глаукомы и диабетической ретинопатии. В США 10 % лиц 65–75 лет и 30 % лиц старше 75 лет имеют потерю центрального зрения вследствие ВМД. Терминальная стадия ВМД (слепота) встречается у 1,7 % всего населения старше 50 лет и около 18 % — старше 85 лет. В России заболеваемость ВМД составляет 15 на 1 тыс. населения [1]. К 2020 г. ожидается резкое увеличение числа заболевших — с 3 до 6 млн, что обосновало включение ВМД в перечень заболеваний, входящих в программу VISION 2020 ВОЗ. По результатам первого крупного российского эпидемиологического исследования влажной формы ВМД, представленного профессором В. В. Нероевым в 2011 г., в нашей стране выявлено несоответствие между установленной инвалидностью при ВМД (7,2 % больных) и реальной численностью слепых и слабовидящих с ВМД: при остроте зрения на обоих глазах ниже 0,1 инвалидность имели только 27,5 % больных [2].

Цель работы — изучение особенностей течения ВМД у лиц пожилого возраста после комплексной терапии — интравитреального введения блокаторов ангиогенеза и фотодинамической терапии (ФДТ).

Материалы и методы

Обследованы 339 пациентов с ВМД, которым было проведено комплексное обследование и лечение, средний возраст — 75,6±9,7 года (p<0,05). В структуре контингента преобладали женщины (77,9 %), меньшую долю составляли мужчины (22,1 %). Исследование сплошное. Все инвалиды были разделены на три группы в зависимости от стадии заболевания: 1-я — 92 пациента с ангиографически подтверждённой хориоидальной неоваскулярной мембраной и длительностью существования метаморфопсии до 1 мес; 2-я — 129 пациентов с наличием признаков хориоидальной неоваскулярной мембраны с длительностью заболевания 2–6 мес; 3-я — 118 инвалидов с поздней стадией хориоидальной неоваскулярной мембраны и длительностью заболевания более 1 года. Сроки наблюдения — через 1, 2, 3, 6, 12 и 24 мес после лечения.

Применяли следующие методы медицинской реабилитации: интравитреальное введение блокаторов ангиогенеза (100 %); комбинированное ле-

чение (интравитреальное введение блокаторов ангиогенеза и ФДТ) — 23,6 %.

Интравитреальное введение препарата проводили по схеме в виде трех ежемесячных инъекций. В работе использовали препарат «Ранибизумаб» («Novartis», Швейцария). Далее по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) оценивали достигнутый результат и принимали решение о дальнейшей тактике ведения пациентов в каждом отдельном случае. При отсутствии положительной динамики однократно проводили ФДТ в 23,6 % случаев (80 инвалидов). Срок наблюдения — в течение первых 3 мес каждый месяц, далее через 3, 6 мес, 1 и 2 года.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты медицинской реабилитации инвалидов вследствие ВМД подтвердили эффективность интравитреальных инъекций препарата «Ранибизумаб» в дозе 0,5 мг (0,05 мл) для лечения ВМД влажной формы, что выражалось в достоверном повышении остроты зрения (с 0,30±0,15 до 0,53±0,45, $\rho<0,05$), незначительном уменьшении площади патологической аутофлюоресценции (с 4,8±2,3 до 4,7±2,9 мм^2, $\rho<0,05$) и толщины сетчатки (с 336,25±49,20 до 217,15±17,16 мкм, $\rho<0,05$) у 87 % пациентов в 1-й группе к концу 2-го года наблюдения (*табл. 1*).

Во 2-й группе у инвалидов с указанной патологией острота зрения увеличилась от 0,15±0,07 до 0,28±0,16 ($\rho<0,05$), уменьшилась площадь патологической аутофлюоресценции в течение 6 мес — с 5,8±2,5 до 5,2±2,8 мм^2 ($\rho<0,05$), однако к концу 1-го года наблюдения определялась отрицательная динамика с увеличением площади патологической аутофлюоресценции почти до исходного уровня (5,8±2,8, $\rho<0,05$). Толщина сетчатки в фовеа в обследуемой группе уменьшилась от 450,60±60,25 до 310,20±20,43 мкм ($\rho<0,05$) у 79 % пациентов к концу 2-го года исследования (*табл. 2*).

В 3-й группе инвалидов вследствие ВМД острота зрения увеличилась с 0,09±0,06 до 0,12±0,07 ($\rho<0,05$) в первые 6 мес после трёхкратной инъекции, затем постепенно снизилась до 0,07±0,04 в конце 2-го года наблюдения. Установлено уменьшение площади патологической аутофлюоресценции с 6,5±3,5 до 6,3±2,9 мм^2 ($\rho<0,05$) в течение первых 3 мес исследования, затем медленное ее увеличение до 6,9±3,5 мм^2 в конце 2-го года наблюдения. Толщина сетчатки значительно уменьшилась с 430,40±50,35 до 250,45±20,16 мкм ($\rho<0,05$) у 79 % пациентов к концу 2-го года наблюдения (*табл. 3*).

В ранние сроки после комбинированной терапии (интравитреального введения препарата «Ранибизумаб» и лазерного лечения с применением ФДТ визудином) отмечено достоверное увеличение остроты зрения в течение первых 6 мес, но к концу 2-го года наблюдения выявлено снижение относительно максимальных показателей, полученных к 6-му месяцу после ФДТ (0,22±0,12), однако она осталась незначительно выше исходных значений (0,15±0,07), составив 0,20±0,09 ($\rho<0,05$). Толщина сетчатки спустя 2 года уменьшилась с 352,45±79,85 до 245,30±65,34 мкм

Таблица 1

Показатели зрения у пациентов 1-й группы в течение 2 лет наблюдения после терапии Ранибизумабом ($M\pm\sigma$), n=92

Показатель	До лечения	1 мес	3 мес	6 мес	1 год	2 года
Острота зрения	0,30±0,15	0,46±0,15	0,49±0,20	0,51±0,22	0,52±0,22	0,53±0,45
Толщина сетчатки, мкм	336,25±49,20	263,5±40,3	230,2±25,5	225,25±20,15	220,15±20,35	217,15±17,16
Площадь патологической аутофлюоресценции, мм^2	4,80±2,30	4,7±3,1	4,7±2,6	4,7±2,8	4,7±2,9	4,7±2,9

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: различия средних показателей до и после лечения статистически достоверны ($p<0,05$).

Таблица 2

Показатели зрения у пациентов 2-й группы в течение 2 лет наблюдения после терапии Ранибизумабом ($M\pm\sigma$), n=129

Показатель	До лечения	1 мес	3 мес	6 мес	1 год	2 года
Острота зрения	0,15±0,07	0,22±0,10	0,25±0,15	0,26±0,14	0,27±0,15	0,28±0,16
Толщина сетчатки в фовеа, мкм	450,60±60,25	370,56±55,45	350,69±40,68	320,49±30,45	315,35±25,59	310,20±20,43
Площадь патологической аутофлюоресценции, мм^2	5,8±2,5	5,3±3,0	5,2±2,8	5,2±2,7	5,5±2,7	5,8±2,8

Таблица 3

Показатели зрения у пациентов 3-й группы в течение 2 лет наблюдения после терапии Ранибизумабом (*M*±σ), *n*=118

Показатель	До лечения	1 мес	3 мес	6 мес	1 год	2 года
Острота зрения	0,09±0,06	0,1±0,07	0,12±0,08	0,12±0,07	0,09±0,07	0,07±0,04
Площадь патологической аутофлюоресценции, мм^2	6,5±3,5	6,3±3,1	6,3±2,9	6,5±3,2	6,7±3,5	6,9±3,5
Толщина сетчатки в фовеа, мкм	430,40±50,35	380,42±39,87	370,35±29,69	370,55±23,29	300,12±22,34	250,45±20,16

Таблица 4

Показатели зрения у пациентов после комбинированной терапии в течение 2 лет наблюдения (*M*±σ), *n*=80

Показатель	До лечения	1 мес	3 мес	6 мес	1 год	2 года
Острота зрения	0,15±0,07	0,16±0,08	0,21±0,12	0,22±0,12	0,21±0,11	0,20±0,09
Толщина сетчатки, мкм	352,45±79,85	332,48±75,11	310,37±71,76	289,75±75,33	268,43±65,25	245,30±65,34
Площадь патологической аутофлюоресценции, мм^2	7±3	6,2±3,2	6,2±2,6	6,1±2,7	6±3	5,9±2,8
Толщина сетчатки в фовеа, мкм	341,73±41,20	330,76±40,39	300,85±30,09	290,16±25,21	260,26±20,41	243,32±18,27

(p<0,05). Снижение площади патологической аутофлюоресценции с 7±3 до 5,9±2,8 мм^2 в результате терапии в течение 2 лет позволяет говорить о снижении активности субретинальной неоваскулярной мембраны и эффективности лечения. Наилучший эффект комбинированной терапии наблюдали в первые 6 мес, в дальнейшем не было отмечено положительной динамики. Толщина фовеолярной зоны сетчатки, по данным ОКТ, в среднем составила до лечения 341,73±41,20 мкм, в результате лечения — 243,32±18,27 (*табл. 4*).

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности комбинированной терапии (Ранибизумаб + фотодинамическая терапия) при далеко зашедших стадиях заболевания, а также о необходимости постоянного мониторинга клинико-офтальмологических показателей у данного контингента лиц для коррекции реабилитационных мер.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Клинические рекомендации: Офтальмология / Под ред. Л.К.Мошетовой, А.П.Нестерова, Е.А.Егорова. Раздел: Возрастная макулярная дегенерация. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

2. Нероев В.В. Российское наблюдательное эпидемиологическое неинтервенционное исследование пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации // Рос. офтальмол. журн. 2011. Т. 4. № 2. С. 4–9.

3. Congdon N., O'Colmain B., Klaver C.C. et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United Stales // Arch. Ophthalmol. 2004. Vol. 122. P. 477–485.

4. Resnifeoff S., Pascolini D., Etya'ale D. et al. Global data on visual impairment in the year 2002 // Bull. WHO. 2004. Vol. 82. P. 844–851.

Поступила в редакцию 07.02.2019
После доработки 14.03.2019
Принята к публикации 22.03.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 599–601

S. N. Ruzin [1], M. G. Nazarian [2], O.Y. Vertash [2]

CONTEMPORARY APPROACHES TO THE TREATMENT OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION IN ELDERLY PATIENTS

[1] Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya str., Moscow 125993;
[2] Federal Bureau of Medical and Social Expertise, 3 Ivan Susanin str., Moscow 127486, e-mail: mar75@yandex.ru

The article compares the course of age-related macular degeneration in elderly patients in three groups after complex therapy (intravitreal administration of angiogenesis blockers and photodynamic therapy). 339 case histories of persons with an average age of 75,6±9,7 years were analyzed (p<0,05). A slight decrease in the area of pathological autofluorescence and retinal thickness according to optical coherence tomography was revealed in all three groups of increased visual acuity. The best effect of combination therapy was observed in the first six months, no further positive dynamics was observed. Thus, timely diagnosis and complex therapy slows down and sometimes stops the progression of age-related macular degeneration and vision loss.

***Key words**: age-related macular degeneration, subretinal neovascular membrane, retina*

© В. Н. Николенко, Е. В. Кочурова, А. А. Муханов, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 602–605
УДК 616.31:616.31-018.73-006.61:612.313.6-153.9

В. Н. Николенко [1, 2], Е. В. Кочурова [1], А. А. Муханов [1]

ВЛИЯНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА НА ЭКСПРЕССИЮ БИОМАРКЕРОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ

[1] Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, e-mail: evkochurova@mail.ru; [2] Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, 119192, Москва, Ломоносовский пр., 31, корп. 5

В статье представлены результаты исследования стоматологического статуса у 60 пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта пожилого и старческого возраста (согласно классификации ВОЗ). В роли составляющих признаков стоматологического статуса были изучены: наличие пломбированных зубов, использование съемных и несъемных протезов, зубные отложения, острые края коронковых пломб.

Ключевые слова: биомаркеры, стоматологический статус, рак, ротовая жидкость, пожилой и старческий возраст

Подавляющее большинство пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта (СОПР) имеют дефекты твердых тканей зубов: кариозные поражения и их осложнения, заболевания пародонта, СОПР, а также низкий уровень гигиены полости рта [1, 2, 7, 10]. Современные исследования российских и зарубежных авторов показали, что состояние полости рта и ответная реакция иммунной системы имеют прямую зависимость от возраста пациентов [3, 8, 9, 12]. Так, с возрастом чаще встречаются дефекты зубов и зубных рядов в целом [4, 11], при протезировании чаще используются съемные протезы, которые вследствие нефизиологического типа передачи жевательной нагрузки провоцируют травмы СОПР, также большинство пациентов имеют воспалительные заболевания пародонта различной степени тяжести [4, 6, 14].

Класс матриксных металлопротеиназ представляет собой около 25 ферментов белковой природы с широким перечнем функций, осуществляемых с помощью ферментативного катализа [5]. Изменение баланса между матриксными металлопротеиназами и их тканевыми ингибиторами может привести к нарушению процессов заживления и ремоделирования тканей, ангиогенеза, воспаления, также они играют значительную роль в инвазии опухолевых клеток [13].

Реакция местного иммунитета челюстно-лицевой области на воздействие различных факторов стоматологического статуса может быть выявлена с помощью определения различных маркеров, таких как интерлейкины (*IL*-8, *IL*-β), ферменты ротовой жидкости (металлопротеиназы и их ингибиторы, лизоцим, хитиназа, лактоферрин), гормоны (кортизол) [11]. На данный момент матриксные металлопротеиназы (*MMPs*) и их тканевые ингибиторы (*TIMPs*) являются одними из наиболее перспективных материалов для диагностики ряда патологий как челюстно-лицевой области, так и других локализаций.

Целью исследования стало определение реакции иммунной системы на различные факторы влияния стоматологического статуса, определяемой по уровню экспрессии *MMP* 2-, 8- и 9-го типа и их ингибиторов (*TIMP*) 1- и 2-го типа в ротовой жидкости у пациентов пожилого и старческого возраста с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы

В клиниках и лабораториях Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и ФГКУ им. Н. Н. Бурденко проводили обследование 60 пациентов 61– 90 лет с плоскоклеточным раком СОПР без отдаленного метастазирования, сочетанной онкопатологии или отягощенного общесоматического анамнеза, медиана возраста — 68±2 года, из них 29 пациентов были пожилого возраста (61–74 года), 31 — старческого (75–89 лет). Пациенты-долгожители

(старше 90 лет) в исследовании участие не принимали. Соотношение мужчин и женщин составило 5,7:1. Критериями исключения являлись отказ от участия в исследовании, возраст до 61 года.

Клинико-стоматологический осмотр включал опрос, пальпацию, перкуссию, зондирование, при необходимости — рентгенологическое исследование челюстно-лицевой области. Дополнительно исследовали уровень матриксинов в ротовой жидкости — *MMPs* 2-, 8- и 9-го типа, а также *TIMPs* 1- и 2-го типа. Забор ротовой жидкости производили за 2 ч до или после приема пищи, центрифугировали в течение 15 мин при 300 об/мин с охлаждением +5 °С. Аликвотировали надосадочную жидкость в объеме 500 мкл. Исследование биомаркеров *MMP-2*, *MMP-8*, *MMP-9*, *TIMP-1*, *TIMP-2* выполняли методом ИФА на плашке с использованием наборов «HumanTotalMMP-8», «HumanMMP-9», «HumanTIMP-1», «HumanTIMP-2» («R&D Systems», США).

Результаты и обсуждение

У обследуемых пациентов пожилого возраста наиболее распространенной стадией по классификации *TNM* стала IV стадия (*табл. 1*). При этом у пациентов 75–89 лет чаще остальных диагностировали II стадию (IV стадия встречалась лишь в 22,5 % случаев), что мы связываем со снижением интенсивности обменных реакций организма.

Распределение пациентов по общесоматическому статусу по шкале Performance Status ECOG (WHO) показало незначительное линейное повышение индекса с возрастом (*табл. 2*).

Чаще всего поражаемой локализацией у пациентов пожилого возраста являлось дно полости рта, реже — язык и альвеолярный отросток челюсти (*табл. 3*). На наш взгляд, данное распределение связано с наличием хронической травмы от различных видов зубных протезов, что также подтверждается клинически (*табл. 4*). У пациентов старческого возраста самой уязвимой локализацией полости рта стал язык.

При исследовании стоматологического здоровья отмечена тенденция к снижению распространенности всех признаков с возрастом (см. табл. 4). Следует отметить, что пациенты пожилого возраста чаще используют несъемные протезы (55,1 %), чем лица старческого (38,7 %) возраста, что вызвано утратой зубов и несъемных протезов с возрастом. С этим также может быть связано и сниже-

Таблица 1

Распределение пациентов пожилого и старческого возраста с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта по стадиям по классификации *TNM*, *n* (%)

Возраст, лет	I	II	III	IV
61–74, *n*=29	8 (27,6)	6 (20,7)	3 (10,3)	12 (41,4)
75–89, *n*=31	1 (3,2)	19 (61,3)	4 (12,9)	7 (22,6)
Всего	9 (15)	25 (41,6)	7 (11,7)	19 (31,7)

Таблица 2

Распределение пациентов пожилого и старческого возраста с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта по общему состоянию по шкале Performance Status ECOG, баллы [*n* (%)]

Возраст, лет	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
61–74, *n*=29	2 (6,9)	3 (10,3)	6 (20,7)	17 (58,6)	1 (3,5)
75–89, *n*=31	1 (3,2)	3 (9,7)	6 (19,3)	19 (61,3)	2 (6,5)
Всего	3 (5)	6 (10)	12 (20)	36 (60)	3 (5)

Таблица 3

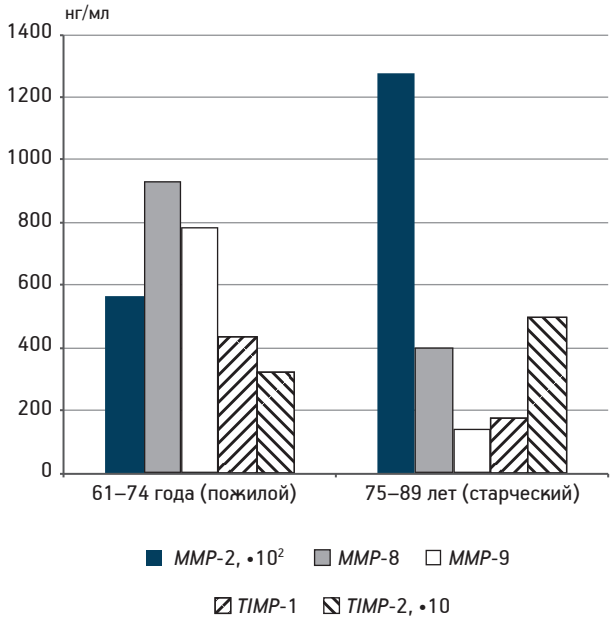
Распределение пациентов пожилого и старческого возраста по локализации плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, *n* (%)

Локализация	Возраст, лет	
	61–74, *n*=29	75–89, *n*=31
Язык	9 (31)	12 (38,7)
Дно полости рта	10 (34,5)	4 (12,9)
Губа	2 (6,9)	3 (9,7)
Нёбо	–	3 (9,7)
Щека	1 (3,5)	3 (9,7)
Альвеолярный отросток челюсти	7 (24,1)	6 (19,3)

Таблица 4

Распределение пациентов пожилого и старческого возраста с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта по стоматологическому статусу, *n* (%)

Параметр	Возраст, лет	
	61–74, *n*=29	75–89, *n*=31
Зубные отложения	21 (72,4)	12 (38,7)
Острые края	23 (79,3)	16 (51,6)
Пломба	14 (48,3)	11 (35,5)
Несъемный протез	16 (55,1)	12 (38,7)
Съемный протез	7 (24,1)	8 (25,8)



Уровень экспрессии матриксных металлопротеиназ (MMPs) и их тканевых ингибиторов (TIMPs) в зависимости от возраста пациентов

ние распространенности острых краев зубов, пломб и протезов в старческом возрасте (79,3 % — в пожилом возрасте и 51,6 % — в старческом).

При сравнении уровня экспрессии биомаркеров ротовой жидкости обнаружили, что уровень *MMP*- 2 у пациентов пожилого возраста вдвое ниже аналогичного показателя у пациентов старческого возраста, в то время как *TIMP*-2 обнаружил лишь незначительное увеличение уровня с возрастом. Экспрессия же *MMP*-8, 9, а также *TIMP*-1 значительно ниже у пациентов старческого возраста, чем у пожилого (*рисунок*). Полученные результаты могут быть связаны как со снижением интенсивности обмена веществ и деления клеток, характерным для пациентов возрастных групп, так и со снижением распространенности признаков стоматологического статуса ввиду утраты зубов и замещения их протезами (съемными, несъемными) либо без замещения утраченных зубов вовсе.

Заключение

Чаще всего диагностируемой стадией заболевания у пациентов пожилого возраста стала терминальная, IV стадия по *TNM*, что показывает позднюю обращаемость пациентов за специализированной помощью. Однако в самой возрастной обследуемой группе пациентов 75–89 лет чаще других была диагностирована II стадия по *TNM*. По нашему мнению, это вызвано снижением интенсивности обмена веществ и деления клеток. Распределение пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта по возрастным группам, согласно классификации ВОЗ, подтвердило мировую статистику заболеваемости данной онкопатологией. При этом оценка по шкале Performance Status ECOG незначительно повышалась с возрастом, отражая ухудшение общего состояния пациентов с переходом к более возрастной группе. Чаще всего был диагностирован плоскоклеточный рак языка, дна полости рта и альвеолярного отростка челюсти, при этом поражение альвеолярного отростка челюсти и дна полости рта коррелирует с ношением пациентами съемных протезов. Характерно изменение уровня экспрессии биомаркеров: наблюдали снижение уровня экспрессии *MMP* 8- и 9-го типа, *TIMP*-1 при сравнении полученных результатов у пациентов пожилого и старческого возраста, в то время как уровень *MMP*-2 обнаружил тенденцию к увеличению с возрастом. Данный результат может быть связан со снижением распространенности признаков стоматологического статуса у пациентов старческого возраста по сравнению с пожилыми.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Анисимов В.Н., Серпов В.Ю., Финагентов А.В. и др. Новый этап развития геронтологии и гериатрии в россии: проблемы создания системы гериатрической помощи. Часть 1. Актуальность, нормативная база // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 2. С. 158–168.

2. Анисимов В.Н., Виноградова И.А., Букалев А.В. и др. Световой десинхроноз и риск злокачественных новообразований у лабораторных животных: состояние проблемы // Вопр. онкол. 2014. Т. 60. № 2. С. 15–27.

3. Кочурова Е.В., Николенко В.Н. Мониторинг пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области на этапах комплексного лечения // Вопр. онкол. 2017. Т. 63. № 1. С. 90–94.

4. Панченко А.В., Губарева Е.А., Анисимов В.Н. Роль циркадианных ритмов и «клеточных часов» в развитии заболеваний, ассоциированных с возрастом // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 417–423.

5. Шадрина А.С., Терешкина И.В., Плиева Я.З. и др. Матриксные металлопротеиназы: структура, функции и генетический полиморфизм // Патогенез. 2017. Т. 15. № 2. С. 14–23.

6. Vasilieva T., Hein A.M., Vargin A. et al. The effect of polymeric denture modified in low-temperature glow discharge on human oral mucosa: Clinical case // Clin. Plasma Med. 2018. № 9. P. 1–5.

7. Kochurova E.V., Nikolenko V.N. Matrixins in the Salivary Fluid of Patients with Tumors of the Maxillofacial Region during Orthopedic Rehabilitation with Different Prosthetic Structures // Bul. Exp. Biol. Med. 2017. № 163. P. 663–666.

8. Kochurova E. V., Nikolenko V. N. Estimation of Expression of Oral Fluid Biomarkers in the Diagnosis of Pretumor Diseases of Oral Mucosa // Bul. Exp. Biol. Med. 2017. № 163. P. 87–91.

9. Moergel M., Kämmerer P., Kasaj A. et al. Chronic periodontitis and its possible association with oral squamous cell carcinoma — a retrospective case control study // Head Face Med. 2013. № 9. P. 39.

10. Murdoch-Kinch C. A., Zwetchkenbaum S. Dental management of the head and neck cancer patient treated with radiation therapy // J. Mich. Dent. Ass. 2011. № 93. P. 28–37.

11. Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs // Cardiovasc. Res. 2006. № 69. P. 562–573.

12. Narayan T. V., Revanna G. M., Hallikeri U., Kuriakose M. A. Dental Caries and Periodontal Disease Status in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma: A Screening Study in Urban and Semiurban Population of Karnataka // J. Maxillofac. Oral. Surg. 2014. № 13. P. 435–443.

13. Salminen A., Gursoy U. K., Paju S. et al. Salivary biomarkers of bacterial burden, inflammatory response, and tissue destruction in periodontitis // J. clin. Periodont. 2014. № 41. P. 442–450.

14. Van de Vijfeijken S. E., Karagozoglu K. H., Rietveld D. H. et al. Osteoradionecrosis of the jaw, presumably caused by a removable partial denture // Ned. Tijdschr. Tandheelkd. 2012. № 119. P. 413–414.

Поступила в редакцию 12.11.2018
После доработки 04.12.2018
Принята к публикации 12.12.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 602–605

V. N. Nikolenko [1, 2], E. V. Kochurova [1], A. A. Mukhanov [1]

THE INFLUENCE OF DENTAL STATUS ON LOCAL IMMUNITY OF ORAL CAVITY OF ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE ORAL CAVITY MUCOSA

[1] I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 bld. 2 Trubetskaya str., Moscow 119991, e-mail: evkochurova@mail.ru; [2] M. V. Lomonosov Moscow State University, 31 bld. 5 Lomonosovsky pr., Moscow 119192

This article presents the results of a study of the dental status of 60 elderly and senile patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa. The use of removable and non-removable dentures, carious lesions of teeth, dental plaque, sharp edges of the crown seals were studied as components of the dental status.

Key words: *biomarkers, dental status, cancer, oral fluid, elderly and senile age*

© Г. Г. Аминова, 2019
УДК 611.329-053

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 606–613

Г. Г. Аминова

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТНОГО ФАКТОРА НА СТРУКТУРУ СТЕНКИ ПИЩЕВОДА ЧЕЛОВЕКА

Научно-исследовательский институт морфологии человека, 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3, e-mail: Lab-funkanat@yandex.ru

Изучали структуру и цитоархитектонику структур стенки пищевода гистологическими и морфометрическими методами. Исследовали верхнюю, среднюю и нижнюю треть пищевода у людей 1-го и 2-го зрелого, пожилого и старческого возраста. Установлено, что в преклонном возрасте наступает деструкция эпителиального покрова, мышечной пластинки слизистой оболочки. Число лимфоцитов, нейтрофильных лейкоцитов и эозинофилов в эпителии увеличивается в 2–3 раза. В собственной пластинке и железах увеличивается содержание клеток фибробластического и лимфоидного ряда. В слизистой оболочке появляются инфильтраты, возникают микроэрозии. Особо уязвимыми зонами являются сосочки собственной пластинки. В местах их расположения отмечаются наиболее частые скопления лимфоцитов. Среди тучных клеток усиливаются процессы дегрануляции, увеличивается число тучных клеток с небольшим содержанием гранул. В нижних отделах часто обнаруживаются воспалительные явления. Возрастные изменения стенки пищевода зависят от индивидуальных особенностей человека.

Ключевые слова: пищевод, возраст, изменения, клетки

Известно, что в состав пищеварительной системы, приспособленной к выполнению функции переработки и доставки питательного материала ко всем органам человека, входят хорошо развитые лимфоидная, нервная ткань и элементы эндокринной системы. Сведения о перечисленных структурах, как и о строении пищеварительного тракта, в научной литературе представлены достаточно полно. Однако подавляющее большинство работ выполнено на материале, полученном от умерших людей в молодом возрасте или от экспериментальных животных [2, 10, 17]. Физиологические наблюдения свидетельствуют, что с возрастом функция органов пищеварительной системы у человека меняется в сторону ее ослабления или значительного нарушения [12, 16], что является свидетельством происшедших структурных изменений в этих органах. Существенные изменения наблюдают и в иммунной системе [21, 22]. С учетом сложившейся демографической ситуации выявление закономерностей в развитии нежелательных процессов, происходящих в органах пищеварительной системы у людей преклонного возраста, представляется весьма важным, так как полученные сведения могут оказаться полезными при разработке способов коррекции функциональных нарушений органов.

Поскольку органы пищеварительной системы различаются не только по характеру выполняемой функции, но также разнообразием и сложностью своей структуры, для исследования возрастных изменений был выбран начальный отдел пищеварительной трубки — пищевод, имеющий довольно простое строение, функция которого сводится, в основном, к продвижению пищевых масс по направлению к желудку [2, 13]. Между тем, по структуре этого органа можно проследить влияние возрастного фактора на все ткани организма — эпителиальную, соединительную, мышечную (поперечнополосатую и гладкую) и нервную.

Исследований пищевода в целом проведено относительно немного [2, 3, 5, 10, 13]. Большинство работ связано с изучением патологических состояний его стенки, особенно в дистальных отделах, и возможностей хирургических вмешательств [5, 9]. Исследованию нормальной структуры органа, в том числе и его защитных структур, посвящены немногие работы [14–16]. Недостаточно изучены малые железы стенки пищевода [7, 8, 18]. Практически не исследованными оказались элементы нервной системы органа. Единичны работы по возрастной перестройке структурных элементов слизистой оболочки пищевода [4, 10, 12], не изучены изменения цитоархитектоники ее структурных элементов, неполностью проанализированы локальные особенности органа. Часть перечисленных вопросов явилась предметом изучения данной работы.

Материалы и методы

Секционный материал получен в морге № 2 (при РГМУ, Москва) согласно статье № 67 п. 4 Федерального закона РФ № 323 — ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граж-

дан Российской Федерации». Материалом исследования явились фрагменты стенок пищевода, взятые в верхнем, среднем и нижнем его отделах от 5 умерших людей в пожилом возрасте (64–74 года), 10 — в старческом возрасте (75–89 лет). Причина скоропостижной смерти — заболевания сердечно-сосудистой системы (инфаркт, инсульт). При патологоанатомическом вскрытии заболеваний органов иммунной системы выявлено не было. Для сравнения результатов исследования использовали также материал от людей, погибших от случайных причин (асфиксия, утопление, травмы) в 1-м зрелом возрасте (3 случая, 23–34 года) и во 2-м зрелом возрасте (3 случая, 36–53 года). Половые особенности клеточного состава слизистой оболочки не учитывали.

Фрагменты пищевода забирали спустя 10–12 ч после смерти, фиксировали в 10 % нейтральном формалине, после чего проводили по спиртам восходящей концентрации. Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм для выявления волокон соединительной ткани окрашивали по Ван-Гизону, Маллори и Вейгерту. Цитоархитектонику структурных элементов пищевода исследовали при окраске препаратов гематоксилином и эозином и азур II — эозином. Тучные клетки выявляли с помощью красителя толуидинового синего. Поскольку структура клеток тесно связана с выполняемой ими функцией или состоянием клетки, тучные клетки и лимфоциты по морфологическим признакам были разделены на группы: тучные клетки — на «покоящиеся» (с высоким содержанием гранул), дегранулирующие (с небольшим числом вышедших гранул) и «опустошенные» (с небольшим содержанием гранул); лимфоциты — на малые, средние, большие лимфоциты и бласты. Подсчет клеток проводили на площади гистологического среза, равной 880 мкм^2, при ув. окуляра 10 и объектива 100 (микроскоп «Leica ДМ 2500», Швейцария). Для подсчета использовали 25-узловую сетку (с шагом 10 мкм), вмонтированную в окуляр микроскопа. Учитывали все клетки, расположенные в пределах сетки. После подсчета клеток в 10 полях зрения определяли их среднее абсолютное и процентное содержание. Относительное содержание клеточных форм выражали в процентах.

Цифровой материал обрабатывали на ПК с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 и Excel. В пределах каждой выборки определяли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m). Все результаты представлены в виде $M \pm m$. Сравнение средних осуществляли с помощью U-критерия Манна—Уитни при уровне значимости $p \leqslant 0{,}05$.

Результаты и обсуждение

С возрастом в шиповатом слое эпителия слизистой оболочки пищевода на стандартной площади среза заметно увеличивается число эпителиоцитов. Если в верхней трети пищевода в 1-м зрелом возрасте насчитывали 13,8±0,7 клетки, то у пожилых людей — 17,7±2,2. В нижних отделах стенки пищевода у людей пожилого возраста также наблюдали тенденцию к увеличению числа эпителиоцитов (20,90±3,50), но к старческому возрасту их число несколько сокращается (16,72±1,64 клетки). Нередко у людей преклонного возраста наблюдаются процессы отслоения или разрушения поверхностных слоев эпителия, что приводит к резкому истончению эпителиального покрова, особенно в области сосочков, где эпителий может состоять из 1–2 слоев клеток или полностью отсутствовать (*рис. 1, а*). В нижних отделах стенки пищевода нередко образуются микроэрозии, развиваются воспалительные процессы.

На всем протяжении пищевода между эпителиоцитами располагаются лимфоциты, нейтрофилы и эозинофилы. Чаще всего они концентрируются в области сосочков (см. рис. 1, а), местами отсутствуют. У лиц пожилого и старческого возраста показатели лимфоцитов по длине пищевода колеблются от 0,6±0,19 до 1,44±0,24 клетки (около 6 % от числа эпителиоцитов). Нейтрофильных лейкоцитов в эпителии насчитывается от 0,3±0,09 до 1,46±0,86 (2 %), эозинофильных — от 0,08±0,04 до 0,8±0,63 (0,5–1 %). В старческом возрасте суммарное число лимфоцитов и гранулоцитов, расположенных между клетками эпителия, имеет тенденцию к увеличению по направлению к нижним отделам пищевода. В пожилом возрасте больше всего их отмечали в среднем отделе пищевода.

Собственная пластинка слизистой оболочки стенки пищевода у людей пожилого и старческого возраста относительно тонкая, состоит из плотно расположенных пучков коллагеновых волокон с небольшим содержанием клеток. К пожилому возрасту число клеток в ее составе увеличивается, но в старческом возрасте на $^1/_3$ сокращается (*рис. 2*). Сосочки собственной пластинки образованы очень тонкими, рыхло расположенными пучками коллагеновых волокон. Редкие эластические волокна в слизистой оболочке пищевода у людей преклонного возраста утолщены, иногда ветвятся.

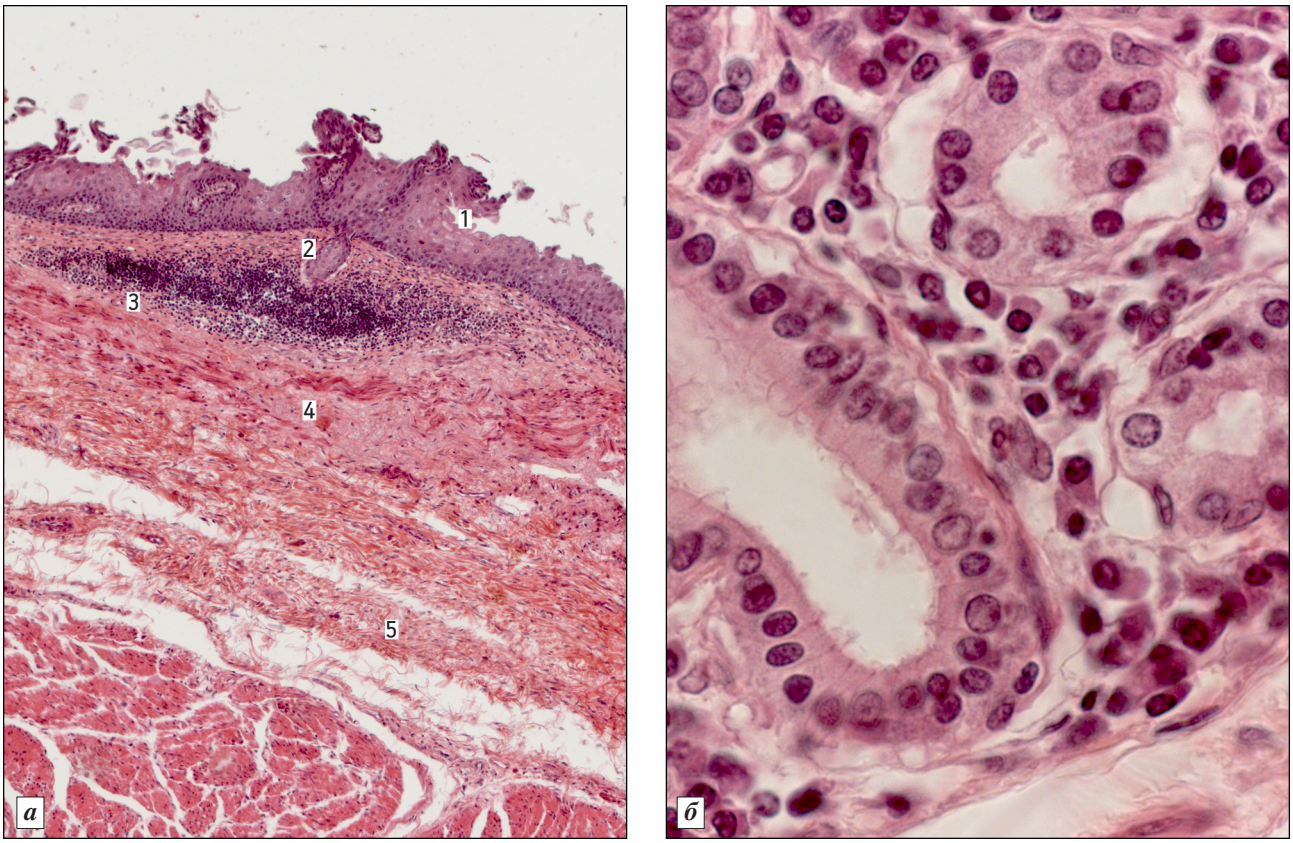


Рис. 1. Лимфоидные инфильтраты в стенке пищевода у людей в пожилом и старческом возрасте:

а — скопление лимфоцитов в области сосочков собственной пластинки слизистой оболочки (мужчина, 81 год, хроническая ишемическая болезнь сердца, нижняя треть пищевода), 1 — разрушение эпителиальной выстилки пищевода; 2 — акантоз; 3 — инфильтрат; 4 — истончение и разрыхление мышечной пластинки слизистой оболочки; 5 — подслизистая основа стенки пищевода; б — скопление клеток лимфоидного ряда в области выводных протоков желез (мужчина, 71 год, гипертоническая болезнь, верхняя треть пищевода). Окраска гематоксилином и эозином; ув.: а — 100; б — 1000

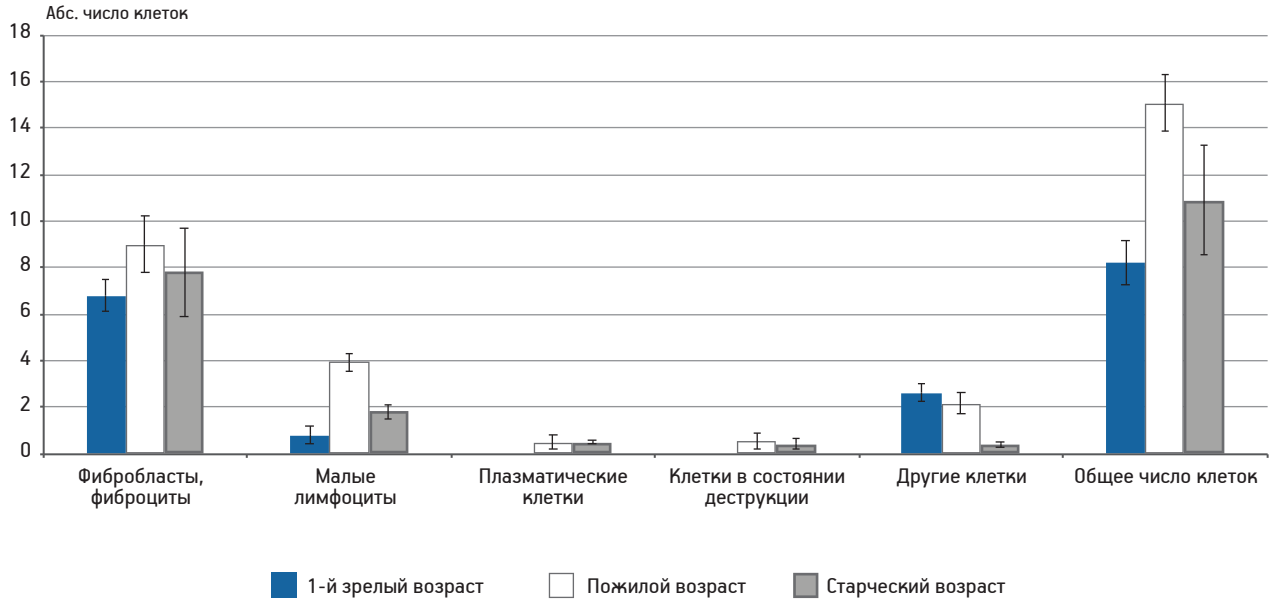


Рис. 2. Клеточный состав собственной пластинки слизистой оболочки пищевода (верхняя треть) в разные возрастные периоды у человека

Основную часть клеток в собственной пластинке слизистой оболочки составляют фибробласты и фиброциты. В стенке пищевода к пожилому возрасту их число увеличивается в 1,65 раза. В старческом возрасте наблюдают тенденцию к некоторому сокращению их присутствия. Доля клеток стромы среди остальных зависит от исследуемой части органа. В верхней трети процентное содержание фибробластов и фиброцитов с возрастом увеличивается (от 55,81 % — во 2-м зрелом возрасте до 64,07 % — в пожилом), в средней части — остается неизменным. Большое количество этих клеток скапливается в нижней части пищевода (41,5–74,3 %).

Малые лимфоциты встречаются реже клеток стромы. Во всех возрастных группах в собственной пластинке слизистой оболочки они распределены неравномерно. Чаще всего эти клетки группами сосредоточены в области сосочков. К пожилому возрасту количество лимфоцитов в верхней трети органа увеличивается в 2,4 раза (24,12 %), увеличивается их содержание и в нижней трети пищевода.

Плазматические клетки в собственной пластинке слизистой оболочки встречаются в небольшом количестве, представлены, в основном, плазмоцитами. В 1-м зрелом возрасте в верхних отделах стенки пищевода они практически отсутствуют, в пожилом и старческом возрасте число плазмоцитов несколько увеличивается. В нижних отделах пищевода доля этих клеток возрастает от 3,08 % в 1-м зрелом возрасте до 10,74 % — в пожилом.

Нейтрофильные лейкоциты встречаются почти в таком же количестве, как и плазматические клетки. У людей пожилого и старческого возраста в средней и нижней части стенки пищевода процентное содержание этих клеток, а также эозинофильных лейкоцитов значительно увеличивается.

Тучные клетки располагаются по всей толще стенки пищевода. По направлению к адвентиции их становится меньше. Функциональное состояние большинства клеток меняется с возрастом и зависит от исследуемой структуры. С возрастом в собственной пластинке слизистой оболочки в верхней трети пищевода число «покоящихся» и дегранулирующих клеток уменьшается в 2 раза (покоящихся — 0,30±0,09, дегранулирующих — 0,70±0,09). В нижней части органа содержание «покоящихся» клеток также сокращается в 2 раза (с 1,4±0,5 до 0,6±0,19), но число дегранулирующих клеток, напротив, увеличивается (1-й зрелый — 0,2±0,19 клетки, пожилой и старческий — 0,6±0,19). С возрастом в стенке пищевода возрастает и число тучных клеток с небольшим количеством гранул.

Особенностью строения стенки пищевода у людей всех возрастных групп является наличие в слизистой оболочке хорошо развитой мышечной пластинки, которая состоит из 2–3 слоев плотно прилежащих друг к другу миоцитов. В средних отделах пищевода ее толщина оказывается равной толщине собственной пластинки. Мышечная пластинка истончается только в местах расположения собственных желез пищевода. С возрастом она становится тоньше и часто распадается на отдельные более мелкие, отдаленно расположенные друг от друга пучки миоцитов (см. рис. 1, а). Местами миоциты могут отсутствовать, особенно в верхних отделах стенки пищевода. Тем не менее, у людей преклонного возраста мышечная пластинка остается достаточно хорошо сохранившейся структурой.

Подслизистая основа в связи с расположением в ней собственных желез имеет неравномерную толщину. По сравнению с собственной пластинкой, она состоит из более тонких пучков коллагеновых волокон, содержит большее количество эластических волокон. Эластические волокна с возрастом утолщаются и располагаются более плотно. Миофибробласты в старших возрастных группах встречаются реже, местами отсутствуют. В подслизистой основе находятся наиболее крупные кровеносные сосуды, ветви которых заходят в собственную пластинку и под эпителием распадаются на множество капилляров, которые в сосочках собственной пластинки образуют самую густую сеть. Мышечная оболочка сосудов (артериол и терминальных артерий) состоит из вакуолизированных миоцитов с измененными тинкториальными свойствами. Эндотелий набухший, с признаками десквамации.

Мышечная оболочка пищевода неоднородна по своему составу. Верхняя треть пищевода имеет мощные наружный и внутренний слои, образованные поперечнополосатой мускулатурой. У людей старших возрастных групп в мышечной оболочке наблюдается разобщение мышечных волокон с разрастанием соединительной ткани. Большинство мышечных волокон утолщено, не имеет поперечной исчерченности (*рис. 3, а*). В редких случаях в мышечных волокнах можно наблюдать появление цепочек близко расположенных ядер (см. рис. 3, *б*). Такие структуры, видимо, можно рассматривать как компенсаторную реакцию на процессы распада клеток. В гладко-

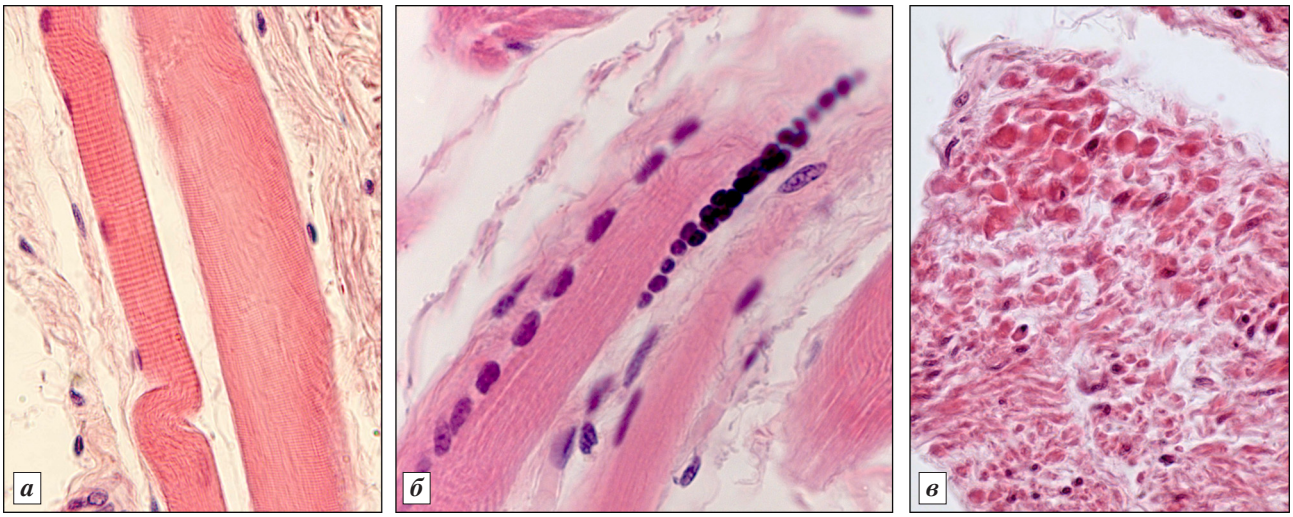


Рис. 3. Мышечная ткань пищевода в пожилом и старческом возрасте:

а — неизмененное и набухшее мышечное волокно с отсутствующей поперечной исчерченностью (женщина, 54 года, гипертоническая болезнь, верхняя треть пищевода); б — компенсаторная реакция мышечного волокна на деструктивные процессы в мышечной оболочке (мужчина, 71 год, гипертоническая болезнь, верхняя треть пищевода); в — деструкция миоцитов гладкой мускулатуры во внутреннем слое мышечной оболочки (женщина, 89 лет, хроническая ИБС, нижняя треть пищевода). Окраска гематоксилином и эозином; ув.: а — 640; б, в — 1000

мышечной ткани в средней и нижней части пищевода у людей пожилого и старческого возраста отмечена дистрофия миоцитов с нередким исходом в некроз (см. рис. 3, *в*). В связи с распадом отдельных миоцитов и их пучков в мышечной оболочке в этих отделах пищевода с возрастом также наблюдается увеличение соединительной ткани. Возрастное разрастание соединительной ткани более выражено в верхних отделах органа. Особенно это заметно между мышечными слоями и в перимизии. Эластические волокна мышечной оболочки верхней трети пищевода утолщены, изредка ветвятся. Во внутреннем циркулярном слое они встречаются в большем количестве, сопровождают каждое мышечное волокно. В наружном продольном мышечном слое и, особенно, в пучках гладких миоцитов мышечной оболочки средней и нижней трети органа эластические волокна встречаются значительно реже. Большие скопления эластических волокон наблюдают в соединительнотканных промежутках, находящихся между мышечными слоями мышечной оболочки, и в адвентиции пищевода. Между слоями мышечной оболочки наблюдают нервные ганглии и пучки нервных волокон ауэрбаховского сплетения. У лиц пожилого и старческого возраста в составе этих структур встречаются лимфоциты, а вокруг нейронов — перицеллюлярный отек (*рис. 4, а, б*). Между мышечными слоями, а также на границе мышечной оболочки с адвентицией среди пучков поперечнополосатых мышечных волокон встречаются инфильтраты, образованные клетками лимфоидного ряда. Адвентиция пищевода содержит большое количество крупных кровеносных сосудов, пучки миоцитов, жировые клетки. На границе с мышечной оболочкой встречаются инкапсулированные рецепторы.

Собственные железы пищевода распределены в подслизистой основе. Снаружи они покрыты тонким, плотным слоем коллагеновых волокон, с редкими эластическими элементами. Ацинусы и формирующиеся выводные протоки отделяются от нежной стромы тонкой, но плотной прослойкой соединительной ткани. В строме железы просматриваются тесно прилегающие к ацинусам тончайшие кровеносные капилляры и небольшое количество клеток фибробластического и лимфоидного ряда. В ацинусах мукоциты имеют цитоплазму, оттесненную к основанию клетки, и крупное ядро, выступающее над цитоплазмой. У людей пожилого и старческого возраста в связи с разрушением части мукоцитов просвет ацинусов становится шире, принимает неровные контуры. Внутри такого просвета встречаются мелкие фрагменты клеточного детрита. Среди мукоцитов в железах пищевода у людей всех возрастных групп располагаются темно окрашивающиеся вытянутые уплощенные клетки, основание которых связано с базальной мембраной, а апикальная часть выходит в просвет ацинуса. Их ядра могут находиться в любой части клетки. Помимо секреторных клеток, в состав ацинусов входят клетки кубической

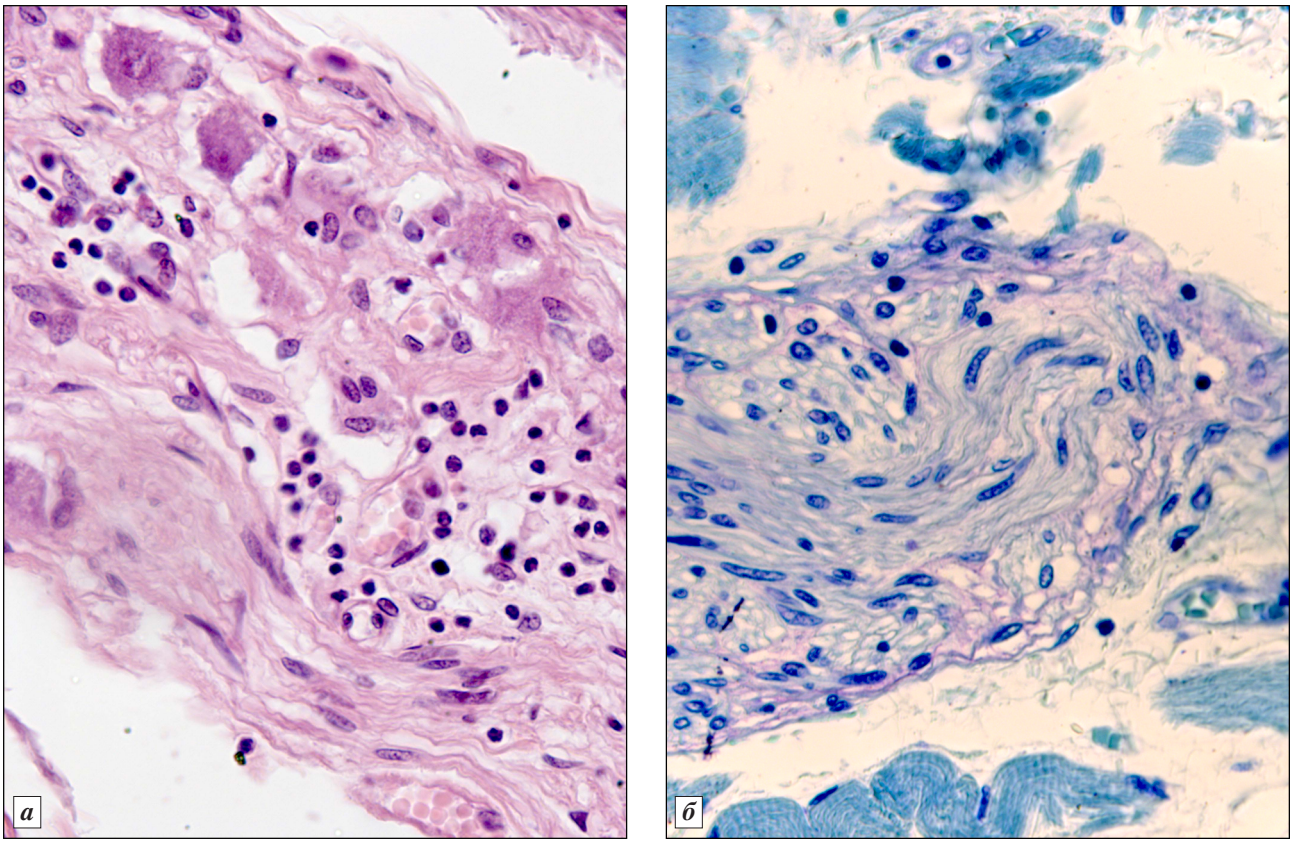


Рис. 4. Стенка пищевода:

а — нервный ганглий: перицеллюлярный отек, лимфоидная инфильтрация (женщина, 84 года, бронхиальная астма); б — лимфоциты в пучке нервных волокон (мужчина, 75 лет, хроническая ИБС).
Окраска: а — гематоксилином и эозином; б — толуидиновым синим; ув.: а — 640; б — 320

формы, которые переходят в начальные отделы выводных протоков. В виде небольших тяжей эти клетки встречаются также между ацинусами. Вокруг ацинусов и выводных протоков встречаются миофибробласты. В строме желез могут возникать небольшие инфильтраты и кровоизлияния. Протоки желез располагаются сначала группами, затем сливаются в более крупные, выходящие за пределы железы. Плотность распределения клеток в строме собственных желез пищевода у пожилых и старых людей небольшая. С возрастом в ней увеличивается число фибробластов (в средней части пищевода — от 4,4±1,24 в 1-м зрелом возрасте до 9,0±0,54 в пожилом и старческом, или с 12,29 до 31,91%). Число лимфоцитов при этом сокращается (в средней части пищевода в 1-м зрелом возрасте — с 19,6±1,46 до 9,2±2,05 в пожилом и старческом возрасте, или с 54,75 до 32,62%). Реже всего лимфоциты встречаются в железах верхних отделов пищевода.

Общее содержание плазматических клеток в строме желез к пожилому и старческому возрасту существенно не меняется, но вдоль органа распределяются они в разных возрастных группах неодинаково. В пожилом и старческом возрасте, в противоположность 1-му зрелому, наиболее высокие показатели содержания плазмоцитов отмечены в железах верхних отделов пищевода (7,4±0,52 клетки), наименьшие — в дистальных отделах (2,8±0,55 клетки). В строме желез изредка встречаются нейтрофильные лейкоциты (в верхнем отделе пищевода в пожилом и старческом возрасте 0,33±0,09), очень редко — большие лимфоциты и эозинофильные лейкоциты (менее 1%). Бласты, митотически делящиеся и тучные клетки в железах отсутствуют. В строме желез с возрастом вдвое увеличивается число клеток, находящихся в состоянии распада. В некоторых случаях у людей преклонного возраста в строме собственных желез пищевода обнаруживают лимфоидные инфильтраты, которые в области начальных отделов выводных протоков могут быть обширными.

Крупные выводные протоки стенки пищевода постоянно окружены клетками фибробластического и лимфоидного ряда, среди которых встречаются нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты. С возрастом вокруг протоков несколько увеличивается содержание плазматических клеток

(в 1,3 раза), появляются единичные макрофаги. Количество фибробластов в 1-м зрелом возрасте в области крупных выводных протоков практически одинаково на всем протяжении пищевода. С возрастом несколько чаще их обнаруживают у выводных протоков нижних отделов пищевода (6,2±0,85 клетки, или 24,41%), реже — в начальных отделах (4,2±1,01 клетки, или 8,27%). В области протоков нередко встречаются клетки, находящиеся в состоянии деструкции. У людей преклонного возраста в среднем по пищеводу число таких клеток увеличивается в 2,5 раза.

Сравнительное изучение стенки пищевода у людей 1-го и 2-го зрелого возраста, а также старших возрастных групп показало, что возрастной фактор оказывает влияние на все структурные элементы исследуемого органа. Собственная пластинка слизистой оболочки становится тоньше, атрофируется [5]. В эпителиальной выстилке часто наблюдают отслоения крупных пластов эпителиальных клеток, разрушение эпителиального покрова, чем, возможно, объясняется временное увеличение числа эпителиоцитов в шиповатом слое. Тем не менее, защитная роль эпителиальной выстилки [1, 20] с возрастом существенно нарушается. Особенно это выражено в области сосочков собственной пластинки, где эпителий может отсутствовать полностью. Эти зоны пищевода оказываются наиболее уязвимыми, поэтому не случайно в эпителии и собственной пластинке слизистой оболочки в местах расположения сосочков скапливается наибольшее число клеток лимфоидного ряда и гранулоцитов, чаще возникают инфильтраты. В небольшом количестве лимфоциты и другие клетки располагаются в строме собственных желез пищевода и вокруг начальных отделов выводных протоков. У людей преклонного возраста в области начальных отделов выводных протоков также нередко возникают обширные инфильтраты, что является свидетельством уязвимости этих мест для внешних факторов (*locus minoris resistentiae*).

Таким образом, нарушение целостности эпителия приводит к изменению цитоархитектоники собственной пластинки слизистой оболочки, где увеличивается содержание малых лимфоцитов (в верхнем отделе пищевода — в 3–4 раза, в нижнем — в 1,5 раза), нейтрофильных лейкоцитов и разрушающихся клеток (особенно в верхнем отделе пищевода), что согласуется с данными других авторов [14]. В то же время, обращает на себя внимание, что в старческом возрасте происходит существенное снижение практически всех показателей исследованных клеток при относительно невысоком уровне процессов их распада. Это косвенно может свидетельствовать об угнетении процессов клеточного деления в лимфоидных структурах у людей старческой возрастной группы.

В тучных клетках с возрастом усиливаются процессы дегрануляции (в нижнем отделе в 3 раза), несколько увеличивается число тучных клеток с небольшим содержанием гранул. Лимфоидная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки пищевода, присутствие гранулоцитов, активация процессов дегрануляции в тучных клетках свидетельствуют об изменившихся физиологических процессах в стенке пищевода у людей преклонного возраста [4, 11], развитии в ней патологических процессов [11]. Особенно это касается нижних отделов органа. Поскольку тучные клетки вырабатывают большое количество биологически активных веществ медиаторного типа, гепарин и гистамин, их относят к одноклеточным эндокринным железам, принимающим участие также в иммунном ответе [4, 11]. Этим объясняется уменьшение числа тучных клеток по направлению к глубоким слоям стенки пищевода, где воздействие внешних факторов оказывается менее значительным.

Важной структурой, необходимой для правильного функционирования пищевода, являются железы [7, 8, 15, 18]. С возрастом в них накапливаются клетки фибробластического и лимфоидного ряда, усиливаются деструктивные процессы, что свидетельствует о снижении функции этих структур, а следовательно, и пищевода в целом. Этому способствуют и изменения в достаточно сложно устроенных мышечных образованиях стенки пищевода [2, 13, 19], в которых, наряду с частичной декомплексацией и гибелью мышечных компонентов, увеличивается содержание соединительной ткани [5] и клеток фибробластического ряда. В связи с утолщением перимизия и эндомизия, трофика миоцитов затрудняется, вследствие чего в мышцах развиваются атрофические процессы [5]. Помимо этого, у людей старших возрастных групп в слоях мышечной оболочки пищевода нередко наблюдают дистрофические процессы в миоцитах, приводящие к гибели не только единичных мышечных клеток, но и целых образуемых ими пучков. При этом, несмотря на высокую степень регенеративной активности поперечнополосатой мускулатуры [6], компенсаторные реакции в мышечной ткани пищевода у людей старших возрастных групп наблюдают исключительно редко. Мышечная пластинка, пронизанная пучками коллагеновых волокон, прочнее связывается с собственной пла-

стинкой слизистой оболочки и подслизистой основой, ограничивая подвижность слизистой оболочки и продвижение пищевого кома.

Выводы

Анализ структуры стенки пищевода у людей пожилого и старческого возраста позволяет прийти к выводу, что возрастной фактор оказывает значительное влияние на структуру и клеточный состав всех его отделов. Помимо этого, состояние нижних частей органа в большой степени определяется близостью желудка, содержимое которого нередко забрасывается в просвет пищевода (рефлюкс), вызывая воспалительные явления. Следует отметить, что изменения в стенке пищевода снижают его функциональные возможности, широко варьируют и зависят от индивидуальных особенностей человека.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бажанов А.Н. Свойства и особенности пищеводного эпителия. Алма-Ата: Наука, 1978.

2. Баженов Д.Б., Никитюк Д.Б. Пищевод человека: структура и функция. Тверь, 1997.

3. Бархина Т.Г., Михалева Л.М., Черников В.П., Голованова В.Е. Ультраструктурная патология клеток слизистой оболочки пищевода при бронхиальной астме // Морфол. ведомости. 2013. № 1. С. 15–20.

4. Бережная Н.М. Тучные клетки и гистамин: физиологическая роль // Аллергол. и иммунол. 2003. Т. 4. № 3. С. 29–38.

5. Бибикова А.А. Возрастные изменения стенки пищевода в области пищеводного отверстия диафрагмы // Морфология. 2010. Т. 137. В. 4. С. 32.

6. Булякова Н.В., Зубкова С.М., Азарова В.С. Регенерация скелетных мышц и реакция иммунной системы млекопитающих при лазерном и радиационном облучении. М.: Т-во научных изданий КМК, 2010.

7. Вдовцева В.А., Хлыстова З.С. Собственные железы пищевода // Арх. анат. 1984. № 9. С. 52–58.

8. Джафарова У.Т. Некоторые морфологические особенности собственных желез пищевода человека // Морфол. ведомости. 2010. № 2. С. 46–49.

9. Жариков Е.И. Белковый обмен при непроходимости пищевода до и после эзофагопластики // Сов. мед. 1983. № 11. С. 98–100.

10. Железнов Л.М., Яхина И.М. Морфологические особенности пищевода плодов человека в раннем плодном периоде онтогенеза // Журн. анат. и гистопатол. 2015. Т. 4. № 3. С. 48–49.

11. Кондашевская М.В. Тучные клетки и гепарин — ключевые звенья в адаптивных и патологических процессах // Вестн. РАМН. 2010. № 6. С. 49–54.

12. Пелещук А.П. Пищеварительная система при старении: основы геронтологии. М.: Медицина, 1969. С. 218–222.

13. Сакс Ф.Ф., Байтингер В.Ф., Медведев М.А., Рыжов А.И. Функциональная морфология пищевода. М.: Медицина, 1987.

14. Сапин М.Р., Плявинь Л.А. Лимфоидные образования в стенке пищевода человека в постнатальнои онтогенезе // Арх. анат. 1986. Т. 90. В. 6. С. 21–27.

15. Сапин М.Р., Никитюк Б.А. Локальные характеристики взаимоотношения желез с лимфоидными скоплениями в стенках пищевода // Арх. анат. 1990. Т. 99. В. 8. С. 58–64.

16. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Peptide bioregulation of aging results and prospects // Biogerontology. 2010. № 11. P. 139–149.

17. Goetch E. The structure of the Mammalian oesophagus // Amer. J. Anat. 1910. Bd. 10. P. 1–40.

18. Hopwood D., Coghill G., Sanders D. Human oesophageal Submucosal glands: Heir detection mucin, enzyme and secretory protein contrnt // Histochemistry. 1986. Vol. 86. № 1. P. 107–112.

19. Kaufmann P., Lierse W., Stark J., Stelzner F. Die Muskelanordnung in der Speiserohre // Anat. Entw. Gesch. 1968. Bd. 40. № 3. P. 1–33.

20. Logan K., Kathleen R., Hopwood D.A., Milne G. Cellular junction in human oesophageal epithelium // J. Pathol. 1978. Vol. 126. № 3. № 12. P. 157–163.

21. Montecino-Rodziguez E., Berent-Maor B., Dorshkind K. Causes consequences, and reversal of immune system aging // J. clin. Investig. 2013. Vol. 123. № 3. P. 958–965.

22. Ponnappan S., Ponnappan U. Aging and immune Function: Molecular Mechanisms to interventions // Antioxidants & Redox Signaling. 2011. Vol. 14. № 8. P. 1551–1585.

Поступила в редакцию 23.11.2018
После доработки 10.12.2018
Принята к публикации 12.12.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 606–613

G. G. *Aminova*

EFFECT OF AGE FACTOR ON THE STRUCTURE OF THE WALL OF THE ESOPHAGUS

Scientific Research Institute of Human Morphology, 3 str. Tsyurupy, Moscow 117418,
e-mail: Lab-funkanat@yandex.ru

The structure and cytoarchitecture of the structures of the wall of the esophagus was studied by histological and morphometric methods. We investigated the upper, middle and lower third of the esophagus in people 1 and 2 of the mature, elderly and senile age. It was established that in old age comes the destruction of the epithelial lining, the muscular propria of the mucous membrane. The number of lymphocytes, neutrophilic leukocytes and eosinophils in the epithelium increases by 2–3 times. The content of cells of the fibroblastic and lymphoid series increases in lamina propria and glands. Infiltrates appear in the mucous membrane, microerosions appear. Particularly vulnerable areas are the papillas of lamina propria. In the places of their location the most frequent accumulations of lymphocytes are noted. Among mast cells, the processes of degranulation increase, the number of mast cells with a small amount of granules increases. Inflammation is often found in the lower sections. Age-related changes in the wall of the esophagus depend on the individual characteristics of a person.

Key words: *esophagus, age, changes, cells*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 612.67:612.46

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 614–626

А. Л. Арьев[1], И. Г. Каюков[2], О. Н. Береснева[2], М. М. Парастаева[2], А. М. Есаян[2], А. Г. Кучер[2]

СТАРЕНИЕ И ПОЧКИ: СЛОЖНОСТИ В ОЦЕНКЕ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У ЛЮДЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: alex.l.ariev@gmail.com; [2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 17, e-mail: kvaka55@mail.ru

Старение вызывает существенные изменения в состоянии и деятельности почек. Одним из важнейших проявлений стареющей почки является снижение СКФ. К сожалению, общепринятого, адекватного метода оценки СКФ у пожилых людей не существует. Перспективы сравнительно новых подходов (BIS1, BIS2, FAS) не ясны и во многом сомнительны. Целесообразность стандартизации величин СКФ по площади поверхности тела у представителей старших возрастных групп не определена. Не исключено, что постановка диагноза хронической болезни почек у пожилых людей только на основе снижения СКФ может оказаться неадекватным подходом и способствовать своеобразному «нефрологическому эйджизму».

Ключевые слова: почки, старение, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, эйджизм

Население мира стареет — увеличение доли пожилых людей в общей численности населения отмечается практически во всех странах. Этот процесс становится одной из наиболее значимых социальных трансформаций XXI в. Это отражается практически на всех секторах общества. Согласно отчету ВОЗ ООН «Мировые демографические перспективы: пересмотренное издание 2017 года», в 2017 г. число жителей планеты 60 лет и старше достигло 962 млн, составив 13 % мирового населения. При этом ожидается, что в большинстве стран и регионов число пожилых людей — лиц 60 лет и старше — возрастет более чем в 2 раза к 2050 г. (с 962 млн до 2,1 млрд) и в 3 раза — к 2100 г. (до 3,1 млрд). Число людей преклонного возраста растет со скоростью 3 % в год. В мировом масштабе, группа лиц 60 лет и старше растет более высокими темпами, чем другие группы населения. Сегодня самое большое количество лиц 60 лет и старше проживает в Европе (25 %). Процессы старения ускоряются и в других регионах мира. Ожидается, что к 2050 г. эта группа будет составлять $^1/_4$ населения всех регионов, за исключением Африки.

Согласно прогнозам, число жителей планеты 80 лет и старше утроится с 137 млн в 2017 г. до 425 млн в 2050 г. К 2100 г. эта цифра составит 909 млн, что почти в 7 раз больше показателя 2017 г. [89].

Информационное агентство «Bloomberg» в 2017 г. включило Россию в список 10 стран, наиболее подверженных рискам из-за старения населения. По расчетам агентства, на одного пенсионера в стране приходится 2,4 человека трудоспособного возраста. Агентство решило пересмотреть традиционную методику ООН и Всемирного банка, которая использует усредненный пенсионный возраст (65 лет). Вместо этого «Bloomberg» учло реальный пенсионный возраст в каждой из стран. В России, как известно, он на данный момент составляет 60 лет для мужчин и 55 лет для женщин, но уже активно идет процесс его постепенного повышения. По 2,3 работника на одного пенсионера приходится в Белоруссии, на Мальте, в Японии и Шри-Ланке. В Греции коэффициент составляет 2,5, в Болгарии и Таиланде — 2,6. В США на одного пенсионера приходится 4,4 человека трудоспособного возраста, в Китае — 3,5, в Венесуэле — 5,1, а в Уганде — 9.

Постарение населения планеты предъявляет новые вызовы. Это касается и медицины, роли гериатрии, в том числе и гериатрической нефрологии. Речь идет об отношении общества и медицинских работников к данному контингенту пациентов. Ведь отношение общества к пожилым людям — показатель уровня его цивилизованности, культуры, благополучия. К сожалению, наше отношение к старшему поколению оставляет желать лучшего.

Другая сторона проблемы — старение неизбежно связано с негативными изменениями

разных органов и систем. В полной мере это относится к почкам, которые с возрастом подвергаются весьма существенной структурной и функциональной трансформации. На такие изменения может накладываться влияние возрастной патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, сердечная недостаточность и др.). Все это формирует очень сложную клинико-функционально-морфологическую картину, попытки рассмотрения которой с позиций формальных представлений о хронической болезни почек (ХБП) [8, 46, 55] зачастую могут завести в тупик и, в частности, послужить основанием для нефрологического «эйджизма» (см. далее). Поэтому в серии сообщений мы предполагаем проанализировать современные сведения о старении почек и его последствиях.

Хроническая болезнь почек и эйджизм в нефрологии

Сначала остановимся просто на терминологии. Уже считаются, к великому сожалению, общепринятыми термины: «пожилой и старческий возраст», «пенсия по старости», а в Думе и правительстве укоренились термины «доживание» (время на пенсии), «время дожития», «деньги на дожитие». Подобную терминологию вряд ли можно назвать уважительной по отношению к нашему старшему поколению. А ведь мы считаем себя цивилизованным обществом. Таким образом, даже в терминологической сфере мы видим не что иное, как проявления «эйджизма» (англ. *ageism* — дискриминация человека на основании его возраста).

Эйджизм — это создание стереотипов и дискриминация отдельных людей или групп людей по возрастному признаку. Он может проявляться в разных формах, включая предвзятое отношение, дискриминационную практику или институциональные меры политики и практики, способствующие закреплению стереотипных представлений, то есть мы сами создаем и закрепляем нежелательные стереотипы в отношении пациентов старшего возраста. Существует понятие геронтологический эйджизм, который определяется как дискриминация, пренебрежительное отношение или унижающие человеческое достоинство практики, реализуемые на основе негативной возрастной стереотипизации, а также сами негативные возрастные стереотипы в отношении старших возрастных групп.

Так, диагноз ХБП (вследствие возрастного снижения СКФ, см. ниже) может быть поставлен практически всем людям старших возрастных групп, особенно долгожителям. Но есть ли болезнь? Не есть ли это возрастная стереотипизация? На эти вопросы мы постараемся ответить не только в данном, но и в последующих сообщениях.

Хорошо известно, что эйджизм оказывает негативное воздействие на здоровье пожилых людей. Исследования показывают, что пожилые люди, негативно воспринимающие старение, могут жить на 7,5 года меньше, чем пожилые люди с позитивным настроем.

Эйджизм может приводить к сердечно-сосудистому стрессу, ослаблять веру в собственные силы и снижать дееспособность, способствовать прогрессированию депрессии. Таким образом, эйджизм — это существенный фактор риска утяжеления уже существующей возраст-ассоциированной патологии.

Теперь о ХБП как возможном проявлении эйджизма. Какие стереотипы мы создает и закрепляем? В настоящем сообщении речь пойдет об изменениях показателя СКФ с возрастом как одного из важнейших маркеров ХБП.

Краткий обзор современных подходов к оценке СКФ в медицинской практике

Гломерулярная ультрафильтрация — основной процесс мочеобразования, от состояния которого решающим образом зависит все многогранная деятельность почек. Понятно стремление клиницистов к получению несложной, недорогой и надежной оценки данного параметра. Почти за 100 лет разработки данной проблемы предложено множество применимых у человека походов к установлению величины СКФ (*рисунок*).

Кроме того, все методы измерения СКФ традиционно делят на референтные и нереферентные. Референтными способами являются почечные или плазматические клиренсы «идеальных» маркеров гломерулярной фильтрации, например инулина, или клиренсы «альтернативных» экзогенных маркеров, например йоталамата, ЭДТА, ДТПА [53]. Однако в клинической практике применение находят почти исключительно нереферентные методы, поскольку референтные трудоемки и дороги и обычно используются только в исследовательских целях, зачастую как эталон. Надо отметить, что сейчас пытаются разработать достаточно про-



Некоторые подходы к установлению СКФ

стые способы, например основанные на использовании йогексола, по крайней мере приближающиеся по своим возможностям к референтным методам [18].

Тем не менее, базовыми тест-агентами для оценки СКФ до настоящего времени во всем мире остаются креатинин и, в какой-то мере, «входящий в моду» цистатин С.

Креатинин является низкомолекулярным конечным продуктом азотистого обмена. Его внутрипочечная кинетика и некоторые другие физиологические свойства более-менее приближаются к свойствам идеального гломерулотропного маркера. Однако почти столетний опыт использования креатинина позволил выявить и множество недостатков этого метаболита как тест-агента для измерения СКФ.

Например, уровень креатинина в сыворотке крови — важнейший член в уравнениях для установления расчетной СКФ или почечного клиренса креатинина — подвержен существенным влияниям целого ряда факторов, как не связанных, так и связанных с состоянием почек (*табл. 1*). При этом воздействие одних и тех же обстоятельств может оказаться неоднозначным. Примером может служить тот же возраст, влияние которого на состояние почек будет подробно обсуждаться далее. Здесь только отметим, что свойственное пожилым снижение мышечной массы будет приводить к уменьшению уровня сывороточного креатинина, тогда как закономерное нарастание возрастного фиброза и склероза почечной ткани [31, 39] должно способствовать повышению концентрации этого метаболита в сыворотке крови. Разнонаправленным может оказаться и эффект сахарного диабета. Гломерулярная гиперфильтрация на ранних стадиях этого заболевания может содействовать усилению экскреции креатинина и, соответственно, снижению его уровня в сыворотке крови. Напротив, возможная акцелерация тубулярной реабсорбции у пациентов с диабетом способна вызвать повышение сывороточного креатинина [68].

Рассматривая креатинин как эндогенный маркер СКФ, следует помнить еще о ряде обстоятельств:

• взаимоотношения концентрации креатинина в сыворотке крови и величины СКФ отчетливо нелинейны (гиперболическая зависимость); потому при снижении СКФ от нормального уровня до 60 мл/мин увеличение концентрации креатинина будет очень незначительным; такое повышение уровня сывороточного креатинина легко не заметить; с величины СКФ ниже 60 мл/мин начинается резкое увеличение концентрации этого метаболита в сыворотке крови [45];

• при быстрых вариациях величины СКФ (например, при развитии и разрешении острого повреждения почек) изменения концентрации сывороточного креатинина будут существенно (до нескольких суток) запаздывать по отношению к сдвигам СКФ; такое запаздывание оказывается тем дольше, чем больше исходная выраженность почечной дисфункции [7, 86];

Таблица 1

Факторы, прямо не связанные с патологией почек и способные влиять на концентрацию креатинина в сыворотке крови (по [13, 68, 75, 30])

Факторы, ассоциированные с повышением/завышением концентрации сывороточного креатинина	Факторы, ассоциированные со снижением концентрации сывороточного креатинина
Возраст	Возраст
Африканская раса и афроамериканский этнос	Азиатская раса и латиноамериканский этнос
Высокая мышечная масса: мужской пол, анаболические стероиды	Низкая мышечная масса: женский пол, мышечные заболевания, иммобилизация, тетрапарез, ампутации конечностей
Диета: высокое потребление мяса, сапплементация креатином	Диета: вегетарианская, низкобелковая, голодание
Лекарства • повышающие продукцию креатинина: фенофибрат, активаторы рецепторов витамина *D*, кортикостероиды; • подавляющие тубулярную секрецию креатинина: циметидин, кобицитстат, дропедарон, пиреметамин, салицилаты, триметаприм; • способные вступать в реакцию Яффе: ацетогексамид, диуретики (в высоких дозах), некоторые цефалоспорины, фенацетамид, метилдофа (при парентеральном введении)	Лекарства • снижающие концентрацию креатинина за счет неустановленных механизмов, прямо не связанных с влиянием на деятельность почек (?): *Lespedeza capitata* (леспенефрил), *Lespedeza bicolor* (леспефлан), АЦЦ
Прочие метаболиты, способные вступать в реакцию Яффе («некреатининовые хромогены»): кетоны, кетокислоты, мочевая кислота, некоторые протеины, билирубин	Заболевания и патологические состояния: диабет (?), воспаление, критические состояния
Усиление тубулярной реабсорбции креатинина: дегидратация, сердечная недостаточность, диабет	Усиление экстраренальной элиминации креатинина

• креатинин не является идеальным маркером СКФ в том числе и потому, что способен подвергаться тубулярному транспорту; распространенная точка зрения о том, что креатинин только секретируется в канальцах, причем объем такой секреции возрастает по мере усугубления почечной дисфункции [16, 77], по-видимому, является не более чем мифом; в реальности креатинин может подвергаться как секреции (чаще), так и реабсорбции (реже); однако предсказать преобладание того или другого процесса у конкретного человека невозможно (при отсутствии альтернативы в виде референтного метода измерения СКФ); зависимость между тубулярным транспортом креатинина и величиной СКФ также отсутствует [50];

• до настоящего времени большинство методов измерения креатинина в биологических средах основаны на принципе Яффе (Jaffe, 1886); в этой реакции креатинин реагирует с пикриновой кислотой в щелочном растворе с образованием молекулярного комплекса красного цвета, интенсивность которого может быть измерена по поглощению при 520 нм; образцы сравниваются с соответствующим стандартом креатинина, что позволяет оценить его концентрацию [63]; однако реакция Яффе не вполне специфична и может выявлять не только креатинин, но и некоторые другие вещества — некреатининовые хромогены (см. табл. 1).

Ограниченные возможности креатинина как маркера СКФ вызвали необходимость поиска других сывороточных биомаркеров. Одним из них, который в настоящее время внедряется в рутинную клиническую практику, является цистатин *C*. Последний представляет собой ингибитор протеаз, он свободно фильтруется в клубочках, реабсорбируется и полностью метаболизируется проксимальными канальцами. Достоинства и недостатки цистатина *C* как эндогенного маркера гломерулярной фильтрации подробно рассмотрены во многих обзорах, в том числе и в ряде сообщений на русском языке [1, 4, 5]. Принято считать, что уровень цистатина *C* менее зависит от возраста или мышечной массы человека, чем уровень креатинина [37, 66]. Сравнение некоторых особенностей креатинина и цистатина *C* как маркеров СКФ представлено в *табл. 2*.

D. Fliser и соавт. провели исследование, в котором сравнивали величины СКФ, измеренные по клиренсу инулина у пожилых и молодых пациентов (средний возраст 67 лет против 25 лет), с идентичными концентрациями креатинина в плазме [в среднем 81 мкмоль/л [0,92 мг/дл] в обеих группах, ρ=0,90] [34]. Несмотря на оди-

Таблица 2

Сравнение креатинина и цистатина *С* как эндогенных маркеров гломерулярной фильтрации (по [56])

Характеристики	Креатинин	Цистатин *С*
Химические свойства		
Молекулярная масса	113 *Da*	13300 *Da*
Структура	Дериват аминокислот	Негликозилированный основной протеин
Физиологические детерминанты сывороточного уровня		
Генерация	Варьирует в зависимости от мышечной массы и потребления белка; меньше у пожилых женщин и европеоидов	Предполагается, что, в основном, постоянна во всех содержащих ядра клетках; нарастает в условиях гиперпаратиреоза и при использовании стероидов. Меньше у пожилых и женщин
Почечный транспорт	Фильтруется, секретируется и экскретируется с мочой	Фильтруется, реабсорбируется и катаболизируется
Экстраренальная элиминация	Есть; нарастает при редукции СКФ	Существуют предварительные свидетельства о нарастании при редукции СКФ
Использование в уравнениях расчетной СКФ		
Демографические и клинические параметры, являющиеся суррогатами физиологических детерминант	Возраст, пол, раса (в связи с уровнем мышечной массы)	Возраст и пол
Факторы, которые могут привести к ошибочной оценке	Неравновесные состояния; СКФ>60 мл/мин на 1,73 м^2; состояния, ассоциированные с изменениями мышечной массы, лекарства, угнетающие тубулярную секрецию или интерферирующие с креатинином при его измерении	Неравновесные состояния; СКФ>60 мл/мин на 1,73 м^2; состояния, ассоциированные с изменениями тиреоидных или стероидных гормонов, возможно ожирение

наковый уровень сывороточного креатинина, измеренная СКФ была умеренно, но статистически значимо ниже в старшей группе (104±12 против 119±11 мл/мин на 1,73 м^2, $\rho<0,001$). Средний уровень цистатина С в сыворотке был значительно выше в старшей возрастной группе (0,84±0,10 против 0,69±0,08 мг/л, $\rho<0,001$). Корреляция сывороточного цистатина С и клиренса инулина оказалась лучше ($r=-0,65$; $\rho<0,001$), чем взаимосвязь уровня креатинина в сыворотке крови и плазматического клиренса инулина ($r=-0,30$; $\rho<0,02$). Эти данные могут свидетельствовать о том, что цистатин С превосходит креатинин для оценки СКФ у пожилых людей [34].

Понятно, что сывороточные концентрации как креатинина, так и цистатина С в определенной мере отражают величины СКФ. Однако клиницистам всегда интересно знать, какой именно объем жидкости и растворенных в ней веществ переходит из просвета гломерулярных капилляров в мочевое пространство клубочка и далее в канальцы за единицу времени? С физиологических позиций данная задача наиболее адекватно решается путем измерения клиренсов гломерулотропных маркеров (см. рисунок). Однако, как уже отмечалось выше, большинство из этих способов чрезвычайно громоздки и трудно применимы в клинике. Существенные проблемы в клинической практике создает даже весьма распространенное до недавнего времени в России исследование почечного клиренса эндогенного креатинина. На нашем медицинском арго оно, как известно, получило название «проба Реберга». Методика датского физиолога Poul Kristian Brandt Rehberg [73] сильно отличается от того теста, который на протяжении многих лет выполнялся во множестве лечебных учреждений на просторах $^1/_7$—$^1/_6$ части суши. «Отцом и матерью» этого теста, скорее, следует считать наших выдающихся соотечественников — Евгения Михайловича Тареева и Нину Аркадьевну Ратнер, которые предлагали (в отличие от P. K. B. Rehberg) не использовать дополнительную сапплементацию креатинином при установлении его почечного клиренса [9].

Все методы почечного клиренса имеют один существенный недостаток — они требуют чрезвычайно аккуратного соблюдения правил сбора мочи и точного измерения ее объема. Эти условия далеко

не всегда легко соблюсти в условиях широкой клинической практики. Поэтому почти строгая математическая зависимость между величинами СКФ и значениями концентрации креатинина в сыворотке крови вызвала у многих исследователей обоснованное желание создать подходы, позволяющие определять (рассчитывать) уровень скорости гломерулярной фильтрации только на основе концентрации креатинина в сыворотке крови, не прибегая к сбору мочи (установление расчетной СКФ — рСКФ). Число таких приемов (формул, уравнений) к настоящему времени достигает нескольких десятков. Тем не менее, широкое распространение получили очень немногие из них. Способ D. W Cockcroft и M. H. Gault позволяет рассчитывать значения клиренса креатинина на основе сывороточной концентрации данного метаболита и еще ряда показателей [22]. Метод оказался мало приемлемым при низком уровне СКФ и сохраняет свое значение только как индекс функционального состояния почек при выборе режима дозирования лекарственных препаратов у пациентов с почечной патологией.

В ходе широко известного мультицентрового исследования Modification of Diet in Renal Disease (*MDRD*) выведено несколько вариантов уравнения для расчета СКФ [51]. Наибольшую популярность из них приобрели модификации «краткой формулы *MDRD*», которая позволяла оценить величину СКФ на основе концентрации креатинина в сыворотке крови, возраста, пола и расы пациента [78].

Появление формул *MDRD* поначалу в нефрологической сообществе вызвало даже некоторую эйфорию. Однако очень быстро стало ясным, что методы *MDRD* (в отличие от формулы D. W. Cockcroft и M. H. Gault) существенно занижают величины СКФ при высоких уровнях этого параметра.

Поскольку *MDRD*-методы оказались не вполне адекватными, был разработан новый и более точный способ оценки СКФ на основе креатинина с использованием тех же четырех переменных, которые входят в краткую формулу *MDRD* — уравнение *CKD-EPI* (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [54]. Этот подход был принят KDIGO с 2012 г., но все же еще не стал полностью универсальным в клинической практике. Уравнение *CKD-EPI* было разработано на основе обследования более разнообразной популяции, чем *MDRD*, которая состояла из 8 254 субъектов, чьи данные были отражены в 10 исследованиях [54]. В общей группе 15 % участников были старше 65 лет и 28 % были диабетиками. Способ также прошел внешнюю валидацию на 3 896 субъектах, включенных в 16 других исследований [79]. В целом соответствие результатов *CKD-EPI* данным референтных методов оказалось лучше, чем у *MDRD*, особенно при сравнительно высоком уровне СКФ [80].

Так или иначе, уравнение *CKD-EPI* на основе креатинина (*CKD-EPIcrea*) сейчас является наиболее распространенным подходом для оценки уровня СКФ во взрослой популяции и, по-видимому, лишено хотя бы части недостатков своих предшественников.

Предложено и несколько формул, позволяющих рассчитывать значения СКФ на основе концентрации цистатина С в сыворотке крови или комбинации цистатина С и сывороточного креатинина. Наибольшее признание из них получили *CKD-EPIcys* [42] и *CKD-EPIcys/crea* [43].

Как уже указывалось выше, соответствие результатов *CKD-EPI* данным референтных методов оказалось лучше, чем у *MDRD*. При этом у пациентов старше 65 лет смещение (bias) составило 1,3 и 1,4 для уравнений *CKD-EPI* и *MDRD* соответственно. У пациентов старше 65 лет и со СКФ <60 мл/мин на 1,73 м^2 величины смещения были сопоставимы между уравнениями (1,3 и 0,9). Однако уравнение *CKD-EPI* показало лучшие результаты у пациентов старше 65 лет со СКФ между 60 и 89 мл/мин на 1,73 м^2 (0,7 против 4,5) [80, 81].

В независимой оценке эффективности *CKD-EPI* и *MDRD* у пожилых пациентов с CKD, которых определяли как лиц старше 65 лет, H. S. Kilbride и соавт. [47] сравнили рСКФ, полученную из этих уравнений, с измеренными значениями СКФ, установленными с использованием иогексола. В этом исследовании оба уравнения переоценили измеренную СКФ, хотя смещение было небольшим и сопоставимым (–4,3 и –5,5 для *CKD-EPI* и *MDRD* соответственно, при измеренной СКФ ⩾60 мл/мин на 1,73 м^2).

Новые подходы к оценке рСКФ у представителей старших возрастных групп

Одним из ограничений для представленных выше и ряда других похожих анализов является определение понятия «пожилые люди». При этом, например, существует вероятность того, что у пациентов 65–70 лет физиологические процессы

протекают существенно иначе, чем у людей старше 80 лет. Следовательно, логично было требовать уравнение(я), направленное на более точную оценку СКФ у пожилых людей. Одну из таких формул вывели в рамках Berlin Initiative Study (BIS) [74]. В эту разработку включали субъектов старше 70 лет, а средний возраст участников исследования составил 78,5 года. Уравнение BIS1 (1), как и *MDRD* и *CKD-EPI*, основано на креатинине и учитывает возраст и пол, но не принимает во внимание этническую принадлежность. В этом исследовании для измерения СКФ был использован йогексол и проведено сравнение результатов оценки СКФ по формулам BIS1, *MDRD* и *CKD-EPI*. Все они превышали значения измеренной СКФ, но результаты, полученные с помощью BIS1, были отчетливо лучше. Смещение для *MDRD*, *CKD-EPI* и BIS1 составило −11,2, −9,7 и −0,8 соответственно, а значения P_{30} — 71, 78 и 95 %.

$$BIS1=3736\cdot Scr^{-0,87}\cdot Bз^{-0,95}\cdot 0,82 \text{ (у женщин)} \qquad (1),$$

$$BIS2=767\cdot Scys^{0,61}\cdot Scr^{0,40}\cdot Bз^{0,57}\cdot 0,87 \text{ (у женщин)},$$

где *Scr* — концентрация креатинина в сыворотке крови, мг/дл; Вз — возраст, годы; *Scys* — концентрация цистатина *C* в сыворотке крови; $Scr_{мг/дл}=Scr_{мкмоль/л}/88,4$.

Сопоставимость результатов BIS1 (наряду с *MDRD* и *CKD-EPI*) с данными, полученными референтными методами измерения СКФ у пожилых людей, проверена в ряде других исследований. Они дали неоднозначные результаты [49, 58, 59]. В целом, однако, итоги этих разработок (в отличие от оригинального исследования BIS) не подтвердили однозначных преимуществ уравнения BIS1 перед *MDRD* или *CKD-EPI* [72]. Хотя по итогам одного метаанализа можно полагать, что BIS1 все же является несколько более подходящим подходом для оценки СКФ у лиц старшего возраста по сравнению с *CKD-EPI* на основе креатинина [67].

Нерешенность возрастных проблем при оценке расчетных величин СКФ подвигли на попытки разработки более универсальных уравнений, лучше учитывающих влияние возраста. H. Pottel и соавт. вывели уравнение для расчета СКФ, пригодное, по их мнению, для расчета СКФ у людей любого возраста (full age spectrum — *FAS*) [71]. При этом использовали значение медианы сывороточного креатинина, полученное в здоровой популяции, с поправкой на возраст и пол (2):

$$FAS-eGFR=\frac{107,3}{SCr/Q}, \text{ если } 2\leqslant \text{возраст} \leqslant 40 \text{ лет} \qquad (2),$$

$$FAS-eGFR=\frac{107,3}{SCr/Q}\cdot 0,988^{(\text{Возраст}-40)},$$

если возраст>40 лет.

Q является средним или медианным значением концентрации креатинина в сыворотке крови для соответствующих групп здорового населения по полу и возрасту, представленных в *табл. 3*. Данные табл. 3 получены из предыдущего исследования референсного интервала *SCr* [70]. Значения *Q* были выведены исходя из возраста или медианных величин роста, полученных из Belgian national growth curves [40].

Эффективность этого уравнения была подтверждена при использовании данных объединенной популяции из 6 870 субъектов различных возрастных групп (<18, 18–70 и ⩾70 лет). Измеренную СКФ устанавливали с использованием различных клиренсовых методов — инулина, йогексола и йоталамата. В возрастной группе ⩾70 лет показатели уравнения *FAS* превосходили *CKD-EPI* (смещение 1,1 и −5,6 соответственно, и P_{30} — 86,1 и 77,6 соответственно [71]).

У пожилых людей результаты использования уравнений, основанных на сывороточном цистатине *C* [14, 33, 47, 74], показали неплохое соответствие данным, полученным референтным методом (клиренс йогексола) при смещении — от −3,4 [47] до 4,6 [33] и P_{30} — от 82,0 [47] до 94,4 [33].

Складывающаяся в настоящее время традиция предполагает, что уравнения для вычисления рСКФ, основанные на комбинации сывороточного уровня креатинина и цистатина С, являются более адекватными моделями, чем подходы, базирующиеся только на креатинине или только на цистатине. Некоторые имеющиеся данные, по крайней мере частично, подтверждают данный тезис и для пожилых людей [14, 33, 47, 59, 74]. При этом лучшее соответствие между расчетными и референтными подходами, по-видимому, было выявлено для метода BIS2 — аналога метода BIS1, но учитывающего, в отличие от последнего, не только креатинин, но и цистатин *C* [72, 74].

Проблема стандартизации оценки СКФ

Доступные методы измерения креатинина (основанные на реакции Яффе или энзиматические) не обладают необходимой точностью

и специфичностью, о чем частично уже сообщалось выше (см. табл. 1). Поэтому была предпринята попытка уменьшения систематической погрешности методов определения креатинина, связанной с отсутствием метрологической прослеживаемости калибровки к референсному методу измерения креатинина, которым является IDMS-метод (Isotope dilution mass spectrometry — масс-спектрометрия с изотопным разбавлением). Одним из результатов такой работы стала предложенная NKDEP (National Kidney Disease Education Program — Национальная обучающая программа по болезням почек) в 2006 г. расчетная формула *MDRD-IDMS* [65]. Однако, несмотря на уточнения, новое *MDRD-IDMS* уравнение наследовало те же недостатки, что и его предшественник, заключающиеся в занижении расчетных результатов СКФ в диапазоне значений 60–90 мл/мин на 1,73 м^2, соответствующего здоровым людям и пациентам с пограничными значениями СКФ [80]. Это, в частности, послужило одним из оснований для уже упомянутой замены уравнений *MDRD* на *CKD-EPI*. Тем не менее, сам принцип коррекции результатов измерения концентрации креатинина рутинными способами на данные, полученные с использованием метода IDMS, вполне утвердился в практике. Следует отметить, что в последнее время появились данные о том, что такая коррекция отнюдь не решает всех аналитических проблем определения креатинина [30].

Существует и другая сторона, связанная со стандартизацией измерений величин СКФ, которая для представителей старших возрастных групп может оказаться более важной, чем тонкости аналитической биохимии.

Для того, чтобы нивелировать влияние возможных антропометрических различий у разных индивидуумов, полученную величину традиционно корригируют на площадь поверхности тела (ППТ). Величину ППТ можно рассчитать, используя различные уравнения, исходя из роста и массы тела пациента [32, 64, 85].

$$СКФ_{скорректированная} = \frac{СКФ \cdot 1{,}73}{ППТ} \text{ (мл/мин на 1,73 м}^2\text{)},$$

где СКФ — скорость клубочковой фильтрации , мл/мин; ППТ — площадь поверхности тела пациента, м^2; 1,73 — условное стандартное значение ППТ.

Заметим, что в формулах *MDRD*, *CKD-EPI* и ряде других поправка на ППТ уже была учтена на стадии конструирования данных уравнений, поэтому при их использовании нет необходимости дополнительно рассчитывать величину ППТ исходя из роста и массы тела, а потом значение рСКФ умножать на 1,73 и делить на ППТ.

Кроме того, в настоящее время сама идея необходимости коррекции значений СКФ на ППТ ста-

Таблица 3

Значения *Q* [=медиана концентрации сывороточного креатинина в мкмоль/л (мг/дл)] для уравнения *FAS* согласно возрасту или росту (из [40, 70, 71])

Возраст, лет	Рост*, см	*Q***, мкмоль/л (мг/дл)
Мальчики и девочки		
1	75,0	23 (0,26)
2	87,0	26 (0,29)
3	95,5	27 (0,31)
4	102,5	30 (0,34)
5	110,0	34 (0,38)
6	116,7	36 (0,41)
7	123,5	39 (0,44)
8	129,5	41 (0,46)
9	135,0	43 (0,49)
10	140,0	45 (0,51)
11	146,0	47 (0,53)
12	152,5	50 (0,57)
13	159,0	52 (0,59)
14	165,0	54 (0,61)
Юноши		
15	172,0	64 (0,72)
16	176,0	69 (0,78)
17	178,0	72 (0,82)
18	179,0	75 (0,85)
19	180,0	78 (0,88)
Мужчины		
≥20	≥181,5	80 (0,90)
Девушки		
15	164,5	57 (0,64)
16	166,0	59 (0,67)
17	166,5	61 (0,69)
18	167,0	61 (0,69)
19	167,5	62 (0,70)
Женщины		
≥20	≥168,0	62 (0,70)

* Рост представляет собой медиану роста у детей и подростков соответствующего возраста (Belgian growth curves); ** математическое представление взаимоотношений величины *Q* и возраста или роста у детей, подростков и молодых людей можно найти в работе L. Hoste и соавт. [40].

ла подвергаться очень серьезной критике. Это связано, прежде всего, с тем, что поправка на ППТ у лиц с избыточной массой тела (ППТ у таких людей, очевидно, будет высокой) может существенно занизить значение СКФ. Последствием таких манипуляций с числами может стать то, что будет скрыто состояние гиперфильтрации, которое часто имеет место у страдающих ожирением [12, 29, 76]. Данная проблема вызывает все более широкий резонанс в нефрологическом сообществе. Подтверждением значимости этого вопроса служит то, что в калькуляторе для расчета СКФ сайта Национального почечного фонда США сравнительно недавно появилась новая опция. Она позволяет получить значения рСКФ *CKD-EPI*, не корригированные на ППТ. Для этого, однако, дополнительно придется ввести значения массы тела и роста пациента [41].

Вопрос о необходимости коррекции СКФ на ППТ, на наш взгляд, имеет существенное значение и для пожилых людей. Имеющиеся данные, по крайней мере, не исключают того, что возрастные популяции весьма гетерогенны по нутрициионному статусу и, соответственно, по значениям ИМТ. Причем доля людей с повышенными значениями этого индекса с возрастом, скорее всего, нарастает (кроме представителей самых старших возрастных групп) [44, 61]. При этом у многих людей в возрасте, по-видимому, имеет место увеличение ИМТ в сочетании с утратой части мышечной массы («саркопеническое ожирение») [23].

В возрастных популяциях как высокие, так и низкие значения ИМТ обычно ассоциируются с развитием целого ряда патологических состояний [35, 44, 82]. Все эти сведения подтверждают необходимость оценки целесообразности коррекции значений СКФ на ППТ у пожилых людей. Однако данный вопрос, насколько нам известно, пока даже не начал изучаться.

Заметим, что, согласно некоторым данным, у пожилых людей могут более отчетливо просматриваться проявления «парадокса ожирения». Последний, как известно, является гипотетическим феноменом, при котором пациенты с превышающим норму ИМТ реже становятся жертвами какого-либо заболевания, в частности кардиоваскулярного [17, 87]. Учитывая высокую значимость величины СКФ как предиктора общей и кардиоваскулярной летальности [55, 83, 84,] стоит задуматься и о роли данного параметра в парадоксе ожирения (если таковой существует). Очевидно, однако, что при изучении данной проблемы потребуется надежная оценка СКФ, и вопрос о необходимости стандартизации этого показателя по ППТ может занять здесь одно из важнейших мест.

Возрастные изменения СКФ. «Распространенность» ХБП у лиц старшего возраста

Сам факт снижения СКФ у представителей старшего поколения установлен давно. Вариации функционального состояния почек, связанные с возрастом, по-видимому, впервые были описаны ранее 1950 г. [28]. В этом исследовании оценивали скорость изменения СКФ по клиренсу инулина («золотой стандарт» измерения СКФ) в разных возрастных группах лиц с отсутствием признаков заболеваний почек. Оказалось, что с возрастом от 20 до 90 лет клиренс инулина в среднем снижается с 122,8 до 65,3 мл/мин на 1,73 м^2. Кроме того, хорошо известно, что после 30 лет СКФ прогрессивно уменьшается в среднем на 8 мл/мин на 1,73 м^2 за десятилетие [24]. Исследования The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) показывают, что более чем у $^1/_3$ людей 65 лет регистрируют уровень СКФ ниже 60 мл/мин на 1,73 м^2 [20, 88].

По данным крупных регистров NHANES (National Health and Nutrition examination Survey), распространенность стойкого снижения СКФ <60 мл/мин в общей популяции составляет 13 % [21], что сопоставимо с частотой заболеваний, традиционно рассматриваемых как социально значимые, — бронхиальной астмой, ИБС и другими, при этом лишь около $^1/_4$ лиц со сниженной СКФ информированы о наличии у них ХБП [25]. Данные, полученные в ходе популяционных исследований, свидетельствуют в пользу того, что ХБП встречается особенно часто именно у лиц старших возрастных групп [24, 57].

Так, заболеваемость ХБП у женщин в общей популяции Китая увеличивается с 7,4 % в возрастной группе 18–39 лет до 18 и 24,2 % в возрастных группах 60–69 и 70 лет соответственно [90]. Относительное увеличение распространенности ХБП с возрастом в популяциях США, Канады и Европы столь же впечатляющее [15, 26, 91], хотя существуют различия между этими странами в абсолютном числе больных.

Эпидемиологическая ситуация с ХБП в возрастном аспекте в РФ на серьезном уровне, насколько нам известно, практически не изучалась. Тем не менее, результаты эпидемиологических

исследований в России показали, что проблема ХБП для нашей страны является очень серьезной. Признаки ХБП отмечают более чем у $^1/_3$ больных с ХСН, снижение функции почек наблюдают у 36 % лиц старше 60 лет, у лиц трудоспособного возраста, снижение функции отмечают в 16 % случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний его частота возрастает до 26 % [2, 3, 6, 10, 11]. Так или иначе, в связи с высокой распространенностью ХБП у пациентов старших возрастных групп A. Martin и соавт. [62] так и назвал свою статью «ХБП у пожилых: тихая, или молчаливая, эпидемия».

Заболеваемость и распространенность ХБП у людей старшего возраста в зависимости от метода оценки СКФ

Очевидно, что у представителей старших возрастных групп, как и в общей популяции, заболеваемость и распространенность ХБП может существенно варьировать в зависимости от метода оценки СКФ [72].

В перекрестном исследовании 9 931 человека старше 65 лет A. Garg и соавт. [36] сравнили распространенность ХБП при оценке СКФ с помощью различных уравнений. Так, у лиц с расчетной СКФ <30 мл/мин по уравнению Cockcroft—Gault [22] у 14,7 % отмечали величины СКФ, соответствующие >60 мл/мин на 1,73 м^2, при использовании формулы *MDRD* с четырьмя переменными. Следовательно, у последних нельзя было диагностировать ХБП [52]. Кроме того, как у мужчин, так и у женщин распространенность СКФ <30 мл/мин при оценке по уравнению Cockcroft—Gault была намного выше, чем при использовании формулы *MDRD*: 10,3 % (95 % ДИ 9,2–11,5) против 3,5 % (2,8–4,2 %) у мужчин и 23,3 % (22,4–24,3 %) против 4 % (3,6–4,5) у женщин.

В свете цели настоящего сообщения возникает резонный вопрос о том, как использование новых уравнений для оценки рСКФ у пожилых может сказаться на диагностике и оценке распространенности ХБП в такой возрастной популяции. Данному вопросу посвящено всего несколько исследований.

K. R. Polkinghorne и соавт. изучили распространенность ХБП у 17 762 здоровых пожилых участников исследования ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE). Согласно полученными ими данным, применение BIS1 приводило почти к двукратному увеличению распространенности ХБП по сравнению с результатами использования уравнения *CKD-EPIcrea* (с 27 до 47,1 %) у людей среднего возраста 75,1 (SD=5) года. При этом такое нарастание в основном определялось переквалификацией *C*1 и *C*2 стадий ХБП в стадию *C*3a у нормоальбуминурических участников [69].

M. König и соавт. обследовали когорту из 1 628 участников Berlin Aging Study II (BASE-II, средний возраст — 68,7 года). Распространенность ХБП четко зависела от метода оценки рСКФ. При использовании *FAS* или BIS1 она составила 25,4 и 24,6 % соответственно, тогда как при применении *MDRD* или *CKD-EPI* — 14,7 и 16,4 % соответственно [48].

Исследование китайских специалистов включало 21 723 пожилых (возраст ⩾60 лет) пациента с сахарным диабетом. Согласно полученным данным, распространенность ХБП, оцененная с использованием BIS1, оказалась максимальной (39,1 %) и намного превышала величину, выведенную на основе *MDRD* (11,8 %), *CKD-EPI* (14,3 %) или методов, специально предложенных для азиатской популяции [38].

Когорта, изученная A. Corsonello и соавт., состояла из 828 человек 65 лет и старше, зарегистрированных в исследовании Invecchiare in Chianti Study («Aging in the Chianti Region»). В целом значения *CKD-EPI* были выше, чем значения, полученные с помощью уравнений BIS, особенно для рСКФ=30–60 мл/мин на 1,73 м^2. В общей сложности, 191 из 828 участников был классифицирован как имеющий *C*2 стадию ХБП с помощью уравнения *CKD-EPI* на основе креатинина и как имеющие *C*3a стадию при использовании формулы BIS1 [27].

F. Bustos-Guadaño и соавт. обследовали 600 пациентов старше 85 лет (медиана — 87 лет). Наименьшие значения СКФ отмечены при использовании уравнения BIS1 [медиана — 36,9 (диапазон 7,6–83,7) мл/мин на 1,73 м^2], тогда как для методов *MDRD-IDMS* или *CKD-EPI* аналогичные показатели составили 42,4 [5,2–127,4] и 40 [4,5–93,1] мл/мин на 1,73 м^2 соответственно. Авторы пришли к логичному заключению, что использование способа BIS1 должно ассоциироваться с большей распространенностью ХБП [19].

Напротив, A.Losito и соавт. при обследовании 2 998 вновь госпитализированных пациентов старше 70 лет нашли, что у них среднее значение рСКФ, вычисленное по формуле *MDRD*,

составило 57±17 и 71±28 мл/мин на 1,73 м^2 — по уравнению BIS1 (ρ<0,001). Существенно, что, согласно их данным, использование метода BIS1 не давало каких-либо преимуществ в оценке кардиоваскулярного риска у пожилых больных [60].

Заключение

К сожалению, имеющиеся сведения, скорее, порождают больше вопросов, чем дают ответов в отношении возрастных изменений СКФ и подходов к оценке этого показателя у представителей старшего поколения. Не вызывает сомнений сам факт снижения СКФ с возрастом. Однако причины таких изменений требуют отдельного рассмотрения и будут подробнее обсуждаться в последующем сообщении. К сожалению, общепринятого, адекватного метода оценки СКФ у пожилых людей не существует. Перспективы сравнительно новых подходов (BIS1, BIS2, FAS) не ясны и во многом сомнительны. Целесообразность стандартизации величин СКФ по площади поверхности тела у представителей старших возрастных групп не определена. Не исключено, что постановка диагноза хронической болезни почек у пожилых людей только на основе снижения СКФ может оказаться неадекватным подходом и способствовать своеобразному «нефрологическому эйджизму».

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Литература

1. Вельков В.В. Цистатин С — новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. М.: ЗАО Диакон, 2012.

2. Добронравов В.А., Смирнов А.В., Драгунов С.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Вологодской области // Нефрология. 2004. Т. 8. № 1. С. 36–41.

3. Добронравов В.А., Смирнов А.В., Драгунов С.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Северо-Западном регионе России: на пути к созданию регистра // Тер. арх. 2004. Т. 76. № 9. С. 57–61.

4. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине // Нефрология. 2012. Т. 16. № 1. С. 22–39.

5. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М. и др. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор цистатин С // Нефрология. 2005. Т. 9. № 3. С. 16–27.

6. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Бодур-Ооржак А.Ш. и др. Распространенность и заболеваемость поздними стадиями хронической болезни почек в Республике Тыва // Нефрология. 2005. Т. 9. № 4. С. 25–29.

7. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Дегтерева О.А. и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек // Нефрология. 2009. Т. 13. № 3. С. 9–18.

8. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактик и подходы к лечению // Нефрология. 2012. Т. 16. № 1. С. 89–111.

9. Тареев Е.М., Ратнер Н.А. Клиническая ценность креатининовой пробы Реберга // Тер. арх. 1935. № 4. С. 684–687.

10. Томилина Н.А., Бикбов Б.Т., Антонова Т.Н., Галь И.Г. К вопросу о распространенности хронической болезни почек в г. Москве и ее связи с сердечно-сосудистой патологией // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11. № 4. С. 375а–377.

11. Шалягин Ю.Д., Швецов М.Ю., Боярский С.Г., Шилов Е.М. Распространенность снижения скорости клубочковой фильтрации как маркера хронической болезни почек у пациентов клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М.Тареева Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова // Нефрология и диализ. 2009. № 11. С. 336.

12. Agati V.D., Chagnac A., De Vries A.P. et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis // Nat. Rev. Nephrol. 2016. Vol. 12. № 8. P. 453–471.

13. *Alaini A., Malhotra D., Rondon-Berrios H. et al.* Establishing the presence or absence of chronic kidney disease: Uses and limitations of formulas estimating the glomerular filtration rate // Wld J. Methodol. 2017. Vol. 7. № 3. P. 73–92.

14. Alshaer I.M., Kilbride H.S., Stevens P.E. et al. External validation of the Berlin equations for estimation of GFR in the elderly // Amer. J. Kidney Dis. 2014. Vol. 63. № 5. P. 862–865.

15. Arora P., Vasa P., Brenner D. et al. Prevalence estimates of chronic kidney disease in Canada: results of a nationally representative survey // CMAJ. 2013. Vol. 185. P. E417–423.

16. Bauer J.H., Brooks C.S., Burch R.N. Clinical appraisal of creatinine clearance as a measurement of glomerular filtration rate // Amer. J. Kidney Dis. 1982. № 2. P. 337–346.

17. Ben-Yacov L., Ainembabazi P., Stark A.H. Is it time to update body mass index standards in the elderly or embrace measurements of body composition? // Europ. J. clin. Nutr. 2017. Vol. 71. № 9. P. 1029–1032.

18. Bjornstad P., Karger A.B., Maahs D.M. Mea sured GFR in routine clinical practice-the promise of dried blood spots // Adv. Chronic. Kidney Dis. 2018. Vol. 25. № 1. P. 76–83.

19. Bustos-Guadaño F., Martín-Calderón J.L., Criado-Álvarez J.J. et al. Glomerular filtration rate estimation in people older than 85: Comparison between CKD-EPI, MDRD-IDMS and BIS1 equations // Nefrologia. 2017. Vol. 37. № 2. P. 172–180.

20. Chadban S.J., Briganti E.M., Kerr P.G. et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study // J. Amer. Soc. Nephrol. 2003. Vol. 14. № 7. Suppl. 2. P. S131–138.

21. Clase C.M., Garg A.X., Kiberd B.A. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Amer. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 13. № 5. P. 1338–1349.

22. *Cockcroft D.W., Gault M.H.* Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // Nephron. 1976. Vol. 16. № 1. P. 31–41.

23. *Coker R.H., Wolfe R.R.* Weight loss strategies in the elderly: a clinical conundrum // Obesity (Silver Spring). 2018. Vol. 26. № 1. P. 22–28.

24. Coresh J., Astor B.C., Greene T. et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney func tion in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey // Amer. J. Kidney Dis. 2003. Vol. 41. № 1. P. 1–12.

25. Coresh J., Byrd-Holt D., Astror B.D. et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence and trends among U.S. Adults, 1999 to 2000 // J. Amer. Soc. Nephrol. 2005. № 16. P. 180–188.

26. Coresh J., Selvin E., Stevens L.A. et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States // J.A.M.A. 2007. № 298. P. 2038–2047.

27. Corsonello A., Pedone C., Bandinelli S. et al. Agreement between chronic kidney disease epidemiological collaboration and berlin initiative study equations for estimating glomerular filtration rate in older people: The Invecchiare in Chianti (Aging in Chianti

Region) study // Geriat. Geront. Int. 2017. Vol. 17. № 10. P. 1559–1567.

28. Davies D.F., Shock N.V. Age change in glomerular filteration rate, effective renal plasma flow and tubular // Clin. Invest. 1950. Vol. 29. № 5. P. 496–507.

29. Delanaye P., Mariat C., Cavalier E., Krzesinski J.M. Errors induced by indexing glomerular filtration rate for body surface area: reductio ad absurdum // Nephrol. Dial. Transplant. 2009. Vol. 24. № 12. P. 3593–3596.

30. Delanaye P., Cavalier E., Pottel H. Serum creatinine: not so simple! // Nephron. 2017. Vol. 136. № 4. P. 302–308.

31. Denic A., Glassock R.J., Rule A.D. Structural and functional changes with the aging kidney // Adv. Chronic. Kidney Dis. 2016. Vol. 23. № 1. P. 19–28.

32. Du Bois D., Du Bois E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known // Arch. intern. Med. 1916. Vol. 17. № 6. P. 863–871.

33. Fan L., Levey A.S., Gudnason V. Comparing GFR estimating equations using cystatin C and creatinine in elderly individuals // J. Amer. Soc. Nephrol. 2015. Vol. 26. № 8. P. 1982–1989.

34. Fliser D., Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly// Amer. J. Kidney Dis. 2001. Vol. 37. № 1. P. 79–83.

35. *Frasca D., Blomberg B.B., Paganelli R*. Aging, obesity, and inflammatory age-related diseases // Front. Immunol. 2017. Vol. 8. № 1745. eCollection 2017.

36. Garg A., Papaioannou A., Ferko N. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care // Kidney Int. 2004. Vol. 65. P. 649–653.

37. Grubb A.O. Cystatin C–properties and use as diagnostic marker // Adv. Clin. Chem. 2000. Vol. 35. P. 63–99.

38. Guo M., Niu J.Y., Ye X.W. et al. Evaluation of various equations for estimating renal function in elderly Chinese patients with type 2 diabetes mellitus // Clin. Interv. Aging. 2017. Vol. 12. P. 1661–1672.

39. *Hommos M.S., Glassock R.J., Rule A.D.* Structural and functional changes in human kidneys with healthy aging // J. Amer. Soc. Nephrol. 2017. Vol. 28. №10. P. 2838–2844.

40. Hoste L., Dubourg L., Selistre L. et al. A new equation to estimate the glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults // Nephrol. Dial. Transplant. 2014. Vol. 29. P. 1082–1091.

41. *https://*www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.

42. Inker L.A., Eckfeldt J., Levey A.S. et al. Expressing the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) cystatin C equations for estimating GFR with standardized serum cystatin C values // Amer. J. Kidney Dis. 2011. Vol. 58. № 4. P. 682–684.

43. Inker L.A., Schmid C.H., Tighiouart H. et al. CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C // New Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. № 1. P. 20–29.

44. *Jura M., Kozak L.P.* Obesity and related consequences to ageing //Age (Dordr). 2016. Vol. 38. № 1. P. 23.

45. *Kassirer J.P.* Clinical evaluation of kidney function-glomerular function // New Engl. J. Med. 1971. Vol. 285. № 7. P. 385–389.

46. KDIGO 2012. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // Kidney Int. Suppl. 2013. Vol. 3. № 1. P. 1–163.

47. Kilbride H.S., Stevens P.E., Eaglestone G. et al. Accuracy of the MDRD (modification of diet in renal disease) study and CKD-EPI (CKD epidemiology collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly // Amer. J. Kidney Dis. 2013. Vol. 61. № 1. P. 57–66.

48. *König M., Gollasch M., Demuth I., Steinhagen-Thiessen E.* Prevalence of impaired kidney function in the German elderly: results from the Berlin aging study II (BASE-II) // Gerontology. 2017. Vol. 63. № 3. P. 201–209.

49. Koppe L., Klich A., Dubourg L. et al. Performance of creatinine-based equations compared in older patients // J. Nephrol. 2013. Vol. 26. № 4. P. 716–723.

50. *Levey A.S., Berg R.L., Gassman J.J. et al.* Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group // Kidney Int. (Suppl.). 1989. Vol. 27. P. S73–80.

51. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation // Ann. intern. Med. 1999. Vol. 130. P. 461–470.

52. Levey A.S. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine // J. Amer. Soc. Nephrol. 2000. Vol. 11. P. A0828.

53. Levey A.S., Coresh J., Greene T. et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate // Ann. intern. Med. 2006. Vol. 145. № 4. P. 247–254.

54. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // Ann. intern. Med. 2009. Vol. 150. № 9. P. 604–612.

55. Levey A.S., De Jong P.E., Coresh J. et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report // Kidney Int. 2011. Vol. 80. № 1. P. 17–28.

56. Levey A.S., Inker L.A., Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health // Amer. J. Kidney Dis. 2014. Vol. 63. № 5. P. 820–834.

57. Li S., Foley R.N., Collins A.J. et al. Anemia and cardio vascular disease, hospitalization, end stage renal disease, and deat in older patients with chronic kidney disease // Int. Urol. Nephrol. 2005. Vol. 37. P. 395–402.

58. Liu X., Chen J., Wang C. et al. Assessment of glomerular filtration rate in elderly patients with chronic kidney disease // Int. Urol. Nephrol. 2013. Vol. 45. № 5. P. 1475–1482.

59. Lopes M.B., Araújo L.Q., Passos M.T. et al. Estimation of glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C in octogenarians and nonagenarians // BMC Nephrol. 2013. Vol. 14. P. 265.

60. Losito A., Zampi I., Pittavini L., Zampi E. Association of reduced kidney function with cardiovascular disease and mortality in elderly patients: comparison between the new Berlin initiative study (BIS1) and the MDRD study equations // J. Nephrol. 2017. Vol. 30. № 1. P. 81–86.

61. McKee A., Morley J.E. Obesity in the Elderly // In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., eds. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2018.

62. Martin A., Mellotte G., O'Neill D. Chronic kidney disease in the elderly; a silent epidemic // Ir. Med. J. 2005. Vol. 98. № 2. P. 46–47.

63. Moore J.F., Sharer J.D. Methods for quantitative creatinine determination // Curr. Protoc. Hum. Genet. 2017. Vol. 93. P. A.3O.1–A.3O.7.

64. Mosteller R.D. Simplified calculation of body-surface area // New Engl. J. Med. 1987. Vol. 317. № 17. P. 1098.

65. Myers G.L., Miller W.G., Coresh J. et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program // Clin. Chem. 2006. Vol. 52. P. 5–18.

66. Newman D.J. Cystatin C // Ann. clin. Biochem. 2002. Vol. 39. № 2. P. 89–104.

67. Oscanoa T.J., Amado J.P., Romero-Ortuno R., Hidalgo J.A. Estimation of the glomerular filtration rate in older individuals with serum creatinine-based equations: A systematic comparison between CKD-EPI and BIS1 // Arch. Geront. Geriat. 2018/ Vol. 75. P. 139–145.

68. Perrone R.D., Madias N.E., Levey A.S. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts // Clin. Chem. 1992. Vol. 38. № 10. P. 1933–1953.

69. Polkinghorne K.R., Wolfe R., Jachno K.M. et al. Prevalence of chronic kidney disease in the elderly using the ASPirin in reducing events in the elderly (ASPREE) study cohort // Nephrology (Carlton). 2019. Jan 20. Epub ahead of print.

70. Pottel H., Vrydags N., Mahieu B. et al. Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods // Clin. Chim. Acta. 2008. Vol. 396. P. 49–55.

71. Pottel H., Hoste L., Dubourg L. et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum // Nephrol. Dial. Transplant. 2016. Vol. 31. № 5. P. 798–806.

72. Raman M., Middleton R.J., Kalra P.A., Green D. Estimating renal function in old people: an in-depth review // Int. Urol. Nephrol. 2017. Vol. 49. № 11. P. 1979–1988.

73. Rehberg P.K.B. Studies on kidney function: the rate of filtration and reabsorption in the human kidney // Biochem. J. 1926. Vol. 20. № 3. P. 447–460.

74. Schaeffner E.S., Ebert N., Delanaye P. et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older // Ann. intern. Med. 2012. Vol. 157. № 7. P. 471–481.

75. *Schaeffner E.* Determining the glomerular filtration rate-an overview // J. Ren. Nutr. 2017. Vol. 27. № 6. P. 375–380.

76. *Von Scholten B.J., Persson F., Svane M.S. et al.* Effect of large weight reductions on measured and estimated kidney function // BMC Nephrol. 2017. Vol. 18. № 1. P. 52.

77. Shemesh O., Golbetz H., Kriss J.P., Myers B.D. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients // Kidney Int. 1985. Vol. 28. P. 830–838.

78. Stevens L.A., Manzi J., Levey A.S. et al. Impact of creatinine calibration on performance of GFR estimating equations in a pooled individual patient database // Amer. J. Kidney Dis. 2007. Vol. 50. № 1. P. 21–35.

79. Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L. et al. Development and validation of GFR-estimating equations using diabetes, transplant and weight // Nephrol. Dial. Transplant. 2010. Vol. 25. № 2. P. 449–457.

80. Stevens L.A., Schmid C.H., Greene T. et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m2 // Amer. J. Kidney Dis. 2010. Vol. 56. № 3. P. 486–495.

81. Stevens P.E., Eaglestone G., Knight S. et al. Accuracy of the MDRD (modification of diet in renal disease) study and CKD-EPI (CKD epidemiology collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly // Amer. J. Kidney Dis. 2013. Vol. 61. № 1. P. 57–66.

82. *Trevisan C., Crippa A., Ek S. et al.* Nutritional satus, body mass index, and the risk of falls in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis // J. Amer. Med. Dir. Ass. 2019. Vol. 20. № 5. P. 569–582.

83. Van Biesen W., De Bacquer D., Verbeke F. et al. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years // Europ. Heart. J. 2007. Vol. 28. № 4. P. 478–483.

84. Vanholder R., Massy Z., Argiles A. et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality // Nephrol. Dial. Transplant. 2005. Vol. 20. № 6. P. 1048–1056.

85. Verbraecken J., Van de Heyning P., De Backer W., Van Gaal L. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study // Metab. Clin. Exp. 2006. Vol. 55. № 4. P. 515–524.

86. Waikar S.S., Bonventre J.V. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury // J. Amer. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 20. № 3. P. 672–679.

87. Wang S., Ren J. Obesity paradox in aging: from prevalence to pathophysiology // Prog. Cardiovasc. Dis. 2018. Vol. 61. № 2. P. 182–189.

88. White S.L., Polkinghorne K.R., Atkins R.C., Chadban S.J. Comparison of the prevalence and mortality risk of CKD in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study // Amer. J. Kidney Dis. 2010. Vol. 55. № 4. P. 660–670.

89. World Population Prospects: the 2017 Revision. United Nations. New York, 2017.

90. Zhang L., Wang F., Wang L. et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey // Lancet. 2012. Vol. 379. P. 815–822.

91. Zhang Q.L., Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review // BMC Publ. Hlth. 2008. Vol. 8. P. 117.

Поступила в редакцию 16.05.2019
После доработки 16.05.2019
Принята к публикации 14.06.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 614–626

A. L. Ariev [1], I. G. Kayukov [2], O. N. Beresneva [2], M. M. Parastaeva [2], A. M. Essaian [2], A. G. Kucher [2]

AGING AND KIDNEYS: PROBLEMS IN EVALUATING OF THE GLOMERULAR FILTRATION RATE IN ELDERLY

[1] I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015, e-mail: alex.l.ariev@gmail.com; [2] I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 17 Lev Tolstoy str., St. Petersburg 197022, e-mail: kvaka55@mail.ru

Aging causes significant changes in the kidneys. One of the most important manifestations of an aging kidney is a reduction in glomerular filtration rate (GFR). Unfortunately, there is no generally accepted, adequate method for evaluating GFR in the elderly. The perspectivies of the relatively new approaches (BIS1, BIS2, FAS) are not clear and doubtful. The feasibility of standardization of GFR values by body surface area among of the older persons has not been determined. Possible that the diagnosis setting «chronic kidney disease» in elderly solely on the base of GFR decline may be an inadequate approach and promote a kind of «nephrological ageism».

Key words: *kidney, aging, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, ageism*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616.348/.35-006.6-085-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 627–632

Л. Н. Костюченко[1], Г. С. Михайлянц[1], М. А. Данилов[1], А. Д. Круглов[1], М. В. Костюченко[2], Т. Н. Кузьмина[1], К. К. Носкова[1], А. Э. Лычкова[1]

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЙ СИНДРОМ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТАМИ НУТРИТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

[1] Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86, e-mail: aprilbird2@ya.ru; [2] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, e-mail: boxMarina@yandex.ru

Адъювантную химиотерапию и коррекцию железодефицита средствами нутриционной поддержки получал 51 пациент (67±2,3 года) с оперированным колоректальным раком *T1N0M0*, *T3N1M0* и *T4N0M1*. Нутриционный статус оценивали с помощью алиментационно-волемического диагноза, нутриционный риск — по *NRI*, состав тела — биоимпедансным методом, обмен железа — по его основным маркерам (ферритин сыворотки, насыщение трансферрина железом, эритроцитарные показатели), изучали также традиционные параметры, стадию опухоли (по *TNM*). Железодефицитное состояние до развития анемии удавалось корригировать препаратами нутриционной поддержки. При возникновении анемии требовалась дополнительная медикаментозная коррекция препаратами железа (предпочтительнее для профилактики токсическо-метаболических осложнений) на спецматрице (железа III гидроксид олигоизомальтозат 1000 + нутриционная поддержка).

Ключевые слова: железодефицитный синдром, алиментационно-волемический диагноз, нутриционный статус

Сегодня понимание дефицита железа уже не ассоциируется только с абсолютным его дефицитом и железодефицитной анемией (ЖДА) [1, 2, 8]. Значительно расширилось понимание патогенеза железодефицитных состояний, механизмов развития анемии воспаления, анемии при онкопроцессах как разновидности анемии хронических состояний. Описаны новые механизмы, участвующие в генезе опухолевого процесса (шапероновая регуляция и др.) [13], открыт ряд наследственных и приобретённых железодефицитных синдромов, появилось новое поколение препаратов для внутривенной ферротерапии. В понимании метаболизма железа наступил новый этап в связи с обнаружением ряда переносчиков железа, транскрипционной регуляции активности генов [15], участвующих в обмене железа, пептидного гормона гепсидина, продуцируемого гепатоцитами и регулирующего гомеостаз железа, с открытием ферроптоза — железозависимой формы гибели клеток [5, 10, 11, 12, 14]. Понимание причин резистентности к ферротерапии у пациентов с железодефицитными синдромами при колоректальном раке (КРР) [4], особенностей обмена железа при химиотерапии и показаний к различным путям парентерально-энтеральной коррекции белково-энергетических и связанных с ними железодефицитных нарушений, возникающих вследствие химиолечения, — по-прежнему значимое направление современной геронтоонкологии. Поэтому задача работы — уточнение тактики коррекции железодефицитного состояния (ЖДС) с использованием сред нутриционной коррекции у пожилых и определение новых возможностей для развития геронтологии.

Материалы и методы

Обследован 51 пациент (67±2,3 года) с оперированным КРР *T1N0M0*, *T3N1M0* и *T4N0M1*, получавший адъювантную химиотерапию и нутриционную поддержку. Выделено три группы пациентов: 1-я — пациенты с оперированным КРР и низким нутриционным риском, НР (как правило, с *T1–T2* и лёгким ЖДС); 2-я — пациенты с оперированным КРР и сомнительным НР (как правило, с *T3–T4* и проявлениями легкой анемии); 3-я — получавшие химиотерапию на фоне *T3–T4* и анемией средней степени. Нутриционный статус (НС) оценивали с помощью алиментационно-волемического диагноза (АВД) в баллах по Л. Н. Костюченко [6], НР — по *NRI*, состав тела — биоимпедансным методом, обмен железа — по его основным маркерам (ферритин сы-

Лабораторные и расчётные показатели при железодефицитном состоянии

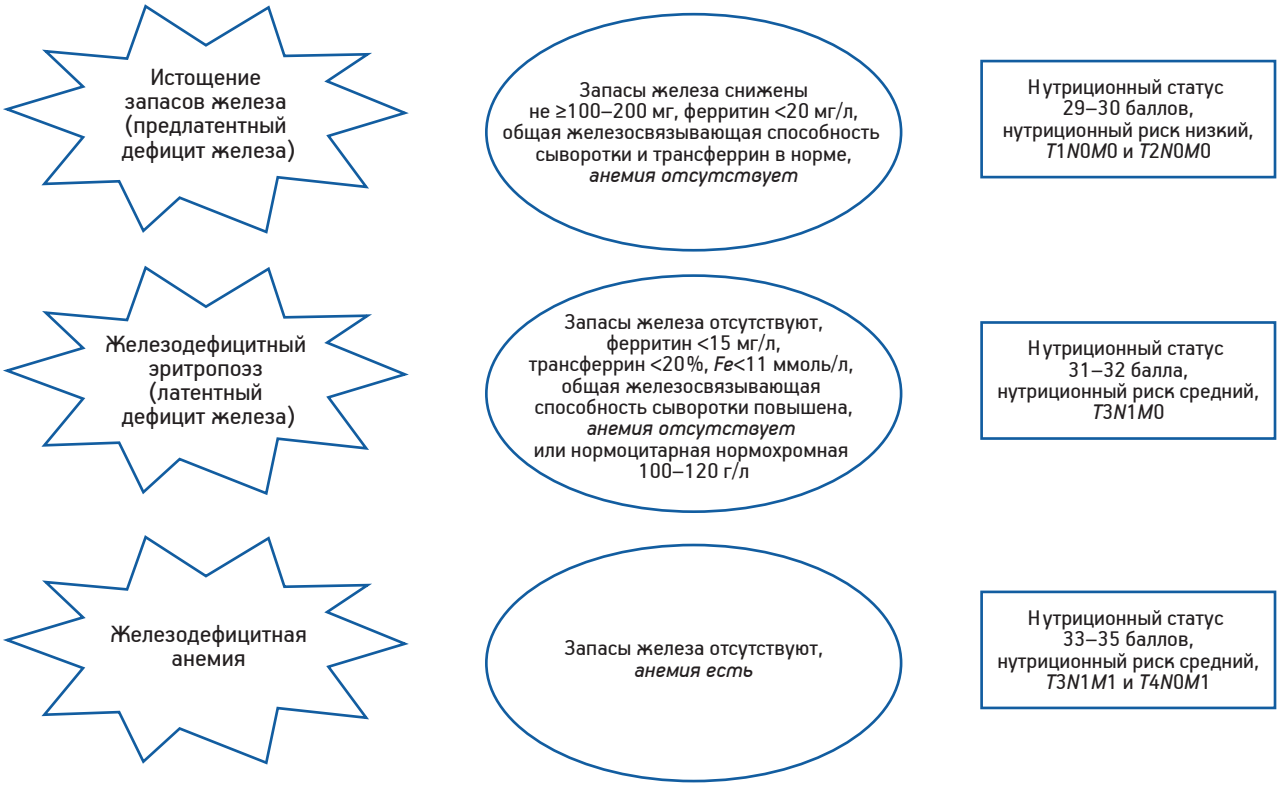
Параметр	Стадия процесса					
	T1N0M0, T2N0M0, T3N1M0, n=21			*T3N1M1, T4N0M1, n*=30		
	T1N0M0, T2N0M0		*T3N1M0*			
	прелатентный дефицит железа	латентный дефицит железа	анемия	прелатентный дефицит железа	латентный дефицит железа	анемия
Нутрициональный статус, баллы	28±1	30±0,25	31±0,9	29±1	30,5±0,5	34±1,1
Нутрициональный риск	83,5<*NRI*<90,4	83,5<*NRI*<97,3	83,5<*NRI*<97,5	83,5<*NRI*<97,5	83,5<*NRI*<97,5	*NRI*<83,3
Общий анализ крови						
Hb, г/л	123±3 (120–126)	106±6 (100–112)	97,5±0,5 (97–98)	119,5±0,5 (124–125)	101±1 (100–102)	83,5±13,5 (70–97)
Эритроциты (число, млн/мкл)	3,95±05 (3,9–4)	3,96±06 (3,9–4)	3,7±0,1 (3,6–3,8)	3,96±04 (3,9–4)	4±0,1 (3,9–4,1)	3,3±0,1 (3,2–3,4)
Морфология эритроцитов						
Гипохромия	±	±	+	±	±	+
СОЭ	9±1,1	13,5±1,5	16,5±0,5	9,5 ±1,5	13,5±0,5	21±3
Биохимические показатели обмена железа в крови						
Железо сыворотки крови, ммоль/л	18,5±0,5	10,2±0,25	6,5±0,5	17,6±0,4	9,5±0,5	4,5±1,5
Насыщение трансферрина железом, %	18,9±1,3	17,5±1,5	14,9±0,7	19±3	16,4±1,4	14,1±0,5
Ферритин, мкг/л	18,1±1,3	14±1	12,4±1,4	17,8±1,4	13,7±1,1	1,55±0,55

воротки, насыщение трансферрина железом, эритроцитарные показатели: насыщение эритроцита железом, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, средний объём эритроцита, гемоглобин крови и другие), традиционные параметры, стадию опухоли — по *TNM*. Применявшиеся схемы химиотерапии соответствовали Практическим рекомендациям RUSCO 2018.

Результаты и обсуждение

Алиментарная и нутриционная недостаточность напрямую связаны с дефицитом железа и являются одной из причин ЖДС, развивающихся вследствие неполноценного естественного и искусственного корригирующего питания, а также из-за нарушений всасывания железа. Несмотря на то, что при онкопроцессах (КРР) имеет место и постоянно изучается хроническая постгеморрагическая ЖДА, ЖДА вследствие повышенного потребления железа без кровопотери, из-за нарушений транспорта железа, вследствие острой кровопотери, ЖДА при нарушении поступления железа в результате постколрезекционного, постколэктомического синдромов и других, проблема скрытого ЖДС по-прежнему актуальна [9]. При этом анемия злокачественных новообразований может развиться не только как результат самого патологического процесса, но и вследствие химиотерапии как ятрогенное метаболическое осложнение [7].

У всех пациентов оценены параметры НС и ферробаланс после оперативного лечения КРР. Существенно, что интраоперационная кровопотеря была не более 150–280 мл, то есть клинически не значима или мало значима. При этом (*таблица*) у 20 % оперированных НС соответствовал 28±1 балл по АВД, дефицит циркулирующих эритроцитов был выражен не ярко, а ферритин плазмы — 18,1±1,3 мкг/л. У 34 % перенесших обширные операции на толстой кишке НС соответствовал 30±0,25 балла, дефицит циркулирующих эритроцитов был практически на том же уровне, но ферритин плазмы опускался ниже 15 мкг/л. Это были, как правило, пациенты с *T1N0M0*, *T2N0M0* стадией КРР с прелатентным и латентным дефицитом железа. У несколь-



Стадии развития железодефицитного состояния и белково-энергетической недостаточности при колоректальном раке

ких пациентов выявлена даже лёгкая степень анемии. У пациентов со стадией *T3N1M1* и *T4N0M1* (46 %) определен высокий НР, нутритивная недостаточность (НН) — 34±1,1 балла, анемия, более выраженный дефицит циркулирующего гемоглобина (*Hb*=70–97 г/л), ферритин снижался до 1–2 мг/л (1,55±0,55 мг/л) или не определялся вовсе. Анемию средней степени отмечали у пациентов с *T3N1M1* и *T4N0M1*, чему сопутствовали НС III степени тяжести по АВД со средним (иногда высоким) НР. При этом ЖДС имело несколько стадий: 1) когда были истощены запасы железа и НН по АВД либо отсутствовала, либо соответствовала ~29 баллам с низким НР; 2) когда имелся так называемый железодефицитный эритропоэз при НН в 30–32 балла с сомнительным НР; 3) когда начинала развиваться ЖДА с высоким НР (*рисунок*). Эти три группы пациентов требовали различных реабилитационных подходов:

• лёгкую степень анемии (90⩽*Hb*⩽110 г/л) отмечали у оперированных пациентов со средним НР, получавших нутриционную поддержку [пациенты с неметастатическим КРР в стадии *T1N0M0*, *T2N0M0* и латентным (после предварительной неоадъювантной коррекции и периоперационного лечения) дефицитом железа или лёгкой анемией];

• пациенты с низким НР в стадии процесса *T1–2* и прелатентным и латентным дефицитом железа или с анемией лёгкой степени;

• пациенты с высоким НР и метастатическим КРР в стадии *T3–T4* и анемией средней степени тяжести вследствие высокодозной химиотерапии (анемия тяжёлой степени в проведенных нами исследованиях не встретилась).

Такое выделение групп полностью совпадает с общепринятой в последнее время классификацией дефицита железа и проявлениями НН.

Прелатентный дефицит железа: дефицит железа в депо (снижен уровень ферритина плазмы <15 мкг/л), анемии нет, сидеропенического синдрома нет, уровень сывороточного железа нормальный.

Латентный дефицит железа: запасы железа снижены (снижен уровень ферритина плазмы <15 мкг/л), снижен уровень сывороточного железа, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) повышена, анемии нет, клинические проявления сидеропенического синдрома.

Манифестированный дефицит железа (железодефицитная анемия): запасы железа истощены

(снижен уровень ферритина плазмы <15 мкг/л), снижен уровень сывороточного железа, ОЖСС повышена, клинические проявления сидеропенического синдрома, клинические и лабораторные проявления анемического синдрома.

Анемия: а) нормохромная нормоцитарная; б) гипохромная микроцитарная; в) с тканевыми нарушениями.

После определения НС и железодефицитного статуса у пациентов 1-й и 2-й групп с неметастатическим КРР вначале проводили метаболическую коррекцию с помощью железосодержащих препаратов нутритивного действия и (при недостаточном эффекте) — дополнительную фармаконутритивную коррекцию препаратами железа. В 3-й группе пациентов, получавших химиотерапию, анемия была более ярко выражена и практически всегда требовала дополнительной коррекции препаратами иммобилизованного железа к нутриционной поддержке.

К сожалению, не во всех препаратах для парентеральной коррекции НС содержатся требующиеся микроэлементы, в том числе железо, что требует дополнительного введения электролитных и микроэлементных составов в сосудистое русло. В то же время, при приёме внутрь железо плохо всасывается. Тем не менее, при применении сипинга и технологий интрагастрального или энтерального введения нутритивных препаратов, содержащих железо, когда учитывали и оценивали по АВД функциональный резерв органов ЖКТ, описанная коррекция с помощью препаратов нутриционной поддержки оказалась эффективной при прелатентном и латентном ЖДС (при незначительной и недлительной кровопотере, при выявлении следов крови в реакции кала на скрытую кровь).

Полученные результаты характеризуют роль и место сипингового и парентерального нутриционного (в том числе, железокорригирующего) сопровождения программ химиотерапии у больных преклонного возраста с КРР, сопровождающимся нарушениями НС и обмена железа. При оценке НС и коррекции ЖДС у пожилых весьма полезным оказывается также определение концентрации гепсидина, позволяющее прогнозировать у рассматриваемого контингента ответ на пероральную ферротерапию. По данным ряда авторов [10], при уровне гепсидина >20 мкг/л неэффективность пероральной ферротерапии можно ожидать с вероятностью 81,6 %. Используя этот тест в комбинации с определением ферритина и насыщения трансферрина железом, с определённой вероятностью можно предсказать эффективность пероральной ферротерапии у конкретного пациента и убедиться в правильности выбранной тактики (сипинговой, парентеральной или смешанной коррекции белково-энергетической недостаточности и железодефицита у пациентов преклонного возраста).

Несомненно, при выявлении абсолютного дефицита железа, анемии вначале необходимо дифференцировать её различные возможные причины. Так, известно [1], что если наблюдается ретикулоцитоз, то следует дифференцировать гемолитический процесс и острую кровопотерю (как это может быть в том числе при КРР). Если число ретикулоцитов неадекватно степени анемии (то есть меньше 3–5 %), целесообразно исключить алиментарную недостаточность железа, витамина B_{12} или фолатов с последующей соответствующей нутриционной коррекцией [8]. Понятно также, что если уровень сывороточного ферритина <100 мкг/л или близко к этому, то необходимо начинать восполнение дефицита железа даже при нормальных концентрационных показателях *Hb*. Иными словами, при более глубоком дефиците железа, когда средствами нутритивной поддержки не удавалось обеспечить потребности в нём, прибегали к дополнительной или самостоятельной заместительной медикаментозной внутривенной коррекции специальными железосодержащими препаратами (чаще Мальтофером), не отменяя парентерально-энтерального спецпитания. Как видно, подобные ситуации возникали, как правило, при развитии уже даже начальной стадии анемии. Индивидуальные дозы препаратов железа для парентерального введения рассчитывали на основании общего дефицита железа в организме по формуле Ganzoni:

Общий дефицит железа (мг) = масса тела (кг) · (нормальный уровень *Hb* – *Hb* больного, г/л) · 0,24 + депонированное железо (мг). (Для больных с массой тела более 35 кг: нормальный уровень *Hb*=150 г/л, количество депонированного железа = 500 мг.)

При адекватном лечении, то есть под контролем АВД (контроль НН) и маркеров железодефицитного состояния, уже в течение первых 3 сут наблюдали увеличение числа ретикулоцитов в крови, тенденцию к нормализации НС. Через 1 мес лечения имело место увеличение уровня гемоглобина в среднем на 20 г/л (контроль проводили перед

повторными курсами химиотерапии). Прием железосодержащих препаратов нутритивной поддержки или (при наличии анемии в анамнезе) препаратов железа рекомендовали продолжать еще в течение не менее 3 мес после нормализации уровня гемоглобина — пока концентрация ферритина не достигнет уровня около 50 нг/мл (то есть до восстановления тканевых запасов железа). Переливание же компонентов крови (эритроцитарной массы) в соответствии с рекомендациями RUSSCO (2018) [3] в настоящее время применяется только для лечения ЖДА при угрожающей жизни (анемической коме) или тяжелой анемии (Hb<60 г/л), сопровождающейся признаками декомпенсации. При этом альтернативой служат препараты эритропоэтина.

Однако в наши задачи не входило исследование тактики при тяжёлой анемии в силу не встретившихся подобных ситуаций. Целесообразно лишь отметить, что в настоящее время существует много гемопоэтических факторов. Считается, что при использовании химиотерапевтических режимов с риском миелосупрессии более 20 % и при наличии в анамнезе снижения нейтрофилов после предыдущих курсов химиотерапии для профилактики нейтропении целесообразно применение Г-КСФ, например препаратов Граноцит, Нейпоген, Лейкостим, Пэгфилграстим [7]. Эти же авторы рекомендуют для стимуляции созревания мегакариоцитов препарат IL-11 (Опрелвекин), а для борьбы с анемией — препарат эритропоэтина (Эральфон).

Заключение

Анемия злокачественных новообразований при колоректальном раке может развиваться не только как результат самого злокачественного образования, но и возникать ятрогенным путём вследствие химиотерапии и неадекватного нутриционного сопровождения у больных с высоким нутриционным риском. До настоящего времени проблема железодефицитного состояния (в том числе анемии) в полной мере не решена ни в одной стране мира. Нами показано, что железодефицитное состояние (до развития клинически выраженной анемии) доступно корригировать с помощью комплексных программ нутритивной поддержки, в том числе при дополнительном использовании фармаконутриентов. Лишь при возникновении клинически значимой анемии следует прибегать к традиционным препаратам возмещения дефицита железа, а при их неэффективности прибегать к препаратам эритропоэтина и/или гемотрансфузии. При наличии железодефицитного состояния дополнительная коррекция дефицита железа наиболее оптимальна препаратами сорбированного железа, отличающегося преимуществом (наличием специальной матрицы, позволяющей дозированно обеспечивать поступление железа и профилактировать осложнения, связанные с его передозировкой). Нутритивная коррекция обмена железа может быть перспективным направлением канцеропревенции и весьма значима для мировой геронтологической практики.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Анемии / Под ред. О. А. Рукавицына. М.: Гэотар-Медиа, 2018.

2. Воробьёв А.И. Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед, 2005. Т. 3.

3. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. М., 2018. С. 289–325, 494–502.

4. Иванов С.Д. Железо и рак: канцерогенез, профилактика и лечение. СПб.: Фолиант, 2018.

5. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия. М.: Бином, 2015. С. 343–346.

6. Нутрициология в онкологии пищеварительного тракта / Под ред. И. Е. Хатькова, Л. Н. Костюченко. М., 2018.

7. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний (4-е изд.). М.: Практич. мед., 2018. С. 208–223.

8. Пивник А.В., Подберезин М.М., Кременецкая А.М. Клинико-гематологическая характеристика различных форм анемий // Гематол. и трансфузиол. 2000. Т. 45. № 2. С. 3–7.

9. Рак толстой кишки / Под ред. Дж. Мейерхардта, М. Сандерза. М.: Рид Эпсивер, 2009.

10. Bregman D., Bregman D.B., Morris D. et al. Hepcidin levels predict non-responsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anaemia //Amer. J. Hemat. 2013. Vol. 88. № 2. P. 97–101.

11. Fonseca-Nunes A., Jakszyn P., Agudo A. Iron and cancer risk — a systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence // Cancer Epidem. Biomarkers Prev. 2014. Vol. 23. P. 12–31.

12. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation // Blood. 2003. Vol. 102. P. 783–788.

13. Ludwig H., Aapro M., Bokemeyer C. et al. Treatment patterns and outcomes in the management of anaemia in cancer patients in Europe: findings from the Anaemia Cancer Treatment (ACT) study // Europ. J. Cancer. 2009. Vol. 45. P. 1603–1615.

14. Vartanian A.A. Iron metabolism, ferroptosis and cancer // Russ. J. Biother. 2017. Vol. 16. № 3. P. 14–20. https://doi.org/10.17650/1726-9784-2017-16-3-14-20.

15. Wang J., Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism // Biochem. J. 2011. Vol. 434. № 3. P. 365–381.

Поступила в редакцию 14.02.2019
После доработки 07.03.2019
Принята к публикации 11.03.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 627–632

L. N.Kostyuchenko [1], G. S. Mikhailyantz [1], M. A. Danilov [1], A. D. Kruglov [1], M. V. Kostyuchenko [2], T. N. Kuzmina [1], K. K. Noskova [1], A. E. Lychkova [1]

IRON DEFICIENCY SYNDROMES AND THEIR CORRECTION WITH NUTRITIONAL SUPPORT IN ELDERLY PATIENTS WITH COLO-RECTAL CANCER

[1] A. S. Loginov Moscow's clinical scientific center, 86 shosse Entuziastov, Moscow 111123, e-mail: aprilbird2@ya.ru;
[2] N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityaninova str., Moscow 117997, e-mail: boxMarina@yandex.ru

51 patients with operated colorectal cancer *T*1*N*0*M*0, *T*3*N*1*M*0 and *T*4*N*0*M*1 at the age of 67±2,3 years receiving adjuvant chemotherapy and nutritional support (NS) were examined. Nutritional status was assessed using alimentazione-volume diagnosis to the points on L. N. Kostyuchenko, nutritional risk — with *NRI*, body composition — with bioimpedance method, the iron metabolism — with basic markers (serum ferritin, transferrin saturation with iron, erythrocyte indices: erythrocyte saturation of iron, the average concentration of hemoglobin in the erythrocyte, mean corpuscular volume, hemoglobin, etc.), traditional settings, the staging of tumors — according to *TNM*. Iron deficiency before the development of anemia can be corrected with NS. Upon the occurrence of anemia requires additional pharmacological treatment iron supplementation, preferable with iron III hydroxide olygoisomaltazat 1000 + NS) for the prevention of toxic-metabolic complications.

Key words: *iron deficiency syndrome, alimentazione-volume diagnosis, nutritional status*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616.24-002:616.61-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 633–638

В. А. Серов, А. М. Шутов, М. Ю. Кузовенкова, Д. В. Серова

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК, В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Ульяновский государственный университет, 432017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42, e-mail: valery_serov@mail.ru

Целью исследования явилось изучение частоты, тяжести и прогностического значения острого повреждения почек (ОПП) у 122 пациентов 60 лет и старше с внебольничной пневмонией (ВП). ОПП было диагностировано у 49 (40,2%) пациентов, в том числе у 47 (95,9%) из них оно развилось на догоспитальном этапе. У пациентов с ВП, ассоциированной с ОПП, течение заболевания было тяжелее, имелась тенденция к более частому нарушению сознания, чаще наблюдали одышку, отеки голеней, тахикардию, нарушение функции печени в виде гипербилирубинемии и повышения уровня АЛТ. При развитии ОПП увеличивалась госпитальная летальность: отношение шансов смерти для пациентов с ВП, ассоциированной с ОПП, составило 8,3 (95% ДИ 2,75–25,28). Таким образом, развитие ОПП у пожилых пациентов с ВП является актуальной проблемой, требующей разработки мер по профилактике и терапии нарушения функции почек, а также обязательного наблюдения за пациентами, перенесшими ОПП.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, острое повреждение почек, клинические особенности, прогноз

Согласно данным официальной статистики, заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) в РФ в 2017 г. составила 459,7 на 100 тыс. населения [2]. В последние десятилетия отмечено увеличение заболеваемости ВП, причем летальность у госпитализированных пациентов составляет 7,3–13,3% [9]. Особенно высок риск летального исхода у пожилых пациентов, в связи с чем во все основные прогностические шкалы для пациентов с ВП обязательно входит возраст. Наряду с возрастом, основным фактором, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом ВП, является наличие сопутствующих заболеваний, в том числе тяжелых заболеваний почек, характеризующихся повышением уровня мочевины сыворотки крови >10,7 ммоль/л или азота мочевины >7 ммоль/л. Таким образом, снижение функции почек учитывается как неблагоприятный прогностический фактор для пациентов с ВП, однако при этом речь идет о выраженных нарушениях.

В последние годы было установлено, что даже умеренное нарушение функционального состояния почек ведет к ухудшению прогноза многих заболеваний. Результаты исследований ряда авторов показывают увеличение риска летального исхода при ассоциации ВП с острым повреждением почек (ОПП) [4]. Следует отметить, что с возрастом у здоровых лиц происходит снижение СКФ. Кроме того, отмечено увеличение числа сопутствующих заболеваний, среди которых наибольшее влияние на функцию почек оказывают сахарный диабет и артериальная гипертензия. Однако распространенность и тяжесть ОПП у пациентов пожилого возраста с ВП изучены недостаточно.

Цель исследования — изучение частоты, тяжести и прогностического значения ОПП у пациентов пожилого и старческого возраста с ВП.

Материалы и методы

Обследованы 122 пациента 60 лет и старше с ВП, мужчин 72 (63,1%), женщин 50 (36,9%), средний возраст — 70,6±8,4 года. 77 больных были 60–74 лет, 45 — 75 лет и старше. ВП диагностировали согласно Рекомендациям Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии [7]. ОПП диагностировали и классифицировали согласно Рекомендациям KDIGO [11]. При снижении креатинина сыворотки более чем на 50% в течение 7 сут стационарного лечения по сравнению с исходным уровнем в день госпитализации, диагностировали догоспитальное ОПП. При развитии ОПП в стационаре (увеличение на протяжении 48 ч креатинина сыворотки более чем на 26,5 мкмоль/л от исходного уровня в момент госпитализации или более чем

в 1,5 раза на протяжении 7 сут) диагностировали госпитальное ОПП. Показаний для катетеризации мочевого пузыря у большинства обследованных пациентов не было, поэтому точное определение почасового диуреза было невозможно. При поступлении в стационар 2 пациента нуждались в ИВЛ.

Статистическая обработка материала проведена с использованием программы Statistica 6.0. Достоверность различий между параметрами определяли при распределении, близком к нормальному, по *t*-критерию Стьюдента для несвязанных переменных и *U*-test Манна—Уитни, если распределение отличалось от нормального. Для сравнения двух групп по качественному признаку использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и точный критерий Фишера (в случае значений частоты признака <5). В случае приближенно нормального распределения данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. Различие считали достоверным при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В группе пациентов 60—74 лет преобладали мужчины (68,8 %), в то время как в группе более старших пациентов — женщины (57,8 %, $\chi^2=7,25$, $p=0,007$). Наблюдали тенденцию к более поздней госпитализации пациентов старческого возраста. Наиболее частыми жалобами у пациентов пожилого и старческого возраста были гипертермия, кашель, чаще влажный, боли в грудной клетке при дыхании и одышка, различий в характере жалоб в зависимости от возраста не выявлено. Отмечали тенденцию к более высокому СОЭ у пациентов 60—74 лет и повышению концентрации креатинина и мочевины у пациентов старческого возраста.

ОПП было диагностировано у 49 (40,2 %) пациентов, в том числе у 41 (83,7 %) — I стадия, у 5 (10,2 %) — II, у 3 (6,1 %) — III. У 47 (95,9 %) пациентов ОПП развилось на догоспитальном этапе. В то же время, концентрацию креатинина сыворотки крови >176,7 мкмоль/л, которая является одним из критериев тяжелого течения ВП, в первые сутки госпитализации наблюдали только у 10 (8,2 %) пациентов.

ОПП несколько чаще наблюдали у женщин, хотя разница не достигала статистической значимости (*таблица*). Большинство пациентов имели артериальную гипертензию и ХСН, более $^1/_3$ пациентов страдали ИБС, однако частота этих заболеваний в группах пациентов с ОПП и без него статистически не различалась. В анамнезе у пациентов с ВП и ОПП чаще наблюдали заболевания почек. У 20 (40,8 %) пациентов с ОПП снижение СКФ <60 мл/мин на 1,73 м^2 сохранялось до момента выписки из стационара, что не исключает наличие у них хронической болезни почек (ХБП), на фоне которой развилось ОПП. Не было выявлено различий в частоте амбулаторного приема нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с ОПП и без нарушения функции почек.

У пациентов с ВП, ассоциированной с ОПП, течение заболевания было тяжелее, имелась тенденция к более частому нарушению сознания, чаще наблюдали одышку, отеки голеней, тахикардию. Обращало на себя внимание повышение концентрации билирубина и АЛТ в группе пациентов с ОПП, однако частота выраженного (в 2 раза и более выше нормы) повышения трансферазы не достигала статистической достоверности (10,2 % против 5,5 % у пациентов с ВП без ОПП, $\chi^2=0,39$, $p=0,5$). Как по шкале CURB-65, так и по шкале CRB-65, не учитывающей концентрацию азота мочевины крови, тяжесть заболевания была выше у пациентов с ВП, ассоциированной с ОПП.

На ИВЛ находились 2 пациента, у которых диагностировано ОПП. При наличии последнего госпитальная летальность была выше: в группе пациентов с ВП, осложненной ОПП, умерли 5 (10,2 %) пациентов, при отсутствии ОПП — 1 (1,4 %) пациент ($p=0,04$), отношение шансов смерти для пациентов с ВП, ассоциированной с ОПП, составило 8,3 (95 % ДИ 2,75—25,28).

Известно, что клиническое течение и исходы пневмонии у лиц пожилого и старческого возраста существенно отличаются от течения заболевания у лиц молодого возраста [1]. Патогенез более тяжелого течения ВП в пожилом возрасте может быть объяснен снижением мукоцилиарного клиренса, увеличением функциональной остаточной ёмкости легких, нарушением функции альвеолярных макрофагов, *Т*-лимфоцитов, нейтрофилов. Кроме того, прогноз пневмонии у пожилых пациентов ухудшается из-за наличия коморбидной патологии [6]. ОПП, осложняющее течение ВП, существенно увеличивает риск смерти пациентов.

Клиническая характеристика пациентов пожилого и старческого возраста с внебольничной пневмонией в зависимости от наличия острого повреждения почек (ОПП)

Показатель	Пациенты с ОПП, *n*=49	Пациенты без ОПП, *n*=73	*p*	χ^2
Женщины, *n* (%)	25 (51)	25 (34,2)	0,1	2,75
Возраст, лет	72,2±8,8	69,5±8	0,09	–
Длительность заболевания до госпитализации, дней	6,7 ±5,1	6,4±5	0,7	–
Заболевания мочевыводящей системы, *n* (%)	12 (24,5)	4 (5,5)	0,003	–
Гипертоническая болезнь, *n* (%)	34 (69,4)	47 (64,4)	0,7	0,14
ИБС, *n* (%)	22 (44,9)	29 (39,7)	0,7	0,14
ХСН, *n* (%)	37 (75,5)	50 (68,5)	0,5	0,4
Сахарный диабет, *n* (%)	13 (26,5)	11 (15,1)	0,2	1,77
Количество пациентов, принимающих амбулаторно НПВП, *n* (%)	6 (12,2)	16 (21,9)	0,3	1,26
Количество пациентов, принимающих амбулаторно иАПФ, *n* (%)	5 (10,2)	8 (11)	0,9	0,03
Количество пациентов с нарушением сознания, *n* (%)	6 (12,2)	2 (2,7)	0,045	2,91
Количество пациентов с жалобами на боли в грудной клетке, *n* (%)	18 (36,7)	36 (49,3)	0,2	1,41
Количество пациентов с жалобами на сухой кашель, *n* (%)	10 (20,4)	21 (28,8)	0,4	0,68
Количество пациентов с жалобами на влажный кашель, *n* (%)	26 (53,1)	42 (57,5)	0,8	0,09
Количество пациентов с жалобами на одышку, *n* (%)	28 (57,1)	27 (37)	0,04	4,03
Количество пациентов с жалобами на отеки, *n* (%)	14 (22,4)	7 (5,5)	0,01	6,14
Частота дыхательных движений при поступлении, в мин	20,7±3,3	19,7±2,7	0,06	–
ЧСС при поступлении, в мин	88,1±14,6	82,8±8,6	0,01	–
САД, мм рт. ст.	126,7±22,7	129,6±22	0,5	–
ДАД, мм рт. ст.	78,1±14,5	79,0±11,9	0,7	–
Количество пациентов с плевральным выпотом, *n* (%)	14 (28,6)	14 (19,2)	0,3	0,98
Количество пациентов с полисегментарной пневмонией, *n* (%)	10 (20,4)	17 (23,3)	0,9	0,02
Количество пациентов с протеинурией, *n* (%)	17 (34,7)	13 (17,8)	0,06	3,64
Количество пациентов с лейкоцитурией, *n* (%)	22 (44,9)	22 (30,1)	0,1	2,17
Количество пациентов с гематурией, *n* (%)	12 (24,5)	12 (16,4)	0,4	0,75
Количество пациентов со СКФ<60 мл/мин на 1,73 м^2 на момент выписки, *n* (%)	20 (40,8)	16 (21,9)	0,04	4,17
Общий билирубин в сыворотке крови, мкмоль/л	17,7±18,1	12,6±5,5	0,03	–
АЛТ, ед.	44±35,8	32±19,9	0,02	–
АСТ, ед.	31,7±24,1	27,5±21,2	0,3	–
Сахар крови, ммоль/л	7±2,5	7,1±4,1	0,9	–
Количество умерших пациентов, *n* (%)	5	1	0,04	–

Примечание. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Так, L. S. Chawla и соавт. проанализировали исходы у 54 894 пациентов, госпитализированных с диагнозами ОПП (8 437 пациентов), ВП (33 067 пациентов) и ВП+ОПП (13 390 пациентов) [10]. Выявлено, что риск смерти у пациентов с ВП+ОПП был на 17% выше по сравнению с больными ВП без нарушения функции почек. Также на 31% увеличивался риск развития комбинированной точки, включавшей смерть, потребность в диализе и стойкое снижение функции почек.

Следует учитывать, что ОПП может развиваться как у пациентов с интактными почками, так и у больных с уже имеющейся ХБП, так называемое «ОПП на ХБП». У большинства пациентов с ВП неизвестно исходное функциональное состояние почек, поэтому диагноз может быть установлен только при динамическом наблюдении за больным на протяжении ⩾3 мес, так как критерии ХБП включают выявление признаков повреждения почек и/или снижение функции, оцениваемой по величине СКФ<60 мл/мин

на 1,73 м^2, которые сохраняются в течение 3 мес и более [13]. Сроки госпитализации (12,8±0,8 дня) позволяют только констатировать отсутствие нормализации СКФ на момент выписки, что не позволяет исключить наличие ХБП. Таких пациентов в нашем исследовании в группе пациентов с ОПП было 20 (40,8 %) человек, в группе без ОПП стойкое снижение СКФ выявлено у 16 (21,9 %, χ^2=4,17, ρ=0,04). Следует отметить, что в этом анализе мы не учитывали возможное наличие ХБП у умерших пациентов.

В исследовании R. Murugan и соавт., включавшем 1 836 пациентов с ВП [15], у 34 % пациентов развилось ОПП, риск смерти в этой группе увеличился в 1,29 раза (относительный риск 1,03—1,60). Уровень провоспалительных цитокинов был выше у пациентов с ВП+ОПП при сравнении с группой пациентов с ВП без ОПП, причем эта закономерность сохранялась независимо от тяжести заболевания. К предполагаемым механизмам влияния воспаления на развитие ОПП относят: вазоплегию, приводящую к нарушениям микро- и макроциркуляции в почках [17]; прямое повреждение проксимальных канальцев почек профильтрованными продуктами распада [23]; нарушение функции митохондрий почечного эпителия [16]. С другой стороны, при ОПП снижается почечный клиренс цитокинов и увеличивается продукция цитокинов в самой пораженной почке [21]. Исходя из вышеизложенного, в последние годы все больше внимания привлекает проблема легочно-почечного взаимодействия.

Результаты нашего исследования подтверждают частое возникновение ОПП у пациентов с ВП в пожилом возрасте, что можно связать как с высокой частотой предшествующих заболеваний мочевыводящей системы, так и с физиологическим уменьшением числа функционирующих нефронов: если в возрасте 17—21 год количество неизмененных клубочков составляет 87,2 %, то в возрасте ⩾75 лет — только 18,4 % [3]. Нельзя не учитывать влияния высокой коморбидности, в том числе кардиоренального синдрома, так как подавляющее большинство пациентов страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы, такими как артериальная гипертензия, ИБС и ХСН. Возникновение ОПП у пациентов с ВП является грозным признаком, значительно ухудшающим прогноз заболевания. Кроме того, установлено, что развитие ОПП у пациентов с ВП значительно увеличивает продолжительность госпитализации и стоимость стационарного лечения [20].

Хотя наличие ОПП у пациентов с ВП можно заподозрить клинически (появление олигоанурии, отеков, особенно при отягощенном анамнезе по заболеваниям мочевыводящей и сердечно-сосудистой систем), основное значение играет лабораторная диагностика. Для этого необходим динамический контроль концентрации креатинина сыворотки крови как минимум — при поступлении и через 48 ч после начала лечения. В настоящее время идет активный поиск ранних биохимических маркеров ОПП. Наиболее изученными из них являются нейтрофильный желатиназоассоциированный липоколин (*NGAL*), молекула почечного повреждения-1 (*KIM*-1), печеночный протеин, связывающий жирные кислоты (*L-FABR*), *IL*-18, цистатин *C* и некоторые другие. Однако каждый из этих маркеров повышается не только при ОПП, но и при ряде других патологических состояний. Так, уровень сывороточного *NGAL* может увеличиваться при хронической болезни почек, артериальной гипертензии, анемии, гипоксии, злокачественных новообразованиях. На сывороточную концентрацию цистатина С оказывают влияние курение, терапия глюкокортикостероидами, дисфункция щитовидной железы, наличие сепсиса. Различные биомаркеры отражают нарушение функции различных отделов нефрона, некоторые авторы предлагают использовать для диагностики ОПП панели биомаркеров [5], однако это не получило широкого распространения. У большинства пациентов (97,9 %) наблюдали догоспитальное ОПП, в связи с чем представляется крайне важной его диагностика еще на догоспитальном этапе.

Общепринятых методов предупреждения развития ОПП при ВП не существует. Большинство исследователей предлагают тщательно следить за гемодинамикой у пациентов и избегать назначений нефротоксичных препаратов, таких как аминогликозиды, гликопептиды, нестероидные противовоспалительные препараты, однако в ряде исследований решающая значимость медикаментозной терапии не подтвердилась [14]. Мы также не смогли установить зависимость частоты развития ОПП от характера предшествующей терапии. Возможно, снизить частоту развития ОПП у пожилых людей можно уменьшив вероятность возникновения тяжелой ВП, выявляя при диспансеризации группы риска этого осложнения (прежде всего, больных с хронической болезнью почек) и проводя им обязательную вакцинацию от гриппа и пневмококковой инфекции, как это рекомендует-

ся для пациентов с ХОБЛ. Однако это предложение требует дальнейшего изучения.

Лечение уже развившегося ОПП заключается в лечении основного заболевания, отказе от использования нефротоксичных медикаментов, коррекции суточной дозы и кратности введения лекарственных средств, имеющих ренальный путь экскреции. Так, в рандомизированном перекрестном исследовании M. W. Semler и соавт., которое включало 15 802 пациента, получавших лечение в отделениях интенсивной терапии, сравнивали результаты лечения с использованием либо 0,9 % физиологического раствора, либо сбалансированных кристаллоидов (раствор Рингера с лактатом или *Plasma-Lyte A*) [18]. Оценивали частоту серьезных неблагоприятных почечных событий (смерть от любой причины, начало диализа или развитие постоянной дисфункции почек, определяемой как повышение уровня креатинина до ⩾200 % от исходного уровня). Применение сбалансированных кристаллоидов для внутривенного введения жидкости приводило к более низкой частоте серьезных неблагоприятных почечных событий (14,3 % против 15,4 %; отношение шансов 0,91; 95 % ДИ 0,84–0,99, p=0,04). Больничная смертность составила 10,3 % в группе пациентов, получавших сбалансированные кристаллоиды, и 11,1 % — получавших физиологический раствор (p=0,06). Частота необходимости в новой почечно-заместительной терапии составила 2,5 и 2,9 % соответственно (p=0,08), а частота стойкой почечной дисфункции — 6,4 и 6,6 % соответственно (p=0,60).

При необходимости пациентам с ОПП проводят острый гемодиализ [12]. Особое внимание уделяется раннему выявлению ОПП с внедрением компьютерной системы поддержки принятия решений. В исследовании M. Al-Jaghbeer и соавт. эта методика позволила снизить смертность у пациентов с ОПП с 10,2 до 9,4 % (отношение шансов 0,91; 95 % ДИ 0,86–0,96; p=0,001). Также уменьшились сроки пребывания пациентов в стационаре и необходимость в гемодиализе [8]. Развитие ОПП может явиться дебютом хронической болезни почек [22]. Однако, как показывают результаты исследования американских ученых, только 8,5 % перенесших ОПП пожилых пациентов получают консультацию нефролога [19].

Выводы

Острое повреждение почек является частым осложнением внебольничной пневмонии в пожилом и старческом возрасте и у большинства больных развивается еще на догоспитальном этапе. Развитие острого повреждения почек у пожилых пациентов с внебольничной пневмонией ассоциировано с более тяжелым течением заболевания и ухудшением прогноза. Таким образом, очевидно, что развитие острого повреждения почек у пожилых пациентов с внебольничной пневмонией является актуальной проблемой, которая диктует необходимость разработки мер по профилактике и терапии нарушения функции почек у данной категории пациентов, а также обязательного наблюдения за пациентами, перенесшими острое повреждение почек.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н. и др.* Внебольничная пневмония у пациентов пожилого и старческого возраста // Пульмонология. 2015. № 3. С. 261–276.

2. *Заболеваемость* населения России в 2017 году: Стат. материалы Федеральной службы государственной статистики. М., 2018.

3. *Курзин Л.М., Неклюдов Ю.А., Ефимов А.А. и др.* Морфологическая оценка структурных изменений почек человека в возрастном аспекте // Совр. пробл. науки и образования. 2012. № 2. С. 95.

4. *Серов В.А., Шутов А.М., Кузовенкова М.Ю. и др.* Прогностическое значение острого повреждения почек у больных внебольничной пневмонией // Тер. арх. 2016. Т. 88. № 6. С. 9–13.

5. *Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г.* Острое повреждение почек. М.: МИА, 2015.

6. *Фатенков О.В., Кузьмина Т.М., Рубаненко О.А. и др.* Течение внебольничной бактериальной пневмонии при коморбидной патологии у пожилых пациентов // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 3. С. 394–397.

7. *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др.* Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей) // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2010. Т. 12. № 3. С. 186–225.

8. *Al-Jaghbeer M., Dealmeida D., Bilderback A. et al.* Clinical decision support for in-hospital AKI // J. Amer. Soc. Nephrol. 2018. Vol. 29. № 2. P. 654–660.

9. *Arnold F.W., Wiemken T.L., Peyrani P. et al.* Mortality differences among hospitalized patients with community-acquired pneumonia in three world regions: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort Study // Resp. Med. 2013. Vol. 107. № 7. P. 1101–1111.

10. *Chawla L.S., Amdur R.L., Faselis C. et al.* Impact of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With Pneumonia // Crit. Care Med. 2017. Vol. 45. № 4. P. 600–606.

11. *KDIGO* Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury // Kidney Int. Suppl. 2012. Vol. 2. № 1. P. 5–138.

12. Kellum J.A., Bellomo R., Ronco C. Progress in Prevention and Treatment of Acute Kidney Injury: Moving Beyond Kidney Attack // J.A.M.A. 2018. Vol. 320. № 5. P. 437–438.

13. Levey A.S., Coresh J., Balk E. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // Ann. intern. Med. 2003. Vol. 139. № 2. P. 137–147.

14. Mahesh E., Nallamuthu P., Kumar M. et al. Clinical profile of geriatric acute kidney injury in a tertiary care center from south India // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2017. Vol. 28. № 4. P. 886–890.

15. Murugan R., Karajala-Subramanyam V., Lee M. et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival // Kidney Int. 2010. Vol. 77. № 6. P. 527–535.

16. Parikh S.M., Yang Y., He L. et al. Mitochondrial function and disturbances in the septic kidney // Seminars Nephrol. 2015. Vol. 35. № 1. P. 108–119.

17. Prowle J.R., Bellomo R. Sepsis-associated acute kidney injury: macrohemodynamic and microhemodynamic alterations in the renal circulation // Seminars Nephrol. 2015. Vol. 35. № 1. P. 64–74.

18. Semler M.W., Self W.H., Wanderer J.P. et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults // New Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 9. P. 829–839.

19. Siew E.D., Peterson J.F., Eden S.K. et al. Outpatient nephrology referral rates after acute kidney injury // J. Amer. Soc. Nephrol. 2012. Vol. 23. № 2. P. 305–312.

20. Silver S.A., Long J., Zheng Y., Chertow G.M. Cost of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients // J. Hosp. Med. 2017. Vol. 12. № 2. P. 70–76.

21. Singbartl K., Joannidis M. Short-term Effects of Acute Kidney Injury // Crit. Care Clin. 2015. Vol. 31. № 4. P. 751–762.

22. Strausser S.A., Nakano D., Souma T. Acute kidney injury to chronic kidney disease transition: insufficient cellular stress response // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2018. Vol. 27. № 4. P. 314–322.

23. Zarbock A., Gomez H., Kellum J.A. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies // Curr. Opin. Crit. Care. 2014. Vol. 20. № 6. P. 588–595.

Поступила в редакцию 24.01.2019
После доработки 03.03.2019
Принята к публикации 07.03.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 633–638

V. A. Serov, A. M. Shutov, M. Yu. Kuzovenkova, D. V. Serova

CLINICAL FEATURES OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA ASSOCIATED WITH ACUTE KIDNEY INJURY IN ELDERLY PATIENTS

Ulyanovsk State University, 42 Lev Tolstoy str., Ulyanovsk 432017, e-mail: valery_serov@mail.ru

The aim of the study was to determin the incidence, severity and prognostic significance of acute kidney injury (AKI) in elderly patients with community-acquired pneumonia (CAP). 122 older patients (≥60 years*)* with community-acquired pneumonia were examined. Acute kidney injury was diagnosed in 49 (40,2%) patients including 47 (95,9%) patients with AKI occurring prehospital. In patients with community-acquired pneumonia associated with acute kidney injury the clinical picture of AKI was harder. Also disturbance of consciousness, dyspnea, leg swelling, tachycardia, abnormal liver function tests such as hyperbilirubinemia and hypertransaminasemia were diagnosed more frequently in this group of patients. With the development of AKI increased in-hospital mortality: odds ratio of death among patients with CAP associated with AKI was 8,3 (95% CI 2,75–25,28). So, the development of AKI in elderly patients with CAP is an actual health problem requiring the development of preventive measures and drug therapy in patients with CAP and also mandatory monitoring of patients who have had acute kidney injury.

Key words: *community-acquired pneumonia, acute kidney injury, clinical features, prognosis*

© М. А. Орлов, 2019
УДК 616.894-053.8-085

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 639–651

М. А. Орлов

ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ВЫЗОВЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Институт биофизики клетки РАН, 142290, Пущино, Московская обл., ул. Институтская, 3, e-mail: orlovmikhailanat@gmail.com

В настоящем обзоре рассмотрены как нашедшие применение в клинике, так и находящиеся на стадии разработки и внедрения способы терапии болезни Альцгеймера. Деменция альцгеймеровского типа является наиболее распространенной формой первичной деменции с началом в предстарческом или старческом возрасте. Заболевание характеризуется нарастающими расстройствами памяти и высших корковых функций, приводящими к исключительно тяжелым нарушениям психической деятельности. Течение характеризуется продолжительным (годы и десятилетия) ухудшением состояния, быстрой инвалидизацией пациента с потерей способности к самостоятельной жизнедеятельности и неизбежно приводит к смертельному исходу. Несмотря на многолетние усилия исследователей и врачей, к настоящему времени разработать эффективные методы лечения данного заболевания не удалось. В связи с этим, особенно актуально выявление молекулярных механизмов данной патологии, а также разработка методов терапии и ранней диагностики на их основе.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, старение, нейродегенерация, клиническое лечение

Болезнь Альцгеймера — самая распространенная причина деменции в пожилом и старческом возрасте. Общее число подверженных деменции составляет более 36,5 млн человек, причем бóльшая их часть приходится именно на нейродегенерацию альцгеймеровского типа [67]. Количество заболевших быстро растет: согласно прогнозам, к 2050 г. только в США число пациентов с болезнью Альцгеймера составит 13,8 млн, из которых около половины — 85 лет и старше. Тенденция связана с увеличением продолжительности жизни и среднего возраста населения [32]. Заболеваемость резко увеличивается с возрастом: от 3 % у лиц 65–74 лет до 19 % в 75–84 года и 47 % — старше 85 лет [31]. Примечательно, что болезнь Альцгеймера чаще диагностируют у пожилых женщин, чем у мужчин того же возраста [42].

Более 100 лет назад описавший заболевание А. Альцгеймер указал на его главный патоморфологический признак — сенильные бляшки в мозге. Они образованы, главным образом, β-амилоидным пептидом (*A*β), имеющим молекулярную массу 4 кДа и длину около 40 аминокислотных остатков. Пептид представляет собой протеолитический фрагмент белка-предшественника *APP* (*amyloid precursor protein*). *APP* является трансмембранным и обнаружен во многих тканях, однако наибольшую его концентрацию наблюдают в синапсах нейронов. Известно, что *APP* участвует в нейропластичности, образовании синапсов и необходим для поддержания жизнеспособности нервных клеток. На протяжении десятилетий *A*β отводилась центральная роль в патогенезе болезни Альцгеймера. Пептид представлен в клетке множеством форм (олигомерные, фибриллярные и так далее), в связи с чем дискутировалась наиболее значимая (токсичная) форма β-амилоида. В настоящее время таковой считают олигомерный *A*β, прежде всего димеры и тримеры [55].

Несколько позже *A*β начались исследования роли τ-белка (ассоциированного с микротрубочками белка τ, microtubule-associated protein tau, *MAPT*). Было установлено, что при болезни Альцгеймера τ-белок подвергается гиперфосфорилированию, теряет нормальную способность стабилизировать микротрубочки нейрона и агрегирует с образованием особых патоморфологических структур — парных спиральных филаментов (*paired helical filaments*, *PHF*) и нейрофибриллярных клубков (*neurofibrillary tangles*, *NFT*). Удалось показать корреляцию отложений фибриллярных форм белка τ и глубины когнитивного дефицита (для *A*β подобной корреляции нет) [1, 52]. В настоящее время наиболее перспективным представляется совместное рассмотрение двух патогенетических процессов — с участием *A*β и τ-белка. Основанием является способность «патологических» олигомерных форм одного вызывать образование олигомерных токсических форм другого. При этом *A*β принадлежит роль инициатора патогенеза — после того, как он вызвал изменения τ-белка, именно последний имеет решающее

значение для развития патологии, в то время как важность *Aβ* отходит на второй план [55].

Факторы, предотвращающие развитие болезни Альцгеймера

Активно исследуются факторы риска развития нейродегенерации альцгеймеровского типа. Несмотря на то, что во многих работах установлены подобные взаимосвязи, неизвестно, имеют ли они причинно-следственный характер и может ли модификация этих факторов снижать риск развития болезни Альцгеймера. Так, для снижения риска возникновения заболевания рекомендуется уменьшить потребление насыщенных жиров и трансжиров с пищей, а также избегать бесконтрольного приема препаратов железа и меди. Соответствующая диета должна содержать как можно больше овощей и зернобобовых (в частности, в качестве источника витамина *E*), а также витамин B_{12}. Дополнительным фактором предотвращения развития заболевания являются аэробные нагрузки, а также, по-видимому, ограничения контактов алюминия с принимаемой пищей [6]. Другие данные утверждают, что к настоящему времени не обнаружено взаимосвязи каких-либо модифицирующих факторов, фармакологических препаратов или пищевых добавок со снижением риска развития болезни Альцгеймера [35].

Превентивная терапия

Целью превентивной терапии является предотвращение или, по крайней мере, замедление процесса нейродегенерации. Социальную значимость этой задачи подчеркивает ее отнесение ВОЗ и саммитом Большой восьмерки по вопросам деменции к числу наиболее важных проблем здравоохранения [77]. Превентивная терапия может быть условно разделена на неспецифическую и специфическую. Первая использует, главным образом, ростовые или нейротрофические факторы — нейропептиды, предотвращающие апоптоз (программируемую гибель) клеток и стимулирующие репаративные процессы в поврежденных тканях [19]. При этом могут применяться как экзогенные синтетические ростовые факторы, так и регулирующие секрецию эндогенных ростовых факторов (как нейронами, так и клетками глии) препараты. Примером служит Семакс — короткий фрагмент АКТГ, используемый для коррекции когнитивных функций и лечения острой неврологической патологии. Препарат демонстрирует нейропротекторные свойства, стимулирует процессы обучения и памяти, а также способен связывать двухвалентную медь (последнее существенно, поскольку нейродегенерация связана с нарушением метаболизма ионов металлов) [80]. Другим примером неспецифической превентивной терапии является использование Церебролизина — «коктейля» близких ростовым факторам аминокислот и нейропептидов [3]. Церебролизин в числе нескольких других препаратов (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, Мемантин и препарат «Gingko biloba EGb 761») одобрен для применения при болезни Альцгеймера, однако данные о его эффективности сильно разнятся [2].

Актуален поиск ростовых факторов и нейропротекторов, которые наиболее эффективны в отношении конкретных типов нейронов, а также учет различий в эффективности различных препаратов. При использовании синтетических факторов роста клеток затруднением является их неспособность преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) при системном введении (по крайней мере, в здоровом организме) [23]. Решением может стать интраназальное введение, при котором ГЭБ не препятствует проникновению факторов в мозг. С этой целью могут быть использованы липидные капсулы или наночастицы-носители. Также актуальна проблема адресной доставки ростовых факторов в пораженные отделы мозга. Ее возможные решения:

1) стереотаксическое (направленное) введение факторов в желудочки мозга;

2) трансплантация в желудочки или непосредственно в пораженный отдел мозга клеточных линий, трансфицированных геном ростового фактора и заключенных в полимерную капсулу с порами (размер которых достаточен для диффузии низкомолекулярных ростовых факторов, но не вызывающих отторжение антител);

3) генотерапия — введение вектора ростового фактора в активно пролиферирующие глиальные клетки поврежденной области мозга [23];

4) неинвазивное введение мезенхимальных мультипотентных клеток [11].

Поскольку конечным звеном гибели нейронов обычно является окислительный стресс, к неспецифической терапии можно отнести также использование разного рода антиоксидантов, включая ресвератрол, куркумин и витамин *E* [2, 88]. В целом стимуляция естественных компенсаторных механизмов считается одним из наиболее перспективных направлений превентивной терапии [12].

Наряду с неспецифической терапией, в преклинической стадии может быть применена специфическая терапия (например, использование антиамилоидных препаратов), а также генотерапия — введение в ткани мозга векторов, несущих гены ферментов синтеза дефицитных нейротрансмиттеров или кофакторов этих ферментов. Перспективным методом профилактики может также стать направленная регуляция экспрессии и активности амилоид-деградирующих ферментов, которая препятствует накоплению токсических концентраций амилоидного пептида и предотвращает запуск патологических процессов [53].

Используемое в клинической практике медикаментозное лечение

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы обратимо инактивируют фермент, разрушающий ацетилхолин (нейромедиатор, задействованный в процессах, связанных с памятью). Среди ограниченного круга рекомендованных к применению препаратов при деменции альцгеймеровского типа три относятся именно к этой группе (четвертым является селективный блокатор *N*-метил-*D*-аспартат (*NMDA*)-глутаматных рецепторов Мемантин). Эти препараты (Донепезил, Ривастигмин и Галантамин) были введены в практику довольно давно. Попытки начать клиническое использование новых ингибиторов ацетилхолинэстеразы остаются безуспешны [25]. Эффективность этих препаратов оценивают с применением нескольких шкал, таких как Шкала оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Assessment Scale for Cognition ADAS-cog; 70-балльная система), Комплексное исследование активности в повседневной жизни (Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living inventory ADCS-ADL; 54-балльная система), Батарея тестов оценки тяжелых нарушений (Severe Impairment Battery SIB; 100-балльная система). Для установления клинически значимого улучшения (определяемого как отчетливо заметное самому пациенту или лицам, осуществляющим уход за ним) необходимо изменение оценки как минимум на 10 % от максимального числа баллов по данной шкале (то есть, на 7 баллов по ADAS-cog, 5 баллов по ADCS-ADL или 10 баллов по SIB) [14].

Рассмотрим препараты данной группы, нашедшие применение в клинической практике для терапии болезни Альцгеймера. Донепезил (Арисепт) — единственный ингибитор ацетилхолинэстеразы, одобренный для применения на всех стадиях болезни. Другие ингибиторы ацетилхолинэстеразы (Донепезил, Галантамин, Ривастигмин) — препараты первого выбора для коррекции нарушений при умеренной и поздней стадии болезни Альцгеймера. При этом большинство рандомизированных контролируемых испытаний и систематических обзоров не выявили различий в эффективности различных ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Несмотря на небольшие отличия в механизмах действия, эти препараты заметно различаются по вызываемым им побочным эффектам, которые при этом носят дозозависимый характер [44]. Их применение вызывает некоторые улучшения когнитивных функций, повседневной активности и клинического состояния больных в целом [9]. Ривастигмин (Exelon) в виде пластыря, высвобождающего действующее вещество через кожу, переносится лучше, чем при пероральном применении [87].

Мемантин

Мемантин является селективным блокатором *N*-метил-*D*-аспартат (*NMDA*)-глутаматных рецепторов и предотвращает избыточную глутаматергическую активность. Препарат несколько улучшает когнитивные функции и способность к самообслуживанию у пациентов в умеренной и поздней стадии болезни Альцгеймера. При этом изменения когнитивных функций оказались значимыми статистически, но не клинически. У получавших Мемантин пациентов описано некоторое снижение ажитации (беспокойства, двигательного возбуждения). Препарат хорошо переносится и часто применяется одновременно с ингибиторами ацетилхолинэстеразы. Ранее проведенный метаанализ показал, что Мемантин уменьшает различные проявления болезни Альцгеймера и эффективен на разных стадиях ее развития [46]. Однако позднее в ряде работ установлено, что Мемантин не является клинически эффективным [74]. Следующий метаанализ [10] выявил очень малую клиническую эффективность Мемантина при болезни Альцгеймера, безопасность препарата оказалось сравнимой с плацебо. Одно исследование сравнивало эффективность монотерапии Донепезилом или Мемантином с их совместным применением у пациентов с умеренной и тяжелой степенью болезни Альцгеймера. В результате, выявлен клинически значимый положительный эффект совместного применения данных

препаратов, имеющий аддитивный характер [4]. Метаанализ указывает на положительное действие монотерапии Мемантином на различные проявления болезни Альцгеймера, которое при этом имеет сомнительную клиническую значимость [45].

Антипсихотики (нейролептики)

Препараты этой группы широко применяют для коррекции поведенческих расстройств при болезни Альцгеймера. Некоторые атипичные антипсихотики (Рисперидон, Оланзапин и Арипипразол) демонстрируют эффективность в отношении психиатрических симптомов у пациентов с деменцией [76]. Однако предпочтительно применение более безопасных методов коррекции психиатрических и поведенческих проявлений деменции, поскольку применение препаратов-антипсихотиков связано с выраженными побочными эффектами. Показано, что прием атипичных нейролептиков ассоциирован с увеличением риска смерти в 1,54 раза [73]. При их применении выявлено увеличение частоты тяжелых нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы. Причиной является увеличение интервала *QT* и седативное действие, что определяет риск удушья. Другой распространенный побочный эффект антипсихотиков — нарушение походки и экстрапирамидные симптомы, а также связанные с ними травмы [33, 76]. В целом использование антипсихотических средств допустимо в случае, если оказались неэффективны нефармакологические пути коррекции нарушений поведения, а также препараты-ингибиторы обратного захвата серотонина (антидепрессанты), антиконвульсанты и т. д. [76].

Методы терапии с доказанной неэффективностью

К настоящему времени для ряда препаратов, применение которых считали целесообразным для лечения болезни Альцгеймера, показано отсутствие терапевтической ценности. Долгое время к данной категории относили получаемый женщинами с болезнью Альцгеймера эстроген (используемый в форме 17β-эстрадиола, доступного в виде различных препаратов заместительной гормонотерапии для системного введения) [17]. Было показано, что при совместном применении препарат не усиливает эффектов ингибиторов ацетилхолинэстеразы, положительного действия его сочетания с Ривастигмином также не установлено [66]. Следует отметить, что широко признанная ранее неэффективность гормона при ассоциированных с болезнью Альцгеймера нарушениях когнитивных функций поставлена под сомнение. В настоящее время выявлено положительное действие этого гормона при начале применения вскоре после менопаузы [48]. Таким образом, взгляды на заместительную терапию 17β-эстрадиолом при нейродегенерации пересматриваются. При этом показана неэффективность использования тестостерона для коррекции нарушения когнитивных функций у мужчин с нейродегенерацией [65]. Более того, такое терапевтическое вмешательство связано с повышенным риском отложения атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [15].

Известно, что при естественном старении и развитии нейродегенерации системы антиоксидантной защиты теряют свою эффективность. В соответствии с этим, перспективным может оказаться использование мощных экзогенных антиоксидантов, препятствующих развитию окислительного стресса и замедляющих опосредованное им развитие нейродегенеративных процессов. Антиоксиданты нашли применение при легкой и умеренной стадии болезни Альцгеймера, главным образом в составе комплексной терапии. Ранее установлено, что систематический прием антиоксидантов пожилыми людьми снижает риск возникновения признаков деменции [50]. Однако в последние годы положительное действие антиоксидантов при нейродегенерации все чаще ставится под сомнение [24, 57]. Значительное внимание уделялось, в частности, обладающим антиоксидантной активностью препаратам гингко двулопастного (*Gingko biloba*). Им посвящена работа, рассматривающая ряд систематических обзоров [90]. В большинстве случаев при исследованиях использовали коммерчески доступный экстракт *Egb* 761. В результате, не выявлено клинически значимого действия препарата на пациентов с болезнью Альцгеймера. Позднее клинические исследования продемонстрировали одинаковую эффективность экстракта гингко и Донепезила [64], а также их сочетания [89]. В силу того, что препараты гинкго в качестве лекарственного средства не применяются в США, на приведенные результаты могли повлиять различия в качестве растительного сырья. Клинические испытания, скорее, подтверждают безопасность препаратов гинкго — частота развития побочных

эффектов не превышает таковой для плацебо. При назначении препаратов на основе гингко необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия, особенно риск развития кровотечений при одновременном приеме с аспирином, нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (НПВП) и антикоагулянтами [89].

Также установлена эффективность витамина *E* (альфа-токоферола) для замедления развития когнитивного дефицита при нейродегенерации [21]. Во множестве работ (например, [60]) отмечено отсутствие эффекта НПВП для коррекции болезни Альцгеймера. Систематические обзоры свидетельствуют о том, что лецитин и ацетил-*L*-карнитин также, скорее, неэффективны [34, 37]. Селегилин (Элдеприл) — ингибитор моноаминооксидазы (МАО) типа В с минимальными антихолинергическими эффектами. При метаанализе эффективности Селегилина при болезни Альцгеймера было показано улучшение когнитивных функций после 4–6 нед применения, однако после 6 нед признаков эффективности не обнаружено. Различий в возникающих побочных эффектах в сравнении с плацебо также не выявлено. Сделан вывод о том, что использование Селегилина для лечения данной патологии нецелесообразно [8]. При этом, в проведенных позднее опытах с использованием животной модели удалось показать эффективность Селегелина для коррекции нарушений памяти [61].

Новые методы лечения

Исследования в области генетики и молекулярной биологии [82], а также создание клеточных [39] и животных [40] моделей болезни Альцгеймера позволили выявить нескольких метаболических и сигнальных путей, приводящих к накоплению агрегатов β-амилоида (*A*β), гиперфосфорилированию и агрегации τ-белка внутри нейронов, активации иммунной системы, а также возникновению воспалительных процессов. Понимание молекулярных механизмов функционирования «узловых точек» этих путей и использование подходов системной биологии делают возможным поиск новых мишеней терапевтического вмешательства [29, 36, 91]. Действительно, в работах, проведенных с использованием моделирования (*in vitro*, клеточных и животных моделей), описано множество подобных участков метаболических путей [35, 54].

Терапия болезни Альцгеймера, направленная на метаболизм Aβ

Возможность снижения уровня *A*β рассматривается на протяжении более чем 20 лет [13]. Даже в тех случаях, когда соответствующие попытки были успешны, побочные эффекты превосходили небольшие или пренебрежимые улучшения состояния когнитивной сферы у пациентов. Первым стало исследование с применением иммунизации синтетическим полноразмерным пептидом. Данный подход позволил добиться значительного снижения общего уровня *A*β в мозге, однако выявление связанного с *T*-лимфоцитами менингоэнцефалита привело к прекращению клинических испытаний [41]. В настоящее время удалось добиться сниженной активации *T*-лимфоцитов благодаря использованию менее активных форм *A*β (*A*β-1–6). К сожалению, развитие таких вакцин было остановлено после II фазы клинических испытаний в связи с низкой клинической эффективностью. *CAD*106, представляющий собой многочисленные копии *A*β-1–6, позволил добиться большего титра антител к *A*β, не вызывая при этом активации *T*-лимфоцитов. Безопасность препарата делает *CAD*106 перспективным лекарством при болезни Альцгеймера, однако его клиническая эффективность к настоящему времени не установлена [22].

Другая стратегия снижения уровня *A*β основана на пассивном иммунитете. Первым подтверждением его эффективности стали исследования на животных, в которых антитела к *A*β при системном введении проникали через ГЭБ и вызывали иммунный ответ. Это сделало возможным получение гуманизированных антител к *A*β в виде препарата «Bapineuzumab», который связывает растворимые и фибриллярные формы *A*β и хорошо переносится. В III фазе клинических испытаний препарата на пациентах с легкой и средней степенью болезни с применением позитронно-эмиссионной томографии показано снижение общего содержания *A*β в мозге в сравнении с контрольной группой. При этом не отмечено существенного улучшения когнитивных или функциональных возможностей у больных, оцениваемых по шкалам Alzheimer's Disease Assessment Scale и Disability Assessment for Dementia. Ряд других препаратов-антител к *A*β таргетирует различные участки и формы *A*β.

Solanezumab, в отличие от Bapineuzumab, представляет собой моноклональные антитела, которые связывают растворимые мономерные, но не фибриллярные формы *A*β. Благодаря взаимодей-

ствию с растворимой формой *А*β, Solanezumab блокирует более нейротоксичные формы пептида. В фазе III многоцентрового исследования с участием более 2 тыс. пациентов с болезнью Альцгеймера в легкой или умеренной форме не было обнаружено улучшений в когнитивной и функциональной сферах. Однако анализ подгрупп выявил менее выраженное снижение когнитивных функций у пациентов с легкой формой заболевания. Сходным образом представляющий собой антитела к *А*β препарат «Crenezumab», связывающий как растворимые, так и фибриллярные формы *А*β, также проявляет некоторую эффективность при умеренной болезни Альцгеймера. Клиническая эффективность данных лекарств на ранних стадиях болезни вне зависимости от снижения уровня *А*β предполагает, что их действие зависит от времени начала их применения [30].

К числу наиболее многообещающих подходов предотвращения и лечения болезни Альцгеймера относится снижение образования *А*β за счет воздействия на внутриклеточные ферменты. К ним относится усиление активности α-секретазы, а также ослабление активности β-секретазы (*BACE*) и γ-секретазы. Изначально большинство таких ингибиторов имело пептидную природу, однако сейчас все большее внимание уделяется ингибиторам-малым молекулам. Среди новых терапевтических мишеней следует выделить относящихся к путям образования или удаления *А*β [54, 86]. В эксперименте удалось добиться усиления активности α-секретазы за счет усиления ее экпрессии при воздействии ацитретина (аналог витамина *А*) [83]. Усиление активности этого фермента также оказалось возможно при активации 5-гидрокситриптаминовых (серотониновых)-4 (5-HT_4) рецепторов [5, 62], а также в присутствии аналога пиразолопиридина этазолата (etazolate, *EHT*-0202) [85] и препаратов «Bryostatin-1» [20] и «Exebryl-1» [78]. Использование ингибиторов *BACE* затруднено в силу того, что каталитический центр фермента погружен внутрь молекулы, а также из-за слабой их способности проходить через ГЭБ.

Опасения вызывает возможное побочное воздействие на другие субстраты *BACE*, включая нейрегулин [51] или субъединицы потенциал-управляемых натриевых каналов [69]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование одного из ингибиторов β-секретазы (МК-8931) установило его способность существенно уменьшать концентрацию *А*β в цереброспинальной жидкости у пациентов в умеренной и тяжелой стадии болезни Альцгеймера. К настоящему времени только два ингибитора *BACE* (*MK*-8931 и *AZD*3293) достигли фазы III клинических испытаний, оба характеризуются хорошей переносимостью.

Причины низкой эффективности анти-*А*β-иммунотерапии болезни Альцгеймера продолжают обсуждаться [30]. По всей видимости, низкая способность антител к проникновению в мозг и их сравнительно небольшая аффинность могут служить объяснением. Вероятно также, что антитела связывают «целевые» олигомерные формы *А*β с недостаточной избирательностью. Однако более существенным может быть слишком позднее начало терапии с использованием антител. Многочисленные данные нейровизуализационных исследований, а также продолжительные наблюдения над бессимптомными носителями мутаций по пресенилину и *APP* указывают, что амилоидная патология начинается более чем за 10 лет до ее первых проявлений. Патологические изменения τ-белка и развитие воспалительных процессов присоединяются лишь позже [7].

Значительные усилия направлены на поиск ингибиторов и модуляторов активности γ-секретазы. Такие вещества были успешно получены, однако проявляли токсичность, связанную непосредственно с механизмом действия. Такое побочное действие ассоциировано с подавлением сигнальных путей, не связанных с *APP*, но зависящих при этом от расщепления их рецепторов γ-секретазой (например, *Notch*). В настоящее время наибольшее внимание исследователей уделяется гетерогенной группе модуляторов γ-секретазы (*GSM*) [29, 81].

Снижение продукции Аβ возможно также с использованием других стратегий. Одна подразумевает изменение процессинга белка-предшественника *APP*, которое приводит к нарушению его транспорта к поздним эндосомам, и дальнейшего расщепления последовательно β- и δ-секретазами. Следующая терапевтическая стратегия включает применение малых молекулярных шаперонов для увеличения стабильности ретромеров [47].

Свидетельства того, что наиболее токсичными формами пептида *А*β являются его олигомеры, определяют интерес к ингибированию его агрегации. Для этого могут применяться различные малые молекулы. Среди таких веществ — сцилло-инозитол, который способен ингибировать олигомеризацию *А*β и приводить к снижению как

когнитивных, так и нейропатологических нарушений на животной модели (мыши). Однако клинические испытания сцилло-инозитола были прерваны в фазе II в связи с установленной токсичностью [72]. Недавно для преодоления побочного действия и обеспечения эффективного применения сцилло-инозитола была получена его модифицированная форма (производное гуанидина, *AAD*-66) [43].

Следующая группа терапевтических мишеней относится к метаболическим путям удаления *А*β [71]. Перспективным считают усиление активности ферментов, задействованных в деградации *А*β (инсулиндеградирующий фермент, ангиотензин-конвертирующий фермент и непрелизин). Следует подчеркнуть, что данные ферменты участвуют в целом ряде других биохимических путей (включая стимуляцию вазоконстрикции), и вмешательство в их функционирование может вызвать связанные с целевым механизмом действия побочные эффекты [49]. Модификация клеточного переноса (трансцитоза) *А*β за счет воздействия на рецепторы *LRP*1 или *RAGE* также способствует снижению образования *А*β. Известно, что накопление поздних продуктов гликозилирования (*RAGE*) связано со старением [1]. При нейродегенерации альцгеймеровского типа возрастает число рецепторов *RAGE* в сосудах головного мозга. Данный рецептор также участвует в трансцитозе *А*β и определяет его приток в мозг. По-видимому, ингибиторы *RAGE* уменьшают обратный захват *А*β. Низкомолекулярный ингибитор *RAGE* (*TTP*488) проходит клинические испытания [70].

Рецептор липопротеина *LRP*1 существен для удаления *А*β за счет трансцитоза через ГЭБ. Для *А*β установлена способность связываться с *LRP*1 напрямую или через аполипопротеин *E* (*APOE*). Взаимодействиям *APOE* и *А*β уделяется возрастающее внимание, однако следует учитывать, что *APOE* в данном случае, скорее, конкурирует с *А*β за связывание с *LRP*, чем выполняет роль его переносчика [75]. В одном из исследований удалось добиться эффективного удаления отложений *А*β на модели болезни Альцгеймера за счет применения Бексаротена (Bexarotene) — агониста ретиноидного рецептора *RXR*, используемого в терапии рака. К сожалению, дальнейшие попытки воспроизвести эти данные не были успешны [84].

Белок т как терапевтическая мишень

Большие надежды связаны с методами терапии, использующими в качестве мишени τ-белок. Предложено несколько методов коррекции патологии τ-белка при болезни Альцгеймера. Их целью является замедление дегенерации нейронов, связанной с образованием агрегатов данного белка (нейрофибриллярные скручивания, *NFT*). К таким методам относится ингибирование одной или более протеинкиназ, субстратом которых является τ-белок (гликогенсинтаза-киназа 3-β и циклинзависимая протеинкиназа 5); активация главного фермента-фосфатазы τ-белка (фосфатазы-2*A*); усиление модификации τ-белка бета-*N*-ацетилглюкозамином либо за счет ингибирования бета-*N*-ацетилглюкозаминидазы, либо за счет усиления захвата глюкозы тканями мозга; усиление выведения патологически гиперфосфорилированного τ-белка путем аутофагии или системы убиквитина и протеасом [27].

Поскольку патология β-амилоида предшествует более значимой для нейродегенерации патологии τ-белка и при этом играет роль инициатора, целесообразна модификация процессов взаимодействия (в том числе прямое) этих белков [82].

Отдельно стоит отметить перспективу терапии болезни Альцгеймера при помощи метиленового синего. Препарат является синтетическим красителем, для которого накоплен более чем вековой опыт фармакологического использования. Помимо подробно изученного ингибирования данным красителем пути с участием *GMP*, он затрагивает сразу множество процессов, напрямую связанных с нейродегенерацией альцгеймеровского типа. Метиленовый синий замедляет образование как амилоидных бляшек, так и нейрофибриллярных агрегатов τ-белка, а также смягчает нарушения функционирования митохондрий и других процессов клеточного метаболизма. Более того, краситель воздействует на системы различных нейромедиаторов, задействованных в патогенезе болезни Альцгеймера и других нарушений когнитивной сферы [58].

Кальций-опосредованная передача нервного импульса как терапевтическая мишень

Опосредованная ионом Ca^{2+} передача нервного сигнала является узловой точкой взаимодействия наиболее значимых признаков, генетических причин и факторов риска развития болезни Альцгеймера. Это делает кальциевую сигнализацию ценной терапевтической мишенью при болезни Альцгеймера. Препараты, которые нормализуют

нарушенную регуляцию уровня Ca^{2+} или специфично блокируют регулируемый Ca^{2+} патогенетический сигнальный каскад, в перспективе способны предотвращать или смягчать многие гистопатологические и когнитивные проявления болезни. В практику введено всего несколько эффективных при ранней или умеренной стадии болезни Альцгеймера лекарственных препаратов, причем все они прямо или косвенно влияют на определенные аспекты кальций-зависимой передачи сигнала. Упоминавшийся ранее Мемантин — низкоафинный антагонист Ca^{2+}-каналов (*NMDAR*) — предотвращает избыточный приток Ca^{2+} при сохранении глутаматергической передачи нервного импульса на достаточном для синаптической передачи и нейропластичности уровне.

Другой препарат («Димебон») показал эффективность для сохранения когнитивных функций при болезни Альцгеймера в клинических испытаниях. Точный механизм его действия не установлен, однако его нейропротекторный эффект, по-видимому, связан со способностью ингибировать Ca^{2+}-каналы *L*-типа и рецепторы *NMDA*, а также защищать клетку от митохондриального стресса. Другая терапевтическая мишень (не проверенная, однако, к настоящему времени в клинических испытаниях) — это рианодиновый рецептор (*RyR*) — канал, обеспечивающий высвобождение Ca^{2+} внутри клетки. В присутствии $A\beta 1–42$ (наиболее токсичной формы пептида) усиливается экспрессия гена *RyR*, что связано с нейропротекторным эффектом на начальной стадии патологии. Известно, что рецептор усиленно экспрессируется при увеличении притока Ca^{2+} в цитоплазму и при семейной форме болезни Альцгеймера. Универсальность Ca^{2+}-опосредованной передачи сигнала означает, что ее нарушение угрожает нормальному функционированию нейронов в целом. Получение способного блокировать образованные молекулами $A\beta$ Ca^{2+}-проницаемые поры препарата означало бы получение перспективного лекарственного средства [18]. Соответствующая «кальциевая гипотеза» болезни Альцгеймера позднее получила развитие за счет учета роли соотношений различных структур клетки, управляющих гомеостазом иона кальция, их локализации в определенных компартментах и т. д. [16].

Другие потенциальные подходы к лечению

В числе других перспективных методов терапии — применение модуляторов активности микроглии. Препараты данной группы способны уменьшать воспаление и улучшать когнитивные функции при болезни Альцгеймера. Клетки микроглии служат первой и главной линией иммунной защиты головного и спинного мозга за счет способности уменьшать воспаление и предотвращать повреждение наиболее чувствительных тканей. Предполагают, что сенильные бляшки в пораженном мозге могут вызывать активацию микроглии, приводящую к выделению повреждающих клетки мозга факторов. В связи с этим, микроглия становится новой терапевтической мишенью при нейродегенерации. В доклинических испытаниях модулятора микроглии *CHF*5074 показана его способность предотвращать отложение сенильных бляшек и снижать проявления патологии у трансгенных мышей, моделирующих болезнь Альцгеймера. Проведенные с участием пациентов с когнитивными нарушениями испытания *CHF*5074, длившиеся до 90 нед, продемонстрировали статистически значимые дозозависимые улучшения. При этом лучший результат был получен в группе носителей двух копий гена, кодирующего липопротеин *E ApoE*4 (значительно увеличивающего риск развития болезни) [68].

В настоящее время активно исследуется другой метод — регенеративная терапия аллопрегнанолоном. Поскольку и старение, и нейродегенерация подавляют способность организма (в том числе мозга) к самообновлению и репаративным процессам, целесообразно применение стимулирующих их препаратов, включая аллопрегнанолон (Allopregnanolone). Данный нейростероид (обнаруженный как в тканях мозга, так и в крови) продемонстрировал способность стимулировать деление клеток мозга и улучшать когнитивные функции у старых животных и на животных моделях болезни Альцгеймера. На последних показана способность уменьшать нарушения обучения и памяти [38].

Предстоят также испытания эффективности применения малых доз Пиоглитазона (Pioglitazone) для замедления прогрессии связанных с нейродегенерацией когнитивных нарушений. Данный препарат в больших дозах применяется для лечения диабета 2-го типа. Ранее показано, что применение Пиоглитазона ассоциировано со снижением содержания маркеров воспаления в мозге. В настоящее время известно, что препарат безопасен и хорошо переносится. Пиоглитазон активно изучается: проводятся два крупных клинических испытания в III фазе, однако данные о влиянии на когнитив-

ную сферу при болезни Альцгеймера в настоящее время недоступны [26].

Методы геномного редактирования *CRISPR/Cas* для терапии болезни Альцгеймера

В последнее десятилетие методы геномного редактирования с помощью систем *CRISPR/Cas*9 активно изучаются. Проводятся первые исследования, призванные оценить их потенциал в качестве терапевтического подхода на моделях различных заболеваний. Геномное редактирование с применением *CRISPR* подразумевает, что последовательности геномной ДНК с определенным прилежащим к протоспейсеру мотивом (*PAM*) могут быть таргетированы короткими (примерно 20 нуклеотидов в длину) гидовыми РНК (*gRNA*). *gRNA* далее гибридизуются с целевыми последовательностями ДНК и опосредуют их взаимодействие с ферментом *Cas*9. Данная эндонуклеаза вносит двухцепочечный разрыв на 5′-конце сайта *PAM*, который подвергается репарации с помощью различных путей [негомологичного соединения концов (*NHEJ*) или гомологичной репарации ДНК (*HDR*) в зависимости от типа клетки и ее состояния]. Чаще преобладает механизм *NHEJ*, который позволяет вносить вставки или делеции (инделы) в сайт-мишень. Такие инделы нередко вызывают сдвиг рамки считывания в кодирующей последовательности, тем самым нарушая экспрессию генов (по сути, вызывая нокаут гена). Таким образом, комбинация таргетированого двухцепочечного разрыва и опосредованной *NHEJ* репарации делает возможной инактивацию доминантно наследуемого вызывающего заболевание аллеля. При этом в случае мутаций доминантного гена существенно обеспечить модификацию последовательности ДНК только мутантного аллеля, но не аллеля дикого типа.

Для терапии болезни Альцгеймера наиболее перспективным является редактирование ассоциированных с ранней (семейной) аутосомно-доминантной формой заболевания мутаций. Предпринята первая попытка нейтрализовать так называемую шведскую мутацию *APP* при помощи системы *CRISPR/Cas*9 в клетках пациентов и у мышей. Мутантный аллель был нокаутирован, что вызвало снижение образования *A*β в клетках у пациентов без влияния на аллель дикого типа. Также удалось произвести модификацию генома трансгенных мышей, несущих человеческий аллель *APPswe* (шведская мутация). Остается не выясненным, окажет ли это влияние на патологию болезни Альцгеймера [28, 59]. В другом исследовании система *CRISPR/Cas* была использована для сдвига рамки считывания в С-концевой области *APP*. В результате, возник преждевременный стоп-кодон, произошло выпадение части последовательности белка, и продукция Аβ существенно снизилась. Такая модификация генома оказалась эффективна также у мышей дикого типа, однако к настоящему времени не установлено, влияет ли она на образование амилоида *in vivo*.

Являясь мощным и разнообразным инструментом модификации генома, технология *CRISPR/Cas*9 также делает возможным создание клеточных моделей аутосомно-доминантной формы болезни Альцгеймера за счет внесения мутаций пресенелина и *APP* в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (*iPSC*) человека. Получаемые из таких клеток нейроны демонстрируют связанные с заболеванием изменения процессов образования *A*β [63]. Другие исследовательские группы использовали *CRISPR* для коррекции мутаций в ассоциированном с семейной формой болезни Альцгеймера гене пресенелина с применением полученных от пациентов *iPSC* [56]. В следующей работе выполнена коррекция мутации пресенилина 2 в холинергический нейронах базальных отделов переднего мозга, полученных на основе *iPSC* от пациентов с аутосомно доминантной формой заболевания. При этом выявлена нормализация как электрофизиологических функций, так и секреции Аβ [79].

Одно исследование [59] отличается от остальных тем, что в нем была поставлена задача не корректировать, а устранить несущий шведскую мутацию *APP*. Данная двойная точечная мутация в экзоне 16, локализованная в непосредственной близости от сайта расщепления *BACE* в upstream-направлении от него, стимулирует амилоидогенное расщепление *APP*, увеличивая образование и секрецию *A*β40 и *A*β42 в мозге и периферических тканях. Нокаут мутантного аллеля при этом призван предотвратить накопление *A*β и развитие болезни. Ранее теми же авторами установлено, что удаление С-концевой цитоплазматической части *APP* предотвращает транспортировку белка в эндосомы, где он взаимодействует с *BACE*, претерпевая первое расщепление на пути к образованию *A*β.

Следующее исследование ставило своей целью поиск основанных на *CRISPR* методов терапии, которые были бы эффективны в случае любой формы болезни Альцгеймера (как семейной,

так и спорадической). При этом для таргетирования расщепления *CRISPR* и получения усеченного гена использовался тринуклеотид прилегающего к протоспейсеру мотива (*PAM*) вблизи *C*-конца последовательности *APP*. В случае как клеток мыши, так и полученных на основе человеческих *iPSC* нейронов данная стратегия приводила к сильному снижению секреции *A*β40/42 и увеличению образованию неамилоидогенных продуктов расщепления α-секретазой [59]. Также была предпринята попытка предотвратить образование *APP* в мозгу мышей. При введении в гиппокамп экспрессирующего гидовую РНК и *Cas*9 *AAV*9 удалось выявить уменьшение связывания антитела *Y*188 с *C*-концом *APP*, что свидетельствует об удалении части последовательности гена. Исследователям удалось вызвать экспрессию фрагмента *APP* во всех областях мозга после введения *AVV* в желудочки мозга новорожденных мышат. Следует отметить, что при генном редактировании *CRISPR* гидовые РНК имеют не абсолютную точность и способны вызывать мутации также и в других генах. При этом в упомянутой работе нецелевой активности гидовой РНК не было выявлено. Более того, получение фрагментированного *APP* не оказывало влияния на рост нейритов, число шипиков, плотность синапсов или электрофизиологическую активность [63].

Заключение

Патогенез болезни Альцгеймера является сложным процессом, затрагивающим различные метаболические пути и каскады биохимических превращений. Наиболее подробно изучены те из них, которые связаны с *A*β (β-амилоидом): образование его белка-предшественника *APP*, процессинг *APP* в ходе различных конкурирующих типов расщепления, приводящих к образованию нескольких форм пептида. Пептид *A*β полиморфен и может быть мономерным, олигомерным, а также образовывать агрегаты и фибриллы. Между различными формами существует динамическое равновесие, а их физиологические эффекты сильно варьируют. Примечательно, что патогенез имеет характерную организацию во времени: современные концепции отводят *A*β роль инициатора последующего каскадного процесса нейродегенерации альцгеймеровского типа. При этом наиболее разрушительные патологические эффекты связывают с τ-белком (ассоциированным с микротрубочками белком τ). Патология τ-белка является следствием предшествующих по времени изменений *A*β. Природа такого взаимодействия до конца не установлена: предполагаются механизмы как прямой, так и опосредованной различными клеточными компонентами передачи «токсических» свойств между этими молекулами. Для развития болезни Альцгеймера существенны присоединяющиеся позднее системное воспаление, окислительный стресс, нарушения передачи нервного импульса и т. д.

Множеству переплетающихся патологических процессов соответствует исключительно энергичные усилия, предпринимаемые с целью поиска методов терапии. Все имеющиеся пути фармакологического вмешательства носят симптоматический характер и имеют ограниченную эффективность. Существенно, чтобы в дальнейшем внимание и ресурсы исследователей были сконцентрированы на оптимальных мишенях терапевтического вмешательства, установление которых является отдельной важной задачей. Для этого могут оказаться эффективны, в частности, методы моделирования и системной биологии. Успешный поиск запускающих лавинообразный процесс патогенеза болезни Альцгеймера инициальных явлений делает возможным таргетированное воздействие на них, что делает возможной модификацию всех последующих процессов. Цель — снижение больших и постоянно возрастающих затрат системы здравоохранения и продление активной жизни населения, которая в предстоящие десятилетия будет во много лимитироваться именно данным заболеванием. Поиск эффективных маркеров ранних стадий болезни Альцгеймера, которые могут быть использованы при массовой диспансеризации населения, также выделяется в качестве важного направления исследований в данной области.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Нейродегенеративные заболевания*: от генома до целого организма (т. 1) / Под ред. М. В. Угрюмова. М.: Науч. мир, 2014.

2. *Aisen P. S., Cummings J., Schneider L. S.* Symptomatic and Nonamyloid/Tau Based Pharmacologic Treatment for Alzheimer Disease // Cold Spring Harbor Perspect. Med. 2011. Vol. 2. № 3. P. a006395–a006395. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006395.

3. *Allegri R. F., Guekht A.* Cerebrolysin improves symptoms and delays progression in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia // Drugs Today (Barc). 2012. Vol. 48 (Suppl. A). P. 25–41. doi: 10.1358/dot.2012.48(Suppl.A).1739721.

4. *Atri A., Hendrix S. B., Pejović V. et al.* Cumulative, additive benefits of memantine-donepezil combination over component monotherapies in moderate to severe Alzheimer's dementia:

a pooled area under the curve analysis // Alzheimer's Res. Ther. 2015. Vol. 7. № 1. https://doi.org/10.1186/s13195–015–0109–2.

5. *Baranger K., Giannoni P., Girard S.D. et al.* Chronic treatments with a 5-HT_4 receptor agonist decrease amyloid pathology in the entorhinal cortex and learning and memory deficits in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease // Neuropharmacology. 2017. Vol. 126. P. 128–141. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.031.

6. *Barnard N.D., Bush A.I., Ceccarelli A. et al.* Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease // Neurobiol. Aging. 2014. Vol. 35. P. S74–S78. doi: 10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2014.03.033.

7. *Bateman R.J., Xiong C., Benzinger T.L. et al.* Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease // New. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. P. 795–804. doi: 10.1056/NEJMoa1202753.

8. *Birks J., Flicker L.* Selegiline for Alzheimer's disease // Cochrane Database Syst Rev. 2003. Vol. 1. CD000442. doi: 10.1002/14651858.CD000442.

9. *Birks J.S., Grimley Evans J.* Rivastigmine for Alzheimer's disease // Cochrane Database System. Rev. Vol. 4. 2015. doi: 10.1002/14651858.CD001191.pub3.

10. *Blanco-Silvente L., Capellà D., Garre-Olmo et al.* Predictors of discontinuation, efficacy, and safety of memantine treatment for Alzheimer's disease: meta-analysis and meta-regression of 18 randomized clinical trials involving 5004 patients // BMC Geriat. 2018. Vol. 18. № 1. https://doi.org/10.1186/s12877–018–0857–5.

11. *Bobkova N.V., Poltavtseva R.A., Samokhin A.N. et al.* Therapeutic effect of mesenchymal multipotent stromal cells on memory in animals with Alzheimer-type neurodegeneration // Bull. exp. biol. Med. 2013. Vol. 156. P. 119–121. doi: 10.1007/s10517–013–2293-z.

12. *Bobkova N., Vorobyov V.* The brain compensatory mechanisms and Alzheimer's disease progression: A new protective strategy // Neural. Regen. Res. 2015. Vol. 10. P. 696–697. doi: 10.4103/1673–5374.156954.

13. *Bohm C., Chen F., Sevalle J. et al.* Current and future implications of basic and translational research on amyloid-β peptide production and removal pathways // Molec. Cell. Neurosci. 2015 Vol. 66 (Pt. A). P. 3–11. doi: 10.1016/j.mcn.2015.02.016.

14. *Bradford A., Kunik M.E., Schulz P. et al.* Missed and delayed diagnosis of dementia in primary care: Prevalence and contributing factors // Alzheimer Dis. Ass. Disord. 2009. Vol. 23. P. 306–314. PMID: 23035318.

15. *Budoff M.J., Ellenberg S.S., Lewis C.E. et al.* Testosterone Treatment and Coronary Artery Plaque Volume in Older Men With Low Testosterone // J.A.M.A. 2017. Vol. 317. P. 708–716. doi: 10.1001/jama.2016.21043.

16. *Calcium Hypothesis* of Alzheimer's disease and brain aging: A framework for integrating new evidence into a comprehensive theory of pathogenesis // Alzheimer's & Dementia. 2017. Vol. 13. № 2. P. 178–182. e17. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.12.006.

17. *Cholerton B., Gleason C.E., Baker L.D. et al.* Estrogen and Alzheimer's Disease // Drugs and Aging. 2002. Vol. 19. № 6. P. 405–427. https://doi.org/10.2165/00002512-200219060-00002.

18. *Demuro A., Parker I., Stutzmann G.E.* Calcium signaling and amyloid toxicity in Alzheimer disease // J. biol. Chem. 2010. Vol. 285. № 17. P. 12463–12468. doi: 10.1074/jbc.r109.080895.

19. *Dmitrieva V.G., Povarova O.V., Skvortsova V.I. et al.* Semax and Pro-Gly-Pro activate the transcription of neurotrophins and their receptor genes after cerebral ischemia // Cell Molec. Neurobiol. 2010. Vol. 30. № 1. P. 71–79. doi: 10.1007/s10571–009–9432–0.

20. *Etcheberrigaray R., Tan M., Dewachter I. et al.* Therapeutic effects of PKC activators in Alzheimer's disease transgenic mice // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 1. № 1. P. 11141–11146.

21. *Farina N., Isaac M.G., Clark A.R. et al.* Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 11. CD002854. doi: 10.1002/14651858.CD002854.pub5.

22. *Farlow M.R., Andreasen N., Riviere M.-E. et al.* Long-term treatment with active Aβ immunotherapy with CAD106 in mild Alzheimer's disease // Alzheimers Res. Ther. 2015. Vol. 7. № 1. P. 23. doi: 10.1186/s13195–015–0108–3.

23. *Fumagalli F., Racagni G., Riva M.A.* The expanding role of BDNF: a therapeutic target for Alzheimer's disease? // Pharmacogenom. J. 2006. Vol. 6. P. 8–15. doi: 10.1038/sj.tpj.6500337.

24. *Galasko D.R., Peskind E., Clark C.M. et al.* Antioxidants for Alzheimer disease: a randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures // Arch. Neurol. 2012. Vol. 69. P. 836–841.

25. *Galimberti D., Scarpini E.* Old and new acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease // Expert Opin. Investig. Drugs. 2016 Vol. 25. № 10. P. 1181–1187. https://doi.org/10.1080/13543784.2016.1216972.

26. *Galimberti D., Scarpini E.* Pioglitazone for the treatment of Alzheimer's disease // Expert Opin. Investig. Drugs. 2017. Vol. 26. № 1. P. 97–101. https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1265504.

27. *Gong C.X., Grundke-Iqbal I., Iqbal K.* Targeting tau protein in Alzheimer's disease // Drugs Aging. 2010. Vol. 27. № 5. P. 351–65. Epub 2010/05/11. doi: 10.2165/11536110–000000000–00000.

28. *György B., Lööv C., Zaborowski M.P. et al.* CRISPR/Cas9 Mediated Disruption of the Swedish APP Allele as a Therapeutic Approach for Early-Onset Alzheimer's Disease // Molec. Ther. Nucl. Acids. 2018. Vol. 11. P. 429–440. 10.1016/j.omtn.2018.03.007

29. *Hall A., Patel T.R.* γ-Secretase modulators: current status and future directions // Prog. Med. Chem. 2014. Vol. 53. P. 101–145. doi: 10.1016/B978–0-444–63380–4.00003–2.

30. *Hampel H., Schneider L.S., Giacobini E. et al.* Advances in the therapy of Alzheimer's disease: targeting amyloid beta and tau and perspectives for the future // Expert Rev. Neurother. 2015. Vol. 15. P. 83–105. doi: 10.1586/14737175.2015.995637.

31. *Han J.-Y., Han S.-H.* Primary prevention of Alzheimer's disease: Is it an attainable goal? // J. Korean Med. Sci. 2014. Vol. 29. P. 886–892. doi: 10.3346/jkms.2014.29.7.886.

32. *Hebert L.E., Weuve J., Scherr P.A., Evans D.A.* Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census // Neurology. 2013. Vol. 80. P. 1778–1783. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828726f5.

33. *Herrmann N., Lanctot K.L.* Do atypical antipsychotics cause stroke? // CNS Drugs. 2005. Vol. 19. P. 1–103. doi:10.2165/00023210–200519020–00001.

34. *Higgins J.P., Flicker L.* Lecithin for dementia and cognitive impairment // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. Vol. 3. CD001015. doi: 10.1002/14651858.CD001015.

35. *Hsu D., Marshall G.A.* Primary and secondary prevention trials in Alzheimer disease: looking back, Moving Forward // Curr. Alzheimer Res. 2017. Vol. 14. № 4. P. 426–440. doi: 10.2174/1567205013666160930112125.

36. *Huang Y., Mucke L.* Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies // Cell. 2012. Vol. 148. P. 1204–1222. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.040.

37. *Hudson S., Tabet N.* Acetyl-L-carnitine for dementia // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. CD003158. doi:10.1002/14651858.CD003158.

38. *Irwin R.W., Solinsky C.M., Loya C.M. et al.* Allopregnanolone preclinical acute pharmacokinetic and pharmacodynamic studies to predict tolerability and efficacy for Alzheimer's disease // PLoS One. 2015. Vol. 10. e0128313.

39. *Klenyaeva A.N. Chuprov-Netochin R.N., Marusich E.I. et al.* Culture of cells fibroblasts of mouse with constant level of expression of Tau protein of human. Receiving and studying of Tau-dependent cytotoxicity // Biol. membran. 2014. Vol. 31. № 3. P. 195–205. doi:10.1134/S1990747814020111.

40. *LaFerla F.M., Green K.N.* Animal Models of Alzheimer Disease // Cold Spring Harbor Perspect. Med. Vol. 2. № 11. P. a006320–a006320. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006320.

41. *Lambracht-Washington D., Rosenberg R.N.* Advances in the Development of Vaccines for Alzheimer's Disease // Discov. Med. 2013. Vol. 15. № 84. P. 319–326. PMID: 23725605.

42. *Laws K.R., Irvine K., Gale T.M.* Sex differences in cognitive impairment in Alzheimer's disease // Wld J. Psychiat. 2016. Vol. 6. № 1. P. 54–65. doi: 10.5498/wjp.v6.i1.54.

43. *Lee D., Lee W.-S., Lim S. et al.* A guanidine-appended scyllo-inositol derivative AAD-66 enhances brain delivery and ameliorates Alzheimer's phenotypes // Scientif. Reports. 2017. Vol. 7. № 1. https://doi.org/10.1038/s41598–017–14559–7.

44. *Lockhart I.A., Mitchell S.A., Kelly S.* Safety and tolerability of donepezil, rivastigmine and galantamine for patients with Alzheimer's disease: systematic review of the «real-world» // Dem. Geriat. Cog. Dis. 2009. Vol. 28. P. 389–403. doi: 10.1159/000255578.

45. *Matsunaga S., Kishi T., Iwata N.* Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // PLoS ONE. 2015. Vol. 10. № 4. P. 1–16. doi: 10.1371/journal.pone.0123289.

46. *McShane R., Sastre A.A., Minakaran N.* Memantine for dementia // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. Vol. 19. № 2. CD003154. doi:10.1002/14651858.CD003154.pub5.

47. *Mecozzi V.J., Berman D.E., Simoes S. et al.* Pharmacological chaperones stabilize retromer to limit APP processing // Nat. Chem. Biol. 2014. Vol. 10. № 6. P. 443–449. doi: 10.1038/nchembio.1508.

48. *Merlo S., Spampinato S.F., Sortino M.A.* Estrogen and Alzheimer's disease: Still an attractive topic despite disappointment from early clinical results // Europ. J. Pharmacol. Vol. 817. P. 51–58. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.05.059.

49. *Miners J.S., Palmer J.C., Tayler H. et al.* Aβ degradation or cerebral perfusion? Divergent effects of multifunctional enzymes // Front. Aging Neurosci. 2014. Vol. 6. P. 238. doi.org/10.3389/fnagi.2014.00238.

50. *Morris M.C.* The role of nutrition in Alzheimer's disease: epidemiological evidence // Europ. J. Neurol. 2009. Vol. 16 (suppl. 1). P. 1–7. doi: 10.1111/j.1468–1331.2009.02735.x.

51. *Munro K.M., Nash A., Pigoni M. et al.* Functions of the Alzheimer's disease protease BACE1 at the synapse in the central nervous system // J. molec. Neurosci. 2016. Vol. 60. P. 305–315. doi:10.1007/s12031-016–0800–1.

52. *Musi N., Valentine J. M., Sickora K. R. et al.* Tau protein aggregation is associated with cellular senescence in the brain // Aging Cell. Vol. 17. № 6. e12840. https://doi.org/10.1111/acel.12840.

53. *Nalivaeva N.N., Belyaev N.D., Turner A.J.* New insights into epigenetic and pharmacological regulation of amyloid-degrading enzymes // Neurochem. Res. 2016.Vol. 41. № 3. P. 620–630. doi: 10.1007/s11064-015-1703-1.

54. *Narayan P., Ehsani S., Lindquist S.* Combating neurodegenerative disease with chemical probes and model systems // Nat. Chem. Biol. 2014. Vol. 10. P. 911–920. doi: 10.1038/nchembio.1663.

55. *Nussbaum J.M., Seward M.E., Bloom G.S.* Alzheimer disease: a tale of two prions // Prion. 2013. Vol. 7. P. 14–19. doi: 10.4161/pri.22118.

56. *Ortiz-Virumbrales M., Moreno C.L., Kruglikov I. et al.* CRISPR/Cas9-Correctable mutation-related molecular and physiological phenotypes in iPSC-derived Alzheimer's PSEN2 N141I neurons // Acta Neuropat. Commun. 2017. Vol. 5. № 1. P. 77. doi: 10.1186/s40478-017-0475-z.

57. *Otaegui-Arrazola A., Amiano P., Elbusto A. et al.* Diet, cognition, and Alzheimer's disease: Food for thought // Europ. J. Nutr. 2014. Vol. 53. P. 1–23. doi: 10.1007/s00394-013-0561-3.

58. *Oz M., Lorke D.E., Petroianu G.A.* Methylene blue and Alzheimer's disease // Biochem. Pharmacol. 2009. Vol. 78. № 8. P. 927–932. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.04.034.

59. *Paquet D., Kwart D., Chen A. et al.* Efficient introduction of specific homozygous and heterozygous mutations using CRISPR/Cas9 // Nature. 2016. Vol. 533. № 7601. P. 125–129. doi: 10.1038/nature17664.

60. *Pasqualetti P., Bonomini C., Dal Forno G. et al.* A randomized controlled study on effects of ibuprofen on cognitive progression of Alzheimer's disease // Aging Clin. exp. Res. 2009. Vol. 21. P. 102–110. doi: 10.1007/BF03325217.

61. *Pazini A.M., Gomes G.M., Villarinho J.G. et al.* Selegiline reverses $A\beta_{25–35}$-induced cognitive deficit in male mice // Neurochem. Res. 2013. Vol. 38. P. 2287–2294. doi: 10.1007/s11064–013–1137–6.

62. *Pimenova A.A., Thathiah A., De Strooper B. et al.* Regulation of amyloid precursor protein processing by serotonin signaling // PLoS One. 2014. Vol. 9. e87014. doi: 10.1371/journal.pone.0087014.

63. *Poon A., Schmid B., Pires C. et al.* Generation of a gene-corrected isogenic control hiPSC line derived from a familial Alzheimer's disease patient carrying a L150P mutation in presenilin 1 // Stem. Cell Res. 2016. Vol. 17. № 3. P. 466–469. doi: 10.1016/j.scr.2016.09.018.

64. *Rapp M., Burkart M., Kohlmann T. et al.* Similar treatment outcomes with Ginkgo biloba extract EGb 761 and donepezil in Alzheimer's dementia in very old age: A retrospective observational study // Int. J. clin. Pharmacol. Ther. 2018. Vol. 56. № 3. P. 130–133. doi: 10.5414/CP203103.

65. *Resnick S.M., Matsumoto A.M., Stephens-Shields A.J. et al.* Testosterone Treatment and Cognitive Function in Older Men With Low Testosterone and Age-Associated Memory Impairment // J.A.M.A. 2017. Vol. 317. P. 717–727. doi: 10.1001/jama.2016.21044.

66. *Rigaud A.S., Andre G., Vellas B. et al.* No additional benefit of HRT on response to rivastigmine in menopausal women with AD // Neurology. 2003. Vol. 60. P. 148–149. doi: 10.1212/WNL.60.1.148-a.

67. *Robinson M., Lee B.Y., Hane F.T.* Recent progress in Alzheimer's disease research, part 2: genetics and epidemiology // J. Alzheimer's Dis. 2017. Vol. 57. № 2. P. 317–330. doi: 10.3233/JAD-161149.

68. *Ross J., Sharma S., Winston J. et al.* CHF5074 reduces biomarkers of neuroinflammation in patients with mild cognitive impairment: A 12-week, double-blind, placebo-controlled study // Curr. Alzheimer Res. 2013. Vol. 10. P. 742–753. doi: 10.2174/13892037113149990144.

69. *Sachse C.C., Kim Y.H., Agsten M. et al.* BACE1 and presenilin/γ-secretase regulate proteolytic processing of KCNE1 and 2, auxiliary subunits of voltage-gated potassium channels // FASEB J. 2013. Vol. 27. № 6. P. 2458–2467. doi: 10.1096/fj.12–214056.

70. *Saito S., Ihara M.* New therapeutic approaches for Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy // Front. Aging Neurosci. 2014. Vol. 6. P. 290. doi: 10.3389/fnagi.2014.00290.

71. *Saito S., Ihara M.* Interaction between cerebrovascular disease and Alzheimer pathology // Curr. Opin. Psychiat. 2016. Vol. 29. P. 168–173. doi: 10.1097/YCO.0000000000000239.

72. *Salloway S., Sperling R., Keren R. et al.* ELND005-AD201 Investigators. A phase 2 randomized trial of ELND005, scyllo-inositol, in mild to moderate Alzheimer disease // Neurology. 2011. Vol. 77. P. 1253–1262. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182309fa5.

73. *Schneider L.S., Dagerman K.S., Insel P.* Risk of Death With Atypical Antipsychotic Drug Treatment for Dementia // J.A.M.A. 2005. Vol. 294. № 15. P. 1934. https://doi.org/10.1001/jama.294.15.1934.

74. *Schneider L.S., Dagerman K.S., Higgins J.P.* Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease // Arch. Neurol. 2011. Vol. 68. chjoleP. 991–998. 10.1001/archneurol.2011.69.

75. *Shinohara M., Sato N., Kurinami H. et al.* Possible modification of Alzheimer Disease by statins in midlife: Interactions with genetic and non-genetic risk factors // Front. Aging Neurosci. 2014. Vol. 6. P. 71. doi:10.3389/fnagi.2014.00071.

76. *Silva E.M. Da, Braga R. De C.O.P., Avelino-Silva T.J. et al.* Antipsychotics in Alzheimer's disease: A critical analysis // Dementia & Neuropsychol. Vol. 5. № 1. P. 38–43. https://doi.org/10.1590/s1980–57642011dn05010007.

77. *Sindi S., Mangialasche F., Kivipelto M.* Advances in the prevention of Alzheimer's disease // F1000Prime Rep. Vol. 2015. № 7. P. 50. doi: 10.12703/P7–50.

78. *Snow A. D., Cummings J., Lake T. et al.* Exebryl-1: a novel small molecule currently in human clinical trials as a disease-modifying drug for the treatment of Alzheimer's disease // Alzheimer's & Dementia 2009. Vol. 5. P. 418. doi: 10.1016/j.jalz.2009.04.925.

79. *Sun J., Carlson-Stevermer J., Das U. et al.* A CRISPR/Cas9 based strategy to manipulate the Alzheimer's amyloid pathway // BioRxiv. 2018. 310193. doi:10.1101/310193.

80. *Tabbì G., Magrì A., Giuffrida A. et al.* Semax, an ACTH4–10 peptide analog with high affinity for copper (II) ion and protective ability against metal induced cell toxicity // J. Inorg. Biochem. 2015. Vol. 142. P. 39–46. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2014.09.008.

81. *Takeo K., Tanimura S., Shinoda T. et al.* Allosteric regulation of γ-secretase activity by a phenylimidazole-type γ-secretase modulator // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2014. Vol. 111. P. 10544–10549. doi: 10.1073/pnas.1402171111.

82. *Tatarnikova O. G., Orlov M. A., Bobkova N. V.* Beta-amyloid and tau-protein: structure interaction and prion-like properties // Biochemistry. 2015. Vol. 80. P. 1800–1819. doi: 10.1134/s000629791513012x.

83. *Tippmann F., Hundt J., Schneider A. et al.* Up-regulation of the α-secretase ADAM10 by retinoic acid receptors and acitretin // FASEB J. 2009. Vol. 23. P. 1643–1654. doi: 10.1096/fj.08–121392.

84. *Veeraraghavalu K., Zhang C., Miller S. et al.* Comment on «ApoE-directed therapeutics rapidly clear beta-amyloid and reverse deficits in AD mouse models» // Science (New York, NY) 2013. Vol. 340. P. 924-f. doi: 10.1126/science.1235505.

85. *Vellas B., Sol O., Snyder P. J. et al.* EHT0202 in Alzheimer's disease: a 3-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. EHT0202/002 study group // Curr. Alzheimer Res. 2011. Vol. 8. № 2. P. 203–212. doi: 10.2174/156720511795256053.

86. *Verghese P. B., Castellano J. M., Garai K. et al.* ApoE influences amyloid-β (Aβ) clearance despite minimal apoE/Aβ association in physiological conditions // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2013. Vol. 110. P. 1807–1816. doi: 10.1073/pnas.1220484110.

87. *Wentrup A., Oertel W. H., Dodel R.* Once-daily transdermal rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease // Drug Des. Devel. Ther. 2009. Vol. 2. P. 245–254. PMCID: PMC2761169

88. *Wojsiat J., Zoltowska K. M., Laskowska-Kaszub K. et al.* Oxidant/Antioxidant Imbalance in Alzheimer's Disease: Therapeutic and Diagnostic Prospects // Oxid. Med. Cell. Longev. 2018. Vol. 2018. doi: 10.1155/2018/6435861.

89. *Yancheva S., Ihl R., Nikolova R. et al.* Ginkgo biloba extract EGb 761, donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: A randomised, double-blind, exploratory trial // Aging Ment. Hlth. 2008. Vol. 13. P. 183–190. doi: 10.1080/13607860902749057.

90. *Yuan Q., Wang C. W., Shi J., Lin Z. X.* Effects of *Ginkgo biloba* on dementia: an overview of systematic reviews // J. Ethnopharmacol. 2017. Vol. 195. P. 1–9. doi: 10.1016/j.jep.2016.12.005.

91. *Zhang B., Gaiteri C., Bodea L. G. et al.* Integrated systems approach identifies genetic nodes and networks in late-onset Alzheimer's disease // Cell. 2013. Vol. 153. P. 707–720. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.030.

Поступила в редакцию 29.07.2018
После доработки 09.01.2019
Принята к публикации 10.01.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 639–651

M. A. Orlov

ALZHEIMER'S DISEASE THERAPY: CHALLENGES AND PERSPECTIVES

Institute of Cell Biophysics of RAS, 3 Institutskaya str., Moscow region, Pushchino 142290,
e-mail: orlovmikhailanat@gmail.com

Here we review both clinically applied and newly emerging approaches for Alzheimer's disease management. Alzheimer's disease or Alzheimer's type dementia is the most common type of primary dementia affecting late and senile age. Hallmarks of the disorder include progressive memory loss and highest nervous activity disruption; these cause dramatic consequences to the psychological activity. The disease course is characterized by continuous (lasting years and decades) decline, increasing degree of disability, and eventual death. Despite long-lasting attempts, researchers and medical professionals were not able to elaborate effective treatment so far. The problem is tightly connected to elucidating of Alzheimer's disease molecular mechanisms as well as development of novel therapeutics and early diagnostics approaches.

Key words: *Alzheimer's disease, aging, neurodegeneration, clinical treatment*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 613.98+316.6-053.9

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 652–657

N. Asiamah [1], K. Kouveliotis [2], C. Petersen [3], R. Eduafo [1], R. Borkey [1]

INJURIES, DISLOCATIONS, AND POOR HEALTH PERCEIVED BY OLDER ADULTS TO RESULT FROM VIGOROUS PHYSICAL ACTIVITY: IMPLICATIONS FOR ACTIVE LIVING, HEALTH PROMOTION, AND GERONTOLOGY

[1] Africa Center for Epidemiology, P. O. Box AN 18462, Accra North, Accra, Ghana, e-mail: nestorasiamah1984@gmail.com; [2] International Telematic University UNINETTUNO, Department of Health Management, Corso Vittorio Emanuele II, n.39 — 00186, Rome, Italy; [3] University of Canterbury, School of Applied Sciences, Private Bag 4800, Christchurch 8140, New Zealand

This study examines older adults' perceptions about their participation in vigorous physical activity (VPA) and the association between VPA and self-related health. A total of 686 older adults responded to self-reported questionnaires, and Pearson's χ^2 test and binary logistic regression were used to present findings. About 74 % of older adults reported experiencing dislocations, fractures, or/and other forms of injury in intense physical activities lasting 30 minutes or more a day. After controlling for relevant socio-demographic factors, older adults who participated in VPA for 30 or more minutes a day were less likely (OR=0,129; *p*=0,000) to report good health compared with those who participated in VPA for less than 30 minutes. It is concluded that VPA in older populations can result in casualties that may compel older adults to underrate their health, which can discourage active living habits in older populations and discredit PA/ health promotion programs.

Key words: vigorous physical activity, self-reported health, older adults, social ties, social support, demographic variables

Physical activity (PA) is an important aspect of prophylactic behaviour, and stakeholders such as the WHO continue to collaborate with governments to encourage individuals to regularly engage in it and meet its recommended levels [10]. Research to date shows that meeting recommended PA levels protects the individual against cardiovascular disease, depression, neurodegenerative diseases, and other morbidities [2, 3, 8]. This fact makes PA not just a potent medicine for older populations but also a requirement for aging well. Vigorous physical activity (VPA) is any physical activity that requires more than 6 METs (metabolic equivalents) [5] and includes running, brisk walking, and lap swimming. It highly engages the body's muscle and bone mass and as a result has a higher chance of resulting in fractures, dislocations, general body pains, and other forms of injury, especially for those who are not accustomed to it. Owing to senescence, VPA in older populations is more likely to result in the above casualties.

Recently, we had the opportunity of engaging in informal communication with older people in Accra in which many of them divulged that their daily participation in prolonged VPA resulted in dislocations, body pains, fractures, or other forms of injury. They referred to prolonged VPA as high intensity physical activities that last 30 minutes or more a day and added that their health was badly affected by such activities. Their concerns made us ponder the possibility of older adults avoiding PA and putting up sedentary behaviour, especially in African countries where people are at odds with routine participation in PA [1, 4]. We also realised after taking a thorough look at the literature that some studies [4—7] have reported or evidenced a high possibility of VPA in older populations resulting in casualties, but an insignificant number of them tested the influence of VPA on geriatric health. More importantly, no study that we are aware of has examined the influence of VPA on self-reported health in the current context, and we deem this situation a major problem owing to the likelihood of VPA-related injuries compelling older adults to underrate their health and thus discourage them from maintaining PA into later life. Relatively novel implications of VPA-related injuries for active living, health promotion, and gerontology were also brought to mind. We were in effect motivated to interact with a larger sample of 730 older adults at a formal level to: 1) know the specific proportion of older people who experienced casualties in VPA; and 2) evaluate the influence of VPA on self-reported health, with relevant socio-demographic variables controlled for.

Materials and methods

Participants, including those we spoke with earlier, were retired and working older people who visited the head office of the Social Security and National Insurance Trust (SSNIT) in Accra, Ghana in the months of September and October, 2018. The main variables measured were VPA (i. e. the predictor) and self-reported health (i. e. dependent variable). We measured VPA in terms of the time (in minutes) older adults spent in intense physical activities in a typical day in accordance with WHO's Global Physical Activity Questionnaire II. However, VPA was measured as a categorical variable made up of two groups (i. e. VPA lasting less than 30 minutes and VPA lasting 30 or more minutes), which enabled us to ascertain if prolonged VPA (per the views of older people we spoke with earlier) was really associated with poor health. Self-reported health was thus measured as a dichotomous variable made of the levels «poor health» and «good health». We also asked participants to indicate whether their intense physical activities resulted in pains, fractures, dislocations, or/and related injuries.

Results and discussion

Some theoretical deductions [1] suggest that socio-economic status and demographic variables can confound the association between VPA and self-reported health. Hence, social ties and different measures of socio-economic status were measured and adjusted for in testing the association between VPA and self-reported health. *Tabl. 1* shows all variables measured, their operational definitions, and coding schemes. Descriptive statistics (frequency and percent) were

Table 1

Variable categorisation, definition, and coding

Indicators	Definition	Coding
Children	Number of children the individual had	none — 1; 1–5 — 2; above 5 — 3
Siblings	Number of brothers and sisters the individual had	none — 1; 1–5 — 2; above 5 — 3
Other blood relations	Number of other blood relations (apart from siblings and children) the individual had	none — 1; 1–5 — 2; above 5 — 3
Dependants	Number of individuals being cared and fend for by the individual	none — 1; 1–5 — 2; above 5 — 3
Close and mutual friends	Number of close and mutual friends (including workmates) the individual had	none — 1; 1–5 — 2; above 5 — 3
Social support	The number of individuals who could readily provide financial, emotional, psychological and other forms of support to the individual	none — 1; 1–5 — 2; above 5 — 3
Self-reported health	Whether the individual perceived his or her health to be good or poor	poor — 0; good — 1
Vigorous physical activity	Time spent in vigorous physical activities such as running in a typical day	<30 — 0; ≥30 — 1
Gender	The sex of the individual	male — 1; female — 2
Education	The highest education of the individual	basic — 1; secondary — 2; tertiary — 3
Age	The age (in years) of the person	60–64 —1; ≥65 — 2
Income	The net income (in cedis) of the individual	≤200 — 1; 201–400 — 2; ≥401 — 3
Marital status	Whether the individual was married or not	not married — 1; married — 2
Employment status	Whether the individual was employed or not	not employed — 1; employed — 2

used to summarise the data, enabling us to know the proportion of older adults who experienced the said casualties owing to their involvement in VPA.

Pearson's χ^2 test and binary logistic regression were used to examine relationships via IBM SPSS Statistics, version 24 (IBM Corporation, NY, USA). Associations were estimated in terms of adjusted Odd Ratios (ORs) in view of the control variables incorporated into the analysis. Values of $p<0,05$ were considered statistically significant.

Findings

The study found that 73,8 % of older adults reported experiencing one or more of body pains, dislocations, fractures, and other forms of injury in intense physical activities lasting 30 minutes or more. As seen in *tabl. 2*, we found a significant association between VPA and self-reported health ($\chi^2=35,33$; $p=0,000$). After controlling for relevant socio-demographic factors, older adults who participated in VPA for 30 or more minutes were less likely (OR=0,129; $p=0,000$) to report good health compared with those who participated in VPA for less than 30 minutes (*tabl. 3*). These findings indicate that participation in prolonged VPA by older people was more likely to resulted in not just side effects but also poor self-rated health. The above results have several implications that public health policy makers, researchers, and health promoters must understand.

Implications for Active Living, Health Promotion, and Research

Older adults may be discouraged to participate in PA and meet recommended physical activity levels towards healthy aging. In other words, sedentary time and behaviour may increase in older populations, as a result of which older people can lose the protection PA offers against aging-related diseases. Similarly, older people may not value active living campaigns in their communities and could be hesitant to participate in PA-oriented volunteering. As a consequence, they may not be of economic importance to their communities, and resources channelled in promoting PA in older populations may go down the drain. To remedy this issue, older adults would have to be guided or supervised, possibly through an organised PA programs organised at the community level, to maintain PA in order to avoid activities that will result in injuries. Randomly locating special gyms and activity centres for older people in communities is also a laudable way forward. Last but not least, the services of physiotherapists must be made vertically and horizontally accessible to aging seniors.

The universally upheld view that the maintenance of physical activity contributes to elderly health may have to be reinvestigated as it is possible that only light and moderate PA, or selected and supervised vigorous physical activities really positively influence the health of older people. By implication, a rethink of the continuity and activity theories of aging that are underpinned by this view is necessary. Researchers, through the application of more resilient designs (e. g. longitudinal trials), must investigate the impact of high-intensity PA on the health of older adults. Depending on findings reached in these trials, researchers and physiotherapists would have to specify hazards-free physical activities for older persons. Similarly, stakeholders such as WHO may have to recommend special PA levels for older people, including those in underdeveloped countries where regular participation in PA is not a way of life for most people. Moreover, researchers must attach importance to distinguishing between the respective impacts of light, moderate, and vigorous physical activities on health as doing so is a necessary way for them to reach a consensus regarding the influence of VPA on elderly health.

It has been reported that PA is likely to result in side effects when not regularly undertaken or taken up at old age when the body is relatively frail [6, 9]. Hence, regular participation in VPA throughout the lifespan is the ideal life course approach to healthy aging. More so, learning to undertake intense physical activity regularly as a lifespan habit (that starts from childhood) could be a way to get used to VPA and avoid the said side effects at old age. In other words, individuals must not wait till old age or when they face serious risks of disease to inculcate healthy habits like rigorous physical activity. In view of the lurking variables adjusted for in this study, it could be said that social ties, social support, and demographic factors (education, income, etc.) may play a crucial role in making the most of VPA at old age. Researchers are particularly encouraged to consider these covariates in their future studies. The said side effects of VPA have also been reported in the general population, but it has been established by some commentators [4–8] that they are more frequent in older populations. Senescence may thus alter the body's reaction to VPA in the face of aging.

Table 2

Group differences by vigorous physical activity (VPA) and self-reported health

Variable	Group	Total	Self-reported health		χ^2	*p*
		n (%)	Poor, %	Good, %		
Children	None	49 (7,1)	6,10	1,00	69,99	0,000
	1–5	532 (77,6)	21,40	56,10	–	–
	Above 5	105 (15,3)	6,10	9,20	–	–
	Total	686 (100)	33,70	66,30	–	–
Siblings	None	42 (6,1)	4,10	2,00	24,34	0,000
	1–5	385 (56,1)	16,30	39,80	–	–
	Above 5	259 (37,8)	13,30	24,50	–	–
	Total	686 (100)	33,70	66,30	–	–
Other blood relations	None	21 (3,1)	2,00	1,00	22,29	0,000
	1–5	301 (43,9)	17,30	26,50	–	–
	Above 5	364 (53,1)	14,30	38,80	–	–
	Total	686 (100)	33,70	66,30	–	–
Dependants	None	196 (28,6)	9,20	19,40	1,16	0,560
	1–5	399 (58,2)	19,40	38,80	–	–
	Above 5	91 (13,3)	5,10	8,20	–	–
	Total	686 (100)	33,70	66,30	–	–
Close and mutual friends	None	28 (4,1)	3,10	1,00	65,49	0,000
	1–5	455 (66,3)	26,50	39,80	–	–
	Above 5	205 (29,6)	4,10	25,50	–	–
	Total	686 (100)	33,70	66,30	–	–
Social support	None	77 (11,2)	3,10	8,20	10,02	0,007
	1–5	504 (73,5)	23,50	50,00	–	–
	Above 5	105 (15,3)	7,10	8,20	–	–
	Total	686 (100)	33,70	66,30	–	–
Gender	Male	343 (50,0)	11,20	38,80	38,70	0,000
	Female	343 (50,0)	22,40	27,60	–	–
	Total	686 (100)	33,70	66,30	–	–
Education	Basic	147 (21,4)	6,10	15,30	13,94	0,001
	Secondary	49 (7,1)	4,10	3,10	–	–
	Tertiary	490 (71,4)	23,50	48,00	–	–
	Total	686 (100)	33,70	66,30	–	–
Age (years)	60–64	511 (74,5)	25,50	49,00	0,30	0,587
	≥64	175 (25,5)	8,20	17,30	–	–
	Total	686 (100)	33,70	66,30	–	–
Income (GhC)	≤200	42 (6,1)	5,10	1,00	52,52	0,000
	201–400	70 (10,2)	4,10	6,10	–	–
	≥401	574 (83,7)	24,50	59,20	–	–
	Total	686 (100)	33,70	66,30	–	–
Marital status	Not married	413 (60,2)	25,50	34,70	35,17	0,000
	Married	273 (39,8)	8,20	31,60	–	–
	Total	686 (100)	33,70	66,30	–	–
Employment status	Not employed	217 (31,6)	15,30	16,30	30,77	0,000
	Employed	469 (68,4)	18,40	50,00	–	–
	Total	686 (100)	33,70	66,30	–	–
VPA (minutes/day)	<30	175 (25,5)	91,00	84,00	35,33	0,000
	≥30	455 (74,5)	140,00	371,00	–	–
	Total	686 (100)	231,00	445,00	–	–

Table 3

The association between social ties, social support, vigorous physical activity (VPA), and self-reported health

Variable	Group	Self-reported health			
		odd ratio	*p*	95 % confidence interval	
				lower	upper
Children	None*	1	–	–	–
	1–5	0,04	0,000	0,01	0,15
	Above 5	1,18	0,657	0,57	2,46
Siblings	None*	1,00	–	–	–
	1–5	0,86	0,787	0,28	2,61
	Above 5	5,64	0,000	3,01	10,59
Other blood relations	None*	1,00	–	–	–
	1–5	0,34	0,166	0,08	1,56
	Above 5	0,41	0,004	0,23	0,76
Dependants	None*	1,00	–	–	–
	1–5	5,04	0,000	2,05	12,38
	Above 5	5,12	0,000	2,22	11,80
Close and mutual friends	None*	1,00	–	–	–
	1–5	0,12	0,002	0,03	0,47
	Above 5	0,11	0,000	0,05	0,23
Social support	None*	1,00	–	–	–
	1–5	28,22	0,000	7,33	108,59
	Above 5	10,68	0,000	5,06	22,55
Gender	Male*	1,00	–	–	–
	Female	1,59	0,091	0,93	2,72
Education	Basic*	1,00	–	–	–
	Secondary	4,04	0,003	1,59	10,23
	Tertiary	1,21	0,785	0,31	4,75
Age (years)	55–64*	1,00	–	–	–
	≥65	0,41	0,007	0,22	0,79
Income (Ghana cedis)	≤200*	1,00	–	–	–
	201–400	0,02	0,000	0,01	0,09
	≥401	1,40	0,568	0,44	4,41
Marital status	Not married*	1,00	–	–	–
	Married	0,49	0,006	0,29	0,81
Employment status	Not employed*	1,00	–	–	–
	Employed	0,25	0,000	0,14	0,44
VPA (minutes/day)	<30*	1,00	–	–	–
	≥30	0,13	0,000	0,06	0,27

Nagelkerke=0,565; * reference category.

References

1. Asiamah N. Social engagement and physical activity: Commentary on why the activity and disengagement theories of aging may both be valid // Cog. Med. 2017. Vol. 4. № 1. P. 1–3.

2. Asiamah N., Mensah H.K. The Association between Work-Related Physical Activity and Depression // J. Phy. Act. Res. 2017. Vol. 2. № 1. P. 1–6.

3. Buffart L.M., Thong M.S.Y., Schep G. et al. Self-Reported Physical Activity: Its Correlates and Relationship with Health-Related Quality of Life in a Large Cohort of Colorectal Cancer Survivors // PLoS ONE. 2012. Vol. 7. № 5. P. 1–9.

4. Egerton T., Chastin S.F.M., Stensvold D. et al. Fatigue May Contribute to Reduced Physical Activity Among Older People: An Observational Study // J. Ger. Med. Sci. 2016. Vol. 75. № 5. P. 670–676.

5. Ekegren C.L., Beck B., Climie R.E. et al. Physical Activity and Sedentary Behavior Subsequent to Serious Orthopedic Injury: A Systematic Review // Arc. Phy. Med. Reh. 2018. Vol. 99. P. 164–77.

6. Golubev A.G. Is Aging a Disease? A Biogerontologist's Point of View: Senescence ≠ Disease // Adv. Ger. 2018. Vol. 8. № 2. P. 127–129.

7. Rowe J.W., Kahn L.R. Successful Aging // Ger. 1997. Vol. 37. № 4. P. 433–440.

8. Sun F., Norman I.J., While A.E. Physical activity in older people: a systematic review // BMC publ. Hlth. 2013. Vol. 13. P. 1–17.

9. Stathokostas L., Theou O., Little R.M.D. et al. Physical Activity-Related Injuries in Older Adults: A Scoping Review // Spor. Med. 2013. Vol. 43. P. 955–963.

10. World Health Organization. Physical activity strategy for the WHO European Region 2016–2025. Retrieved October 15, 2018. P. 1–15. From http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0010/282961/65wd09e_PhysicalActivityStrategy_150474.pdf.

Поступила в редакцию 05.02.2019
После доработки 05.02.2019
Принята к публикации 22.03.2019

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 652–657

N. Asiamah [1], K. Kouveliotis [2], C. Petersen [3], R. Eduafo [1], R. Borkey [1]

ТРАВМЫ, ВЫВИХИ И ПЛОХОЕ ЗДОРОВЬЕ, ВОСПРИНИМАЕМЫЕ ПОЖИЛЫМИ ЛЮДЬМИ КАК РЕЗУЛЬТАТ АКТИВНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ: ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ АКТИВНОЙ ЖИЗНИ, УКРЕПЛЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ И ГЕРОНТОЛОГИИ

[1] Africa Center for Epidemiology, P. O. Box AN 18462, Accra North, Accra, Ghana,
e-mail: nestorasiamah1984@gmail.com; [2] International Telematic University UNINETTUNO,
Department of Health Management, Corso Vittorio Emanuele II, n.39 - 00186, Rome, Italy;
[3] University of Canterbury, School of Applied Sciences, Private Bag 4800, Christchurch 8140, New Zealand

Изучены представления пожилых людей об их высокой физической нагрузке (ВФН) и связи между ВФН и состоянием их здоровья. В общей сложности 686 пожилых людей прошли анкетирование. При анализе результатов были использованы χ^2-критерий Пирсона и бинарная логистическая регрессия. Около 74% пожилых людей сообщили, что у них были вывихи, переломы и/или другие формы травм при интенсивных физических нагрузках продолжительностью 30 мин/день или более. После учета соответствующих социально-демографических факторов, пожилые люди, которые занимались ВФН в течение 30 мин/день или более, с меньшей долей вероятности (OR=0,129; *p*=0,000) сообщали о хорошем состоянии здоровья по сравнению с теми, кто занимался ВФН менее 30 мин. Сделан вывод, что ВФН у пожилых людей может стать причиной несчастных случав, которые вынуждают их недооценивать своё здоровье, что также препятствует их привычкам вести активный здоровый образ жизни и подрывает эффективность программ, направленных на укрепление здоровья.

Ключевые слова: *высокая физическая нагрузка, собственная оценка здоровья, пожилые, социальные связи, социальная поддержка, демографические факторы*

© М. А. Степчук, 2019
УДК 314.4-053.9(470.325)

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 658–663

М. А. Степчук

ОБЩАЯ И ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ СТАРШЕ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

Медицинский информационно-аналитический центр, 308002, Белгород, пр. Б. Хмельницкого, 133 в, e-mail: m.stepchuk@mail.ru

В статье представлены уровень и динамика общей заболеваемости населения старше трудоспособного возраста Белгородской обл. за 2010–2017 гг., которая уменьшилась на 10,9%, показаны отличия в уровне заболеваемости городского и сельского населения, которая ниже городского на 23,2%. В структуре общей заболеваемости 1-е место занимали болезни системы кровообращения (32,8% — у городского населения, 39,6% — у сельского); 2-е — болезни костно-мышечной системы (11,9 и 10,5% соответственно); 3-е — болезни органов дыхания (9,5 и 9% соответственно). Заболеваемость с диагнозом, установленным впервые в жизни, уменьшилась на 19,2%, у сельского населения — увеличилась на 9,3%, но она на 30,9% ниже, чем у городских жителей. При этом в форме 025/у у лиц старческого (75–84 года) и преклонного возраста (85 лет и старше) зарегистрировано 4–8 хронических заболеваний, подтверждающих полиморбидность. Отрицательные факторы среды обитания городских жителей способствуют бóльшему накоплению у них хронических заболеваний, с одной стороны, и сложностью исключения дубляжа и возможностью избыточного учёта, с другой. Сельское население меньше подвержено отрицательным факторам урбанизации, однако в связи с дефицитом доступности медицинской помощи имеет место недоучёт заболеваний, и уровень заболеваемости у них остаётся значительно ниже городского. Это косвенно подтверждается и высокой смертностью сельского населения (выше городского на 24,1%).

Ключевые слова*: *общая и первичная заболеваемость, полиморбидность

На фоне продолжающегося увеличения продолжительности жизни населения РФ наметилась тенденция к старению населения и увеличению числа хронических неинфекционных заболеваний, и в первую очередь — системы кровообращения [9, 10]. При этом факторы и механизмы, влияющие на снижение здоровья с возрастом, изучены недостаточно. Развитие возрастных изменений и факторы, их определяющие, имеют популяционные особенности. В основном, исследования данной проблемы проведены на североамериканских и западноевропейских группах населения, в которых эпидемиологическая ситуация распространённости хронических неинфекционных заболеваний имеет свои особенности, отличающиеся от РФ. В этой связи анализ состояния здоровья пожилого населения России крайне актуален.

Цель исследования заключалась в изучении общей и первичной заболеваемости населения старше трудоспособного возраста Белгородской обл., входящей в состав Центрального федерального округа России, её структуры, особенностей у городского и сельского населения.

Материалы и методы

Для исследования были использованы данные статистических сборников Росстата, ФГБУ «ЦНИИОИЗ», Белгородского ОГКУЗ «МИАЦ» [9, 10], формы № 12 федерального статистического наблюдения 83 медицинских организаций Белгородской обл. [6] за последние 8 лет (2010–2017 гг.). Для анализа применяли комплекс статистических методов — фактический, логический, сравнительного анализа и развития причинно-следственных явлений.

Результаты и обсуждение

Изменение возрастной структуры населения и увеличение доли пожилых людей сопровождается накоплением количества хронических заболеваний (полиморбидность) у населения страны, которые, наряду с социально-экономическими факторами, влияют на увеличение смертности и снижение продолжительности жизни [7, 8, 11]. Требует понимания то, что пожилые люди представляют общественную ценность, в связи с чем целесообразно сохранять и поддерживать их жизненный потенциал [4], с другой стороны, они используют значительные ресурсы здравоохранения, что не-

обходимо учитывать при планировании объёмов и стоимости гериатрической медицинской помощи [1, 12].

Концепция демографической политики РФ и «Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации на период до 2025 г.» предусматривают реализацию мер по сохранению здоровья и продлению трудоспособного периода жизни пожилых людей и развитие геронтологической помощи [5]. Однако для их реализации на региональном уровне необходимо располагать полными данными о состоянии здоровья лиц пенсионного возраста. Процесс старения организма как истощение его внутренних ресурсов приравнивают к многофакторному заболеванию, в развитие которого вовлечены как отрицательные факторы внешней среды, так и неблагоприятные внутренние факторы снижения функции систем организма [2]. К проявлению при определенных неблагоприятных условиях разных заболеваний предрасполагают так называемые гены предрасположенности, некоторые варианты которых (гены слабого звена) могут приводить к тяжелой хронической патологии [3]. Генетическая обусловленность развития в старости хронических заболеваний объясняет существенное отличие гериатрической помощи в количественном и качественном выражении [1]. Поскольку городские и сельские условия жизни различны (в том числе, по доступности медицинской помощи), то можно ожидать разное фенотипическое проявление «генов предрасположенности» к развитию хронических заболеваний у пожилых жителей города и села в пределах одного региона. Поэтому для достижения цели определена основная задача данного исследования — сравнительный анализ распространенности хронических заболеваний разных классов у городского и сельского населения Белгородской обл.

Численность населения Белгородской обл. на 1 января 2017 г. составила 1 552 тыс., из них городское население — 67,3 %, сельское — 32,7 %. Продолжается процесс старения населения. Доля лиц старше трудоспособного возраста в области увеличилась на 13,8 % и составила 27,2 % (2010 г. — 23,9 %), у сельского населения — 30 % (РФ в целом — 25 %).

Изучение общей заболеваемости населения региона старше трудоспособного возраста за последние 8 лет (2010–2017 гг.) показало, что она уменьшилась на 10,9 % (*табл. 1*). Как видно из данных табл. 1, показатель общей заболеваемости лиц старше трудоспособного возраста в 2017 г. составил 191 178,1 на 100 тыс. соответствующего населения (2010 г. — 214 468), и он ниже на 4,4 % от среднего показателя РФ (РФ —199 962,2).

Исследование первичной заболеваемости населения старше трудоспособного возраста за 2010–2017 гг. показало, что она уменьшилась на 19,2 %, и составила 44 138 (2010 г. —54 620,2), это ниже на 15,1 % от среднего показателя РФ (РФ —51 981,6), *табл. 2*. Этому способствовала реорганизация первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) в регионе, переоснащение медицинских организаций (МО), оказывающих ПМСП, повышение квалификации специалистов первичного звена и мотивация достигнутых результатов их труда. Как видно из данных табл. 2, снижение показателя заболеваемости населения региона отмечено по следующим классам: болезни органов пищеварения — на 48,5 % (сельского — на 57,9 %); болезни кожи и подкожной клетчатки — на 44,5 % (сельского — увеличение на 9,9 %); болезни глаза и его придаточного аппарата — на 43,5 % (сельского — увеличение на 44,6 %); психические расстройства и расстройства поведения — на 38 % (сельского — увеличение на 30,1 %); некоторые инфекционные и паразитарные болезни — на 35,5 % (сельского — увеличение на 2,2 %); болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани — на 32,6 % (сельского — на 17,9 %); болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ — на 30,3 % (сельского — увеличение на 65,7 %); болезни нервной системы — на 28,4 % (сельского — на 33,7 %); болезни системы кровообращения — на 22,5 % (сельского — увеличение на 13,2 %); болезни крови, кроветворных органов — на 18 % (сельского — на 17,5 %) и новообразования — на 11 % (сельского — увеличение на 23,5 %). На этом фоне имело место увеличение показателя первичной заболеваемости по следующим классам: травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин — на 22,6 % (сельского населения — на 19,9 %); болезни уха и сосцевидного отростка — на 7,6 % (сельского — на 54,2 %); болезни органов дыхания — на 6,3 % (сельского — на 15,8 %).

Анализ первичной заболеваемости сельского населения показал, что она увеличилась на 9,3 % и показатель составил 30 520,4 (2010 г. — 54 620,2). В основном, повышение обусловлено за счёт выявляемости (за последний год в сельской местности увеличилось число МО на две поликлиники, одну амбулаторию, 14 центров и от-

Таблица 1

Показатели общей заболеваемости населения старше трудоспособного возраста Белгородской обл. за 2010–2017 гг., на 100 тыс. населения

Классы, группы и отдельные болезни	2010 г.		2017 г.		Темп прироста/убыли 2017 г. к 2010 г.		Структура (2017 г.), %	РФ, всё население	
	всего населения	в том числе сельского	всего населения	в том числе сельского	всего населения, %	в том числе сельского, %		2017 г.	структура, %
Всего	214 468	117 698,4	191 178,1	146 761,3	–10,9	24,7	100	199 962,2	100
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	2 830,9	1 284,6	2 800,3	1 416,9	–1,1	10,3	1,5	2 553,3	1,27
Новообразования	7 831,3	5 135,5	8 267,1	6 245,8	5,6	21,6	4,3	10 052	5,0
Болезни крови и кроветворных органов	571,2	256,9	850,3	382,8	48,9	49	0,4	892,1	0,44
Болезни эндокринной системы	12 052,6	5 744,9	13 850	10 367,5	14,9	80,5	7,2	15 354,9	7,67
Психические расстройства и расстройства поведения	2 333,3	1677	1703	1 693,3	–27	1	0,9	3 071,1	1,53
Болезни нервной системы	9 281,2	5 089,4	7 402,8	5 691,1	–20,2	11,8	3,9	4 240,7	2,1
Болезни глаза и его придаточного аппарата	20 219	7 483,6	14 215,9	10 761,3	–29,7	43,8	7,4	17 254,7	8,6
Болезни уха и сосцевидного отростка	5 964,3	2 751,5	5 222	3 342,5	–12,4	21,5	2,7	5 397,1	2,69
Болезни системы кровообращения	68 176,8	41 894,8	62 713,1	58 051,3	–8	38,6	32,8	60 427,5	30,2
Болезни органов дыхания	19 553,2	12 891	18 081	13 178	–7,5	2,2	9,5	20 352,7	10,17
Болезни органов пищеварения	14 982,2	9 006,8	10 395	7 618,6	–30,6	–15,4	5,4	14 258,3	7,13
Болезни кожи и подкожной клетчатки	4 299	2 127,1	2 894,1	2 403,7	–32,7	13	1,5	4 777	2,38
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	25 636,6	12 906,5	22 669	15 473,3	–11,6	19,9	11,9	21 095,8	10,54
Болезни мочеполовой системы	13 082	6 699,3	11 952,5	7 102,2	–8,6	6	6,3	13 396,7	6,69
Симптомы, признаки и отклонения от нормы	157,1	124	0	0	–100	–100	0	76	0,03
Травмы, отравления	7 437,8	2 601,6	8 209,7	3 009	10,4	15,7	4,3	7 127,7	3,56

Таблица 2

Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста с диагнозом, установленным впервые в жизни, на 100 тыс. населения

Классы, группы и отдельные болезни	2010 г.		2017 г.		Темп прироста/убыли 2017 г. к 2010 г.		Структура (2017 г.), %	РФ, всё население	
	всего населения	в том числе сельскогоо	всего населения	в том числе сельского	всего населения, %	в том числе сельского, %		2017 г.	структура, %
Всего	54 620,2	2 7936,2	44 138	30 520,4	–19,2	9,3	100	51 981,6	100
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	1 617,5	907	1 043,1	661,8	–35,5	–27	2,2	1 378,2	2,65
Новообразования	1 822,2	912,4	1 622	1 126,9	–11	23,5	3,4	1 984	3,8
Болезни крови и кроветворных органов	131	59	107,4	48,7	–18	–17,5	0,2	186,6	0,32
Болезни эндокринной системы, расстройства	1 288,1	492,8	898,3	816,8	–30,3	65,7	1,9	1 633,2	3,1
Психические расстройства и расстройства поведения	330,5	149,1	204,9	194	–38	30,1	0,4	333,9	0,6
Болезни нервной системы	1 154,7	1 067	826,3	707,6	–28,4	–33,7	1,8	762,3	1,46
Болезни глаза и его придаточного аппарата	6 172,8	1 850,6	3 488,5	2 676,2	–43,5	44,6	7,4	3 458,2	6,65
Болезни уха и сосцевидного отростка	2 810	1 237,8	3 023,7	1 908,1	7,6	54,2	6,5	2 597,6	5,0
Болезни системы кровообращения	6 797,3	3 644,2	5 266,4	4 125,6	–22,5	13,2	11,2	6 042,4	11,6
Болезни органов дыхания	10 494,6	7 323,7	11 155,5	8 477,6	6,3	15,8	23,7	13 732,4	26,4
Болезни органов пищеварения	2 636,4	1 660,8	1 356,5	698,7	–48,5	–57,9	2,9	2 601,8	5,0
Болезни кожи и подкожной клетчатки	2 777,9	1 180,8	1 541,4	1 298,2	–44,5	9,9	3,3	3 448,8	6,6
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	4 741,7	2 005,8	3 196,3	1 648,5	–32,6	–17,9	6,8	3 226,4	6,2
Болезни мочеполовой системы	4 598,2	2 887,7	4 578,6	3 125,8	–0,4	8,2	9,7	3 543,2	6,8
Симптомы, признаки и отклонения от нормы	105,4	48,1	0	0	–100	–100	0	67,5	0,12
Травмы, отравления	7 141,9	2 509,5	8 753,9	3 009	22,6	19,9	18,6	7 123,2	13,7

делений ВОП и, соответственно, число врачей). Однако её уровень на 30,9 % ниже заболеваемости городских жителей. Этому способствовал дефицит врачей в сельской местности (2017 г. — 24,1 %, в отдельных районах — более 50 %) и, соответственно, недоучёт заболеваний. Это косвенно подтверждается высокой смертностью сельского населения (выше на 24,1 % городского). При этом, по нашему мнению, на уровень заболеваемости городского населения влияют не только отрицательные факторы урбанизации, большая доступность медицинской помощи, но и сложность устранения дубляжа (возможен избыточный учёт из-за отсутствия в предыдущие годы единой областной электронной базы данных о пациентах и своевременной её актуализации). В настоящее время создан региональный блок ЕГИС и центр обработки данных с электронной базой данных пациентов, которая постепенно наполняется и актуализируется.

Как видно из данных табл. 2, в структуре первичной заболеваемости 1-е место занимали болезни органов дыхания (23,7 %, сельского населения — 27,8 %); 2-е — травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (18,6 %, сельского — 9,9 %); 3-е — болезни системы кровообращения (11,2 %, сельского — 13,5 %).

При изучении первичной медицинской документации установлено наличие в форме 025/у у лиц старше трудоспособного возраста, особенно в группе старческого (75–84 года) и преклонного возраста (85 лет и старше), зарегистрированных 5–8 хронических заболеваний, подтверждающих полиморбидность у этих возрастных групп, что необходимо учитывать при планировании и совершенствовании гериатрической помощи.

Заключение

Анализ общей заболеваемости населения старше трудоспособного возраста Белгородской обл. за 2010–2017 гг. показал, что она уменьшилась на 10,9 %, что обусловлено уровнем миграции, увеличением числа оздоровленных больных хроническими заболеваниями и её недоучётом в сельской местности. Выявлены отличия в уровне общей заболеваемости городского и сельского населения, которая как в целом на 23,2 %, так и по отдельным классам заболеваний ниже городского. В структуре общей заболеваемости лиц старше трудоспособного возраста 1-е место занимали болезни системы кровообращения (32,8 %, сельского — 39,6 %); 2-е — болезни костно-мышечной системы (11,9 %, сельского — 10,5 %); 3-е — болезни органов дыхания (9,5 %, сельского — 9 %). Установлено, что в среднем на одного жителя приходится практически два заболевания (2010 г. — 2,1), по РФ — 2,0, у сельского населения — 1,5 (2010 г. — 1,2), у городского — 2,2 (2010 г. — 2,8).

Показатель заболеваемости с диагнозом, установленным впервые в жизни, уменьшился на 19,2 %, у сельского населения, наоборот, увеличился на 9,3 %, но он на 30,9 % ниже городского. Таким образом, отрицательные факторы среды обитания и городской образ жизни способствуют большему накоплению у городского населения хронических заболеваний и, возможно, имеет место избыточный учёт в связи со сложностью устранения дубляжа из-за отсутствия ранее областной электронной базы данных о пациентах, особенно в городской местности. Наоборот, в сельской местности имеет место недоучёт заболеваний в связи с дефицитом доступности первичной медико-санитарной помощи при наличии дефицита врачей и медицинских организаций. При этом обращаем внимание на то, что заболеваемость изучалась по обращаемости, что дает только самое общее представление о её состоянии, и официальные данные формы № 12 необходимо оценивать с осторожностью. Однако результаты данного исследования, как и предыдущего о госпитальной заболеваемости, помогут рационально планировать меры по развитию и совершенствованию гериатрической службы в регионе.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Анисимов В.Н., Серпов В.Ю., Финагентов А.В., Хавинсон В.Х. Новый этап развития геронтологии и гериатрии в России: проблемы создания системы гериатрической помощи // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 4. С. 486–497.

2. Баранов В.С., Баранова Е.В. Генетические аспекты старения // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 2. С. 26–34.

3. Баранов В.С., Баранова Е.В. Генетический паспорт — основа активного долголетия и максимальной продолжительности жизни // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 84–91.

4. Доброхлеб В.Г. Ресурсный потенциал пожилого населения России // Социол. исследования. 2008. № 8. С. 55–61.

5. Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года: Указ Президента Российской Федерации от 09.10.07 № 1351 [электронный ресурс]. URL: http://base.garant.ru/191961/ (дата обращения 25.01.2018).

6. Приказ Росстата от 27 ноября 2015 г. №591 (ред. от 27.12.2016) «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения

Российской Федерации федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения».

7. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Постникова А.Н. и др. Клиническая патология полиморбидности в гериатрической практике // Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 2. С. 285– 289.

8. Стародубов В.И., Эделева А.Н., Сабгайда Т.П. Полиморбидность лиц старших возрастных групп в городской и сельской местности Нижегородской области // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 1. С. 25–31

9. Степчук М.А. Основные показатели деятельности лечебно-профилактических учреждений и состояния здоровья населения Белгородской области за 2006–2010 годы. Белгород: МИАЦ, 2011, 2018.

10. Степчук М.А. Областной доклад о деятельности лечебно-профилактических учреждений и здравоохранения Белгородской области за 2010. Белгород: МИАЦ, 2011, 2018.

11. Семёнова В.Г. Обратный эпидемиологический переход в России. М.: ЦСП, 2005.

12. Шабалин В.Н. Организация работы гериатрической службы в условиях прогрессирующего демографического старения населения Российской Федерации // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 185–195.

Поступила в редакцию 10.12.2018
После доработки 21.02.2019
Принята к публикации 25.02.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 658–663

M. A. Stepchuk

GENERAL AND PRIMARY MORBIDITY OF POPULATION OLDER THAN ABLE TO WORK AGE OF BELGOROD AREA

Medical Research and Information Center, 133 v B. Khmelnytskyi pr., Belgorod 308002,
e-mail: m.stepchuk@mail.ru

In the article, the author presented the level and dynamics of the general morbidity of the population older than the working age of the Belgorod region for 2010–2017, which decreased by 10,9%. It showed differences in the incidence rates of the urban and rural population, which is 23,2% lower than the urban one. In the structure of general morbidity, circulatory system diseases ranked first (32,8%, rural — 39,6%); the second — diseases of the musculoskeletal system (11,9%, rural — 10,5%); third, respiratory diseases (9,5%, rural — 9%). He provided the incidence with the diagnosis established for the first time in his life, which decreased by 19,2%, the rural population increased by 9,3%, but it was 30,9% lower than the urban one. At the same time, in the form 025 / in persons with senile (75–84 years) and advanced age (85 years and older), 4 to 8 chronic diseases confirming polymorbidity were registered. Negative environmental factors of urban residents contribute to the greater accumulation of chronic diseases in them, on the one hand, and the difficulty of avoiding dubbing and the possibility of over-accounting, on the other. The rural population is less susceptible to the negative factors of urbanization, however, due to the lack of access to medical care, there is an underreporting of diseases and the incidence of diseases remains much lower — urban. This is indirectly confirmed by the high mortality rate of the rural population (higher by 24,1% — urban).

Key words: *general and primary morbidity, polymorbidity*

© С. С. Меметов, Н. П. Шаркунов, 2019
УДК 362:612.68

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 664–667

С. С. Меметов, Н. П. Шаркунов

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Ростовский государственный медицинский университет, 344022, Ростовская обл., Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, e-mail: dekanatfppo@yandex.ru

Представлены результаты анализа потребностей инвалидов-долгожителей в медико-социальной помощи, отражены проблемы, возникающие у этого контингента лиц при необходимости решения вопросов медицинской и социальной реабилитации. Проведено медико-социальное обследование 238 пациентов-долгожителей, проходивших стационарное лечение в медицинской организации гериатрического профиля. Выявлены встречающиеся отклонения от нормы в лабораторных и инструментальных методах исследования. Проведен скрининг «Возраст не помеха», выявивший наличие когнитивных расстройств и депрессии у значительного числа обследуемых, а также их зависимость от окружающих лиц. Подчеркнута важность участия органов социальной защиты населения в решении проблем долгожителей.

Ключевые слова: долгожители, гериатр, стационар, медицинская помощь, медицинская организация, социальная помощь, старческая астения, генерализованный атеросклероз, инвалидность, скрининг, лабораторное исследование

Вопросы старения являются объектом изучения в различных науках на протяжении всего развития цивилизации. В XXI в. человечество столкнулось с проблемой демографического старения населения, которое уже сейчас характеризует общество наиболее развитых государств мира и в ближайшее десятилетие коснется практически всего населения планеты [1].

На заседании экспертов ООН в октябре 2016 г., предшествовавшем 50-й Юбилейной сессии комиссии ООН по населению и развитию, проходившей 3–7 апреля 2017 г. в Нью-Йорке и посвященной изменяющейся структуре населения и устойчивому развитию, был отмечен главный глобальный демографический тренд — сдвиг возрастной структуры населения в направлении увеличения доли старших возрастных групп [2, 5].

Население Земли неумолимо стареет [8]. В связи с изменяющейся демографической ситуацией меняется и потребность в медицинской и социальной помощи. В российском обществе сложилась ситуация, когда лишь незначительная часть пожилых граждан может успешно адаптироваться к новым условиям [10].

Огромное значение в решении проблем пожилых людей играет государственная политика и, в первую очередь, ее социальная составляющая [4]. Политика в отношении пожилых людей должна быть направлена на предоставление им равных с другими гражданами возможностей в реализации экономических, социальных, культурных, личных и политических прав, предусмотренных Конституцией России [10].

Для лиц пожилого возраста характерна более высокая заболеваемость и смертность, что является следствием инволюционного иммунодефицита и сопутствующих хронических заболеваний [6, 11, 12]. В этих условиях возрастают объем и сложность проблем, которые необходимо решать для обеспечения потребности лиц пожилого возраста в качественной медицинской помощи и социальной поддержке [3].

Цель исследования — изучение медико-социального статуса долгожителей, находящихся на стационарном лечении в медицинской организации.

Материалы и методы

Исследование в два этапа проведено с участием 238 пациентов 90 лет и старше, находившихся на обследовании и лечении в стационаре на базе Ростовского ГБУ «Госпиталь для ветеранов войны».

Результаты и обсуждение

На первом этапе была дана социально-гигиеническая характеристика обследуемого контингента. По половому признаку контингент распределился следующим образом: мужчин — 141 (59,2 %), женщин — 97 (40,8 %). Превалирование мужчин, в первую очередь, объясняется спецификой деятельности медицинской организации. Жители города составили 202 (84,9 %) человека, села — 36

(15,1%). Выраженная диспропорция данного показателя свидетельствует о снижении доступности специализированной медицинской помощи для долгожителей, проживающих в сельской местности.

По возрасту пациенты распределились следующим образом: 90 лет — 78 (32,8%) человек, 91 год — 81 (34%), 92 года — 33 (13,9%), 93 года — 21 (8,8%), 94 года — 15 (6,3%), 95 лет и старше — 10 (4,2%).

В отношении групп инвалидности сложилась следующая ситуация: I группа — у 19 (8%) пациентов, II — у 195 (81,9%), не имели группы инвалидности — 24 (10,1%). Инвалидов III группы не отмечено. Таким образом, бóльшая часть контингента — это пациенты, имеющие II группу инвалидности (81,9%), то есть лица, имеющие выраженные стойкие расстройства функций организма и нуждающиеся в мерах социальной защиты. Следует отметить, что отсутствие установленной группы инвалидности у 10,1% долгожителей не означает отсутствия у них заболеваний, приводящих к стойким расстройствам функций организма и ограничению жизнедеятельности. В этом случае отсутствие официально установленной инвалидности было обусловлено нежеланием самих граждан проходить освидетельствование в учреждении медико-социальной экспертизы, а также недостаточным вниманием медицинских работников в отношении этой категории лиц при диспансерном наблюдении в части, касающейся определения нуждаемости в мерах социальной защиты [7, 12].

В данной возрастной группе преобладали пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (*таблица*). У большинства госпитализированных в кардиологическое отделение долгожителей ведущей патологией была ИБС с разными нарушениями ритма сердца. В терапевтическое отделение были госпитализированы 72 (30,3%) человека, в 36 случаях основным диагнозом была ХОБЛ, в 28 — железодефицитная анемия, в 8 — заболевания органов пищеварения. В хирургическое отделение были госпитализированы 33 (13,9%) человека с основным диагнозом облитерирующего атеросклероза нижних конечностей разной степени выраженности. В неврологическом отделении получили курс стационарного лечения 26 (10,9%) человек с диагнозом энцефалопатии различного генеза и разной степени тяжести.

У большинства пациентов основное заболевание протекало на фоне генерализованного

Распределение госпитализированных пациентов по отделениям стационара

Отделение	Абс. число	Удельный вес, %
Кардиологическое	107	45
Терапевтическое	72	30,3
Неврологическое	26	10,9
Хирургическое	33	13,8
Всего	238	100

атеросклероза и старческой астении, основные проявления которой — физическая слабость, потеря массы тела, значительное снижение мышечной силы, уровня физической активности, скорости передвижения и т. д. [9, 13, 14]. Следует отметить, что во всех случаях старческой астении в обязательном порядке к лечению привлекали врача-гериатра.

Важно подчеркнуть, что в большинстве случаев пациенты страдали тремя и более хроническими заболеваниями, причем зачастую сопутствующая патология по степени выраженности функциональных нарушений конкурировала с основным заболеванием [15]. Представители разного пола имели различную частоту целого ряда заболеваний, в особенности сердечно-сосудистой патологии, что подтверждают данные других исследователей [15–17].

На втором этапе исследование проводили с использованием лабораторных, клинических, инструментальных методов, а также был использован скрининг «Возраст не помеха».

При анализе данных лабораторных исследований мы сделали акцент на тех, которые чаще всего имеют отклонения от нормы. В частности, в нашем случае у 86 (36,1%) человек показатели уровня гемоглобина в крови были ниже нормы и колебались в пределах 80–110 г/л (норма — 120–140 г/л). Во всех случаях анемия была связана с дефицитом в организме железа, уровень которого колебался в пределах 5,19–9,5 мкмоль/л (при норме — 10,7–32,2 мкмоль/л). При назначении препаратов, содержащих железо, в процессе лечения отмечена четкая тенденция к увеличению уровня гемоглобина в крови.

Заслуживает внимания, на наш взгляд, уровень глюкозы крови. Примечательным является тот факт, что в большинстве случаев — у 207 (87%) человек — этот показатель был в норме. Только у 31 (13%) человека уровень глюкозы был повышен и колебался в пределах 6–8,2 мкмоль/л (норма — 4,2–6 мкмоль/л). Вместе с тем, следует подчеркнуть, что диагноз сахарного диабета был установлен только у 12 (5%) человек, тогда как

у остальных 19 человек уровень гликированного гемоглобина был в пределах нормы и контрольные показатели глюкозы крови также были в норме, то есть гипергликемия носила преходящий характер и, по всей видимости, была связана с нарушением диеты. Таким образом, у большинства долгожителей в нашем случае уровень глюкозы крови находился в пределах нормы.

Весьма интересные данные получены при определении уровня креатинина и мочевины. Уровень креатинина у 122 (51,3 %) человек был выше нормы, у 116 (48,7 %) — в пределах нормы. Однако повышение уровня креатинина не носило критического характера и колебалось в пределах 112–220 ммоль/л (норма — 55–110 ммоль/л), то есть показатель превышал нормальные значения в 1,5–2 раза.

Уровень мочевины у 123 (51,7 %) человек был в пределах нормы, у 115 (48,3 %) — выше нормы и колебался в пределах 8,5–18 ммоль/л (норма — 2,9–8,2 ммоль/л), то есть также, как и в случае с креатинином, превышал нормальные показатели в 1,5–2 раза.

Пациентам с повышенным уровнем креатинина и мочевины проводили пробу Реберга—Тариева для определения СКФ. Примечательно, что во всех этих случаях СКФ была снижена и колебалась в пределах 25–30 мл/мин, то есть мы имели дело с компенсированной и субкомпенсированной почечной недостаточностью.

Уровень холестерина *CHOL L 250 S*/1000 у 128 (53,8 %) человек был в пределах нормы, у 110 (46,2 %) — был выше нормы и колебался в пределах 5,5–10,5 ммоль/л (норма — 0–5 ммоль/л), уровень холестерина ЛПВП у 152 (63,9 %) человек был в пределах нормы, у 86 (36,1 %) — превышал нормальные показатели в 1,5–2 раза и колебался в пределах 1,45–2,8 ммоль/л (норма — 0,91–1,42 ммоль/л). Индекс атерогенности в большинстве случаев — 139 (58,4 %) человек — был в пределах нормы и только у 99 (41,6 %) — выше нормы и варьировал в пределах 4–7 (норма 2–3).

Особого внимания заслуживают данные ЭКГ-исследования. Следует подчеркнуть, что каких-либо серьезных отклонений от нормы, характеризующих декомпенсацию сердечной деятельности и приводящих к выраженной сердечной недостаточности, нами не было выявлено.

У 5 (2,1 %) больных были установлены электрокардиостимуляторы в режиме желудочковой стимуляции и, по данным ЭКГ, показатели сердечной деятельности были в пределах нормы. У 110 (46,2 %) человек на ЭКГ имели место незначительные отклонения от нормы в виде умеренной гипертрофии ЛЖ с единичными желудочковыми и наджелудочковыми экстрасистолами, не требующие специальной коррекции. У 123 (51,7 %) человек выявлены стойкие умеренные изменения в виде синусовой тахикардии с частыми монотонными желудочковыми экстрасистолами, с нарушением и торможением внутрижелудочковой проводимости, с гипертрофией миокарда ЛЖ, с блокадами различных ветвей ножки пучка Гиса, с нарушением процессов реполяризации миокарда, с признаками рубцовых изменений миокарда. Безусловно, все эти случаи требовали специальной медикаментозной коррекции, но не носили критического характера и не представляли угрозу жизни пациента.

Кроме лабораторных и инструментальных методов исследования, был проведен скрининг «Возраст не помеха», результаты которого оказались менее благоприятными. В частности, в соответствии с краткой шкалой психологического статуса — MMSE у 202 (84,9 %) человек были определены выраженные когнитивные нарушения и только у 36 (15,1 %) не было отмечено нарушений когнитивных функций. В соответствии с гериатрической шкалой депрессии, у 198 (83,2 %) человек выявлена выраженная депрессия, у 40 (16,8 %) — признаков депрессии не было. В соответствии с индексом Бартел, характеризующим активность в повседневной жизни, 32 (13,4 %) человека имели полную зависимость в повседневной жизни, 98 (41,2 %) — выраженную, 96 (40,3 %) — умеренную, 12 (5 %) — легкую. Абсолютно независимых в повседневной жизни долгожителей выявлено не было. В отношении повседневной инструментальной активности (IADL) все лица имели общее число баллов <27, что свидетельствует о полной или частичной зависимости их от окружающих лиц.

Заключение

Выявлено, что чаще госпитализировали долгожителей 90–91 года городской местности, преимущественно инвалидов II группы с превалированием патологии сердечно-сосудистой системы. Отличительной особенностью являлось наличие у них трех и более хронических заболеваний. В 40–50 % случаев имели место отклонения от нормы в 1,5–2 раза клинико-лабораторных данных. Изменения на ЭКГ имеют стойкие, но не-

значительные отклонения от нормы, не представляющие угрозы жизни пациенту.

Вместе с тем, большинство обследуемых лиц имели когнитивные расстройства, находились в состоянии депрессии, имели выраженную или умеренную, а также полную или частичную зависимость от окружающих лиц в повседневной жизни.

Таким образом, при лабораторном и инструментальном обследовании у пациентов выявлены значительные изменения, свидетельствующие о наличии анемического синдрома, проявлений ИБС и ХПН, требующие значительной медицинской коррекции. Также долгожители требуют повышенного внимания со стороны органов социальной защиты населения, так как большинство из них имеют полную, выраженную или умеренную зависимость от окружающих лиц. Абсолютно независимых в повседневной жизни долгожителей не выявлено.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Асташова Ю.В. Применение методов персонифицированного маркетинга к сегментации потребителей старшего возраста. Проблемы современной экономики // Евразийский междунар. науч.-аналит. журн. 2015. № 1. С. 200–202.

2. Землякова М.А., Помуран Н.Н. Специфика проблем в процессе адаптации пожилых людей в современном российском обществе // Медицина и образование в Сибири. 2014. № 3. С. 19–23.

3. Меметов С.С., Шаркунов Н.П., Иванова Т.А. и др. Актуальные вопросы социальной реабилитации лиц пожилого возраста // Вестн. Всерос. общ-ва специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2017. № 4. С. 30–33.

4. Мякотных В.С., Емельянов В.В., Гаврилов И.В. и др. Возрастные и половые аспекты состояния липидного спектра и стресс-реализующих систем человеческого организма в процессе старения // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 4. С. 718–724.

5. Мякотных В.С., Остапчук Е.С., Постовалова В.Л. Основные заболевания и синдромы, выявленные у пациентов пожилого и старческого возраста, госпитализированных в стационары разного профиля // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 2. С. 250–259.

6. Новиков Г.А., Рудой С.В., Вайсман М.А. и др. Паллиативная медицинская помощь в гериатрии — неотъемлемая часть стратегии развития паллиативной медицины в России // Вестн. Росздравнадзора. 2016. № 4. С. 63–68.

7. Пузин С.Н., Меметов С.С., Шургая М.А., Галь И.Г. Организация медико-социальной реабилитации ветеранов войн в контексте социальной поддержки старшего поколения в России // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. 2016. № 4. С. 172–177.

8. Сафарова Г.Л., Калмыкова Н.М., Сафарова А.А. Вклад старших возрастных групп в изменение ожидаемой продолжительности жизни населения российских мегаполисов (на примере Москвы и Санкт-Петербурга) // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 2. С. 162–169.

9. Ткачёва О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. и др. Ведение пациентов со старческой астенией в первичном звене здравоохранения: Учеб. пособие для врачей. М.: Изд-во РАМН, 2016.

10. Харитонова Ю.Н., Майоров Д.Б. Совершенствование системы социальной поддержки инвалидов в России на современном этапе // Новая наука: от идеи к результату. 2016. № 10–1. С. 204–207.

11. Чукаева И.И., Ларина В.Н. Возраст-ассоциированные состояния (гериатрические синдромы) в практике врача-терапевта поликлиники // Леч. дело. 2017. № 1. С. 6–15.

12. Шургая М.А., Меметов С.С., Силенко Л.В. Старшее поколение: медико-социальные проблемы // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. 2017. № 2. С. 86–88.

13. Ahmadi F., Roozbeh F. Infections Leading to Admission in Elderly and Non elderly Groups in a Referral Teaching Hospital in Soutwest of Iran // J. Mazand. Univ. Med. Sci. 2013. Vol. 23. № 105. P. 117–120.

14. Mouton C., Bazaldua O. Common infections inj Older Adults // Amer. Fan. Physic. 2001. Vol 63. № 2. P. 257–268.

15. Saaltink R., MacKinnon G., Owe F., Tardif-Williams C. Protection, participation and protection through participation: young people with intellectual disabilities and decision making in the family context // J. Intellect. Dis. Res. 2012. № 56. P. 1076–1086. doi: 10.1111/j.1365–2788.2012.01649.x.

16. Sheybani F., Naderi H., Sajjadi S. The Optimal management of acute febriale encephalopathy in the aged patient: a systematic // Interdisciplin. Perspect. Infect. Dis. 2016. Vol. 2016. P. 1–13.

17. United Nations Expert Group Meeting on «Changing population age structures and sustainable development». Concept note. New York, 13–14 October, 2016. http://www.un.org/.

Поступила в редакцию 19.01.2019
После доработки 30.01.2019
Принята к публикации 04.02.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 664–667

S. S. Memetov, N. P. Sharkunov

MEDICAL AND SOCIAL PROBLEMS OF SENIORS AT THE PRESENT STAGE

Rostov State Medical University, 29 Nakhichevansky per., Rostov-on-Don 344022, Rostov Region,
e-mail: dekanatfppo@yandex.ru

The article presents the results of the analysis of the needs of long-lived people with disabilities in medical and social care, reflects the problems that arise in this contingent of persons when it is necessary to address the issues of medical and social rehabilitation. A medical and social examination of 238 long-lived patients undergoing inpatient treatment in a geriatric medical organization was carried out. The most frequent deviations from the norm in laboratory and instrumental methods of research are revealed. Screening of «Age is no obstacle», which revealed the presence of cognitive disorders and depression in a significant number of investigated and their dependence on others. Emphasized the importance of participation of bodies of social protection of the population in solving the problems of the aged.

Key words: *long-livers, geriatric, hospital, medical care, medical organization, social care, senile asthenia, generalized atherosclerosis, disability, screening, laboratory research*

© В. И. Долгова, О. А. Гизингер, Н. В. Мамылина, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 668–675
УДК 616.017:371.1-053.88

В. И. Долгова[1], О. А. Гизингер[2], Н. В. Мамылина[1]

ИММУНОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПЕДАГОГОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В ДИНАМИКЕ УЧЕБНОГО ГОДА

[1] Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет, 454080, Челябинск, пр. В. И. Ленина, 69, e-mail: 23a12@list.ru; [2] Южно-Уральский государственный медицинский университет, 454016, Челябинск, ул. Воровского, 64, e-mail: kanc@chelsma.ru

Проблема сохранения здоровья у участников образовательного процесса и проведение комплексных диагностических мероприятий с использованием лабораторно-инструментальных методов занимают значительное место в ряду медико-биологических исследований. Целью исследования явилось изучение состояния клеточных факторов врожденного и адаптивного иммунитета, цитокинов *IL*-1β, 1α, *IFN*-γ, гормонов, вегетативной регуляции ритма сердца у педагогов пожилого возраста в динамике учебного года. Изучены показатели спектрального анализа ритма сердца (*n*=50) в начале учебного года (фоновый уровень), через 5 и 9 мес. Состояние клеточных факторов врожденного и адаптивного иммунитета оценивали путём анализа функциональной активности нейтрофилов периферической крови по их способности к поглощению частиц латекса, кислородзависимому метаболизму, функциональному резерву; рецепторный пейзаж лимфоцитов — методами проточной цитофлюориметрии, прямой иммунофлюоресценции, твердофазного ИФА; проведено вычисление критерия Шапиро—Уилка, χ^2, одностороннего точного критерия Фишера, *t*-критерия Стъюдента. Выявлено снижение показателей вариабельности сердечного ритма, снижение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, а также иммунного гомеостаза у педагогов пожилого возраста в динамике учебного года, что подтверждает необходимость осуществления комплекса профилактических мер, направленных на поддержание здоровья.

Ключевые слова: иммунофизиологические показатели, педагоги пожилого возраста, клеточные факторы врожденного иммунитета, гормональный статус, вегетативная регуляция ритма сердца, динамика учебного года

Проблема изучения возрастных изменений иммунитета остается актуальной в связи с наличием противоречивых данных о влиянии на работу иммунной системы факторов внешней среды, производственных и психологических факторов. В пожилом возрасте ряд физиологических и патологических процессов протекает с патогенетическими особенностями [9, 11, 13]. В процессах старения значительную роль играют иммунные механизмы, лимитирующие биохимические реакции, в основе которых лежит оксидативный стресс [16]. Показатель вариабельности сердечного ритма на сегодняшний день рассматривают как интегральный маркер состояния множества систем, обеспечивающих гомеостаз организма [1, 15], и может быть применен не только для оценки состояния вегетативной нервной системы (так называемого симпатовагусного баланса), но и функционального состояния организма в целом [10, 18]. Оценка иммунного и эндокринного статуса позволяет выявить изменения антимикробной защиты, риска развития опухолевой и аутовоспалительной патологии, особенностей периода менопаузы и постменопаузы. Поскольку иммунная, эндокринная и сердечно-сосудистая системы участвуют в адаптационном процессе организма как звенья целостного физиологического ответа, то комплексная оценка ключевых показателей иммунного, эндокринного статуса и вариабельности сердечного ритма позволяет оценить состояние здоровья педагогов пожилого возраста. Целью исследования явилось изучение состояния клеточных факторов врожденного и адаптивного иммунитета, цитоки-

* Статья выполнена в рамках научного проекта «Научно-методические основы психологии и технологии управления инновационными процессами образования в меняющемся мире» Комплексной программы и плана научно-исследовательской, проектной и научно-организационной деятельности Научного центра Российской академии образования на базе Южно-Уральского государственного гуманитарно-педагогического университета на 2018–2020 гг. Грант от ФГБОУ ВО «Мордовский государственный педагогический институт им. М. Е. Евсевьева», тема гранта: Личностные ресурсы преодоления кризиса развития субъектами образовательного процесса (2019 г., руководитель В. И. Долгова).

нов *IL*-1β, 1α, *IFN*-γ, гормонов, вегетативной регуляции ритма сердца у педагогов пожилого возраста в динамике учебного года в условиях инновационной образовательной среды.

Материалы и методы

Исследование проводили с участием 50 женщин-педагогов 60–61 года, преподающих в среднем звене (5–9-е классы), от которых было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с основами законодательства РФ «Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ» (приказ МЗ РФ № 266 от 19.07.2003 г., приказ Росздравнадзора № 2325-Пр/06 от 17.10.06 г.). Возрастной период характеризовался как постменопауза, все женщины отмечали длительное, более 24 мес, отсутствие месячных. Женщины, включенные в исследование, были обследованы у гинеколога в рамках ежегодного профилактического осмотра, патологии репродуктивной системы выявлено не было. Женщины по результатам медицинского обследования были допущены к педагогической деятельности в школе и имели стаж работы не менее 30–35 лет. Анализ вариабельности сердечного ритма у женщин осуществляли в динамике учебного года — в начале года (фоновый уровень) и по окончанию II и IV четвертей. Критериями исключения были артериальная гипертензия выше II степени, нарушения сердечного ритма, эндокринно-метаболические расстройства, системные и аутоиммунные заболевания, патология ЦНС, онкологические заболевания, острые инфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний, отказ от участия в исследовании.

Были изучены общая мощность спектра колебаний кардиоритма (*TP*, мс^2/Гц); волновые структуры высокочастотной (*HF*), низкочастотной (*LF*), очень низкочастотной (*VLF*) областей спектра (в абс. ед. мощности, мс^2/Гц); отношение низкочастотной составляющей спектра к высокочастотной (*LF/HF*). В процентах рассчитывали аддитивный вклад каждой частотной составляющей в формирование общей мощности спектра.

Состояние клеточных факторов врожденного и адаптивного иммунитета оценивали путём анализа функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови по их способности к поглощению частиц монодисперсного полистирольного латекса, кислородзависимому метаболизму в тесте восстановления нитросинего тетразолия (*HCT*-тесту) в модификации А. Н. Маянского и М. Е. Виксмана, функциональному резерву, который определяли как частное от деления числа индуцированных на число спонтанных *HCT*-положительных клеток. Методом проточной цитофлюориметрии на цитофлюориметре «Cytomics FC500» с помощью набора моноклональных антител («BeckmanCoulter», США) исследовали субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови. Для изучения иммунофенотипа лимфоцитов была использована венозная кровь, взятая из локтевой вены утром, строго натощак, в вакуумную систему с реагентом К2ЭДТА. Было определено абсолютное и относительное содержание клеток с фенотипом: *CD3+CD4+*, *CD3+CD8+*, *CD3–CD16+CD56+*, *CD3+CD16+CD56+*, *CD3–CD19+*, *CD3+HLA–DR+*. Для определения уровня гонадотропинов, половых стероидных гормонов, пролактина был использован метод твердофазного ИФА, определение гормонов было проведено в ООО «Лаборатория Гемотест» (ОГРН 1027709005642, лицензия: № ЛО-50-01-009799 от 19.06.2018 г.). Реализация технологического процесса в ООО «Лаборатория Гемотест» отвечает требованиям международного стандарта менеджмента качества ISO 15189:2007 и ISO 9001:2015.

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ Statistica for Windows 6.0 и SPSS for Windows 13.0. Для анализа нормальности распределения данных применяли критерий Шапиро—Уилка. Для вычисления относительного вклада клинических признаков в развитие исследуемой патологии и оценки эффективности терапевтических мер использовали критерий χ^2, односторонний точный критерий Фишера, *t*-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Величина *TP* — это общая спектральная мощность записи во всех диапазонах (0,003–0,4 Гц), характеризующая суммарный уровень активности регуляторных систем организма. В начале учебного года (фоновый уровень) данный показатель находился в пределах возрастной нормы у всех женщин-педагогов обследуемой группы (*рис. 1*).

Абсолютные мощности *VLF*, *LF* и *HF* — компонентов областей спектра составили, соответственно, 669,1 ±24,2; 344,1±24,8; 541,3±20,7

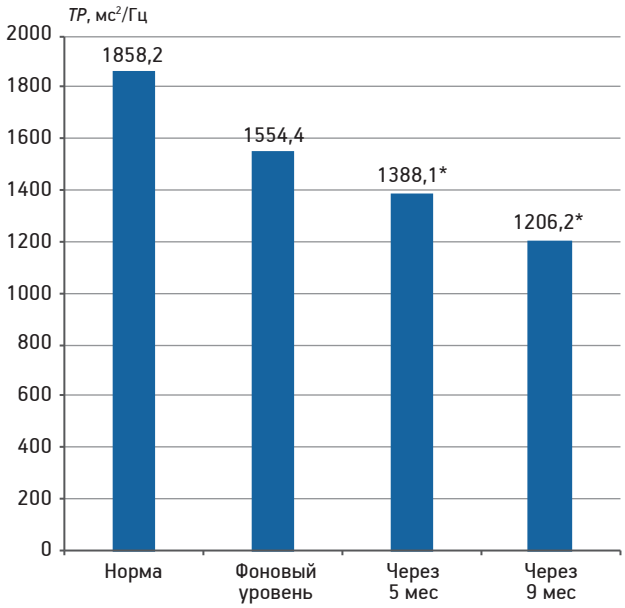


Рис. 1. Показатели общей спектральной мощности у женщин-педагогов пожилого возраста в динамике учебного года

*Примечание. Здесь и на рис. 2–4 указаны точки исследования (начало учебного года — фоновый уровень, через 5 и 9 мес); * $p<0,05$ — достоверность отличий показателей у женщин в динамике учебного года от фоновых уровней, рассчитанных с помощью t-критерия Стьюдента*

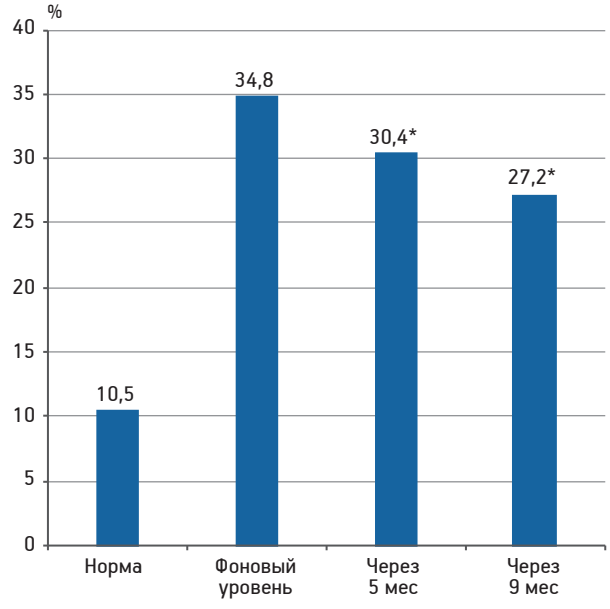


Рис. 2. Аддитивный вклад волн высокочастотного диапазона в общую мощность спектра

(мс²/Гц). Более низкие значения коэффициента вагосимпатического баланса у педагогов в начале учебного года по сравнению с серединой и, особенно, окончанием годовой трудовой деятельности косвенно свидетельствуют о меньшей стрессорной нагрузке на организм в этот период. Выявленное нами увеличение вегетативного баланса в виде активации симпатического звена в динамике учебного года можно рассматривать как неспецифический компонент адаптационной реакции организма в ответ на различные стрессорные воздействия (*рис. 2*).

Через 5 мес от начала учебного года у женщин-педагогов наблюдали динамику показателей спектрального анализа вариабельности сердечного ритма по сравнению с фоновыми значениями: общая мощность спектра уменьшилась на 10,7 % ($p<0,05$); абсолютная мощность *VLF*-компонента уменьшилась на 16 % ($p<0,05$); *HF*-компонента — на 16,3 % ($p<0,05$) на фоне достоверного увеличения абсолютной мощности *LF*-компонента спектра.

В этот период наблюдали увеличение аддитивного вклада гуморально-метаболических влияний в формирование сердечного ритма (% *VLF*) на 4,7 % ($p<0,05$); относительной доли *LF*-компонента — на 10,2 % ($p<0,05$) по сравнению с фоновым уровнем (*рис. 3*).

Относительный вклад высокочастотных колебаний (*HF*) в формирование спектральной мощности уменьшился на 12,6 % ($p<0,05$) по сравнению с фоном. Коэффициент вагосимпатического баланса (*LF/HF*) у женщин увеличился на 14,7 % ($p<0,05$) по сравнению с фоновыми значениями.

К концу учебного года у женщин-педагогов сохранилась выявленная ранее тенденция показателей спектрального анализа вариабельности сердечного ритма по сравнению с фоновыми значениями: общая мощность спектра уменьшилась на 22,4 % ($p<0,05$), абсолютная мощность *VLF*-компонента — на 39,4 % ($p<0,01$); *HF*-компонента — на 24,2 % ($p<0,05$) на фоне достоверного увеличения абсолютной мощности *LF*-компонента спектра на 13,5 %.

Полученные нами результаты согласуются с данными [3], которые отмечают возрастание вклада *LF* в общий спектр при эмоциональном стрессе у педагогов в различных возрастных группах, в том числе старшего возраста, что свидетельствует о выраженном хроническом напряжении. Через 9 мес напряженного учебного года не наблюдали достоверного изменения аддитивного вклада гуморально-метаболических влияний в формирование сердечного ритма (% *VLF*); относительная доля *LF*-компонента увеличилась на 33,2 % ($p<0,05$) по сравнению с фоновым уровнем. Относительный вклад высокочастот-

ных колебаний (*HF*) в формирование спектральной мощности уменьшился на 21,8 % ($\rho<0,05$) по сравнению с фоном. Коэффициент вагосимпатического баланса (*LF/HF*) у женщин педагогов увеличился на 28,4 % ($\rho<0,05$) по сравнению с фоновыми значениями. Статистически достоверное уменьшение общей мощности спектра в динамике учебного года связано с активацией симпатического звена регуляции в организме, что можно рассматривать как неспецифический компонент адаптационной реакции в ответ на стрессорные воздействия, связанные с напряженной педагогической деятельностью.

Повышение мощности спектра в очень низкочастотном и низкочастотном диапазонах свидетельствует о большей степени функционального напряжения инотропной функции сердца по сравнению с хронотропной [5].

Снижение у педагогов активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы, отражающего вагусный контроль сердечного ритма, связанного с актом дыхания, в динамике учебного года вполне закономерно. Значение *HF* характеризует быстрые волны, мощность в диапазоне высокой частоты (0,15–0,4 Гц). Значительное увеличение доли спектра в низкочастотном диапазоне указывает на увеличение функционального напряжения сердечно-сосудистой системы при адаптации к умственной нагрузке и эмоциональному стрессу в течение учебного года. Выявленная нами в течение учебного года динамика спектральных составляющих свидетельствует об имеющем место напряжении центральных механизмов регуляции ритма сердца. На основании показателей мощности спектра кардиоинтервалов в области низких частот нами отмечено определенное напряжение центральных регуляторных механизмов сердца. Существенно, что переход с рефлекторно-вегетативного уровня регуляции сердечного ритма в период напряжения на более низкий — гуморально-метаболический менее способен обеспечить адекватный гомеостаз организма.

В целом выявленные нами в динамике учебного года возрастные изменения вегетативного баланса у педагогов в виде активации симпатического звена можно рассматривать как неспецифический компонент адаптационной реакции в ответ на различные стрессорные воздействия, что согласуется с мнением других авторов [2]. Таким образом, снижение общей спектральной мощности, выраженная активация симпатико-адреналовой системы, увеличение вклада медленных колебаний

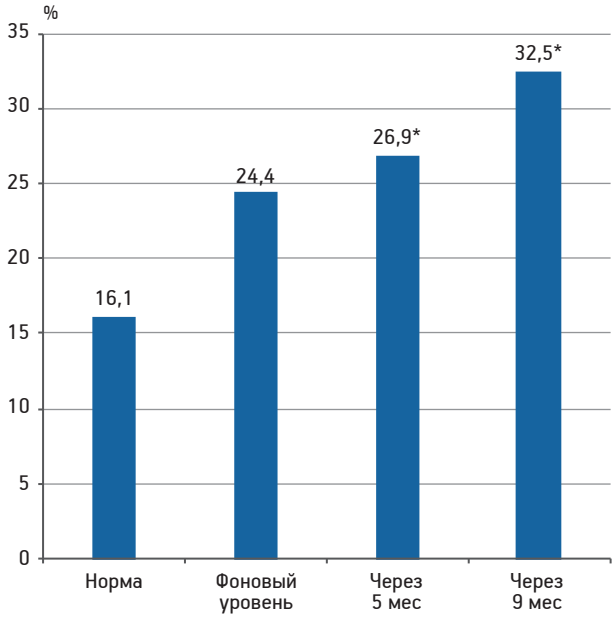


Рис. 3. Аддитивный вклад волн низкочастотного диапазона в общую мощность спектра

в структуру спектральной мощности и снижение реактивности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в динамике учебного года можно трактовать как ухудшение текущего функционального состояния и снижение адаптационных резервов организма у педагогов пожилого возраста вследствие эмоционального стресса, связанного с их профессиональной деятельностью.

Фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны оказывают множественные эффекты на различные органы и ткани, связываясь со специфическими G-протеиновыми рецепторами клеточной мембраны. Эффекты ФСГ и ЛГ реализуются через цАМФ-зависимые протеинкиназы. G-протеиновые рецепторы обнаружены на клетках мочеполового тракта, мозга, артерий, кожи. Содержание ФСГ и ЛГ в сыворотке крови представлено на *рис. 4*. Содержание прогестерона во все сроки наблюдений было 0 МмЕ/мл. Анализ выявил незначительные, но достоверные изменения со стороны половых гормонов, динамика, регистрируемая в 5–9 мес наблюдений, может быть связана с индивидуальными особенностями женщин и разными подходами к соблюдению требований преаналитического лабораторного этапа.

Снижение уровня эстрогенов и прогестерона, регистрируемое в исследовании, способствует развитию тенденции к вазоконстрикции и задержке жидкости в организме, на этот процесс может влиять и гиперинсулинемия, развивающаяся в период климакса [4, 17]. Особенности центральной ге-

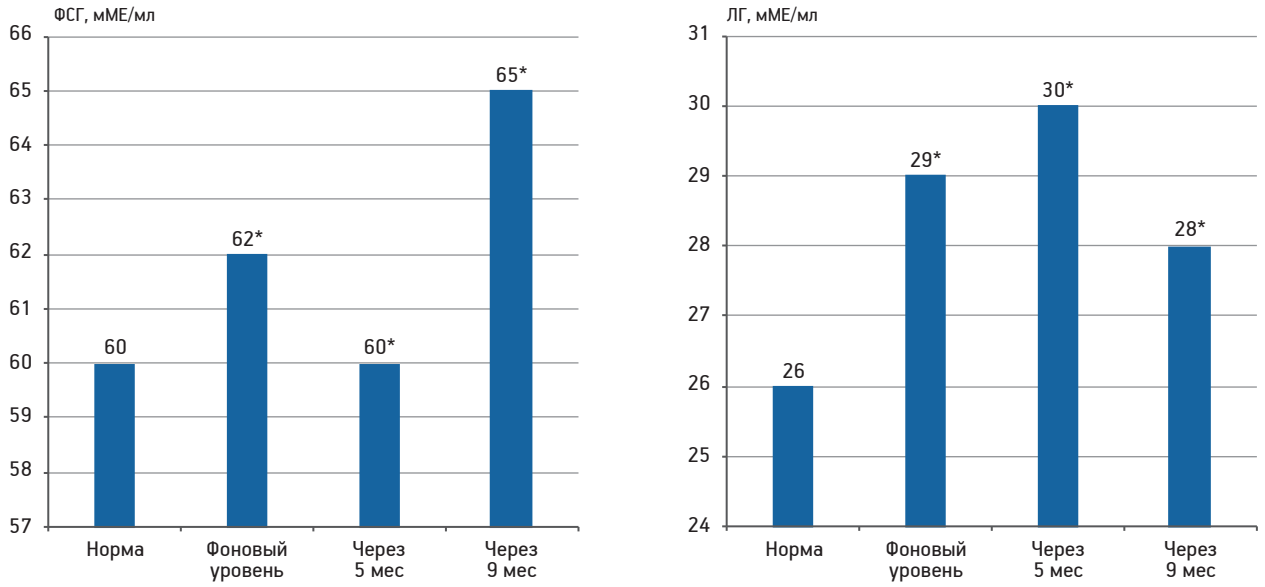


Рис. 4. Содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови у женщин-педагогов пожилого возраста в динамике учебного года

модинамики (гипокинетический тип циркуляции) способствуют повышению тонуса сосудов, обусловленного нарастанием концентрации Na^+ в клетках и снижением эстрогенов, обладающих вазодилатирующими свойствами. Кроме того, гормональный дисбаланс у женщин в постменопаузе может изменять метаболизм липидов и липопротеинов, усугубляя развитие атеросклероза. Повышение активности симпатико-адреналовой системы на фоне атеросклеротических изменений и дисфункций сердечно-сосудистой системы отражается на сократительной способности миокарда. В патогенезе таких нарушений принимают участие *IL* семейства 1 (α, β), *TNF*-α, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины) [12]. Увеличение *TNF*-α, избыточная продукция *IL*-1 могут являться начальным звеном первичного системного гуморального ответа, так называемого «цитокинового ответа», и в последующем приводить к эндотелиальной дисфункции и нарушению гематоэнцефалического барьера, повреждению эндотелиоцитов, развитию воспаления, цитокин-индуцированного повреждения клеток-компонентов гематоэнцефалического барьера, развивающегося на фоне гиперпродукции провоспалительных цитокинов, трансэндотелиальной миграции лейкоцитов [8].

Противовоспалительные цитокины семейства *IL*-1, высвобождаемые активированной микроглией, индуцируют перегруппировку и изменение экспрессии белков плотных клеточных контактов (*ZO*-1 и окклюдин), приводя к патологической проницаемости гематоэнцефалического барьера [7]. Повышение *IL*-1 сопряжено с усилением экспрессии белков-адгезинов — селектина *ICAM*-1, которые облегчают миграцию иммуноцитов в областях воспаления и дегенерации. Увеличение продукции эндотелиоцитами *IL*-1β и белка *PGE*-2 предполагает, что эти медиаторы участвуют в распространении воспалительного сигнала на другие клетки головного мозга (астроциты, микроглию, перициты и периваскулярные макрофаги) [20]. Цитокиновый баланс напрямую связан с субпопуляционным составом клеток-продуцентов оппозитных цитокинов, обеспечивающих баланс системы *Th*1/*Th*2. Показатели рецепторного пейзажа лимфоцитов периферической крови, содержание некоторых цитокинов, функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови представлены в *таблице*.

Через 5 мес выявлены изменения иммунных показателей периферической крови: нарушение количественного и субпопуляционного состава лейкоцитов, дискоординация межклеточных взаимоотношений субпопуляций *T*-лимфоцитов, а именно снижение относительного числа клеток с фенотипом *CD3+CD4+*, при отсутствии достоверных изменений со стороны субпопуляции с фенотипом *CD3+CD8+* ($p<0,05$), снижение иммунорегуляторного индекса *CD3+CD4+/CD3+CD8+* ($p<0,05$), относительного и абсолютного числа *NK*-клеток (фенотип *CD3–CD16++ CD56+*), снижение, но в пределах референсных значений, *NKT*-клеток (фенотип *CD3+CD16+CD56+*), умень-

Показатели качественного и количественного клеточного и субпопуляционного состава нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов в крови у женщин-педагогов в динамике учебного года, *M±m*

Показатель		Фоновый уровень	Через 5 мес	Через 9 мес
Клетки с фенотипом *CD*3+*CD*4+-клетки	%	41,41±1,6	36,12±1,81*	32,32±1,12*
	$\cdot 10^9$/л	0,94±0,07	0,76±0,09*	0,66±0,11*
Клетки с фенотипом *CD*3+*CD*8+-клетки	%	21,42±1,02	23,31±0,86	22,51±1,15
	$\cdot 10^9$/л	0,46±0,07	0,58±0,08	0,48±0,09
Клетки с фенотипом *CD*3+*CD*4+/ *CD*3+*CD*8+		1,32±0,22	1,14±0,34*	1,10±0,43*
Клетки с фенотипом *CD*3–*CD*16+*CD*56+	%	8,52±1,23	7,14±1,11*	7,12±1,24*
	$\cdot 10^9$/л	0,17±0,06	0,12±0,03*	0,09±0,02*
Клетки с фенотипом *CD*3+*CD*16+*CD*56+	%	4,37±0,8	3,71±1,12*	3,21±0,91
	$\cdot 10^9$/л	0,18±0,02	0,11±0,03*	0,12±0,03*
Клетки с фенотипом *CD*3+*HLA–DR*+	%	16,41±2,31	12,61±1,82	12,52±2,34
	$\cdot 10^9$/л	0,34±0,04	0,29±0,06*	0,23±0,07*
Клетки с фенотипом *CD*3–*CD*19+	%	26,21±1,51	27,6±2,31*	25,84±1,61*
	$\cdot 10^9$/л	0,94±0,11	0,99±0,14	0,95±0,12
Рецептурный антагонист *IL*-1, пг/мл	α	1,96±0,15	3,49±0,12*	3,98±0,15*
	β	1,21±1,75	1,92±0,93*	1,83±1,04*
	RAIL	2,84±0,12	1,44±0,05*	0,89±0,08*
IFN-γ сывороточный, пг/мл		3,09±0,11	1,15±0,33*	1,92±0,31*
HCT-спонтанная активность нейтрофильных гранулоцитов, %		35,59±1,22	25,53±1,11*	15,33±1,09*
HCT-индуцированная активность нейтрофильных гранулоцитов, %		58,13±1.41	38,10±1,02*	35,99±1,12*
Функциональный резерв нейтрофильных гранулоцитов		1,47±0,34	1,09±0,14*	1,07±0,15*
Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов		29,19±1,26	24,11±1,09	22,16±1,05

* Достоверность отличий показателей у женщин в динамике учебного года от фоновых уровней, рассчитанных с помощью *t*-критерия Стьюдента, $p<0,05$.

шение активированных лимфоцитов с фенотипом *CD3+HLA–DR+*, отсутствие динамики клеток с фенотипом *CD3–CD*19+ ($\rho \geqslant 0,05$). Дисбаланс субпопуляционного состава приводит к дискоординации *Th*1/*Th*2 иммунного ответа, нарушению процессинга и презентации антигена, снижению кислородзависимого метаболизма, функционального резерва, фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови, уменьшению содержания *IFN*-γ, повышению *IL*-1α, *IL*-1β в сыворотке крови. Усугубление изменений в виде количественных дисфункций рецепторов на поверхности лимфоцитов, снижение функционально-метаболического статуса нейтрофильных гранулоцитов, нарушение концентрации *IL*-1, *IFN*-γ наблюдали и к 9-му месяцу наблюдений.

Стрессовое состояние, сопровождающее напряженную педагогическую деятельность, вызывает нарушение гомеостаза организма, на восстановление которого направлен комплекс процессов, обеспечиваемых совокупностью нейрогуморальных, иммунных и метаболических реакций [6, 14, 19, 21]. При длительном воздействии неблагоприятных факторов среды наблюдается перевозбуждение нервной системы, вызывающее постоянный спазм сосудов микроциркуляторного русла. Колебания АД могут быть причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний. Эстрогены могут быстро оказывать влияние на тонус коронарных сосудов и миокардиальную активность путем прямого воздействия на электрические свойства биомембран и трансмембранную ионную проницаемость. Концепция о кардиопротекторном влиянии эстрогенных лекарственных препаратов базируется на способности эстрогенов предотвращать и задерживать прогрессирование ИБС, пароксизмальных форм нарушения сердечного ритма, атеросклероза, главным образом у женщин с дефицитом эстрогенов. Изменения вариабельности ритма сердца обусловлены нейрогормональным статусом организма и отражают баланс между тонусом симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Выраженное снижение вариабельности ритма сердца, указывающее на повышение симпатическо-

го тонуса при одновременном уменьшении парасимпатической регуляции сердечной деятельности, связано с повышенным риском развития нарушений сердечно-сосудистой системы и возникновением опасных осложнений, а также с тяжестью течения многих заболеваний.

При обследовании педагогов вне зависимости от типа образовательного учреждения выявлено снижение показателей временно́го и спектрального анализа с возрастом. Отсутствие положительной динамики иммунных показателей периферической крови за 9 мес наблюдений свидетельствует о снижении потенциала факторов врождённого и адаптивного иммунитета у работающих женщин-педагогов. Дисфункции лимфоцитарного рецепторного пейзажа, функциональной активности фагоцитов периферической крови, кислородзависимого потенциала нейтрофильных гранулоцитов, снижение функционального резерва и нарушение поглотительных способностей последних способствуют снижению иммунного гомеостаза, формируя стойкую нейроиммунную стресс-реакцию.

Заключение

Проведенное исследование состояния клеточных факторов врожденного иммунитета, гормонального статуса, вегетативной регуляции ритма сердца у педагогов пожилого возраста в динамике учебного года в условиях инновационной образовательной среды подтверждает необходимость осуществления комплекса реабилитационных и профилактических мер, направленных на поддержание функции сердечно-сосудистой и иммунной систем педагогов, имеющих длительный трудовой стаж профессиональной деятельности. Предполагаем, что физиологический эффект от подобных мер будет способствовать нормализации регуляторного обеспечения ритма сердца, увеличению активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, нормализации клеточных и гуморальных факторов врожденного и адаптивного иммунитета, приведет к повышению адаптационных возможностей организма.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Кондратьева О.Г., Кондратьева А.А. Профиль гемодинамических показателей сердечно-сосудистой системы при формировании профессионального стресса у педагогов // Науч. обозрение. Биол. науки. 2015. № 1. С. 90.

2. Кривоногова Е.В., Поскотинова Л.В., Овсянкина М.А. Эффективность биоуправления параметрами вариабельности сердечного ритма у участников образовательного процесса: нейрофизиологические и возрастные аспекты // Вестн. клин. нейрофизиол. 2016. № S. С. 149–150.

3. Попова М.А., Говорухина А.А., Дрюнь А.Ю. Мониторинг функционального состояния педагогов, проживающих на Севере // Вестн. Новосибир. ГПУ. 2014. № 1. С. 166–174.

4. Сметник В.П. Положения глобального консенсуса о менопаузальной гормонотерапии: цель и обоснование // Акуш. и гин. 2015. № 7. С. 83–87.

5. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Хроническая сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы // Тер. арх. 2017. Т. 89. № 9. С. 4–9.

6. Bruyneel M. Sleep disturbances in menopausal women: Aetiology and practical aspects // Maturitas. 2015. Vol. 81. № 3. P. 406–409.

7. Gray K.M., Katz D.B., Brown E.G., Stroka K.M. Quantitative Phenotyping of Cell-Cell Junctions to Evaluate ZO-1 Presentation in Brain Endothelial Cells // Ann. Biomed. Engineering. 2019. Vol. 136. P. 1451–1454.

8. Katsura H., Kobayashi Y., Tata P.R., Hogan B.L.M. IL-1 and TNFα Contribute to the Inflammatory Niche to Enhance Alveolar Regeneration // Stem. Cell Reports. 2019. Vol. 12. № 4. P. 657–666.

9. Lin J., Chen L., Ni S. et al. Association between sleep quality and bone mineral density in Chinese women vary by age and menopausal status // Sleep Med. 2019. Vol. 53. P. 75–80.

10. Maslov P., Kim J., Argulian E. et al. Is Cardiac Diastolic Dysfunction a Part of Post-Menopausal Syndrome? // JACC: Heart Failure. 2019. Vol. 7. № 3. P. 192–203

11. Mulhall S., Andel R., Anstey K. Variation in symptoms of depression and anxiety in midlife women by menopausal status // Maturitas. 2018. Vol. 108. P. 7–12.

12. Nasonov E.L., Popkova T.V. Role of interleukin 1 in the development of atherosclerosis // Rheumatol. Sci. Pract. 2018. № 56. P. 28–34.

13. Nülüfer E. Attitudes towards menopause and depression, body image of women during menopause: Alexandria // J. Med. 2018. Vol. 54. № 3. P. 241–246.

14. Rindner L., Strömme G., Nordeman L. et al. Reducing symptoms for women transition using group education in a primary health care setting — a randomized controlled trial // Maturitas. 2017. Vol. 98. P. 14–19.

15. Savonitto S., Morici N., Franco N., Misuraca L. Age at menopause, extent of coronary artery disease and outcome among postmenopausal women with acute coronary syndromes // Int. J. Cardiol. 2018. Vol. 259. № 15. P. 8–13.

16. Smith R., Flaws J., Mahoney M. Factors associated with poor sleep during menopause: results from the Midlife Health Study // Sleep Med. 2018. Vol. 45. P. 98–105.

17. Subramanya V., Zhao D., Ouyang P. et al. Association of endogenous sex hormone levels with coronary artery calcium progression among post-women in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // J. Cardiovasc. Computed Tomogr. 2019. Vol. 13. № 1. P. 41–47.

18. Svatikova A., Hayes S. Menopause and menopausal hormone therapy in women: cardiovascular benefits and risks // Revista Colomb. Cardiol. 2018. Vol. 25. № 1. P. 30–33.

19. Visan I. Mapping IL-1 in the brain // Nature immunol. 2019. Vol. 20. № 3. P. 245.

20. Wang J., Liu M., Zhang X. et al. Physiological and pathophysiological implications of PGE(2) and the PGE(2) synthases in the kidney // Prostagland. Other Lipid Mediators. 2018. Vol.134. P. 1–6.

21. Watkins E. Menopause: The Best Chapter of Our Lives // Physic. Assistant Clin. 2018. Vol. 3. № 3. P. 373–383.

Поступила в редакцию 29.03.2019
После доработки 06.05.2019
Принята к публикации 08.05.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 4. P. 668–675

V. I. Dolgova[1], *O. A. Gizinger*[2], *N. V. Mamylina*[1]

IMMUNOPHYSIOLOGICAL INDICATORS OF THE ORGANISM OF TEACHERS OF THE ELDERLY IN THE DYNAMICS OF THE EDUCATIONAL YEAR

[1] South Ural State Humanitarian-Pedagogical University, 69 V. I. Lenin str., Chelyabinsk 454080, e-mail: 23a12@list.ru; [2] South Ural State Medical University, 64 Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454016, e-mail: kanc@chelsma.ru

The problem of preserving the health of participants in the educational process and carrying out comprehensive diagnostic measures using laboratory and instrumental methods occupy a significant place in a number of biomedical research. The aim of the present study was to study the state of cellular factors of innate and adaptive immunity, *IL*-1β, 1α, *IFN*-γ cytokines, hormones, vegetative regulation of heart rhythm in older teachers in the dynamics of the school year. The indices of the spectral analysis of the heart rhythm (n=50) at the beginning of the school year (background level), after 5 and 9 months, were studied. The state of cellular factors of innate and adaptive immunity was assessed by analyzing the functional activity of peripheral blood neutrophils by their ability to absorb latex particles, oxygen-dependent metabolism, and functional reserve; lymphocyte receptor landscape — used methods of flow cytofluorimetry; enzyme-linked immunosorbent assay; the calculation of the Shapiro—Wilk criterion, χ^2, one-sided Fisher exact test, *t*-Student criterion. A decrease in heart rate variability indicators characterizing the activity of the parasympathetic regulation, as well as immune homeostasis among older teachers in the dynamics of the school year, which confirms the need to implement a set of preventive measures aimed at maintaining health.

Key words: *immunophysiological indicators, elderly teachers, cellular factors of innate immunity, hormonal status, autonomic regulation of heart rhythm, school year dynamics*

КОНКУРС НА ЛУЧШУЮ РАБОТУ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ РОССИИ ПО ГЕРОНТОЛОГИИ В 2019 г.

Президиум Правления Геронтологического общества РАН объявляет прием работ на конкурс на лучшую работу молодых ученых по геронтологии в 2019 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: оттиски 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 2019 г. на имя президента Общества чл.-кор. РАН В.Н. Анисимова по адресу:

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный-2,
ул. Ленинградская, 68, НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова —
с пометкой на конверте «*На конкурс молодых ученых*».

Решение о присуждении премии будет объявлено не позднее 31 марта 2020 г.



Пять принципов активного долголетия

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

МОСКОВСКИЕ ОФИСЫ
Москва, 1-я улица Ямского поля, д. 24
7 (495) 640-0614 (доб. 1)
1@peptidesco.ru

Москва, ул. Машкова, д. 28/20, 3 этаж
7 (495) 640-0614 (доб. 5)
5@peptidesco.ru

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ОФИС
СПб., ул. 2-я Советская, д. 7,
БЦ «Сенатор»
7 (812) 640-0614 (доб. 2)
2@peptidesco.ru

НИЖЕГОРОДСКИЙ ОФИС
Н. Новгород, Московское шоссе, д. 29А
7 (831) 260-1291
6@peptidesco.ru

ОФИЦИАЛЬНОЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО В ЕВРОПЕ
Латвия, Рига, ул. Альберта, 2
+371 675-01-555
help@peptideproduct.eu

PEPTIDES
ПЕПТИДНАЯ КОМПАНИЯ № 1

www.peptidesco.com