ISSN 1561-9125
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 5 2019
Том Vol. 32

Advances in Gerontology
Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Молекулярные и физиологические механизмы старения

Диагностика, клиническая картина и лечение ассоциированных с возрастом заболеваний

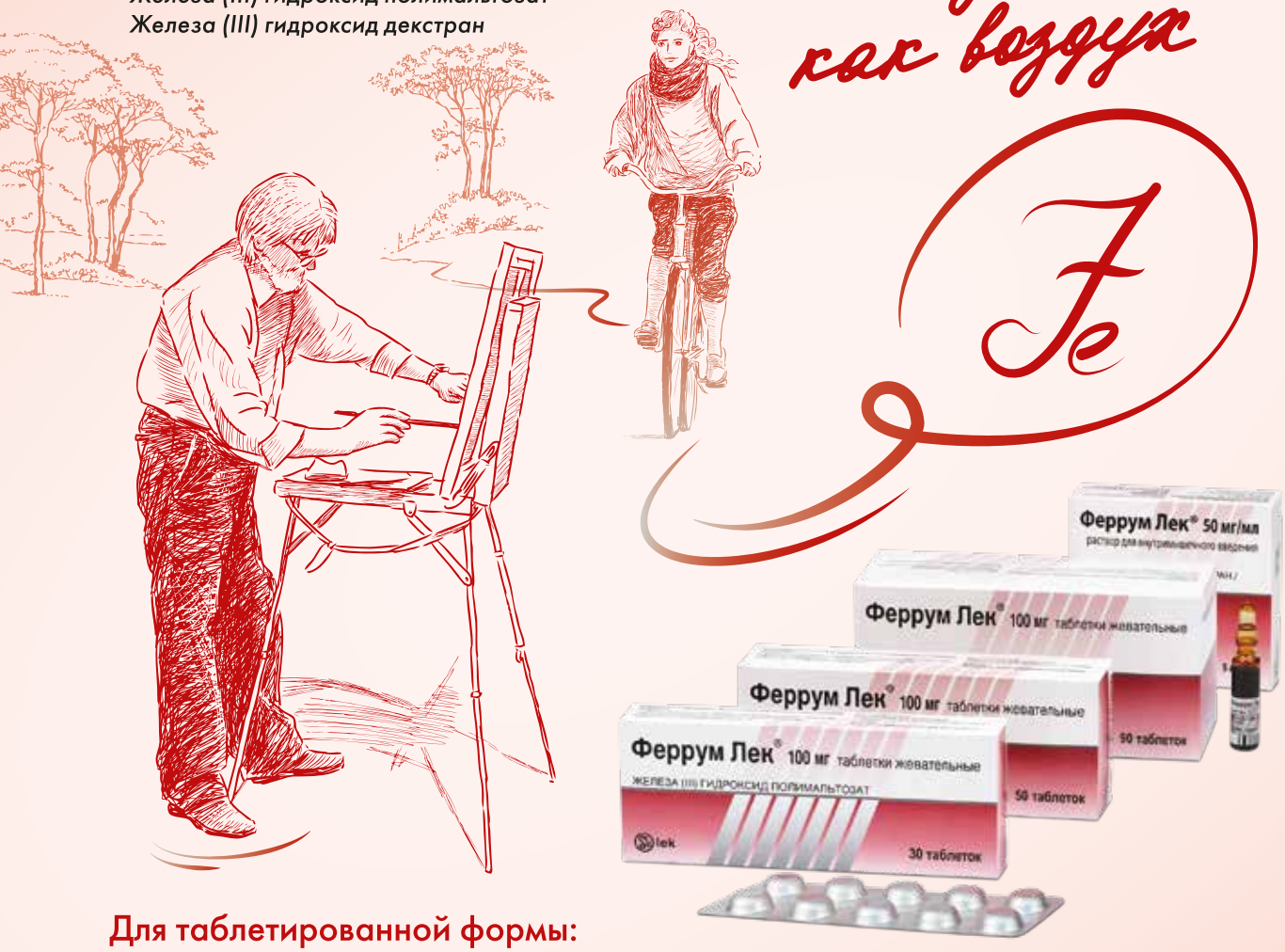
Региональные особенности

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Феррум Лек®

Железа (III) гидроксид полимальтозат
Железа (III) гидроксид декстран

железо, нужное как воздух



Рег. № П N014059/01

Рег. № П N012698/01

Для таблетированной формы:

- Стойкое повышение уровня гемоглобина[1]
- В 2 раза лучше переносится по сравнению с солевыми препаратами[1, 2]
- В 1,5 раза быстрее заполняет депо по сравнению с солевыми препаратами[1]

Для парентеральной формы:

- Когда необходимо быстрое восполнение запаса железа[3]

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Феррум Лек® МНН: Железа (**III**) гидроксид полимальтозат РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N012698/01 ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки жевательные ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: лечение латентного дефицита железа (дефицит железа без анемии); клинически выраженной железодефицитной анемии; повышенная потребность в железе во время беременности и в период грудного вскармливания, донорства крови, интенсивного роста, вегетарианства и пожилого возраста. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: установленная гиперчувствительность к железа(**III**) гидроксид полимальтозату или к любому вспомогательному веществу; перегрузка железом (например, гемосидероз, гемохроматоз); нарушение утилизации железа (например, свинцовая анемия, сидероахрестическая анемия, талассемия); анемия, не связанная с дефицитом железа (например, гемолитическая анемия или мегалобластная анемия, вызванная недостатком витамина B12); детский возраст до 12 лет (в связи с необходимостью назначения малых доз в этой возрастной группе рекомендуется использовать препарат Феррум Лек®, сироп 10мг/мл); ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Феррум Лек® в целом переносится хорошо. Нежелательные реакции преимущественно носят легкий и преходящий характер. По данным ВОЗ нежелательные реакции, классифицированные как часто встречающиеся (частота развития ≥1/100, < 1/10 случаев): изменение цвета кала, запор, диарея, тошнота, боль в области живота (включая диспепсию, дискомфорт в области живота, вздутие живота). Изменение цвета кала при приеме пероральных препаратов железа не имеет клинического значения. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: В качестве меры предосторожности женщинам детородного возраста и женщинам в период беременности и грудного вскармливания следует принимать препарат Феррум Лек® только после консультации с врачом. Рекомендуется проводить оценку соотношения пользы и риска. Неблагоприятное влияние на плод при применение железа(**III**) гидроксид полимальтозата маловероятно. Маловероятно, что применение железа(**III**) гидроксид полимальтозата женщинами, кормящими грудью, способно привести к нежелательным эффектам у ребенка. Предполагается, что прием препарата Феррум Лек® не должен оказывать влияния на суточную потребность в инсулине у пациентов с сахарным диабетом. 1 жевательная таблетка содержит 0,04 ХЕ.

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Феррум Лек® МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: Железа (**III**) гидроксид декстран РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N014059/01 ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для внутримышечного введения ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: лечение всех форм железодефицитных состояний, при которых необходимо быстрое восполнение запаса железа, включая следующие: тяжелый дефицит железа вследствие кровопотери; нарушение абсорбции железа в кишечнике; состояния, при которых лечение препаратами железа для приема внутрь неэффективно или неосуществимо. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к компонентам препарата; избыток железа в организме (гемохроматоз, гемосидероз); анемия, не связанная с дефицитом железа; нарушение механизмов « утилизации» железа (свинцовая анемия, сидероахрестическая анемия, талассемия); первый триместр беременности; синдром Ослера- Рандю- Вебера; инфекционные болезни почек в острой стадии; неконтролируемый гиперпаратиреоз; декомпенсированный цирроз печени; инфекционный гепатит. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Феррум Лек® раствор предназначен только для внутримышечного введения только в условиях стационара, пациент должен наблюдаться по крайней мере в течение 30 минут после каждой инъекции. Расчет дозы в соответствии с общим дефицитом железа по формуле: масса тела (кг) x (расчетный уровень гемоглобина (г/л) – реальный уровень гемоглобина (г/л) x 0, 24 + депонированное железо (мг). Масса тела до 35 кг: расчетный уровень гемоглобина = 130 г/л и депонированное железо = 15 мг/кг массы тела. Масса тела свыше 35 кг: расчетный уровень гемоглобина = 150 г/л и депонированное железо = 500 мг. Общее количество ампул препарата, которое необходимо ввести = Общий дефицит железа (мг)/100 мг. Стандартные дозы: детям 0,06 мл/кг массы тела/сутки (3 мг железа/кг/сутки), взрослым 1 - 2 ампулы препарата (100 - 200 мг железа), в зависимости от содержания гемоглобина. Максимальные суточные дозы: детям 0,14 мл /кг массы тела в сутки, взрослым 4 мл в сутки. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: наиболее часто сообщалось о реакциях в месте инъекции – боль, кровоизлияние, раздражение, изменение цвета, образование гематомы, кожный зуд. ПРИМЕНЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ: препарат противопоказан в первом триместре беременности. Во втором и третьем триместрах и в период грудного вскармливания применение препарата возможно только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный вред для плода или младенца. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: применять только в условиях стационара; только для внутримышечного введения; содержимое ампул не смешивать с другими препаратами, использование ампул с выпавшим осадком недопустимо. С осторожностью при следующих состояниях: бронхиальная астма, аллергическая экзема или другая атопическая аллергия; хронический полиартрит; сердечно-сосудистая недостаточность; низкая способность связывать железо и/или дефицит фолиевой кислоты; детский возраст до 4-х месяцев. Обязательно проведение общего клинического анализа крови и определения ферритина сывороткти; необходимо исключить нарушение абсорбции железа. Учитывать риск реакции гиперчувствительности, особенно у пациентов с аллергией в анамнезе, у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в анамнезе, экземой или другими аллергическими проявлениями, а также у пациентов с иммуно-воспалительными заболеваниями (например, системная красная волчанка, ревматоидный артрит). Учитывать соотношение польза/риск у пациентов с нарушением функции печени, не рекомендуется у пациентов, для которых перегрузка железом может явиться патогенетическим фактором развития нежелательных явлений (в частности, поздней кожной порфирии). Рекомендуется тщательный контроль концентрации железа. Лечение пероральными формами железосодержащих препаратов начинать не ранее, чем через 5 суток после последней инъекции препарата.

1. Ortiz R., Tobli J.E., Romero J.D., Monterrosa B., Frer C., Macagno E., Breymann C. E.cacy and safety of oral iron (**III**) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron de.ciency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011, Nov; 24 (11): 1347–52. Дизайн исследования: Открытое контролируемое рандомизированное многоцентровое исследование по изучению эффективности и безопасности железа (**III**)-ГПК и сульфата железа в дозе 200 мг в сутки в терапии ЖДА у беременных женщин. Участники — 80 беременных женщин старше 16 лет на 18–26-й неделе беременности с диагностированной железодефицитной анемией. Первая группа — 40 пациентов — получала 2 раза в сутки по 100 мг железа (**III**)-ГПК во время или после еды в течение 90 дней. 2 группа – препарат сульфата железа по аналогичной схеме. Было показано достоверное сопоставимое повышение уровня гемоглобина от исходного значения на 60-й и 90-й день для обоих препаратов и в 1,5 раза лучшее повышение уровня ферритина в группе железа (**III**)-ГПК к 60-му дню терапии (p < 0,04). Препарат железа (**III**)-ГПК отличался более благоприятными параметрами безопасности по сравнению с сульфатом железа.

2. Tobli et al. Iron polymaltose in iron de.ciency anemia. Arzneimittel-Forschung (Drug Research), 2007; 57 (6a): 431–438. Дизайн исследования: Метаанализ 6 клинических исследований, 557 взрослых пациентов с железодефицитной анемией. 319 пациентов принимали железа (**III**)-гидроксид-полимальтозный комплекс (ГПК), 238 пациентов –сульфат железа в эквивалентных дозах . Длительность терапии составляла 8–13 недель. Уровень гемоглобина по окончании терапии достоверно не отличался в обеих группах пациентов (p = 0,93). Препарат железа (**III**)-ГПК достоверно реже вызывал нежелательные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (p < 0,001). 3. Инструкция по медицинскому применению к лекарственному препарату Феррум Лек®, рег.номер П014059/01

* Железо – микроэлемент, на 75–80 % содержащийся в гемоглобине (Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. – М.: «Алев-В», 2003. – С. 607 с ил. (с. 318). RU1911762323

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3; тел.: +7 (495) 660-75-09; www.sandoz.ru

Реклама.

25 ЛЕТ В РОССИИ SANDOZ A Novartis Division

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, № 5

Editorial Board:

V. N. Anisimov (St. Petersburg) — Editor-in-Chief
V. Kh. Khavinson (St. Petersburg) — Deputy Editor-in-Chief
G. A. Ryzhak (St. Petersburg) — Executive Secretary
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, № 5

Редакционная коллегия:

В. Н. Анисимов (Санкт-Петербург) — главный редактор
В. Х. Хавинсон (Санкт-Петербург) — заместитель главного редактора
Г. А. Рыжак (Санкт-Петербург) — ответственный секретарь
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. № 5. 184 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 11.12.2019 г. Формат бумаги 60×90 1/8. Печать офсетная. Печ. л. 23.

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

© Успехи геронтологии, 2019
© Геронтологическое общество, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Бодэ И. И., Медведев Д. С., Кветной И. М., Полякова В. О.
Семейство белков сиртуинов: роль в процессах старения и регуляции клеточного метаболизма — 686

Мустафин Р. Н.
Взаимосвязь транспозонов с теломерами при старении — 693

Березуцкий М. А., Дурнова Н. А., Власова Я. А.
Экспериментальные и клинические исследования механизмов антивозрастных эффектов химических соединений *Astragalus membranaceus* (обзор литературы) — 702

Бабийчук Л. В., Бабийчук В. Г.
Структурные изменения миокарда у старых крыс при стресс-индуцированной артериальной гипертензии — 711

Никольская К. А., Толченникова В. В., Кондашевская М. В.
Психофизиологические признаки старения у мышей *F*1 (*C*57*BL*/6×*DBA*/2) — 718

Гунин А. Г., Голубцова Н. Н., Корнилова Н. К.
Механочувствительный протеин *Hippo* регуляторного пути — транскрипционный коактиватор с *PZD*-связывающей последовательностью (*TAZ*) в коже человека в процессе старения — 725

Селихова М. С.
Менопаузальная терапия: современный взгляд на проблему — 732

Селятицкая В. Г., Епанчинцева Е. А., Новикова Е. Г., Шилина Н. И., Пинхасов Б. Б.
Гормональная характеристика андрогенного статуса у мужчин разных возрастных групп — 737

Балашова Н. В.
Возрастная динамика показателей белкового, липидного, углеводного, пуринового обмена и гормонов передней доли гипофиза в крови у практически здоровых мужчин 22–55 лет — 743

Бродовская Т. О., Гришина И. Ф., Баженова О. В., Ковин Е. А., Перетолчина Т. Ф.
Преждевременное старение пациентов, страдающих нарушениями дыхания во сне в коморбидной ассоциации с ожирением — 748

Глушков Н. И., Иванов М. А., Пуздряк П. Д., Самко К. В., Артемова А. С., Урюпина А. А.
Выбор метода реваскуляризации у пациентов пожилого и старческого возраста с инфраингвинальной артериальной болезнью — 758

Горшунова Н. К., Савич В. В.
Особенности фиброзирования и нарушений коллагенового метаболизма интерстициального матрикса миокарда у больных артериальной гипертензией и возможности их коррекции сартанами — 765

Пушкин А. С., Хавинсон В. Х.
Персонификация мониторинга острого коронарного синдрома и его исходов у пациентов пожилого и старческого возраста. Сообщение 1. Острый коронарный синдром (обзор) — 771

Bode I. I., Medvedev D. S., Kvetnoy I. M., Polyakova V. O.
The sirtuin family of proteins: the role in the aging processes and regulation of cell metabolism — 686

Mustafin R. N.
Aging and interrelation of telomeres with transposable elements — 693

Berezutsky M. A., Durnova N. A., Vlasova I. A.
Experimental and clinical studies of mechanisms of the anti-aging effects of chemical compounds in *Astragalus membranaceus* (review) — 702

Babiichuk L. V., Babiichuk V. G.
Structural changes in myocardium of aged rats on background at stress-induced arterial hypertension — 711

Nikolskaya K. A., Tolchennikova V. V., Kondashevskaya M. V.
Psychophysiological signs of aging in mice *F*1 (*C*57*BL*/6×*DBA*/2) — 718

Gunin A. G., Golubtzova N. N., Kornilova N. K.
Mechanosensitive protein of *Hippo* regulatory pathway — transcription coactivator with *PZD*-binding motif (*TAZ*) in human skin during aging — 725

Selickova M. S.
Menopausal therapy: Modern view of the problem — 732

Selyatitskaya V. G., Epanchintseva E. A., Novikova E. G., Shilina N. I., Pinkhasov B. B.
Hormonal feature of the androgen status in different-aged males — 737

Balashova N. V.
Indicators of protein, lipid, carbohydrate, purine metabolism and the level of pituitary hormones in healthy men of 22–55 years old — 743

Brodovskaya T. O., Grishina I. F., Bazhenova O. V., Kovin E. A., Peretolchina T. F.
Premature aging in sleep apnea comorbid obesity persons — 748

Glushkov N. I., Ivanov M. A., Puzdryak P. D., Samko K. V., Artemova A. S., Uryupina A. A.
Choice of the revascularization method for patients of elderly age with infraeinguvinal arterial disease — 758

Gorshunova N. K., Savich V. V.
Features of fibrosis and disorders of the collagen metabolism of the interstitial matrix of the myocardium in patients with arterial hypertension and possibilities of their correction with sartname — 765

Pushkin A. S., Khavinson V. Kh.
Personified monitoring of acute coronary syndrome and its outcomes in elderly patients. Report 1. Acute coronary syndrome (overview) — 771

Ильина Е. С., Богова О. Т., Горбатенкова С. В., Головина О. В., Шалыгин В. А., Иващенко Д. В., Синицина И. И., Савельева М. И., Потапов В. Н., Гончарова О. В., Пузин С. Н., Сычев Д. А.
Инициация фармакотерапии как фактор риска падения у пациентов старшего возраста — 781

Ilina E. S., Bogova O. T., Gorbatenko S. V., Golovina O. V., Shalygin V. A., Ivashchenko D. V., Sinitsina I. I., Savelieva M. I., Potapov V. N., Goncharova O. V., Puzin S. N., Sychev D. A.
Initiation of pharmacotherapy as a risk factor for older patients

Weber P., Weberova D., Matejovska-Kubesova H., Meluzinova H., Jarkovsky J., Bielakova K., Hrubanova J., Polcarova V.
Соотношение падений у анемичных и неанемичных пожилых пациентов, госпитализированных в 2012–2016 гг. — 787

Weber P., Weberova D., Matejovska-Kubesova H., Meluzinova H., Jarkovsky J., Bielakova K., Hrubanova J., Polcarova V.
Falls in anaemic and non-anaemic hospitalized elderly patients in 2012–2016 — mutual relationships

Бальберт А. А., Мякотных В. С., Третьяков В. В.
Особенности клинической картины, диагностики и лечения болевых синдромов, формирующихся на основе сочетанных поражений позвоночника, в пожилом и старческом возрасте — 795

Balbert A. A., Myakotnykh V. S., Tretyakov V. V.
Features of the clinical picture, diagnosis and treatment of pain syndromes formed on the basis of combined lesions of the spine in the elderly and senile age

Бывальцев В. А., Калинин А. А., Оконешникова А. К.
Сравнительный анализ эффективности применения PRP-терапии и фасетопластики у пациентов старшей возрастной группы с изолированным поясничным фасет-синдромом: отдаленные результаты рандомизированного контролируемого исследования — 804

Byvaltsev V. A., Kalinin A. A., Okoneshnikova A. K.
Comparative analysis of the effectiveness of PRP therapy and facetoplasty in older patients with isolated lumbar facet syndrome: long-term results of a randomized controlled trial

Щудло Н. А., Ступина Т. А., Варсегова Т. Н., Щудло М. М., Кирсанова А. Ю., Костин В. В.
Варианты клинического течения контрактуры Дюпюитрена и тканевой состав ладонного апоневроза у пациентов разных возрастных групп — 812

Shchudlo N. A., Stupina T. A., Varsegova T. N., Shchudlo M. M., Kirsanova A. J., Kostin V. V.
Variants of clinical course of Dupuytren's contracture and palmar aponeurosis tissue composition in patients of different age groups

Айдумова О. Ю., Щукин Ю. В.
Влияние синдрома старческой астении на прогноз развития неблагоприятных событий у пациентов с острым коронарным синдромом (обзор литературы) — 819

Aydumova O. Yu., Shchukin Yu. V.
The influence of frailty on the prognosis of adverse events development in patients with acute coronary syndrome (a literature review)

Иорданишвили А. К.
Возрастные физиологические и патофизиологические особенности жевательного аппарата взрослого человека — 824

Jordanishvili A. K.
Age-related physiological and pathophysiological features of the masticatory apparatus of an adult

Королькова Т. Н., Шепилова И. А., Харитонова Е. Е.
Возрастные особенности влияния химического пилинга с ретинолом на функциональные параметры кожи — 829

Korolkova T. N., Shepilova I. A., Kharitonova E. E.
Age-related factors in the impact of chemical peeling with retinol on the functional parameters of the skin

Барановский А. Ю., Кондрашина Э. А., Щукина О. Б., Райхельсон К. Л., Пальгова Л. К., Марченко Н. В., Прашнова М. К., Пазенко Е. В., Ковязина В. П., Сегаль А. М.
Клинические особенности воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит и болезнь Крона) в гериатрической практике в Санкт-Петербурге — 837

Baranovsky A. Yu., Kondrashina E. A., Shchukina O. B., Raikhelson K. L., Palgova L. K., Marchenko N. V., Prashnova M. K., Pazenko E. V., Kovyazina V. P., Segal A. M.
Clinical features of inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease) in geriatric practice in Saint-Petersburg

Szeligowska J., Przybyłkowski A., Szymańska M., Niewiński G.
Безопасность анестезии на основе пропофола при колоноскопии у пожилых пациентов — 843

Szeligowska J., Przybyłkowski A., Szymańska M., Niewiński G.
Safety of propofol-based anesthesia for colonoscopy in older patients

Новрузова А. А.
Минимальный инвазивный подход к лечению мочекаменной болезни у пожилых людей: наши результаты при использовании метода ретроградной интраренальной хирургии — 849

Novruzova A. A.
Minimally invasive approach to the treatment of urolithiasis in the elderly: our outcomes using the retrograde intrarenal surgery method

Степчук М. А.
Отличия смертности населения старше трудоспособного возраста по полу и возрасту в сельской и городской местности Белгородской области — 853

Stepchuk M. A.
Age and sex differences in mortality of the population older than the working age in rural and urban areas of the Belgorod region

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*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 612.015.348:612.67

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 686–692

И. И. Бодэ [1], Д. С. Медведев [2, 3], И. М. Кветной [1, 4], В. О. Полякова [1, 4]

СЕМЕЙСТВО БЕЛКОВ СИРТУИНОВ: РОЛЬ В ПРОЦЕССАХ СТАРЕНИЯ И РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА

[1] Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9, e-mail: irinabode5@gmail.com; [2] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47; [3] Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека, 188663, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, ст. Капитолово, корп. 93; [4] Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3

В последние годы установлена ключевая роль сиртуинов в регуляции важнейших клеточных процессов — деацетилировании гистонов, регуляции метаболизма жиров и глюкозы. Нарушение их синтеза и секреции может индуцировать канцерогенез, старение и клеточную гибель. Широкий спектр процессов, в которые вовлечены сиртуины, указывает на их возможную роль в патогенезе многих заболеваний, включая метаболический синдром, нейродегенеративные заболевания, патологии, связанные с воспалительными процессами, а также опухолевый рост, то есть с заболеваниями, которые принято считать ассоциированными со старением. В обзоре проанализированы данные литературы об этом семействе белков и их роли в патогенезе старения, а также возможной верификации их в качестве маркеров для диагностики заболеваний, ассоциированных с возрастом, и мишеней для таргетной гериатрической терапии и профилактики.

Ключевые слова: сиртуины, старение, ассоциированные с возрастом заболевания

Сиртуины — высококонсервативное семейство деацетилаз, зависящих от окисленной формы никотинамидадениндинуклеотида (NAD^+). Согласно литературным источникам, самые ранние данные о сиртуинах были получены в экспериментах на дрожжах *Saccharomyces cerevisiae* в середине 70-х гг. XX в. A. K. Hopper и соавт. [10]. В 1999 г. было доказано, что этот класс белков влияет на процессы старения [12]. В связи с этим в последние 20 лет семейству белков сиртуинов уделяется особое внимание как регуляторам клеточного метаболизма и процессов старения. Сиртуины обнаружены в различных компартментах клетки — в ядре, где они участвуют в деацетилировании гистонов и регуляции транскрипции, в цитоплазме и митохондриях. Сиртуины регулируют метаболизм жиров и глюкозы и, как следствие, контролируют энергетический гомеостаз.

Считается, что активация сиртуинов может быть полезна не только при метаболических заболеваниях, таких как сахарный диабет 2-го типа или ожирение, но также при нейродегенеративных заболеваниях. Частично это связывают с тем, что сиртуины стимулируют активность митохондрий и митохондриальных белков, предотвращая таким образом физиологические изменения, лежащие в основе патологий.

Общая характеристика семейства сиртуинов

У млекопитающих семейство сиртуинов состоит из семи белков, которые различаются по тканевой специфичности, субклеточной локализации, ферментативной активности и мишеням. Сиртуины исследуются как белки, играющие роль в ограничении потребления калорий, поэтому их часто рассматривают как факторы, положительно влияющие на продолжительность жизни, предотвращение связанных со старением заболеваний и поддержание метаболического гомеостаза. В некоторых исследованиях было показано, что активация сиртуинов положительно влияет на состояние организма при сахарном диабете 2-го типа, ожирении, а также при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Частично это объясняется тем, что сиртуины стимулируют активность митохондрий [11].

Как показал филогенетический анализ, сиртуины человека можно разделить на четыре класса: *SIRT*1–*SIRT*3 относятся к I классу, *SIRT*4 — ко II, *SIRT*5 — к III, *SIRT*6 и *SIRT*7 — к IV [8].

Локализация сиртуинов в клетке, их функции и мишени (адаптировано [11])

Сиртуин	Класс	Расположение	Функция	Мишени
*SIRT*1	I	Ядро, цитоплазма	Деацетилирование	*PGC*1α, *FOXO*1, *FOXO*3, *p*53, *Notch*, *NF*-κ*B*, *HIF*1α, *LXR*, *FXR*, *SREBP*1c и др.
*SIRT*2	I	Цитоплазма, ядро	Деацетилирование	Тубулин, *PEPCK*, *FOXO*1, *PAR*3
*SIRT*3	I	Митохондрии	Деацетилирование	*LCAD*, *HMGCS*2, GDH, комплексы окислительного фосфорилирования, *SOD*2, *IDH*2 и др.
*SIRT*4	II	Митохондрии	АДФ-рибозилирование	GDH
*SIRT*5	III	Митохондрии	Деацетилирование, демалонилирование, десукцинилирование	*CPS*1
*SIRT*6	IV	Ядро, цитоплазма (?)	Деацетилирование, АДФ-рибозилирование	*H3K*9, *H3K*56
*SIRT*7	IV	Ядрышко	Неизвестно	Неизвестно

Примечание. *CPS*1 — карбамоилфосфатсинтетаза 1; *FOXO* — forkhead box *O*; *FXR* — фарнезоидный рецептор *X*; *GDH* — глутаматдегидрогеназа; *HIF*1α — гипоксия-индуцируемый фактор 1α; *HMGCS*2 — 3-гидрокси-3-метилглутарил-*KoA* синтаза; *IDH*2 — изоцитратдегидрогеназа 2; *LCAD* — длинноцепочечная ацил-*KoA*-дегидрогеназа; *LXR* — печеночный рецептор *X*; *NF*-κ*B* — ядерный фактор κ*B*; *PAR*3 — partitioning defective 3 homologue; *PEPCK* — фосфоенолпируваткарбоксикиназа; *PGC*1α — пероксисомный пролифератор-активируемый коактиватор 1α рецептора-γ; *SIRT* – сиртуин; *SOD*2 — супероксиддисмутаза 2; *SREBP*1*c* — элемент-связывающий белок 1*c* в ответ на стерол.

Сиртуины в клетках располагаются в определённых компартментах (*таблица*). Так, *SIRT*1 в основном локализуется в ядре, однако некоторое его количество может присутствовать в цитоплазме; *SIRT*2 в основном присутствует в цитоплазме, однако может регистрироваться в ядре в G2-фазе; *SIRT*3–*SIRT*5 регистрируются в митохондриях; *SIRT*6 — в ядре; *SIRT*7 — в ядрышке. Точная физиологическая функция *SIRT*7 пока неясна [15].

Первоначально сиртуины описывали как *NAD*-зависимые гистоновые деацетилазы III типа, однако затем у этих белков были обнаружены и другие функции (см. таблицу), например, *SIRT*4 и *SIRT*6 функционируют не только как деацетилазы, но и как АДФ-рибозилтрансферазы. Ферментативные реакции, в которых участвуют сиртуины, являются *NAD*-зависимыми, при этом концентрация *NAD*+ определяется нутрициальным состоянием клетки. Таким образом, *NAD*+ может являться регулятором адаптивного ответа на энергетический стресс путём модуляции активности сиртуинов. Сиртуины превращают NAD^+ в никотиамид, который при более высоких концентрациях может неконкурентно связываться и таким образом ингибировать активность сиртуинов по механизму обратной связи [11].

***SIRT*1** является наиболее изученным представителем семейства сиртуинов. *SIRT*1 участвует в деацетилировании гистонов, а также других важных белков, среди которых *p*53, транскрипционные факторы из семейства белков *FOX* (forkhead-box transcription factors), транскрипционный фактор *NF*-κ*B*, транскрипционный коактиватор *PGC*1α (см. табл. 1). Так, деацетилирование и деактивирование вследствие повреждения ДНК или окислительного стресса белка *p*53 приводит к активации апоптоза. Экспрессия каталитически неактивного белка потенцирует *p*53-зависимый апоптоз. Предположительно, данную функцию *SIRT*1 можно использовать в терапии рака [16].

*SIRT*1 является регулятором рецепторов *X* (*LXR*), локализованных в гепатоцитах, ядерных рецепторов, регулирующих уровень холестерина в организме и участвующих в регуляции липидного гомеостаза. *SIRT*1 взаимодействует с *LXR* и способствует деацетилированию и последующему синтезу убиквитина. Данные свидетельствуют о том, что деацетилирование *LXR* при участии *SIRT*1 может являться механизмом, влияющим на развитие атеросклероза и других связанных со старением заболеваний. *SIRT*1 участвует в патогенезе заболеваний, связанных с избыточной массой тела и ожирением, метаболического синдрома посредством регулирования *PGC*1α, *UCP*2 (uncoupling protein 2) и *LXR*. *SIRT*1 подавляет *PGC*1α и ингибирует накопление липидов в адипоцитах, а также повышает чувствительность к инсулину. Таким образом, *SIRT*1 может играть важную роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа и являться возможной терапевтической мишенью для разработки схем таргетной терапии [14].

***SIRT*2** в цитоплазме участвует в деацетилировании тубулина. Так, нокаут гена *SIRT*2 с помощью малых интерферирующих РНК при-

водил к гиперацетилированию тубулина [23]. Ацетилирование α-тубулина в лизине-40 является одной из основных посттрансляционных модификаций микротрубочек. Показано, что уровень ацетилированного α-тубулина снижался при сверхэкспрессии *NAD*. Таким образом, ацетилирование тубулина не только опосредуется *SIRT2*, но и регулируется клеточным уровнем *NAD* [28].

Кроме того, *SIRT2* деацетилирует *PAR3*, что уменьшает активность атипичной протеинкиназы C (*aPKC*) и влияет на синтез миелина леммоцитами (шванновскими клетками), что свидетельствует об участии *SIRT2* в сборке миелина, а также о том, что внутриклеточный метаболизм и пластичность шванновских клеток связаны между собой [2].

Было показано, что *SIRT2* может являться важным регулятором запрограммированного некроптоза. Результаты исследования N. Narayan и соавт. указывают на то, что ингибирование *SIRT2* может являться новым терапевтическим подходом для защиты организма от некротических повреждений, таких как ишемический инсульт и инфаркт миокарда [21].

SIRT3 локализуется в митохондриях и является важнейшей митохондриальной деацетилазой, участвующей в регуляции клеточного метаболизма. *SIRT3* также контролирует потребность в энергии во время стресса (голодание, физическая нагрузка). *SIRT3* известен своей способностью элиминировать АФК и предотвращать развитие опухолевого роста и апоптоз. Кроме того, *SIRT3* деацетилирует и активирует ацетил-КоА-синтетазу 2 и глутаматдегидрогеназу, что приводит к более активному протеканию реакций цикла Кребса [1].

Одной из важнейших функций *SIRT3* является защита нейронов за счёт воздействия на белок *PARP*-1, поли[АДФ-рибоза]-полимеразу-1. *PARP*-1 — фермент, участвующий в репарации ДНК, катализирует поли-АДФ-рибозилирование белков, связанных с ДНК. Донором АДФ-рибозы выступает NAD^+. Активность *PARP*-1 косвенно регулируется *SIRT3*: активация *SIRT3* приводит к уменьшению уровня АФК и количества повреждений ДНК, тем самым снижая потребление NAD^+, опосредованное *PARP*-1. Некоторые стрессорные сигналы, такие как чрезмерная стимуляция нейромедиаторами *NMDA*- и *AMPA*-рецепторов (эксайтотоксичность), ишемия, воспаление, окислительный стресс, вызывают чрезмерную активацию *PARP*-1, что влечёт за собой гибель нейронов. Кроме того, чрезмерная активация *PARP*-1 селективно снижает цитоплазматическую концентрацию *NAD+*, за этим следует продукция АФК в нейроне, что увеличивает экспрессию митохондриального *SIRT3*. Сверхэкспрессия *SIRT3* подавляет генерацию АФК, тем самым предотвращая гибель нейронов [1].

SIRT3 участвует в деацетилировании компонентов митохондриальных комплексов I, II и III, участвующих в окислительном фосфорилировании, заключительном этапе митохондриального аэробного дыхания. При ограничении энергетической ценности питания *SIRT3* активирует СОД2, которая является основным актиоксидантным ферментом митохондрий, таким образом защищая клетки от окислительного стресса [11].

SIRT4 локализуется в матриксе митохондрий и экспрессируется в почках, сердце, мозге, печени и β-клетках поджелудочной железы. При голодании экспрессия *SIRT4* в печени несколько снижается, тогда как при сахарном диабете увеличивается. Деацетилазной функции *SIRT4* до сих пор не обнаружено. Было показано, что *SIRT4* участвует в АДФ-рибозилировании и инактивации глутаматдегидрогеназы (*GDH*). *GDH* превращает глутамат в α-кетоглутарат в митохондриях, а ингибирование этого фермента приводит к подавлению секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы [19].

Имеются данные, свидетельствующие о роли *SIRT4* в канцерогенезе. Экспрессия мРНК *SIRT4* снижается при некоторых злокачественных новообразованиях, включая рак молочной железы, толстой кишки, мочевого пузыря, желудка, яичников, щитовидной железы, в особенности снижение заметно при раке лёгких. Сверхэкспрессия *SIRT4* предотвращает клеточную пролиферацию, трансформацию и прогрессирование опухоли, как было показано на мышах в опытах *in vivo* [6, 32].

SIRT5 участвует в процессах демалонилирования, десукцинилирования и деацетилирования. Деацетилирование мишени *SIRT5*, *CPS1* активирует детоксикацию аммиака через орнитиновый цикл [11]. Также было показано, что *SIRT5* может играть роль в регуляции апоптоза и окислительного стресса в клетках нейробластомы *SH-EP*: сверхэкспрессия *SIRT5* защищала клетки от апоптоза, вызванного стауроспорином (блокирует клеточный цикл на границе фаз G1—S) или путём инкубации в растворе Хэнкса. *SIRT5* снижал уровень токсичности пероксида водорода в клетках нейробла-

стомы *SH-EP*, таким образом оказывая влияние на окислительный стресс [18].

Было показано, что сверхэкспрессия *PGC*1α в гепатоцитах мыши и ограничение энергетической ценности питания увеличивали экспрессию мРНК *SIRT5*. При сверхэкспрессии АМФ-активируемой протеинкиназы (*AMPK*) экспрессия мРНК *SIRT5*, напротив, снижалась. Так, при потреблении антидиабетического препарата «Метформин», активатора *AMPK*, уровень *SIRT5* у мышей и в культивируемых гепатоцитах также снижался. Эти данные свидетельствуют о том, что экспрессия *SIRT5* регулируется *PGC*1α и AMPK [4].

SIRT6 необходим для постнатального развития и выживания биологических особей, так как участвует в регуляции стабильности геномной ДНК и её репарации, а также играет регулирующую роль в клеточном метаболизме и процессах старения. Мыши с нокаутированным геном *SIRT6* погибают в самом начале жизни, при этом у них наблюдается снижение уровня *IGF*1 (insulin-like growth factor 1, инсулиноподобный фактор роста 1), а также гипогликемия, которая, возможно, опосредована *HIF*1α-зависимой активацией гликолиза. Гликолиз вызывает увеличение потребления глюкозы в мышечной и бурой жировой тканях, чем и обусловливается гипогликемия [11].

Имеются данные о том, что увеличение экспрессии *SIRT6* может способствовать развитию или прогрессированию меланомы, возможно, это связано со старением или механизмом аутофагии. Считается, что аутофагия и старение являются связанными процессами. В исследовании, проведённом на культуре клеток меланомы A375, содержащих 84 ассоциированных с аутофагией гена, было обнаружено, что нокаутирование *SIRT6* значительно изменяет активацию генов и путей, связанных с аутофагией в клетках меланомы, а ингибирование экспрессии *SIRT6* ингибирует процессы аутофагии [9].

Некоторыми исследователями *SIRT6* идентифицируется как супрессор опухолей, который регулирует аэробный гликолиз в раковых клетках. Потеря *SIRT6* приводит к образованию опухолей без активации известных онкогенов, тогда как в трансформированных *SIRT6*-дефицитных клетках проявляется повышенный гликолиз, приводящий к усилению роста опухоли, что указывает на важную роль *SIRT6* как в формировании, так и поддержании опухолевой активности. Уменьшение уровня *SIRT6* *in vivo* увеличивает число, размер и агрессивность опухолей. Анализ уровня *SIRT6* может быть полезным для прогноза выживаемости [27].

Сообщалось, что ***SIRT7*** является активатором транскрипции РНК-полимеразой I, а также участвует в деацетилировании *p53*. У мышей с нокаутом по гену *SIRT7* наблюдается сердечная гипертрофия, связанная с гиперацетилированием *p53* [11]. *SIRT7* участвует в активации транскрипции рибосомальной ДНК (рДНК) в ядрышке. Активация транскрипции рДНК зависит от каталитической активности *SIRT7*, однако специфическая мишень сиртуина пока неизвестна [13].

SIRT7 может играть важную роль в поддержании гомеостаза и клеточного метаболизма как в нормальных, так и в опухолевых клетках, однако механизмы, лежащие в основе этого феномена, остаются невыясненными, так как ацетилирующиеся субстраты *SIRT7* пока не идентифицированы.

Сиртуины и старение

Все белки, члены семейства сиртуинов, так или иначе связаны с процессами старения, но количество исследований, связывающих процессы старения и малигнизации клеток с сиртуинами, ограничено. Однако существуют данные о некоторой связи *SIRT*1, 3, 6 и 7 с этими процессами, которые мы рассмотрим ниже. Также отметим, что общей характеристикой белков сиртуинов является их функциональная связь с NAD^+. Уровень NAD^+ в клетках с возрастом снижается, за счёт чего снижается активность сиртуинов, нарушаются процессы, протекающие в ядрах и митохондриях. Эти процессы, по всей видимости, лежат в основе патофизиологии старения и способствуют развитию заболеваний, ассоциированных со старением.

Старение кровеносной системы может вызывать анемию, снижение иммунитета и повышать риск развития злокачественных опухолей. Гемопоэтические стволовые клетки играют решающую роль в этом процессе, поскольку их функция снижается при старении. Как уже указывалось, сиртуины играют важную роль в регулировании метаболизма, стабилизации генома, пролиферации клеток и их выживаемости, а также вовлечены в процесс старения у млекопитающих. Показано, что повышенная активность *SIRT*1, *SIRT3*, *SIRT6* способна увеличивать продолжительность жизни у мышей, а *SIRT*1 играет критически важную роль в патогенезе хронической миелоидной лейкемии [24].

При старении у мышей с нокаутом по *SIRT*1 отмечается снижение гематокритного числа и лейкоцитоз. Хотя дефицит *SIRT*1 вызывает аномалии развития (так, у мышей отмечали дефекты, связанные с органом зрения, половым членом [24]) и повышенную смертность в молодом возрасте, существенной разницы между продолжительностью жизни мышей с нокаутом по *SIRT*1 и мышей дикого типа через 7 мес не обнаружено [17]. В ряде исследований на животных и на клеточных культурах, проведенных в последние 10 лет, сообщалось, что *SIRT*1 регулирует иммунную толерантность *T*-клеток через *NF*-к*B* и *AP*-1. Мыши с дефицитом *SIRT*1 проявляли гиперактивный иммунный ответ, который приводил к серьёзному воспалению и развитию состояний, похожих на аутоиммунные заболевания [30]. В тимоцитах *SIRT*1-децифитных мышей показано гиперацетилирование *p53* после повреждения ДНК. Кроме того, эти клетки более чувствительны к ионизирующему излучению [5]. Уровень *SIRT*1 был снижен в культурах после нескольких пассажей и в делящихся тканях старых мышей (например, в тимусе или яичке, в которых митотическая активность при старении снижается, однако не в мозгу, в котором митотическая активность с течением жизни мало меняется) [25]. Таким образом, снижение уровня *SIRT*1 ассоциировано с процессами старения, нарушениями процессов, протекающих в митохондриях.

Показано, что экспрессия *SIRT*3 у мышей подавляется при старении, при этом повышение экспрессии *SIRT*3 в старых клетках улучшает их регенеративную способность. У молодых мышей дефицит *SIRT*3 не влияет на пул гемопоэтических стволовых клеток и гемопоэтический гомеостаз. *SIRT*3 регулирует метаболизм митохондрий и уменьшает действие окислительного стресса на клетки. Дефицит *SIRT*3 приводит к снижению активности СОД2 и, следовательно, к повышению окислительного стресса [3]. Как и *SIRT*1, *SIRT*3 экспрессируется в различных тканях млекопитающих. Исследования, проведённые с помощью количественной ПЦР в реальном времени, показали, что наибольшая экспрессия наблюдается в почках, мозгу и сердце, за которыми следуют печень и семенники, более низкая экспрессия наблюдается в лёгких, яичниках, селезёнке, тимусе. Подобная картина наблюдается и в тканях человека [22]. Мишенями *SIRT*3 являются, в частности, СОД2 и комплексы окислительного фосфорилирования. Таким образом, при нарушениях работы *SIRT*3 клетка подвергается окислительному стрессу, накопление АФК ведёт к серьёзным повреждениям в клетке, нарушениям в биоэнергетических процессах.

Кроме того, было показано, что у мышей с дефицитом *SIRT*6 развивался прогероидный дегенеративный синдром, сопровождавшийся значительным снижением числа $CD4^+CD8^+$ *T*-клеток в тимусе, предшественников *B*-клеток в костном мозгу и лимфоцитов в селезёнке [20]. У мышей с трансплантированным костным мозгом, в клетках которого был нокаутирован ген *SIRT*6, была зарегистрирована нормальная гемопоэтическая функция, что может говорить о том, что *SIRT*6 играет роль в гемопоэзе посредством неавтономной регуляции [24]. Показано, что нокаут *SIRT*6 способствует уменьшению размеров тимуса, стеатозу печени и клеточному старению [7]. Таким образом, *SIRT*6 участвует в регуляции клеточной пролиферации и апоптоза. На фоне дефицита *SIRT*6 в данных исследованиях наблюдали уменьшение числа клеток в тимусе, костном мозгу, селезёнке, что может являться результатом нестабильности генома.

У мышей с нокаутом гена *SIRT*7 продолжительность жизни уменьшается, животные страдают от дегенеративной гипертрофии сердца, которая сопровождается увеличением числа гранулоцитов и *T*-лимфоцитов, а также повышением уровня провоспалительных цитокинов *IL*-12 и *IL*-13. Показано, что кардиомиоциты с дефицитом *SIRT*7 также более склонны к апоптозу и менее резистентны к окислительному и генотоксическому стрессу [29]. Таким образом, *SIRT*7, по всей видимости, оказывает противоапоптозный эффект, стабилизируя геном. Одной из мишеней *SIRT*7, по всей видимости, является *p53*. Предполагается, что *SIRT*7 играет критическую роль в регуляции ответа клеток на стресс.

Показана корреляция уровня экспрессии *SIRT*1, 3 и 6 и числа первичных фолликулов в яичниках. Постепенное снижением количества фолликулов наблюдали у стареющих мышей и мышей, подвергшихся химиотерапии. Гистологический анализ показал, что у мышей из группы с ограниченной энергетической ценностью питания наблюдали значительно большее число первичных фолликулов и меньше атретических телец. Вестерн-блоттинг показал, что уровень экспрессии *SIRT*1, 3 и 6 значительно снижался в яичниках старых мышей и мышей, проходивших химиотерапию, однако увеличивался в группе мышей с ограниченной ценно-

стью питания. Эти данные свидетельствуют о том, что данные сиртуины могут являться маркерами овариального старения [31].

Белки сиртуины являются регуляторами активности не только гистоновых белков, но и транскрипционных факторов. Таким образом, сиртуины оказывают комплексное влияние на протекание (состояние) клеточного цикла и метаболическую активность клеток. Широкий спектр процессов, в которые вовлечены сиртуины, указывает на их возможную роль в патогенезе многих заболеваний, включая метаболический синдром, нейродегенеративные заболевания, патологии, связанные с воспалительными процессами, а также опухолевый рост, то есть с заболеваниями, которые принято считать ассоциированными со старением. Следовательно, разработка путей воздействия на синтез сиртуинов может явиться перспективным направлением для профилактики преждевременного старения и повышения физиологических ресурсов организма. Так, последние исследования показали, что гипоталамус является ключевым интегратором информации от тканей, влияет на старение как мозга, так и организма в целом. Снижение активности ЦНС является причиной прогрессирующих нарушений когнитивных, социальных и физических функций, а среди механизмов, лежащих в основе регуляции процессов старения ЦНС, находится и активность сиртуинов [26].

Результаты исследований, проведённых к настоящему моменту, позволяют рассматривать сиртуины как ключевые регуляторы процессов старения. Некоторыми авторами активация сиртуинов рассматривается как один из методов увеличения продолжительности жизни. В литературе описано два основных подхода к активации сиртуинов: 1) использование экзогенных активаторов; 2) восполнение клеточных запасов NAD^+. Например, одним из экзогенных активаторов *SIRT*1 является ресвератрол, противовоспалительное и противоопухолевое действие которого активно исследуют последние десятилетия. Однако более современный подход предполагает введение в клетку предшественников (прекурсоров) NAD^+. Следует помнить о том, что повреждения ДНК могут привести к истощению NAD^+ (в частности, как уже упоминалось, NAD^+ необходим *PARP*-1, который участвует в репарации ДНК). Повторные неизбежные повреждения ДНК могут создать «порочный круг»: истощение запасов NAD^+ приведёт к вторичной потере функциональной активности сиртуинов, способствуя не только накоплению дальнейших повреждений, но и нарушениям в дыхательной цепи митохондрий.

Таким образом, анализ многочисленных литературных данных о физиологических эффектах белков семейства сиртуинов свидетельствует о том, что их следует рассматривать в качестве перспективных биомаркеров при диагностике гериатрической патологии, а также в качестве потенциальных мишеней при таргетной терапии заболеваний, ассоциированных с возрастом, и профилактике преждевременного старения.

Авторы отрицают наличие конфликта интересов.

Литература

1. *Ansari A., Rahman M.S., Saha S.K. et al.* Function of the SIRT3 mitochondrial deacetylase in cellular physiology, cancer, and neurodegenerative disease // Aging Cell. 2017. Vol. 16. № 1. P. 4–16.

2. *Beirowski B., Gustin J., Armour S.M. et al.* Sir-two-homolog 2 (Sirt2) modulates peripheral myelination through polarity protein Par-3/atypical protein kinase C (aPKC) signaling // Proc. nat. Acad. Sci. 2011. Vol. 108. № 43. P. E952–E961.

3. *Brown K., Xie S., Qiu X. et al.* SIRT3 Reverses Aging-Associated Degeneration // Cell Rep. 2013. Vol. 3. № 2. P. 319–327.

4. *Buler M., Aatsinki S.M., Izzi V. et al.* SIRT5 is under the control of PGC-1 and AMPK and is involved in regulation of mitochondrial energy metabolism // FASEB J. 2014. Vol. 28. № 7. P. 3225–3237.

5. *Cheng H.-L., Mostoslavsky R., Saito S. et al.* Developmental defects and p53 hyperacetylation in Sir2 homolog (SIRT1)-deficient mice // Proc. nat. Acad. Sci. 2003. Vol. 100. № 19. P. 10794–10799.

6. *Csibi A., Fendt S.M., Li C. et al.* The mTORC1 Pathway Stimulates Glutamine Metabolism and Cell Proliferation by Repressing SIRT4 // Cell. 2013. Vol. 153. № 4. P. 840–854.

7. *Diani-Moore S., Shoots J., Singh R. et al.* NAD+ loss, a new player in AhR biology: prevention of thymus atrophy and hepatosteatosis by NAD+ repletion // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. № 1. P. 2268.

8. *Frye R.A.* Phylogenetic Classification of Prokaryotic and Eukaryotic Sir2-like Proteins // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000. Vol. 273. № 2. P. 793–798.

9. *Garcia-Peterson L.M., Ndiaye M.A., Singh C.K. et al.* SIRT6 histone deacetylase functions as a potential oncogene in human melanoma // Genes Cancer. 2017. Vol. 8. № 9–10. P. 701–712.

10. *Hopper A.K., Hall B.D.* Mutation of a Heterothallic Strain to Homothallism // Genetics. 1975. Vol. 80. № 1. P. 77–85.

11. *Houtkooper R.H., Pirinen E., Auwerx J.* Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan // Nat. Rev. molec. Cell Biol. 2012. Vol. 13. № 4. P. 225.

12. *Kaeberlein M., McVey M., Guarente L.* The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in Saccharomyces cerevisiae by two different mechanisms // Genes Dev. 1999. Vol. 13. № 19. P. 2570–2580.

13. *Kim W., Kim J.E.* SIRT7 an emerging sirtuin: deciphering newer roles.// J. Physiol. Pharmacol. 2013. Vol. 64. № 5. P. 531–534.

14. *Kitada M., Koya D.* SIRT1 in Type 2 Diabetes: Mechanisms and Therapeutic Potential // Diabetes Metab. J. 2013. Vol. 37. № 5. P. 315–325.

15. *Kupis W., Pałyga J., Tomal E., Niewiadomska E.* The role of sirtuins in cellular homeostasis // J. Physiol. Biochem. 2016. Vol. 72. № 3. P. 371–380.

16. *Lee J.T., Gu W.* SIRT1: Regulator of p53 Deacetylation // Genes Cancer. 2013. Vol. 4. № 3–4. P. 112–117.

17. *Leko V., Varnum-Finney B., Li H. et al.* SIRT1 is dispensable for function of hematopoietic stem cells in adult mice // Blood. 2012. Vol. 119. № 8. P. 1856–1860.

18. *Liang F., Wang X., Ow S.H. et al.* Sirtuin 5 is Anti-apoptotic and Anti-oxidative in Cultured SH-EP Neuroblastoma Cells // Neurotox. Res. 2017. Vol. 31. № 1. P. 63–76.

19. *Lombard D.B., Tishkoff D.X., Bao J.* Mitochondrial sirtuins in the regulation of mitochondrial activity and metabolic adaptation // Handb. Exp. Pharmacol. 2011. Vol. 206. P. 163–188.

20. *Mostoslavsky R., Chua K.F., Lombard D.B. et al.* Genomic Instability and Aging-like Phenotype in the Absence of Mammalian SIRT6 // Cell. 2006. Vol. 124. № 2. P. 315–329.

21. *Narayan N., Lee I.H., Borenstain R. et al.* The NAD-dependent deacetylase SIRT2 is required for programmed necrosis // Nature. 2012. Vol. 492. № 7428. P. 199–204.

22. *Nogueiras R., Habegger K.M., Chaudhary N. et al.* Sirtuin 1 and sirtuin 3: physiological modulators of metabolism // Physiol. Rev. 2012. Vol. 92. № 3. P. 1479–1514.

23. *North B.J., Marshall B.L., Borra M.T. et al.* The human Sir2 ortholog, SIRT2, is an NAD+-dependent tubulin deacetylase // Molec. Cell. 2003. Vol. 11. № 2. P. 437–444.

24. *Roth M., Wang Z., Chen W.Y.* Sirtuins in hematological aging and malignancy // Crit. Rev. Oncog. 2013. Vol. 18. № 6. P. 531–547.

25. *Sasaki T., Maier B., Bartke A., Scrable H.* Progressive loss of SIRT1 with cell cycle withdrawal // Aging Cell. 2006. Vol. 5. № 5. P. 413–422.

26. *Satoh A., Imai S., Guarente L.* The brain, sirtuins, and ageing // Nat. Rev. Neurosci. 2017. Vol. 18. № 6. P. 362–374.

27. *Sebastián C., Zwaans B.M., Silberman D.M. et al.* The histone deacetylase SIRT6 is a tumor suppressor that controls cancer metabolism // Cell. 2012. Vol. 151. № 6. P. 1185–1199.

28. *Skoge R.H., Dölle C., Ziegler M.* Regulation of SIRT2-dependent α-tubulin deacetylation by cellular NAD levels // DNA Repair (Amst). 2014. Vol. 23. P. 33–38.

29. *Vakhrusheva O., Smolka C., Gajawada P. et al.* Sirt7 Increases Stress Resistance of Cardiomyocytes and Prevents Apoptosis and Inflammatory Cardiomyopathy in Mice // Circ. Res. 2008. Vol. 102. № 6. P. 703–710.

30. *Zhang J., Lee S.M., Shannon S. et al.* The type III histone deacetylase Sirt1 is essential for maintenance of T cell tolerance in mice // J. clin. Invest. 2009. Vol. 119. № 10. P. 3048–3058.

31. *Zhang J., Fang L., Lu Z. et al.* Are sirtuins markers of ovarian aging? // Gene. 2016. Vol. 575. № 2. P. 680–686.

32. *Zhu Y., Yan Y., Principe D.R. et al.* SIRT3 and SIRT4 are mitochondrial tumor suppressor proteins that connect mitochondrial metabolism and carcinogenesis // Cancer Metab. 2014. Vol. 2. № 1. P. 15.

Поступила в редакцию 22.01.2019
После доработки 22.02.2019
Принята к публикации 25.02.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 686–692

I. I. Bode[1], *D. S. Medvedev*[2, 3], *I. M. Kvetnoy*[1, 4], *V. O. Polyakova*[1, 4]

THE SIRTUIN FAMILY OF PROTEINS: THE ROLE IN THE AGING PROCESSES AND REGULATION OF CELL METABOLISM

[1] Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya emb., St. Petersburg 199034,
e-mail: irinabode5@gmail.com; [2] I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 47 Piskarevskij pr.,
St. Petersburg 195067; [3] Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology,
build. 93 Kapitolovo station, urban settlement Kuzmolovsky, Vsevolozhsk district, Leningrad region 188663;
[4] D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 3 Mendeleevskaya line,
St. Petersburg 199034

In recent years, the key role of sirtuins in the regulation of the most important cellular processes has been established. Sirtuins are involved in histone deacetylation, regulation of fat and glucose metabolism. Violations of their synthesis and secretion can induce carcinogenesis, aging and cell death. The wide range of processes in which sirtuins are involved indicates their possible role in the pathogenesis of many diseases including metabolic syndrome, neurodegenerative diseases, inflammation associated diseases and tumor growth. All of these diseases are associated with aging. In this article, we analyze the existing data on sirtuins and their role in the pathogenesis of aging, as well as their possible verification as markers for the diagnosis of age-related diseases and as targets of geriatric therapy and prevention.

Key words: *sirtuins, aging, age-related diseases*

© Р. Н. Мустафин, 2019
УДК 612.67

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 693–701

Р. Н. Мустафин

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТРАНСПОЗОНОВ С ТЕЛОМЕРАМИ ПРИ СТАРЕНИИ

Башкирский государственный медицинский университет, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: ruji79@mail.ru

Характер функционирования теломер, влияющий на старение организма, отражает глобальные процессы в геноме, обусловленные регуляторным влиянием последовательно активируемых в онтогенезе мобильных генетических элементов. Это обусловлено эволюционным происхождением от транспозонов центромер и центромерных белков, теломер и теломеразы, интронов и компонентов сплайсосомы, транскрипционных факторов и сайтов связывания с ними, некодирующих РНК и их мишеней в последовательностях белок-кодирующих генов. Взаимосвязь данных структурно-функциональных элементов генома динамично меняется в индивидуальном развитии и зависит от характера активаций и перемещений транспозонов. Для каждого вида существует отражающийся в эпигенетической настройке онтогенеза специфический набор транспозонов и связанных с ними тандемных повторов, главным образом в составе центромер и теломер, воздействие на которые перспективно для разработки механизмов регуляции продолжительности жизни. Это связано со способностью рибозимов и пептидов взаимодействовать со специфическими последовательностями нуклеотидов ДНК, в особенности в составе тандемных повторов. Важным подходом в изучении взаимосвязей транспозонов с теломерами, центромерами и субтеломерными областями для регуляции старения может быть изучение роли объединяющих их пептидов и микроРНК, комплексное применение которых имеет высокий потенциал геропротекторной эффективности.

Ключевые слова: некодирующие РНК, обратная транскриптаза, тандемные повторы, саморегуляция, теломеры

Влияние укорочения теломер при последовательных клеточных делениях на лимит Хейфлика и продолжительность жизни остается признанной теорией старения современными исследователями [31]. В экспериментах были получены доказательства того, что дефицит теломеразы, ведущий к укорочению теломер, приводит к сокращению продолжительности жизни у потомков [23]. Действительно, теломераза является источником бессмертия и экспрессируется в клетках, способных преодолеть лимит Хейфлика и бесконечно пролиферировать. В состав теломеразы входит обратная транскриптаза (*RT* — reverse transcriptase), фермент ретроэлементов [29], активность которого меняется в различных тканях взрослого организма в зависимости от необходимости пролиферативной активности клеток. Во многих из них не происходит экспрессии *RT*, что приводит к ограничению числа делений. Это обусловлено воздействием механизмов, управляющих активностью теломеразы, ключевую роль в которых играют транспозоны (*TE* — transposable elements), элементы генома, участвующие в регуляции онтогенеза эукариот [2, 3]. *TE* подразделяют на ДНК-*TE* (II класс, перемещаются путем вырезания и вставки) и ретроэлементы (РЭ — I класс, перемещаются путем копирования и ставки). От РЭ в эволюции произошла теломераза [29], теломеры [9], центромеры [22, 36, 44, 61, 68] и другие тандемные повторы [44, 51]. В то же время, выявлена роль РЭ в непосредственной регуляции теломер [42].

Традиционно считается, что длина теломер лейкоцитов служит пассивным биомаркером старения человека. Однако в отношении ассоциированных со старением болезней могут быть противоречия. Например, укорочение теломер повышает риск патологии, связанной с ограничением клеточной пролиферации и дегенерацией тканей, включая сердечно-сосудистые заболевания. В то же время, длинные теломеры повышают риск болезней, связанных с пролиферативным ростом, таких как злокачественные новообразования [12]. Противоречия возникают также при сопоставлении длины теломер с продолжительностью жизни видов. Так, у мыши теломеры в среднем состоят из 30 000–150 000 п. н. [24], тогда как у человека всего 15 000 п. н. [4], хотя средняя продолжительность жизни человека в 50 раз больше мышиной. То есть при старении наблюдается дисбаланс регуляции длины теломер, который является отражением более сложных регуляторных процессов в геноме. Ключевыми структурно-функциональными

единицами, участвующими в управлении данными механизмами, могут быть *ТЕ*, которые служат не только материальной основой эпигенетической наследственности [2], но и источниками возникновения генных регуляторных сетей, от работы которых зависит онтогенез человека.

Помимо роли в возникновении тандемных повторов [44, 51], центромер [22, 36, 44, 61, 68] и теломер [9], *ТЕ* в эволюции стали источниками возникновения теломеразы [29] и центромерного белка *CENP/CENH3* [67]. Подобная закономерность, когда *ТЕ* в эволюции оказываются источниками мишеней и взаимодействующих с ними элементами, а данная взаимосвязь кооптируется геномами хозяев, обнаружена во всех возможных способах геномного функционирования. Так, *ТЕ* стали источниками возникновения и эволюции белок-кодирующих генов за счет образования ретрокопий [43, 64], одомашнивания самих *ТЕ* [8, 40, 67], которые содержат последовательности, гомологичные некодирующим РНК (нкРНК), важнейшими источниками которых также оказались *ТЕ* [32, 39]. *ТЕ* являются источниками возникновения транскрипционных факторов и сайтов связывания с ними [28], сплайсосомных интронов и компонентов самой сплайсосомы [56]. Это позволяет предположить, что изучение состава и характера распределения *ТЕ* в геноме человека позволит определить их влияние на регуляцию длины теломер и старение организма. О ключевой роли *ТЕ* в управлении длиной теломер свидетельствуют данные эволюционной генетики (у дрозофилы роль теломеразы выполняют ретроэлементы *TAHRE* (Telomere Associated and HeT-A Related), *TART* (Telomere Associated Retrotransposon) и *HeT-A* (Healing Transposon) [19]), а также данные исследований новообразований человека (бессмертность клонов обеспечивается альтернативным удлинением теломер при помощи РЭ *LINE*-1 [1]). В то же время, у дрозофилы выявлена роль *piРНК* (piwi-interacting *RNA* — РНК, взаимодействующие с белками семейства *Piwi*), а у человека роль *LINE*-1 в управлении длиной теломер [42, 54].

Особенности теломер и теломераз

Теломеры — это нуклеопротеидные комплексы, необходимые для хромосомной стабильности. Они защищают концы линейных хромосом от распознавания системой повреждения ДНК и обеспечивают решение проблемы репликации концов при помощи теломеразы, что наблюдается у одноклеточных и в пролиферирующих клетках многоклеточных эукариот. Защита концов теломер и активность теломеразы находятся под жестким контролем, а их дисрегуляция связана с различными заболеваниями человека [46]. Тандемные повторы на концах экстрахромосомных линейных молекул рибосомных ДНК у ресничной инфузории *Tetrahymena thermophila* были выявлены еще в 1978 г. E. H. Blackburn и J. G. Gall [16]. В дальнейшем теломеры и фермент теломераза описаны в 1982 г. J. W. Szostak совместно с E. H. Blackburn [63] и в 1985 г. C. W. Greider совместно с E. H. Blackburn [34]. В клетках человека теломеры представляют собой гексамерные повторы ДНК 5'-*TTAGGG*-3', которые оканчиваются одноцепочечным выступом [54] на 3'-конце. Этот участок, G-цепь, образует *t*-петлю путем переплетения с двуцепочечным участком ДНК. Каждая теломера содержит от 250 до 1500 повторов *TTAGGG*, с которыми взаимосвязаны белки шелтерины *TRF*1, *TRF*2, *TIN*2, *RAP*1, *TPP*1, *POT*1. Они служат в качестве молекулярного сигнала, препятствующего механизму восстановления клеточной ДНК от ошибочных теломер для двухцепочечных разрывов ДНК [18].

Длина тандемных повторов *TTAGGG* теломер укорачивается на 50—200 п. н. в каждом клеточном делении при отсутствии механизма противодействия проблеме конечной репликации. В конце концов, теломеры достигают критического порога, с которого начинается клеточное старение. Таким образом, теломеры функционируют как часы репликативной продолжительности жизни [14]. Когда теломеры слишком короткие, они сигнализируют об аресте клеточной пролиферации, старении и апоптозе. Этот процесс объясняет прерывание пролиферации в культурах клеток человека. Если механизмы защиты, такие как ген опухолевой супрессии *TP53*, инактивированы, пролиферация продолжается, теломеры становятся крайне короткими и дисфункциональными — слияния концов в итоге вызывают хромосомную нестабильность [18].

Известно три механизма поддержания длины теломер: опосредованный теломеразой, при помощи РЭ и альтернативное удлинение теломер на основе гомологичной рекомбинации. Самым распространенным из них является опосредованный теломеразой механизм. Реже встречается альтернативное удлинение теломер, функционирующее в норме у дрожжей, насекомых [62], а также при патологии у человека (в клетках зло-

качественных новообразований [20]). Механизм поддержания теломер при помощи РЭ встречается значительно реже, в основном у насекомых, утративших теломеразу в эволюции [19].

Теломераза представляет собой фермент, состоящий из субъединиц, кодируемых у человека на разных хромосомах: ген *TERT* (telomerase reverse transcriptase) локализован на *5q15.33*, ген *TER* (telomerase *RNA*) — на *3q26.3* [4]. *RT* теломеразы (*TERT*) использует РНК-компонент теломеразы (*TERC*) в качестве матрицы для синтеза ДНК. Каталитическая единица теломеразы содержит по две копии *TERT*, *TERC*, *DKC*1 и стабилизирующих этот комплекс белков [18]. Помимо удлинения теломер, теломеразы обладают и другими свойствами. Например, в эксперименте на мышах было показано, что *TERT* может стимулировать пролиферацию покоящихся стволовых клеток через неканонические пути [60]. Гиперэкспрессия теломеразы мобилизует стволовые клетки у взрослых мышей и индуцирует их пролиферацию без удлинения теломер путем модулирования сигнальных путей (*Wnt*)-β катенина у дрозофилы [25]. Интересно, что, в отличие от белковых субъединиц, РНК продукт теломеразы конститутивно экспрессируется в большинстве соматических тканей, в которых отсутствует *RT*. Было показано, что транскрипт теломеразы человека кодирует белок из 121 аминокислоты (*hTERP*), который защищает клетки от апоптоза, вызванного лекарственными препаратами, и участвует в процессинге аутофагосом. Белок *hTERP* участвует в клеточной адаптации к стрессу путем регуляции взаимосвязей аутофагии и апоптоза [59].

Болезни человека, связанные с дисфункцией теломер

Хотя старение является физиологическим процессом, одним из подходов, позволяющим определить возможные пути дисрегуляции теломер в нормальном онтогенезе, может служить изучение заболеваний, связанных с дисфункцией теломер. Кроме того, регуляторные пути, участвующие в управлении теломер при старении, могут быть использованы для разработки эффективных методов лечения болезней. Так, выявленная взаимосвязь *TE* с теломерами при старении [42] отражает принцип использования РЭ для альтернативного удлинения теломер в 10—15 % злокачественных новообразований [20], что дает основание для возможного использования ингибиторов *RT* в лечении данных типов опухолей [11]. В то же время, препараты, применяемые для лечения болезней, связанных с дисфункцией теломер, могут быть перспективными для разработки геропротекторной терапии.

Важное значение теломер для здоровья человека проиллюстрировано на примере генетических болезней, называемых теломеропатиями (*TBD* — telomere biology disorders), или синдромами укорочения теломер. В совокупности *TBD* охватывают спектр состояний мультисистемных расстройств, проявляющихся от младенчества до изолированных болезней в зрелом возрасте. На сегодняшний день выявлено 11 генов, мутации в которых вызывают *TBD*. Каждый из этих генов связан с определенными аспектами поддержания теломер [14]. Опосредованные теломерами болезни первоначально были выявлены в контексте с редким синдромом преждевременного старения Цинссера—Коула—Энгмена (*DC* — dyskeratosis congenita). Мутации компонентов теломеразного комплекса выявлены у больных идиопатическим легочным фиброзом, апластической анемией, синдромом Хойераал—Хрейдарсона, *таблица* [10]. Ген теломеразы является локусом восприимчивости к раку, а короткие теломеры — факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Дисфункция теломеразы ассоциирована с развитием фиброза печени [18]. Кроме того, наблюдаемое при старении нарушение работы адаптивной иммунной системой также связано с нарушением в регуляции теломер и их укорочением [31].

Развитие *TBD* связано с мутациями в генах *ACD*, *CTC1* [12], *DKC*1 [10, 12, 18], *NHP*2 [10, 18], *NOP*10 [18], *PARN*, *RTEL*1 [12], *TERT*, *TERC*, *TINF*2, *WRAP*53 [7]. Ген *ACD* (adrenocortical dysplasia protein homolog) локализован на *16q22.1* и кодирует один из шести белков шелтеринов *TPP*1 [18]. Мутации в гене *ACD* вызывают аутосомно-доминантный синдром *DC* [12]. Ген *CTC1* (CST telomere replication complex component1) участвует в регуляции работы теломер. Локализация гена — *17p13.1*, мутации в нем вызывают *DC* с аутосомно-рецессивным типом наследования [12]. Ген *DKC*1 локализован на *Xq28* и кодирует белок дискерин теломеразного комплекса [10, 12], мутации в нем вызывает нарушение созревания и стабильности РНК-компонента теломеразы (*hTR*) [10]. Гены *NHP*2 и *NOP*10 кодируют белки, которые, подобно дискерину, связаны с теломеразным комплексом [18]. Продукт гена *PARN* (poly(A)-specific ribonucle-

Болезни, обусловленные мутациями в генах теломеразного комплекса (согласно данным [10, 12, 18])

Диагноз	Мутированный ген и его функция	Дебют болезни, лет
Спорадический легочный фиброз	*hTR* (telomerase RNA) — кодирует РНК-компонент теломеразы *hTERT* (telomerase reverse transcriptase) — кодирует теломеразу	5–77
Семейный легочный фиброз		
Спорадическая и семейная апластическая анемия		
Аутосомно-доминантный синдром *DC*		
Фиброз печени Криптогенный цирроз печени		
X-сцепленный синдром *DC*	*DKC*1 (dyskerin pseudouridine synthase 1) — кодирует субъединицу-4 РНП *H/ACA* теломеразного комплекса	<30
Синдром Хойераал—Хрейдарсона		<5
Спорадический синдром *DC*	*TINF*2 (TERF interacting nuclear factor 2) — кодирует один из белков шелтерина, комплекса, защищающего теломеры от механизмов репарации ДНК и регулирующего активность теломеразы *RTEL*1 — кодирует ДНК геликазу	<10
Аутосомно-доминантный синдром *DC*		–
Синдром Хойераал—Хрейдарсона		<5
Аутосомно-рецессивный синдром *DC*	*NOP*10 — кодирует белок, член семейства РНП *H/ACA* теломеразного комплекса	–
	*NHP*2 — кодирует белок, член семейства РНП *H/ACA* теломеразного комплекса	–
	PARN — кодирует поли(А) рибонуклеазу	–
	CTC1 — кодирует компонент репликационного комплекса теломер	–
	*WRAP*53 — кодирует компонент голоэнзимного комплекса теломеразы	–
Аутосомно-доминантный синдром *DC*	*ACD* — кодирует один из белков шелтерина, комплекса	–

ase), локализованного на 16*p*13.12, стабильно связывается с полисомами и рибосомальными субъединицами. Наследственные биаллельные мутации в этом гене вызывают *DC*. Ген *RTEL*1 (regulator of telomere elongation helicase 1), локализованный на 20*q*13.33, кодирует ДНК геликазу, участвующую в стабилизации, защите и элонгации теломер. Мутации в данном гене ассоциированы с развитием *DC* и синдромом Хойераал—Хрейдарсона. Ген *WRAP53* (WD repeat containing antisense to *TP53*) кодирует компонент голоэнзимного комплекса теломеразы, который взаимодействует с дискерином, *TERT*, *TERC*, а также с малыми РНК тельца Кахаля. Кроме того, мРНК гена *WRAP53* функционирует как антисмысловой транскрипт, регулирующий уровни эндогенной *p*53. Наследственная биаллельная инактивация гена *WRAP53* вызывает *DC* [12]. Несмотря на роль удлиненных теломер [12] и реактивации теломеразы в канцерогенезе человека [13], в клетках колоректального рака были обнаружены укороченные теломеры. То есть не только поддержание, но и потеря теломер может способствовать канцерогенезу и генетической нестабильности в злокачественных опухолях [37]. Так, при синдроме *DC* вероятность развития рака в 11 раз выше, чем в общей популяции [7]. Это говорит о взаимосвязи генов теломеразного комплекса с глобальной системой управления работой генома, ключевыми регуляторами которой служат транспозоны [2, 3]. Данная взаимосвязь обусловлена происхождением теломеразы [29] и теломер [9] от *TE*. Так как в эволюции центромеры могли произойти от теломер [62, 66] и субтеломерных областей [29], высокодинамичных структур хромосом, предположительно произошедших от РЭ [47, 65] и играющих важную роль в регуляции теломер [42], исследование взаимосвязей теломер, центромер, субтеломер и *TE* может стать основой для поиска путей регуляции старения. Более того, при определении взаимосвязи *TE* с центромерами могут быть открыты новые аспекты биологии тандемных повторов, произошедших от РЭ.

Взаимосвязь теломер, центромер и транспозонов

Транспозоны являются не только эволюционными источниками теломер и теломеразы, но и оказывают регуляторное воздействие на теломеры в онтогенезе. *LINE*-1 играют важную роль в регуляции поддержания теломер, что считается ключевым моментом для выживания злокачественных клеток, в которых поддерживается глобальная функция активных *LINE*-1 в пролиферации клеток. Было показано, что ингибирование высокоактивных *LINE*-1 вызывает истощение теломер в позитивных по теломеразе клетках. Кроме того, снижение активности *LINE*-1 коррелирует со снижением транскрипции и экспрессии белков *KLF*-4 и *c-myc*, а также транскрипционных факторов для *TERT*. То есть регуляция теломеразы при помощи *LINE*-1 может быть непрямой при помощи этих двух белков. Было показано также, что *LINE*-1 специфически индуцируют шелтерины [54]. Обнаружена способность Penelope-подобных ретроэлементов (*PLE*) *Terminons* прикрепляться к G-богатым повторам теломер. Предполагается, что этому способствуют комплементарные повторы с высоким содержанием цитозина на 3'-конце матрицы РНК, непосредственно примыкающей к мотиву рибозима *hammerhead*. Интересно, что *PLE* и *RT* теломеразы произошли от общего предка в эволюции [9]. Кроме того, роль *TE* в регуляции теломер проявляется альтернативными способами удлинения теломер при помощи РЭ [20].

Принцип использования тандемных повторов, входящих в состав теломер и возникших из последовательностей *TE*, для управления работой генома является универсальным для эукариот. Примером служат центромеры, также состоящие из тандемных повторов, взаимосвязанные с теломерами [29, 58, 62, 66] и также произошедшие от *TE* [22, 36, 44, 61, 68] благодаря сайт-специфическим перемещениям последних [51]. Имеется ряд общих свойств и закономерностей функционирования теломер и центромер, позволяющих предположить, что глубокое исследование механизмов функционирования и эволюции обоих структур может раскрыть пути их взаимосвязей со специфическими *TE* и их регуляторными генными сетями.

Центромеры представляют собой области ДНК эукариотических хромосом, которые определяют образование кинетохор и сцепление сестринских хроматид. Они взаимодействуют с микротрубочками веретена деления для обеспечения сегрегации хроматид во время митоза и гомологичных хромосом во время мейоза [66]. При этом и центромеры, и теломеры имеют общее хромосомное происхождение и способны к функциональному обмену в ходе эволюции кариотипа. В свете этих данных исследование особенностей центромер может стать основой для определения новых способов регуляции длины теломер [62], что имеет важное значение для разработки методов управления процессом старения организма.

Помимо эволюционного происхождения, центромеры и теломеры объединяет тесная функциональная взаимосвязь в онтогенезе эукариот. Так, было показано, что теломеры участвуют в контролировании работы центромер во время мейоза [41], а при повреждениях голоцентрических хромосом при помощи теломеразы создаются фрагменты с нормальной центромерной активностью [38]. У некоторых видов позвоночных выявляются блоки (*TTAGGG*)*n* повторов, так называемых интерстициальных теломерных повторов, в перицентромерных или центромерных областях [17].

И центромеры, и теломеры состоят из сателлитных ДНК, характеризующихся видоспецифическими особенностями их строения и длины мономеров [15]. У насекомого *Chironomus pallidivittatus* было обнаружено, что характерные для центромер тандемные повторы, произошедшие от ТЕ, входят в состав теломер их хромосомы [58]. Транскрипция и теломер, и центромер осуществляется ферментом РНК-полимеразой II [15]. Подобно центромерам, теломеры обладают полифункциональностью, их роль не ограничивается лишь защитой концевых участков хромосом. Это отражает универсальные свойства *TE* [3], от которых они произошли. Более того, продукты транскрипции обоих структур, подобно *TE*, участвуют в регуляции собственных последовательностей в структуре ДНК. Так, под действием РНК-полимеразы из теломер наиболее активно в G1 фазу образуются функциональные длинные нкРНК, названные *TERRA* (telomeric repeat-containing *RNA*), которые являются интегральным компонентом теломерного гетерохроматина [15].

Сходными свойствами обладают транскрипты центромер и перицентромерных локусов, которые участвуют в регуляции комплекса белков кинетохоров и взаимодействии с вариантом гистона *CENH3* у растений [30] и *CENP-A* у животных [21]. Аналогично данным структурам, субтеломерные области и их транскрипты также могут контролировать функционирование теломер и их взаи-

модействия с *ТЕ*. Было показано, что центромеры в эволюции могли возникнуть из теломер [62, 66] или субтеломерных областей [29], которые обладают удивительной сложностью и пластичностью, обусловленной высокой вариабельностью повторов в их составе, ускоренными дупликациями и высокой степенью комбинаторной изменчивости в эволюции [57]. Это говорит как о происхождении субтеломерных областей от *ТЕ*, так и об их тесной взаимосвязи. В связи с этим, несмотря на пластичность, субтеломерные области играют важнейшую роль в регуляции теломер. Так, показано их влияние на время репликации связанных с ними теломер в бессмертных линиях клеток [55]. Предполагается, что при возникновении эукариот симбиоз эубактерий и их хозяев архей сопровождался адаптивным ответом с фрагментацией кольцевого генома на несколько линейных фрагментов. В дальнейшем при помощи РЭ свободные концы ДНК стабилизировались с образованием прототеломер, субтеломерные области которых использовались в качестве нового груза для цитоскелета на основе тубулина. Эти субтеломерные области в дальнейшем превращались в протоцентромеры [62].

У коловраток класса *Bdelloidea*, богатые генами области геномов которых практически не содержат *ТЕ*, субтеломерные регионы обогащены различными *ТЕ*, сохраняющими активность и способность к горизонтальному переносу [33]. У человека в субтеломерных областях расположены сайты связывания с *p53*, которые ингибируют накопление повреждений в теломерных повторах ДНК и обладают энхансер-подобными функциями, усиливая локальное ацетилирование гистонов *H3K9* и *H3K27* и стимулируя транскрипцию *TERRA* [65]. Данные сайты произошли от РЭ, и их функциональное значение отражает способность *ТЕ* к глобальной регуляции функционирования генома [47]. Таким образом, субтеломеры могут представлять собой регуляторные области, произошедшие от *ТЕ* и участвующие в контроле работы теломер в онтогенезе, что согласуется со свойством РЭ управлять биологией теломер [42]. Кроме того, обнаружено, что функциональное состояние сердечно-сосудистой системы определяется не только длиной теломер, но и метилированием субтеломер [52]. Доказано также, что формирование субтеломер не является случайным, так как большинство из них содержит гены подкласса белков синдрома Вискотта—Олдрича (*WASP* — Wiskott—Aldrich Syndrome Protein). Подкласс белков *WASP*, являясь эволюционно консервативным у животных, широко экспрессируется в тканях человека и колокализуются с актином в филоподиях и ламеллоподиях [48].

Взаимосвязь теломер и центромер в эволюции [29, 58, 62, 66], а также происхождение обоих структур от *ТЕ* [9, 22, 29, 36, 44, 61, 68] свидетельствует о возможном существовании общих принципов их эволюции и функционирования, так как они участвуют в единых процессах, связанных с делением клеток. Подобно теломерам, тандемные повторы транскриптов которых являются интегральным компонентом упаковывающего их гетерохроматина [15], последовательности нуклеотидов в составе центромер играют роль во взаимодействиях с функционально значимыми молекулами. Так, с кинетохорным белком способны связываться как тандемные повторы центромер, так и РЭ в их составе [69].

Последовательности нуклеотидов центромер имеют сходство с *ТЕ*. Специфические *LTR*-содержащие РЭ из группы *Ty3/gypsy* обогащают центромеры у травянистых злаков и взаимодействуют с белком *CENH3* [53], который в эволюции произошел от РЭ [67]. Более того, РЭ в составе центромер могут принимать активное участие в динамических перестройках центромер и формировании кинетохора [61]. Подобно субтеломерным областям [33], центромеры могут содержать не только *LTR*-содержащие РЭ, но и другие *ТЕ*. Так, выявлено обогащение центромер *LINE*-1 элементами у летучих мышей [27], гелитронами у растений [68]. Помимо распространения в составе центромер, *ТЕ* участвуют в создании их тандемных повторов. Об этом свидетельствует сходство последовательностей их сателлитов со специфическими РЭ. Например, выявлена идентичность тандемных повторов центромер с РЭ *Ty3/gypsy-like* у растения *Aegilops speltoides* [22] с элементами *Alu* и *ERVK9* у человека и шимпанзе [44], с *SVA*, *PVA* и *LAVA* — у гиббонов [36].

Таким образом, *ТЕ* образуют единую видоспецифическую структурно-функциональную сеть, участвующую в управлении экспрессии генов в онтогенезе [2, 3]. Изучение роли отдельных звеньев этой сети перспективно для управления как продолжительностью жизни, так и пролиферацией отдельных клеток. Наличие общих свойств и закономерностей эволюции позволяет предположить, что исследование функционального значения центромер и входящих в их состав *ТЕ* может стать основой для выяснения взаимосвязей *ТЕ* и теломер. Сходные свойства теломер и центро-

мер и их взаимосвязи позволяют предположить, что структурная организация и состав тандемных повторов теломер также обусловлены способностью их нуклеотидных последовательностей взаимодействовать с регуляторными молекулами, такими как рибозимы и пептиды. Это связано со способностью рибозимов [35] и пептидов [5] связываться со специфическими нуклеотидами в составе двойной спирали ДНК и может служить одним из объяснений механизма геропротекторного действия применяемых в практике пептидов [6], а также стать основанием для поиска наиболее эффективных биомолекул, специфически взаимодействующих с теломерами при старении.

Наиболее перспективно комплексное использование пептидов и некодирующих РНК, обладающих высоким потенциалом для регуляции дифференцировки клеток, способных репрограммировать зрелые клетки в стволовые [49]. Так как *TE* служат важными источниками возникновения генов нкРНК [32, 39], транскрипты которых не только способны процессироваться в рибозимы, но и транслироваться в функциональные пептиды [45], для регуляции теломер возможно применение специфических микроРНК или продуктов трансляции их непроцессированных предшественников [50]. Пептиды, транслируемые из нкРНК, способны изменять экспрессию собственных источников [26], что говорит о потенциале поиска специфических комбинаций аминокислот, способных взаимодействовать с последовательностями *TE* в структуре ДНК и регулировать их функционирование в онтогенезе, что может отражаться на длине теломер.

Заключение

В эволюции теломеры и центромеры произошли от *TE*. Это определяет их общие свойства и многофункциональность, взаимопревращения в эволюции и взаимозависимость в онтогенезе. Данные универсальные структурные единицы транскрибируются с образованием рибозимов, которые участвуют в регуляции работы собственных структур ДНК. Способность тандемных повторов центромер и центромер-специфических ретроэлементов связываться с кинетохорным белком отражает возможности произошедших от *TE* последовательностей в составе ДНК взаимодействовать с собственными транскриптами и их пептидными продуктами трансляции. Основой данных взаимодействий могут быть открытые В. Х. Хавинсоном молекулярные механизмы образования связей между пептидами и молекулами ДНК. В связи с этим предполагается, что повышение эффективности применяемых геропротекторных пептидов может быть связано с совместным использованием специфических некодирующих РНК, способных взаимодействовать с субтеломерными, центромерными и теломерными областями. Необходимость исследования данных взаимодействий обусловлена тесной эволюционной и функциональной взаимосвязью данных структур генома между собой и с транспозонами.

Предполагается, что перспективным направлением в разработке способов продления жизни может быть углубленное изучение наиболее динамичных субтеломерных областей генома, активность которых может отражать функционирование специфических транспозонов, связанных с регуляцией теломер в онтогенезе. Субтеломерные области, благодаря своей пластичности, играют важную роль в функционировании генома и взаимосвязях с молекулами, участвующими в глобальном регулировании генных сетей. Так, у человека в субтеломерных областях расположены сайты связывания с *p53*, произошедшие от РЭ. Это говорит о перспективах изучения взаимосвязей консервативных структурных единиц хромосом человека, произошедших от *TE* и регулируемых ими, для разработки геропротекторной терапии.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Бондарев И.Э., Хавинсон В.Х.* Подавление альтернативного механизма удлинения теломер в раковых клетках с помощью ингибиторов обратной транскриптазы // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 2. № 218–221.

2. *Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К.* Некодирующие части генома как основа эпигенетической наследственности // Вавилов. журн. генетики и селекции. 2017. Т. 21. С. 742–749.

3. *Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К.* Роль взаимодействий транспозонов с эпигенитическими факторами при старении // Успехи геронтол. 2017. № 4. С. 516–528.

4. *Павлов К.И., Мухин В.Н., Клименко В.М., Анисимов В.Н.* Система теломера-теломераза и психические процессы при старении, в норме и патологии // Успехи геронтол. 2017. № 1. С. 17–26.

5. *Хавинсон В.Х., Соловьев А.Ю., Шатаева Л.К.* Молекулярный механизм взаимодействия олигопептидов и двойной спирали ДНК // Бюл. экспер. биол. 2006. Т. 141. № 4. С. 443–447.

6. *Хавинсон В.Х.* Пептидная регуляция старения. СПб.: Наука, 2009.

7. *Alter B.P., Giri N., Savage S.A., Rosenberg P.S.* Cancer in dyskeratosis congenital // Blood. 2009. Vol. 113. № 26. P. 6549–6557.

8. Alzohairy A.M., Gyulai G., Jansen R.K., Bahieldin A. Transposable elements domesticated and neofunctionaized by eukaryotic genomes // Plasmid. 2013. Vol. 69. P. 1–15.

9. Arkhipova I.R., Yushenova I.A., Rodriguez F. Giant Reverse Transcriptase-Encoding Transposable Elements at Telomeres // Molec. Biol. Evol. 2017. Vol. 34. № 9. P. 2245–2257.

10. Armanios M. Syndromes of telomere shortening // Ann. Rev. Genom. Hum. Genet. 2009. Vol. 10. P. 45–61.

11. Aschacher T., Sampl S., Kaser L. et al. The combined use of known antiviral reverse transcriptase inhibitors AZT and DDI induce anticancer effects at low concentrations // Neoplasia. 2012. Vol. 14. P. 44–53.

12. Aviv A., Shay J.W. Reflerctions on telomere dynamics and ageing-related diseases in humans // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2018. Vol. 373. pii: 20160436.

13. Belancio VOL.P., Roy-Engel A.M., Deininger P.L. All y'all need to know 'bout retroelements in cancer // Seminars Cancer Biol. 2010. Vol. 20. № 4. P. 200–210.

14. Bertuch A.A. The molecular genetics of the telomere biology disorders // RNA Biol. 2016. Vol. 13. № 8. P. 696–706.

15. Biscotti M.A., Canapa A., Forconi M. et al. Transcription of tandemly repetitive DNA: functional roles // Chromosome Res. 2015. Vol. 23. P. 463–477.

16. Blackburn E.H., Gall J.G. A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in Tetrahymena // J. molec. Biol. 1978. Vol. 120. P. 33–53.

17. Bolzan A.D. Interstitial telomeric sequences in vertebrate chromosomes: Origin, function, instability and evolution // Mutat. Res. 2017. Vol. 3. P. 51–65.

18. Calado R.T., Young N.S. Telomere diseases // New Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 24. P. 2353–2365.

19. Casacuberta E. Drosophila: Retrotransposons Making up Telomeres // Viruses. 2017. Vol. 9. pii: E192.

20. Cesare A.J., Reddel R.R. Alternative lengthening of telomeres: models, mechanisms and implications // Nat. ReVol. Genet. 2010. Vol. 11. P. 319–330.

21. Chan F.L., Wong L.H. Transcription in the maintenance of centromere chromatin identity // Nucleic Acids Res. 2012. Vol. 40. P. 11178–11188.

22. Cheng Z.J., Murata M. A centromeric tandem repeat family originating from a part of Ty3/gypsy-retroelement in wheat and its relatives // Genetics. 2003. Vol. 164. P. 665–672.

23. Cheong C., Hong K.U., Lee H.W. Mouse models for telomere and telomerase biology // Exp. molec. Med. 2003. Vol. 35. P. 141–153.

24. Cherif H., Tarry J.L., Ozanne S.E., Hales C.N. Ageing and telomeres: a study into organ- and gender-specific telomere shortening // Nucl. Acids. Res. 2003. Vol. 31. P. 1576–1583.

25. Choi J., Southworth L.K., Sarin K.Y. et al. TERT promotes epithelial proliferation through transcriptional control of a Myc- and Wnt-related developmental program // PLoS Genet. 2008. Vol. 4. № 1. e10.

26. Couzigou J.M., Lauressergues D., Becard G., Comier J.P. miRNA-encoded peptides (miPEPs): A new tool to analyze the role of miRNAs in plant biology // RNA Biol. 2015. Vol. 12. P. 1178–1180.

27. De Sotero-Caio C.G., Cabral-de-Mello D.C., Calixto M.D.S. et al. Centromeric enrichment of LINE-1 retrotransposons and its significance for the chromosome evolution of Phyllostomid bats // Chromosome Res. 2017. Vol. 25. P. 313–325.

28. Feschotte C. Transposable elements and the evolution of regulatory networks // Nat. ReVol. Genet. 2008. Vol. 9. P. 397–405.

29. Garavis M., Gonzalez C., Villasante A. On the origin of the eukaryotic chromosome: the role of noncanonical DNA structures in telomere evolution // Genome Biol. Evol. 2013. Vol. 5. P. 1142–1150.

30. Gent J.I., Dawe R.K. RNA as a structural and regulatory component of the centromere // Ann. ReVol. Genet. 2012. Vol. 46. P. 443–453.

31. Gill Z., Nieuwoudt M., Ndifon W. The Hayfick Limit and Age-Related Adaptive Immune Deficiency // Gerontology. 2018. Vol. 64. P. 135–139.

32. Gim J., Ha H., Ahn K. et al. Genome-Wide Identification and Classification of microRNAs derived from repetitive elements // Genomic Inform. 2014. Vol. 12. № 4. P. 261–267.

33. Gladyshev E.A., Arkhipova I.R. A subtelomeric non-LTR retrotransposon Hebe in the bdelloid rotifer Adineta vaga is subject to inactivation by deletions but not 5'truncations // Mob. DNA. 2010. Vol. 1. P. 12.

34. Greider C.W., Blackburn E.H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts // Cell. 1985. Vol. 43. P. 405–413.

35. Guttman M., Rinn J.L. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs // Nature. 2012. Vol. 482. P. 339–346.

36. Hara T., Hirai Y., Jahan I. et al. Tandem repeat sequences evolutionarily related to SVA-type retrotransposons are expanded in centromere region of the western hoolock gibbon, a small ape // J. Hum. Genet. 2012. Vol. 57. P. 760–765.

37. Hastie N.D., Dempster M., Dunlop M.G. et al. Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with ageing // Nature. 1990. Vol. 346. № 6287. P. 866–868.

38. Jankowska M., Fuchs J., Klocke E. et al. Holokinetic centromeres and efficient telomere healing enable rapid karyotype evolution // Chromosoma. 2015. Vol. 124. P. 519–528.

39. Johnson R., Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs // RNA. 2014. Vol. 20. № 7. P. 959–976.

40. Joly-Lopez Z., Bureau T.E. Exaptation of transposable element coding sequences // Curr. Opin. Genet. DeVol. 2018. Vol. 49. P. 34–42.

41. Klutstein M., Fennell A., Farnandez-Alvarez A., Cooper J.P. The telomere bouquet regulates meiotic centromere assembly // Nat. Cell. Biol. 2015. Vol. 17. P. 458–469.

42. Kordyukova M., Olovnikov I., Kalmykova A. Transposon control mechanisms in telomere biology // Curr. Opin. Genet. DeVol. 2018. Vol. 49. P. 56–62.

43. Kubiak M.R., Makalowska I. Protein-Coding Genes' Retrocopies and Their Functions // Viruses. 2017. Vol. 9. pii: E80.

44. Kulski J.K., Anzai T., Inoko H. ERVK9, transposons and the evolution of MHC class I duplicons within the alpha-block of the human and chimpanzee // Cytogenet. Genome Res. 2005. Vol. 110. P. 181–192.

45. Lauressergues D., Couzigou J.M., Clemente H.S. et al. Primary transcripts of microRNAs encode regulatory peptides // Nature. 2015. Vol. 520. № 7545. P. 90–93.

46. Lewis K.A., Wuttke D.S. Telomerase and telomere-associated proteins: structural insights into mechanism and evolution // Structure. 2012. Vol. 20. № 1. P. 28–39.

47. Lieberman P.M. Retrotransposon-derived p53 binding sites enhance telomere maintenance and genome protection // Bioessays. 2016. Vol. 38. P. 943–949.

48. Linardopoulou E.V., Parghi S.S., Friedman C. et al. Human subtelomeric WASH genes encode a new subclass of the WASP family // PLoS Genet. 2007. Vol. 3. e237.

49. Lu D., Davis M.P., Abreu-Goodger C. et al. MiR-25 Regulates Wwp2 and Fbxw7 and Promotes Reprogramming of Mouse Fibroblast Cells to iPSCs // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 8. e40938.

50. Lv S., Pan L., Wang G. Commentary: Primary Transcripts of microRNAs Encode Regulatory Peptides // Front. Plant Sci. 2016. Vol. 7. P. 1436.

51. McGurk M.P., Barbash D.A. Double insertion of transposable elements provides a substrate for the evolution of satellite DNA // Genome Res. 2018. Vol. 28. № 5. P. 714–725.

52. Maeda T., Horiuchi T., Makino N. Epigenetic status of subtelomere of peripheral leukocytes corresponds to cardiographic parameters with a sex association // Geriat. Geront. Int. 2018. Vol. 18. P. 1415–1419.

53. Mestrovic N., Mravinac B., Pavlek M. et al. Structural and functional liaisons between transposable elements and satellite DNAs // Chromosome Res. 2015. Vol. 23. № 3. P. 583–596.

54. Mueller C., Aschacher T., Wolf B., Bergmann M. A role of LINE-1 in telomere regulation // Front. Biosci. (Landmark Ed). 2018. Vol. 23. P. 1310–1319.

55. Piqueret-Stephan L., Ricoul M., Hempel W.M., Sabatier L. Replication Timing of Human Telomeres is Conserved during Immortalization and Influenced by Respective Subtelomeres // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. P. 32510.

56. Qu G., Kaushal P.S., Wang J. et al. Structure of a group II intron in complex with its reverse transcriptase // Nat. Struct. molec. Biol. 2016. Vol. 23. № 6. P. 549–557.

57. Riethman H., Ambrosini A., Paul S. Human subtelomere structure and variation // Chromosome Res. 2005. Vol. 13. P. 505–515.

58. Rosen M., Castillejo-Lopez C., Edstrom J.E. Telomere terminating with centromere-specific repeats is closely associated with a transposon derived gene in Chronomus pallidivittatus // Chromosoma. 2002. Vol. 110. № 8. P. 532–541.

59. Rubtsova M., Narayking Y., Vasilkova D. et al. Protein encoded in human telomerase RNA is involved in cell protective pathways // Nucleic Acids Res. 2018. Vol. 46. P. 8966–8977.

60. Sarin K.Y., Cheung P., Gilison D. et al. Conditional telomerase induction causes proliferation of hair follicle stem cells // Nature. 2005. Vol. 436. № 7053. P. 1048–1052.

61. Sharma A., Wolfgruber T.K., Presting G.G. Tandem repeats derived from centromeric retrotransposons // BMC Genomics. 2013. Vol. 14. P. 142.

62. Slijepcevic P. Mechanisms of the Evolutionary Chromosome Plasticity: Intergating the 'Centromere-from-Telomere' Hypothesis with Telomere Length Regulation // Cytogenet. Genome Res. 2016. Vol. 148. P. 268–278.

63. Szostak J.W., Blackburn E.H. Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors // Cell. 1982. Vol. 29. № 1. P. 245–255.

64. Tan S., Cardoso-Moreira M., Shi W. et al. LTR-mediated retroposition as a mechanism of RNA-based duplication in metazoans // Genome Res. 2016. Vol. 26. № 12. P. 1663–1675.

65. Tutton S., Azzam G.A., Stong N. et al. Subtelomeric p53 binding prevents accumulation of DNA damage at human telomeres // EMBO J. 2016. Vol. 35. P. 193–207.

66. Villasante A., Abad J.P., Mendez-Logo M. Centromeres were derived from telomeres during the evolution of the eukaryotic chromosome // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104. P. 10542–10547.

67. Volff J.N. Turning junk into gold: domestication of transposable elements and the creation of new genes in eukaryotes // BioEssays. 2006. Vol. 28. P. 913–922.

68. Xiong W., Dooner H.K., Du C. Rolling-circle amplification of centromeric Helitrons in plant genomes // The Plant. J. 2016. Vol. 88. P. 1038–1045.

69. Zhong C.X., Marshall J.B., Topp C. et al. Centromeric retroelements and satellites interact with maize kinetochore protein CENH3 // Plant Cell. 2002. Vol. 14. № 11. P. 2825–2836.

Поступила в редакцию 15.03.2019
После доработки 15.03.2019
Принята к публикации 15.05.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 693–701

R. N. Mustafin

AGING AND INTERRELATION OF TELOMERES WITH TRANSPOSABLE ELEMENTS

Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa 450008, e-mail: ruji79@mail.ru

Telomere dysfunction and changes in their length during aging of an organism is a reflection of more global processes in the genome, which are caused by the regulatory influence of transposable elements sequentially activated during ontogenesis. This consequence is due to the fact that centromeres and centromeric proteins, telomeres and telomerases, introns and spliceosome components, transcription factors and their binding sites, noncoding RNAs and their targets in protein coding gene sequences have evolved from transposable elements. The relationship of these structural-functional elements of the genome dynamically changes in individual development and depends on the characteristics of successive activations and transpositions of the transposable elements. Each species is characterized by a specific set of transposable elements and associated tandem repeats, which affects the epigenetic regulation of ontogenesis. These tandem repeats are mainly contained in centromeres and telomeres, the specific influence of researchers on which is promising for developing ways of regulating life expectancy. This is due to the ability of ribozymes and peptides to interact with specific DNA nucleotide sequences, especially as part of tandem repeats. An important approach to the study of the relationship of transposons with telomeres, centromeres and subtelomeric regions for the regulation of aging can be the study of the role of their uniting peptides and miRNA, whose complex application has a high potential of geroprotective efficiency.

Key words: *non-coding RNA, reverse transcriptase, tandem repeats, self-regulation, telomeres*

© М. А. Березуцкий, Н. А. Дурнова, Я. А. Власова, 2019
УДК 615.322:612.67(048)

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 702–710

М. А. Березуцкий, Н. А. Дурнова, Я. А. Власова

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ АНТИВОЗРАСТНЫХ ЭФФЕКТОВ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ *ASTRAGALUS MEMBRANACEUS* (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112, e-mail: berezutsky61@mail.ru

***Astragalus membranaceus* (астрагал перепончатый) уже более двух тысячелетий используется в традиционной китайской медицине как средство, замедляющее процессы старения и увеличивающее продолжительность жизни. В статье проанализированы данные экспериментальных и клинических исследований последних лет, выявляющие возможные механизмы антивозрастных эффектов данного растения. Отмечено, что экстракт или различные группы химических соединений этого растения активируют теломеразу, ингибируют процессы репликативного старения клеток, обладают антиоксидантной активностью, оказывают нейропротекторное действие, влияют на процессы возрастной деградации желтого пятна, фотостарения кожи и алопеции.**

Ключевые слова: Astragalus membranaceus, активация теломеразы, антиоксидантная активность, нейропротекторный эффект, фотостарение кожи, алопеция

Astragalus membranaceus (*Fisch. ex Link*) *Bunge* (астрагал перепончатый) — многолетнее травянистое растение семейства бобовых (*Fabaceae*). Вид распространен в Монголии, Корее, Северо-Восточном, Северном и Северо-Западном Китае, Юго-Восточном Казахстане, в России встречается на юге Сибири и Дальнего Востока. Произрастает в дубовых, сосновых, лиственничных и черноберезовых лесах, на полянах и опушках, на остепненных лугах, в степях [15]. *A. membranaceus* используется в традиционной китайской медицине более двух тысячелетий [37] и относится к числу ее 50 фундаментальных трав. Это растение ценится за способность усиливать работу иммунной системы, улучшать метаболизм, работу сердечно-сосудистой системы [28], а также как средство, замедляющее процессы старения и увеличивающее продолжительность жизни [38]. Исследования химического состава корней *A. membranaceus* показали, что его основными биологически активными соединениями являются астрагалозиды (тритерпеновые тетрациклические сапонины, относящиеся к группе циклоартана) [15], астрагаланы (полисахариды) [38], каликозин — важнейший из соединений флавоноидной природы — был выбран в качестве маркера для химической оценки или стандартизации *Astragali Radix* и его продуктов [35] и др. На основе сырья *A. membranaceus* выпускается несколько препаратов. Один из самых известных — «TA-65» — экстракт корней астрагала перепончатого, запатентованный корпорацией «TA Sciences and Geron» (США). Экстракт корней выпускается и под другим торговым названием — «Astragalus». Производятся также препараты: «Astragaloside IV» — один из наиболее биологически активных астрагалозидов, «PG2» — смесь полисахаридов, экстрагированных из *A. membranaceus*, «TAT2» — сапонин циклоастрагенол.

Исследования последних десятилетий выявили разнообразную биологическую активность соединений *A. membranaceus*. Отмечено сильное иммуномодулирующее действие [56], гепатопротекторная [48] и противоопухолевая активность [44], препараты из астрагала перепончатого оказались эффективными при сердечно-сосудистых заболеваниях, в первую очередь при ИБС [41], и др. Экспериментальные и клинические исследования выявили также у экстракта и отдельных химических соединений *A. membranaceus* ряд свойств, которые, вероятно, могут лежать в основе антивозрастных эффектов этого растения.

Активация теломеразы и влияние на длину теломер

Длина теломер в настоящее считается важнейшим маркером процесса старения, так как установ-

лена обратная корреляция длины теломер с процессом старения клеток и возрастом человека [7, 17, 42]. Экспериментально подтверждено, что повышение теломеразной активности можно стимулировать с помощью ряда экзогенных химических соединений, как синтетических, так и содержащихся в растениях [5]. В частности, не менее 12 растений традиционной китайской медицины содержат химические вещества, активирующие теломеразу [46]. Среди них *A. membranaceus* занимает особое место, так как данный эффект выявлен сразу у нескольких химических соединений, содержащихся в этом растении (*таблица*).

В экспериментах *in vitro* констатированы активация теломеразы соединениями *A. membranaceus* в *T*-лимфоцитах, кератиноцитах, нейронах и фибробластах человека, а также замедление укорочения в фибробластах и *T*-лимфоцитах и увеличение средней длины теломер в фибробластах. *T*-лимфоциты (*CD*4 и *CD*8) человека, полученные от шести доноров, в течение 72 ч обрабатывали *TA*-65. Это привело к повышению активности теломеразы в среднем в 1,5 раза; повторение этой процедуры через 19 дней привело к повышению активности теломеразы в среднем в 2,5 раза по сравнению с контролем. Наблюдали также увеличение пролиферативной активности *CD*4 и *CD*8 *T*-лимфоцитов.

Наиболее важным наблюдением, которое было сделано в данном исследовании, стало снижение доли *T*-лимфоцитов с фенотипом старения (то есть *CD*8+*CD*28-). Было также установлено, что *TA*-65 активирует теломеразу через сигнальный путь *MAPK* [43]. В кератиноцитах человека, обработанных циклоастрагенолом с концентрацией 3 μM в течение 24 ч, наблюдали активацию теломеразы более чем в 3 раза по сравнению с контролем; обработка в течение 6 дней привела к удвоению пролиферативной активности этих клеток. Обработка этим веществом нейронов коры и гиппокампа мышей привела к активации теломеразы в них в 2 раза по сравнению с контролем [34]. Особый интерес вызывает тот факт, что активация теломеразы в сенильных фибробластах легких человека была индуцирована как сапонином астрагалозидом [30], так и полисахаридами, выделенными из *A. membranaceus* [57]. В обоих экспериментах было отмечено также снижение активности β-галактозидазы и повышение жизнеспособности клеток. Астрагалозид также повысил экспрессию гена белка Клото.

Замедление скорости укорочения теломер было отмечено при обработке эмбриональных диплоидных фибробластических клеток легких человека (*2BS*) двумя изомерами алкалоида 4-гидрокси-5-гидроксиметил- (1,3) диоксолан-2,6′-спиран-5′, 6′, 7′, 8′-тетрагидроиндолизин-3′-карбальдегида (HDTIC-1 и HDTIC-2), выделенными из *A. membranaceus* [50]. Скорость укорочения теломер клеток, культивируемых с *HDTIC*-1 или *HDTIC*-2, составляла 31,5 и 41,1 *bp* (пар нуклеотидов) с каждым делением соответственно, что было намного меньше, чем у контрольных клеток (71,1 *bp*/*PD*). В другом исследовании [57] замедление скорости укорочения теломер в фибробластах человека наблюдали при воздействии на них полисахаридов *A. membranaceus*. Замедление скорости укорочения теломер было

Влияние химических соединений и препаратов *Astragalus membranaceus* на активацию теломеразы и длину теломер

Препарат или химические соединения	Объект исследования	Эффект
TA-65	*T*-лимфоциты человека	Активация теломеразы
Циклоастрагенол	Кератиноциты человека	То же
Циклоастрагенол	Нейроны человека	»
Астрагалозид	Сенильные фибробласты легких человека	»
Полисахариды	То же	»
Алколоиды *HDTIC*-1 и *HDTIC*-2	Эмбриональные диплоидные фибробласты легких человека	Замедление скорости укорочения теломер
Полисахариды	То же	То же
Циклоастрагенол (*TAT*2)	*T*-лимфоциты человека	»
TA-65	Эмбриональные фибробласты мышей	Увеличение средней длины теломер
TA-65	Здоровые добровольцы	Уменьшение доли коротких теломер
TA-65	Пациенты с цитомегаловирусной инфекцией	Увеличение средней длины теломер

отмечено также при обработке *T*-лимфоцитов от ВИЧ-инфицированных и здоровых доноров *TAT*2 (циклоастрагенолом). Длительная (5 мес) обработка культивируемых *CD*8+*T*-лимфоцитов привела к заметному замедлению потери длины теломер, особенно в течение первых нескольких недель культивирования, кроме того, было отмечено усиление противовирусной активности данных клеток [29]. В эксперименте на эмбриональных фибробластах мышей с помощью *TA*-65 удалось добиться увеличения средней длины теломер [21]. Клетки из 13-дневных эмбрионов обрабатывали *TA*-65 с концентрацией от 1 до 10 μM в течение 5 дней. При концентрации 10 μM было отмечено значительное увеличение средней длины 760 исследованных теломер — с 37,87 до 42,68 Kb (тысяч пар нуклеотидов) — по сравнению с контрольной группой, также наблюдали уменьшение количества критически коротких теломер (с длиной <8 Kb).

Особый интерес представляют результаты клинических исследований влияния компонентов *A. membranaceus* на активность теломеразы и длину теломер. В рамках исследовательской программы, проводимой фирмой «TA Sciences» (Нью-Йорк), добровольцы в течение 12 мес ежедневно принимали по 10—50 мг препарата *TA*-65. В начале эксперимента и каждые 3 мес у них отбирали образцы крови для лабораторных исследований *T*-лимфоцитов. Исследовали по несколько тысяч *T*-лимфоцитов у каждого индивидуума. Длину теломер определяли с помощью метода *HT Q-FISH* (высокопроизводительной количественной флюоресцентной гибридизации *in situ*). Для оценки статистической значимости результатов для каждого отдельного испытуемого использовали критерий χ^2. В результате, у 10 из 13 добровольцев через 12—18 мес по сравнению с началом исследования было отмечено снижение доли ядер с короткими теломерами (<4 Kb). Доля ядер с короткими теломерами у отдельных индивидуумов до начала и после исследования составила 21,6 и 20,3 %; 17 и 11,9 %; 12,9 и 5,4 %; 8,9 и 7,9 %; 9,8 и 8,2 %; 9,7 и 5,3 %; 6,3 и 4,4 %; 9,1 и 7,4 %; 12,1 и 7,4 %; 15,3 и 1,5 % соответственно. У трех обследуемых, напротив, было отмечено увеличение доли ядер с короткими теломерами. Кроме того, наблюдали снижение в среднем на 20 % количества стареющих *T*-лимфоцитов [31].

В другом исследовании, проведенном в Барселоне на базе «Anti-aging Group Barcelona» [45], приняли участие 117 человек 53—87 лет с цитомегаловирусной инфекцией, которые были разделены на три группы. Участники 1-й группы принимали по 1 капсуле препарата «TA-65» и 3 таблетки плацебо, 2-й — по 4 капсулы TA-65, 3-й — по 4 таблетки плацебо в день в течение года. Каждые 3 мес забирали кровь для исследования, из которой выделяли мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC). Длину теломер определяли с помощью метода HT Q-FISH. Через 12 мес были получены следующие результаты: в 3-й группе, принимавшей плацебо, было отмечено снижение средней длины теломер на 290±100 bp; во 2-й группе (с высокой дозой TA-65) наблюдали тенденцию увеличения длины теломер по сравнению с 3-й группой, но эти показатели не достигли статистической значимости; в 1-й группе (с низкой дозой TA-65) отмечено увеличение средней длины теломер на 530±180 bp. Такие же тенденции в трех группах были констатированы при отдельном измерении коротких теломер (20-й процентиль).

Ингибирование процессов репликативного старения клеток

Эмбриональные диплоидные фибробластические клетки легких человека (*2BS*) обрабатывали двумя изомерами алкалоида 4-гидрокси-5-гидроксиметил-(1,3) диоксолан-2,6′-спиран-5′, 6′, 7′, 8′-тетрагидроиндолизин-3′-карбальдегида (*HDTIC*-1 и *HDTIC*-2), выделенными из *A. membranaceus* [49]. Обработка увеличила пролиферацию клеток, которую определяли по изменению показателя диффузного ослабления света на длине волны 490 нм при его прохождении через субстанцию с клетками. Наибольшие показатели были достигнуты при инкубации в течение 108 ч и концентрации для *HDTIC*-1 0,1 μm (увеличение значений поглощения до 0,95 по сравнению с 0,69 в контрольной группе), а для *HDTIC*-2 — при концентрации 1 μm (0,86). Продолжительность жизни клеток увеличилась по сравнению с контрольными показателями на 37 % (*HDTIC*-1) и 28 % (*HDTIC*-2). Наблюдали также снижение содержания важного биомаркера старения клеток — β-галактозидазы. *HDTIC* также стимулировал переход клеток из фаз G0 или G1 в *S*-фазу. Исследуемый алкалоид привел также к снижению в 3 раза накопления в клетках конечных продуктов гликирования. Накопление продуктов гликирования приводит к нарушению жизнедеятельности

клеток, тканей и органов, характерных для стареющего организма. Поиск ингибиторов гликирования является в настоящее время одной из перспективных стратегий борьбы со старением [4].

Антиоксидантная активность

Возрастзависимое увеличение уровня АФК лежит в основе доминирующей в настоящее время свободнорадикальной теории старения [14]. Антиоксидантные свойства сухого экстракта подземных частей *A. membranaceus* были исследованы с использованием нескольких методик сотрудниками Института общей и экспериментальной биологии СО РАН [2]. В качестве препаратов сравнения были выбраны аскорбиновая кислота и ионол. Установлено, что уровень половинного ингибирования (IC_{50}) в отношении *DPPH*-радикала (2,2 -дифенил-1-пикрилгидразил) у экстракта составил 60 мкг/мл, что сопоставимо с таковым у ионола. В системе β-каротин-олеиновая кислота-H_2O_2-ДМСО экстракт показал способность к защите биологического субстрата от перекисного повреждения, но его антиоксидантная активность оказалась на порядок ниже, чем у ионола. Экстракт привел также к относительно слабому снижению ТБК-активных продуктов (показатель IC_{50} был на порядок выше, чем у аскорбиновой кислоты). Напротив, в отношении радикалов *NO* экстракт *A. membranaceus* проявил активность в 5 раз более высокую, чем аскорбиновая кислота. Экстракт данного вида астрагала показал также умеренную антиоксидантную активность по отношению к супероксидным анион-радикалам (IC_{50}=500 мкг/мл) и умеренную хелатирующую активность в отношении Fe^{2+} (уровень половинного связывания ионов Fe^{2+} составил 4,9 мг/мл).

Антиоксидантная активность была выявлена также и у отдельных фракций экстракта [12]. В частности, в отношении *DPPH*-радикала у хлороформной и этилацетатной фракций она оказалась близка к таковой у экстракта в целом. В системе β-каротин-олеиновая кислота-H_2O_2-ДМСО лучшие, чем у экстракта в целом, показатели были отмечены у водной фракции. Снижение ТБК-активных продуктов в большей степени, чем экстракт, показали бутанольная, хлороформная и этилацетатная фракции. Хелатирующая активность в отношении Fe^{2+} у хлороформной фракции оказалась в 3 раза выше, чем у экстракта. В отношении радикалов *NO* все исследованные фракции проявили значительно худшую активность.

Антиоксидантные свойства экстракта подземных частей *A. membranaceus* проявились и в активировании ферментов, имеющих отношение к антиокислительной защите организма [13]. Установлено, что экстракт в концентрации 50 мкг/мл повысил активность глутатионпероксидазы *in vitro* на 20,7 % по сравнению с контролем, а его хлороформная, этанольная и бутанольная фракции в концентрациях 100 мкг/мл, напротив, снизили активность данного фермента в 1,6 раза, на 17,6 и 21,6 % соответственно. Экстракт в целом не повлиял на активность пируваткиназы, а его гексановая фракция в концентрации 100 мкг/мл повысила активность пируваткиназы на 50 %. Бутанольная фракция в этой же концентрации снизила активность данного фермента на 35 % по сравнению с контролем. Экстракт в целом, а также все исследованные его фракции в концентрациях 100 мкг/мл достоверно повысили активность каталазы по сравнению с контрольными показателями. Повышение составило: экстракт в целом — на 44,7 %, этанольная фракция — на 48,1 %, бутанольная фракция — на 45,9 %, хлороформная фракция — на 43 %, водная фракция — на 36,9 %, гексановая фракция — на 24,7 %.

Антиоксидантную активность экстракта как подземных, так и надземных частей *A. membranaceus* исследовали также в модельных системах цитрат-фосфат-люминол (ЦФЛ) и желточных липопротеинов (ЖЛП), в качестве препарата сравнения использовали аскорбиновую кислоту [16]. В модельной системе ЦФЛ лучшую активность показал экстракт из надземной части. Снижение активности хемолюминесценции при концентрации 0,1 мг/мл у экстракта надземных частей составило 68,5 %, у экстракта подземных частей — 54,3 %, у аскорбиновой кислоты — 93,7 % по сравнению с контролем. В модельной системе ЖЛП антиоксидантная активность имела дозозависимый эффект. В более низкой концентрации (0,25 мг/мл) экстракт из корней был более эффективен, чем экстракт из надземных частей. Однако при увеличении концентрации до 0,5 мг/мл уровень гашения липидных радикалов у обоих экстрактов увеличивался и имел практически равную величину, а также был очень близким к соответствующему показателю у аскорбиновой кислоты.

Нейропротекторный эффект, активация нейрогенеза и регенерация поврежденных нейронов

Возрастная нейродегенеративная патология занимает важнейшее место среди механизмов старения [1]. В первую очередь она проявляется в уменьшении количества нейронов и дегенеративно-дистрофических изменениях нервной ткани. Астрагалозид показал нейропротекторный эффект в исследованиях на клеточной культуре различных нейронов, повреждаемых нейротоксинами. Предварительная обработка астрагалозидом в концентрации 100 мкМ защищала дофаминергические нейроны чёрной субстанции у мышей от массовой гибели, которая вызывалась 6-гидроксидопамином. Дофаминергические нейроны оставались интактными, наблюдали также стимулирование роста нейронов [22]. Астрагалозид в 2 раза снизил апоптоз и на 20 % повысил жизнеспособность астроцитов коры головного мозга у мышей, обработанных 1-метил-4-фенилпиридинием, который вызывает парксинсонизм у приматов. На молекулярном уровне это проявилось в повышении количественного соотношения белков *Bax/Bcl-2*, уровня *pJNK* и регуляции активности капсазы 3 [52]. Данный сапонин дозозависимо (максимальный эффект был отмечен при концентрации 200 ммоль/л) защитил также от гибели нейробластосомы человека (линия *SH-SY5Y*) при воздействии на них пероксидом водорода. При этом наблюдали уменьшение производства АФК, экспрессии α-синуклеина, увеличение экспрессии тирозингидроксилазы и количественного соотношения белков *Bax/Bcl-2* [40].

Астрагалозид вызвал усиленный нейрогенез клеток зубчатой извилины гиппокампа у мышей [33]. Шестинедельным мышам внутрибрюшинно в течение 2 нед вводили астрагалозид в дозе 25 мг/кг. Это привело к увеличению более чем на $^1/_3$ по сравнению с контрольными показателями числа пролиферирующих клеток зубчатой извилины гиппокампа. При этом астрагалозид значительно усилил экспрессию белков *CXCL1* и *CXCR2* и соответствующих мРНК в исследуемых клетках. В нескольких клинических исследованиях, в которых в общем приняли участие 1 767 человек, изучали возможное стимулирование астрагалозидом нейрогенеза в гиппокампе при болезни Альцгеймера [54]. Результаты показали, что применение астрагалозида в качестве монотерапии имеет ограниченную эффективность и что данный сапонин может быть использован лишь как вспомогательное средство. Его возможный механизм усиления нейрогенеза в гиппокампе, очевидно, связан с активацией нескольких сигнальных путей.

Для оценки регенерации переферических нервов мышам с поврежденным седалищным нервом внутрибрюшно вводили астрагалозид в дозах 10; 5; 2,5 мг/кг ежедневно в течение 8 нед [55]. Астрагалозид, вводимый в высоких (10 мг/кг) и умеренных (5 мг/кг) дозах, увеличивал количество и диаметр миелиновых нервных волокон. Одновременно наблюдали увеличение скорости проведения нервного импульса (с 44,18 м/с в контрольной группе, не получавшей астрагалозид, до 64,11 м/с в группе, получавшей астрагалозид в высокой дозе) и амплитуды потенциала действия (с 16,78 до 26,11 мВ соответственно) в седалищном нерве у мышей. Исследование биохимического механизма, лежащего в основе этого эффекта, показало, что он связан с усилением экспрессии белка 43 (*GAP-43*), который играет важную роль в росте, развитии и регенерации нерва. Экспрессия белка 43 достигала пика через неделю, а затем постепенно снижалась. В другом исследовании на поврежденном седалищном нерве крысы было показано влияние концентрации (0, 50, 100 и 200 мкМ) астрагалозида на процессы регенерации периферических нервов. Наиболее успешно регенерация шла при концентрации 50 мкМ; при концентрации 200 мкМ наблюдали ингибирование процесса регенерации нервов [25].

Влияние на процессы возрастной деградации желтого пятна и защиты ганглиозных клеток сетчатки

Возрастная деградация желтого пятна (возрастная макулярная дегенерация) является основной причиной потери зрения людьми старше 65 лет [11]. Встречаемость данного заболевания увеличивается экспоненциально с каждым десятилетием после 50 лет. Это многофакторная болезнь, включающая сложное взаимодействие генетических, экологических, метаболических и функциональных факторов [26]. Считается, что важнейшей причиной данного заболевания является окислительный стресс, так как сетчатка особенно восприимчива к данному процессу из-за высокого потребления кислорода, высокой доли полиненасыщенных жирных кислот и воздействия видимого света [20]. Экспериментальные и клинические исследования показали, что астрагалозид и ТА-65 способны ак-

тивно воздействовать и тормозить процессы возрастной макулярной дегенерации.

В эксперименте [24] для моделирования возрастной дегенерации желтого пятна клетки пигментного эпителия сетчатки обрабатывали изофлураном — анестетиком, который в качестве одного из побочных эффектов приводит к нейродегенеративным изменениям этих клеток, сходным с возрастной дегенерацией желтого пятна [18]. После обработки изофлураном в клетках был отмечен высокий уровень *TRAF5* (рецепторов *TNF*), запускающих регулируемую сборку некросом и ведущих к программируемой некротической гибели клеток. В клетках, дополнительно обработанных астрагалозидом, было отмечено снижение уровня *TRAF5*.

Клинические исследования воздействия соединений *A. membranaceus* на процессы возрастной макулярной дегенерации были проведены C. T. Dow и соавт. на базе офтальмологической клиники «Chippewa Valley» (штат Висконсин, США) [27]. Наблюдали 38 пациентов 52—83 лет с ранней стадией дегенерации желтого пятна, которые были случайным образом распределены на две группы. Пациенты 1-й группы получали ТА-65 по 8 мг 2 раза в день. Пациенты 2-й контрольной группы получали 2 раза в день неотличимые по внешнему и внутреннему виду плацебо. Улучшения в 1-й группе проявились через 6 мес и сохранялись в течение года. У пациентов, принимавших ТА-65, повысилась чувствительность макулы в среднем с 25 дБ в начале исследования до 26,1 дБ — через 6 мес и до 25,76 — через 12 мес. В контрольной группе данные показатели составили 24,6; 24,5; и 24,39 дБ соответственно. С помощью фундус-микропериметра «MAIA» была также проведена количественная оценка порога световой чувствительности в центральном поле зрения. У пациентов, принимавших ТА-65, порог снизился с 39,6 % в начале наблюдения до 31,7 % через 6 мес, а через год он составил 32,1 %. У пациентов, принимавших плацебо, порог составил 41,1; 39,5 и 41,8 % соответственно. В группе, принимавшей ТА-65, никаких побочных реакций отмечено не было.

Астрагалозид также оказался эффективным при защите ганглиозных клеток сетчатки [19]. Было смоделировано повреждение последних (*RGC-5*) при помощи кислородно-глюкозной депривации, что увеличило процент поврежденных клеток по сравнению с контролем в 3 раза. Дополнительная обработка клеток астрагалозидом в концентрации 10 мкг/мл снизила процент поврежденных клеток в 2 раза. При этом астрагалозид подавлял уровень экспрессии белков супрессоров роста (*p16* и *p53*) и повышал уровень экспрессии белка циклин *D1*, ускоряющего деление клеток. Было отмечено также, что астрагалозид повышал образование *miR-21*, которая значительно стимулировала пролиферацию и уменьшала гибель ганглиозных клеток сетчатки.

Влияние на процессы фотостарения кожи

Среди неблагоприятных факторов внешней среды, приводящих к старению кожи, самым значимым является ультрафиолетовое (УФ) излучение, которое приводит к развитию фотостарения кожи [9]. Фотостарение — это симптомокомплекс, характеризующийся изменениями эпидермиса, дермы и сосудов [6]. Под действием УФ-излучения экспрессия белка *p53* в кератиноцитах кожи возрастает, что приводит к апоптозу [3]. Клинические проявления фотостарения кожи могут возникать в любом возрасте, но степень их выраженности зависит от суммарной дозы УФ-излучения, полученной в течение жизни, и увеличивается с возрастом. После 60 лет могут развиваться «катастрофические» проявления этого процесса, которые характеризуются выраженным солнечным эластозом, множественными лентиго на всех участках кожного покрова, морщинами на всей поверхности и множественными очагами кератоза [10].

Химические компоненты *A. membranaceus* оказывают комплексное воздействие на процессы фотостарения кожи. В частности, они способны ингибировать процесс меланогенеза, нарушение которого приводит к гиперпигментации и появлению лентиго у пожилых людей. Среди депигментирующих агентов наиболее эффективными считаются ингибиторы тирозиназы — фермента, катализирующего синтез меланина [35]. В эксперименте клетки высокометастатичной меланомы у мыши (*B16-F10*) обрабатывали препаратом «*PG2*» (смесью полисахаридов, экстрагированных из *A. membranaceus*) [47]. Обработка привела к значительному и дозозависимому снижению содержания меланина в клетках по сравнению с контролем. Наибольшее снижение было отмечено при концентрации *PG2* в 100 нг/мл. Исследование биохимических механизмов этого процесса с помощью вестерн-блоттинга и иммуноблоттинга показало, что *PG2* дозозависимо снижал экспрессию тирозиназы и белка *MITF*, регули-

рующего синтез меланина. Снижение экспрессии белка *MITF* было связано со значительной активацией сигнального пути *ERK*, приводящей к деградации *MITF*.

Способность ингибировать тирозиназу была отмечена также и у других соединений, выделенных из *A. membranaceus*, в частности у изофлавоноида каликозина [35]. В эксперименте каликозин ингибировал грибную тирозиназу; при этом показатель IC_{50} для каликозина составил 38,4 μm, а для эталонного соединения — койевой кислоты — 51,5 μm. Кроме того, каликозин ингибировал синтез меланина в модельном объекте — *Streptomyces bikiniensis* — более эффективно, чем известный ингибитор меланогенеза арбутин. В этом же исследовании было зафиксировано ингибирование каликозином синтеза меланина в клеточной культуре меланоцитов мышей. Каликозин наносили на эти клетки в концентрации 5—80 μm в течение 4 дней. Показатель IC_{50} для каликозина составил 40 μm, а для эталонного соединения — 1-фенил-2-тиомочевины — 65,5 μm. Кроме того, авторами было показано, что ингибирующий эффект каликозина не связан с цитотоксическим воздействием на меланоциты, что позволяет рекомендовать его в качестве безопасного осветляющего кожу средства.

УФ-излучение приводит также к нарушению структурной целостности коллагенового матрикса и ингибированию образования коллагена, что является причиной появления морщин и преждевременного старения кожи [32, 23]. В ряде исследований показано, что астрагалозид способен защищать коллаген от деградации, а клетки кожи — от гибели при воздействии УФ-излучения. В эксперименте [23] фибробласты кожи человека подвергали воздействию УФ-излучения (10 Дж/см^2), которое приводило к гибели более 50 % клеток. Обработка клеток астрагалозидом (40 мкг/мл) в течение 24 ч сохраняла жизнеспособность у 90 % фибробластов кожи. УФ-изучение также снизило в данных клетках синтез коллагена I типа до 25 % от контрольных показателей (фибробласты, не облученные УФ); клетки, обработанные астрагалозидом, показали более низкое снижение синтеза коллагена I типа (75 % от контрольных показателей). Изучение механизмов этого эффекта позволило установить, что защита астрагалозидом синтеза коллагена I типа достигается за счет снижения (более чем на 25 %) экспрессии матриксной металлопротеиназы-1 (MMP-1), которая вызывает деградацию коллагена. Кроме того, астрагалозид ингибировал (примерно на 20 %) экспрессию белка *Smad*7, который, в свою очередь, подавляет экспрессию трансформирующего фактора роста (*TGF*-β), являющегося основным регулятором синтеза коллагена в коже человека. Была отмечена также стимуляция астрагалозидом сигнального пути *TGF*-β/*Smad* посредством усиления рецепторов *TGF*-β II типа (*T*β*R*II). В других исследованиях на фибробластах кожи человека были установлены механизмы ингибирования астрагалозидом экспрессии матриксной металлопротеиназы-1 (MMP-1). Оно достигалось при помощи усиления экспрессии тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1) [39] и подавления *Jun-N*-терминальной киназы (*Jnk*), *p*38 митоген-активируемой протеинкиназы, а также транскрипционного фактора *NF*-κ*B* [53]. В опытах на фибробластах кожи крысы, облученных УФ, было показано, что астрагалозид также стимулирует аутофагию, которая играет важную роль в модуляции деградации и образовании коллагена типа I [51].

Влияние на процессы алопеции

Согласно статистическим данным, 96 % мужчин и 79 % женщин с возрастом сталкиваются с проблемой повышенного выпадения волос. Выпадение более 100 волос в день является патологией и ведет к развитию облысения [8]. Экспериментально показано, что астрагалозид не только тормозит выпадение волос, но и способствует их росту [36]. Семинедельным мышам с естественным выпадением волос в фазе телогена в течение 2 нед 1 раз в день местно наносили на верхнюю часть спины с депиляцией раствор астрагалозида. Местное применение астрагалозида в концентрации 100 μm приводило к почти полному восстановлению волосяного покрова у всех мышей. При концентрации 1 μm наблюдали лишь частичное восстановление волосяного покрова. На гистологическом уровне было отмечено восстановление волосяных фолликулов. В фолликулах, находящихся на стадии миниатюризации, наблюдали появление волосков. Астрагалозид также замедлял апоптоз кератиноцитов в основании волос. Биохимические механизмы этого процесса заключались в ингибировании активации каспазы-3 и прокаспазы-9, а также снижении уровня содержания белков *p*53, *p*21*waf*, *TNF*-A и *IL*-1*b*. Напротив, астрагалозид повысил уровень содержания белка *KGF* (фактор роста кератиноцитов).

Заключение

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования показали, что антивозрастные эффекты *A. membranaceus*, очевидно, реализуются через несколько механизмов: активацию теломеразы, ингибирование процессов репликативного старения клеток, антиоксидантную активность, нейропротекторный эффект, влияние на процессы возрастной деградации желтого пятна, фотостарения кожи и алопеции и др. Реализация данных механизмов достигается при воздействии различных химических соединений *A. membranaceus* — сапонинов, полисахаридов, изофлавоноидов, алкалоидов. В связи с этим, для достижения антивозрастного эффекта, очевидно, необходимо использовать препараты и лекарственные формы, содержащие полную совокупность химических соединений подземных частей данного вида.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Анисимов С.В.* Применение стволовых клеток при возрастной нейродегенеративной патологии (экспериментальное исследование): Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2011.

2. *Батоцыренова Э.Т., Торопова А.А., Танхаева Л.М. и др.* Мембраностабилизирующая и антиоксидантная активность сухого экстракта *Astragalus membranaceus* // Вестн. Бурятского ГУ. Медицина и фармация. 2012. № 12. С. 15–18.

3. *Гриценко Д.А., Орлова О.А., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х.* Транскрипционный фактор *P53* и старение кожи // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 1. С. 10–16.

4. *Емельянов В.В.* Гликирование, антигликирование и дегликирование: роль в механизмах старения и геропротекции (обзор литературы) // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 407–416.

5. *Коваленко Н.А., Жданов Д.Д., Коваленко Т.Ф.* Возможности и эффекты активации теломеразы // Молекулярная биол. 2013. Т. 47. № 4. С. 544–557

6. *Кубанов А.А., Жилова М.Б., Кубанова А.А.* Фотостарение кожи: механизмы развития, особенности клинических проявлений // Вестн. дерматол. и венерол. 2014. № 5. С. 53–59.

7. *Максимов В.Н., Малютина С.К., Орлов П.С. и др.* Длина теломер лейкоцитов как маркер старения и фактор риска развития возрастзависимых заболеваний у человека // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 5. С. 702–708.

8. *Нажмутдинова Д.К., Таха Т.В.* Алопеция: диагностика и лечение // Мед. совет. 2010. № 5–6. С. 87–91.

9. *Смирнова И.О.* Фотостарение кожи — молекулярные маркеры эпидермиса и дермы // Успехи геронтол. 2004. Т. 17. № 15. С. 62–69.

10. *Снарская Е.С.* Фотостарение кожи: современные аспекты // Вестн. дерматол. и венерол. 2011. № 2. С. 98–103.

11. *Телегина Д.В., Фурсова А.Ж., Колосова Н.Г., Кожевникова О.С.* Экспрессия синтаз оксида азота в сетчатке крыс *oxys* при развитии ретинопатии // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 1. С. 87–93.

12. *Торопова А.А., Батоцыренова Э.Т., Оленников Д.Н. и др.* Антиоксидантная активность сухого экстракта подземных органов *Astragalus membranaceus* и его фракций // Сибир. мед. журн. 2012. № 7. С. 107–109.

13. *Торопова А.А., Лемза С.В., Ажунова Т.А., Хабаева О.В.* Определение антиоксидантной активности экстракта сухого *Astragalus membranaceus* (Fisch) Bunge в ферментных тест-системах // Вестн. Бурятского ГУ. Медицина и фармация. 2013. № 12. С. 24–27.

14. *Трубицын А.Г.* Объединенная теория старения // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 4. С. 563–581.

15. *Шретер А.И., Валентинов Б.Г., Наумова Э.М.* Природное сырье китайской медицины. Т. 1. М., 2004.

16. *Шурыгина Л.В., Кравцов А.А., Козин С.В. и др.* Антиоксидантная активность экстрактов из корней и надземной части *Astragalus membranaceus* (Fabaceae) в двух модельных системах // Растительные ресурсы. 2017. Т. 63. № 2. С. 291–299.

17. *Al-Ajmi N., Saretzki G., Miles C., Spyridopoulos I.* Dietary restriction ameliorates haematopoietic ageing independent of telomerase, whilst lack of telomerase and short telomeres exacerbates the ageing phenotype // Exp. Geront. 2014. Vol. 58. P. 113–119.

18. *Amro A., Wandel T.L., Sharma S.* Isoflurane Induces Neurodegenerative Changes in Retinal Pigment Epithelial Cells // Open Ophthalmol. J. 2018. Vol. 3. № 2. P. 000146.

19. *Bao H., Sun D., Qi P., Jiang S.* Astragaloside protects oxygen and glucose deprivation induced injury by regulation of microRNA-21 in retinal ganglion cell line RGC-5 // Biomed. Pharmacother. 2019. Vol. 109. P. 1826–1833.

20. *Beatty S., Koh H., Phil M. et al.* The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration // Survey Ophthalmol. 2000. Vol. 45. № 2. P. 115–134.

21. *Bernardes de Jesus B., Schneeberger K., Vera E. et al.* The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence // Aging Cell. 2011. Vol. 10. № 4. P. 604–621.

22. *Chan W.S., Durairajan S.S., Lu J.H. et al.* Neuroprotective effects of Astragaloside IV in 6-hydroxydopamine-treated primary nigral cell culture // Neurochemistry Int. 2009. Vol. 55. № 6. P. 414–422.

23. *Chen B., Li R., Yan N. et al.* Astragaloside IV controls collagen reduction in photoaging skin by improving transforming growth factor-β/Smad signaling suppression and inhibiting matrix metalloproteinase-1 // Molec. Med. Reports. 2015. Vol. 11. № 5. P. 3344–3348.

24. *Chen P.J, Shang A.Q., Wang W.W., Yang J.P.* Astragaloside suppresses tumor necrosis factor receptor-associated factor 5 signaling pathway and alleviates neurodegenerative changes in retinal pigment epithelial cells induced by isoflurane // J. Cell. Biochem. 2019. Vol. 120. № 1. P. 1028–1037.

25. *Cheng C.Y., Yao C.H., Liu B.S. et al.* The role of astragaloside in regeneration of the peripheral nerve system // J. Biomed. Materials Res. Part A. 2006. Vol. 76. № 3. P. 463–469.

26. *Cheung L.K., Eaton A.* Age-related macular degeneration // Pharmacotherapy. 2013. Vol. 33. № 8. P. 838–855.

27. *Dow C.T., Harley C.B.* Evaluation of an oral telomerase activator for early age-related macular degeneration - a pilot study // Clin. Ophthalmol. 2016. Vol. 10. P. 243–249.

28. *Fernandez M.L., Thomas M.S., Lemos B.S. et al.* TA-65, A Telomerase Activator improves Cardiovascular Markers in Patients with Metabolic Syndrome // Curr. Pharmaceutical Design. 2018. Vol. 24. № 17. P. 1905–1911.

29. *Fauce S.R., Jamieson B.D., Chin A.C. et al.* Telomerase-based pharmacologic enhancement of antiviral function of human CD8+ T lymphocytes // J. Immunol. 2008. Vol. 181. № 10. P. 7400–7406.

30. *Guo L., Wei X.D., Ou Q. et al.* Effect of astragaloside on the expression of telomerase activity and klotho gene in aged HELF cells // Chinese J. Geront. 2010. № 13. P. 1819–1822.

31. *Harley C.B., Liu W., Blasco M. et al.* A natural product telomerase activator as part of a health maintenance program // Rejuvenat. Res. 2011. Vol. 14. № 1. P. 45–56.

32. *Hong M.J., Ko E.B., Park S.K., Chang M.S.* Inhibitory effect of *Astragalus membranaceus* root on matrix metallopro-

teinase-1 collagenase expression and procollagen destruction in ultraviolet B-irradiated human dermal fibroblasts by suppressing nuclear factor kappa-B activity // J. Pharmacy Pharmacol. 2013. Vol. 65. № 1. P. 142–148.

33. *Huang F., Lan Y., Qin L. et al.* Astragaloside IV Promotes Adult Neurogenesis in Hippocampal Dentate Gyrus of Mouse through CXCL1/CXCR2 Signaling // Molecules. 2018. Vol. 23. № 9. P. E2178.

34. *Ip F.C., Ng Y.P., An H.J. et al.* Cycloastragenol is a potent telomerase activator in neuronal cells: implications for depression management // Neurosignals. 2014. Vol. 22. № 1. P. 52–63.

35. *Kim J.H., Kim M.R., Lee E.S., Lee C.H.* Inhibitory effects of calycosin isolated from the root of *Astragalus membranaceus* on melanin biosynthesis // Biol. Pharmaceutical Bull. 2009. Vol. 32. № 2. P. 264–268.

36. *Kim M.H., Kim S.H., Yang W.M.* Beneficial effects of Astragaloside IV for hair loss via inhibition of Fas/Fas L-mediated apoptotic signaling // PLOS One. 2014. Vol. 9. № 3. P. e92984.

37. *Li X.T., Zhang Y.K., Kuang H.X. et al.* Mitochondrial Protection and Anti-aging Activity of Astragalus Polysaccharides and Their Potential Mechanism // Int. J. molec. Sci. 2012. Vol. 13. № 2. P. 1747–1761.

38. *Liu P., Zhao H., Luo Y.* Anti-Aging Implications of *Astragalus Membranaceus* (Huangqi): A Well-Known Chinese Tonic // Aging Dis. 2017. Vol. 8. № 6. P. 868–886.

39. *Liu X., Min W.* Protective effects of astragaloside against ultraviolet A-induced photoaging in human fibroblasts // Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao. 2011. Vol. 9. № 3. P. 328–332.

40. *Liu X, Zhang J., Wang S. et al.* Astragaloside IV attenuates the H2O2-induced apoptosis of neuronal cells by inhibiting α-synuclein expression via the p38 MAPK pathway // Int. J. molec. Med. 2017. Vol. 40. № 6. P. 1772–1780.

41. *Ma X., Zhang K., Li H. et al.* Extracts from Astragalus membranaceus limit myocardial cell death and improve cardiac function in a rat model of myocardial ischemia // J. Ethnopharmacol. 2013. Vol. 149. № 3. P. 720–728.

42. *Mariani E., Meneghetti A., Formentini I. et al.* Telomere length and telomerase activity: effect of ageing on human NK cells // Mechanisms Ageing Develop. 2003. Vol. 124. № 4. P. 403–408.

43. *Molgora B., Bateman R., Sweeney G. et al.* Functional Assessment of Pharmacological Telomerase Activators in Human T Cells // Cells. 2013. Vol. 2. № 1. P. 57–66.

44. *Park H.J., Park S.H.* Induction of Apoptosis by Ethyl Acetate Fraction of *Astragalus membranaceus* in Human Non-small Cell Lung Cancer Cells: Apoptosis Induction by *Astragalus membranaceus* // J. Pharmacopuncture. 2018. Vol. 21. № 4. P. 268–276.

45. *Salvador L., Singaravelu G., Harley C.B. et al.* A Natural Product Telomerase Activator Lengthens Telomeres in Humans: A Randomized, Double Blind, and Placebo Controlled Study // Rejuvenat. Res. 2016. Vol. 19. № 6. P. 478–484.

46. *Shen C.Y., Jiang J.G., Yang L. et al.* Anti-ageing active ingredients from herbs and nutraceuticals used in traditional Chinese medicine: pharmacological mechanisms and implications for drug discovery // Brit. J. Pharmacol. 2017. Vol. 174. № 11. P. 1395–1425.

47. *Tsao Y.T., Kuo C.Y., Kuan Y.D. et al.* The Extracts of *Astragalus membranaceus* Inhibit Melanogenesis through the ERK Signaling Pathway // Int. J. Med. Sci. 2017. Vol. 14. № 11. P. 1049–1053.

48. *Wang J.J., Li J., Shi L. et al.* Preventive effects of a fractioned polysaccharide from a traditional Chinese herbal medical formula (Yu Ping Feng San) on carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis // J. Pharmacy and Pharmacol. 2010. Vol. 62. № 7. P. 935–942.

49. *Wang P., Zhang Z., Ma X.* HDTIC-1 and HDTIC-2, two compounds extracted from Astragali Radix, delay replicative senescence of human diploid fibroblasts // Mechanisms Ageing Develop. 2003. Vol. 124. № 10–12. P. 1025–1034.

50. *Wang P., Zhang Z., Sun Y. et al.* The two isomers of HDTIC compounds from Astragali Radix slow down telomere shortening rate via attenuating oxidative stress and increasing DNA repair ability in human fetal lung diploid fibroblast cells // DNA Cell Biol. 2010. Vol. 29. № 1. P. 33–39.

51. *Wen W., Chen J., Ding L. et al.* Astragaloside exerts anti-photoaging effects in UVB-induced premature senescence of rat dermal fibroblasts through enhanced autophagy // Arch. Biochem. Biophys. 2018. Vol. 657. P. 31–40.

52. *Xia L., Guo D., Chen B.* Neuroprotective effects of astragaloside IV on Parkinson disease models of mice and primary astrocytes // Exp. Ther. Med. 2017. Vol. 14. № 6. P. 5569–5575.

53. *Yang B., Ji C., Chen X. et al.* Protective effect of astragaloside IV against matrix metalloproteinase-1 expression in ultraviolet-irradiated human dermal fibroblasts // Arch. Pharm. Res. 2011. Vol. 34. № 9. P. 1553–1560.

54. *Yang W.T., Zheng X.W., Chen S. et al.* Chinese herbal medicine for Alzheimer's disease: Clinical evidence and possible mechanism of neurogenesis // Biochem. Pharmacol. 2017. Vol. 141. P. 143–155.

55. *Zhang X.H., Chen J.J.* The mechanism of astragaloside IV promoting sciatic nerve regeneration // Neural Regeneration Res. 2013. Vol. 8. № 24. P. 2256–2265.

56. *Zhao L.H., Ma Z.X., Zhu J. et al.* Characterization of polysaccharide from Astragalus radix as the macrophage stimulator // Cell. Immunol. 2011. Vol. 271. № 2. P. 329–334.

57. *Zhu G.M., Jiang X.D., Wang D.D. et al.* Effect of *Astragalus membranaceus* polysaccharide on chromosome terminal restriction fragment length of the aged HDF cell // Chinese J. Geront. 2012. № 8. P. 1635–1637.

Поступила в редакцию 26.04.2019
После доработки 13.05.2019
Принята к публикации 21.05.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 702–710

M. A. Berezutsky, N. A. Durnova, I. A. Vlasova

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF MECHANISMS OF THE ANTI-AGING EFFECTS OF CHEMICAL COMPOUNDS IN *ASTRAGALUS MEMBRANACEUS* (REVIEW)

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, 112 Bol'shaya Kazach'ya str., Saratov 410012,
e-mail: berezutsky61@mail.ru

Astragalus membranaceus (webbed astragalus) for more than two millennia has been used in traditional Chinese medicine as a means of slowing down the aging process and increasing longevity. The article analyzes the data of experimental and clinical studies of recent years, identifying possible mechanisms of the anti-aging effects of the plant. It is noted that the extract or various groups of chemical compounds of this plant activate telomerase, inhibit the processes of replicative senescence, have antioxidant activity, have a neuroprotective effect, affect age-related macular degeneration, skin photoaging and alopecia.

Key words: *Astragalus membranaceus, telomerase activation, antioxidant activity, neuroprotective effect, skin photoaging, alopecia*

© Л. В. Бабийчук, В. Г. Бабийчук, 2019
УДК 616.127:616.12-008.331.1:599.323.4

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 711–717

Л. В. Бабийчук, В. Г. Бабийчук

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА У СТАРЫХ КРЫС ПРИ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, Украина, 61016, Харьков, ул. Переясловская, 23,
e-mail: babiichuk.lyudmila@ukr.net

В работе дана оценка гистологическим изменениям структуры миокарда у старых крыс на фоне стойкой артериальной гипертензии. Целью исследования являлось изучение структурной организации тканей и сосудов миокарда животных на 3-и, 7-е и 30-е сутки после развития стресс-индуцированной артериальной гипертензии. Эксперименты были проведены на 28–30-месячных белых беспородных крысах-самцах. Моделирование патологического состояния проводили по запатентованной методике в условиях специализированной клетки при комплексном воздействии раздражителей (свет, звук, электричество). Показано развитие деструктивных и дистрофических нарушений в тканях и сосудах миокарда, прогрессирование интерстициального и периваскулярного отёка, возникновение диапедезных кровоизлияний. Были установлены существенные отличия морфологического строения миокарда при гипертензии в сравнении с животными контрольной группы с нормальным давлением. Это дает возможность уточнить патогенез развития стресс-индуцированной артериальной гипертензии, что является ключевым звеном для разработки современной антистрессовой и антигипертензивной терапии.

***Ключевые слова:** стресс-индуцированное состояние, артериальное давление, ишемия миокарда, кардиосклероз, периваскулярный и интерстициальный отек*

Ведущей причиной смертности населения остаются сердечно-сосудистые заболевания. Хроническое стрессовое состояние как напрямую, так и опосредованно оказывает влияние на их развитие. Стресс провоцирует нежелательный ответ организма, в первую очередь подъем АД и возникновение гипертензивного состояния [8].

В основе гипертонической болезни лежит нарушение функционального состояния ЦНС и других систем, влияющих на регуляцию тонуса сосудов. Это приводит к спазму мелких артерий и повышению АД. Длительное спастическое состояние артериол способствует развитию их склероза, что делает гипертензию более стойкой и приводит к нарушению питания тканей и органов [5].

Гипертензия часто сопровождается структурно-функциональными перестройками тканей и сосудов сердца [4]. Оценка их состояния необходима для определения степени риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [6, 8]. В процессе формирования гипертензивного сердца происходит структурная ресистематизация компонентов стенки нормального желудочка, что проявляется гипертрофией кардиомиоцитов, пролиферацией фибробластов, фиброзом и клеточной смертью [10, 12].

Длительная артериальная гипертензия (АГ) приводит к формированию ремоделирования ЛЖ, под которым понимают прогрессирующее увеличение массы миокарда, дилатацию полостей и поражение коронарных артерий [1, 11]. Отмечается пролиферация фибробластов и развитие дисбаланса в процессе синтеза и деградации коллагена экстрацеллюлярного матрикса с избыточным его накоплением. В результате, повышается жесткость миокарда, что приводит к возникновению диастолической дисфункции миокарда [6]. Осложнения, возникающие после поражения сердечно-сосудистой системы, являются одной из главных причин смертности и инвалидности населения [7, 9, 13].

Цель работы — изучение структурной организации тканей и сосудов миокарда у животных на 3-и, 7-е и 30-е сутки после развития стресс-индуцированной АГ.

Материалы и методы

Исследование проводили на 14 белых старых 28–30-месячных нелинейных крысах-самцах. Эксперименты проведены в соответствии с «Общими принципами работы на животных», одобренными I Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, Украина, 2001) и согласованными с положением «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспери-

ментальных и других научных целей» (Страсбург, Франция, 1986).

Животные были разделены на две группы (по 7 крыс в каждой): 1-я — 28–30-месячные интактные крысы; 2-я — 28–30-месячные крысы с неврогенной стресс-индуцированной АГ.

Неврогенную стресс-индуцированную АГ моделировали по методу Л. В. Бабийчук и соавт. [2] путем комплексного периодического воздействия на организм животных различных видов раздражителей — светового, звукового, электрического. У интактных и экспериментальных животных на протяжении моделирования заболевания регистрировали ЭКГ и измеряли АД как до, так и после раздражения. Гипертензию контролировали по стабильно высоким, по сравнению с животными контрольной группы, показателям АД. Моделирование проводили до получения стойких повышенных цифр — 179,25±2,29 мм рт. ст. (при норме 103,92±2,96 мм рт. ст.), которое измеряли непрямым методом по принципу медицинской тонометрии с помощью электрокардиографа «Поли-Спектр» («Нейрософт», Россия), используя специальные прижимные манжетки и датчики пульса кровеносных сосудов хвоста животного. Моделирование проводили в течение 7 дней. Животных всех групп выводили из эксперимента декапитацией (гильотинирование) на 3-и, 7-е и 30-е сутки под открытым ингаляционным наркозом (диэтиловым эфиром).

Сердце животного разрезали в поперечном направлении по венечной борозде и выделенную каудальную часть (желудочки) исследовали гистологическими методами. Материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации (от 50° до 100°), пропитывали смесью спирта и ксилола (1:1), ксилолом, смесью ксилола и парафина (1:1), парафином и заключали в парафиновый блок.

С помощью санного микротома «Reichert» (Австрия) изготавливали гистологические срезы (толщиной 5–7 мкм) в плоскости, перпендикулярной длинной оси сердца. После депарафинирования в ксилоле срезы окрашивали гематоксилином Ганзена и эозином, помещали в полистирол под покровное стекло.

Окраску соединительной ткани выполняли по методу Ван-Гизона с использованием красителя пикрофуксина (насыщенный раствор пикриновой кислоты и 1 % раствор кислого фуксина; 1:10). Окраску клеточных ядер проводили железным гематоксилином Вейгерта, срезы помещали в полистирол под покровное стекло.

Наличие в тканях коллагеновых и эластических волокон изучали с помощью гистохимических методов. Для оценки коллагеновых волокон использовали краситель пикросириус красный (насыщенный раствор пикриновой кислоты и 0,1 % раствор сириуса красного F3BA; 9:1). Окраску клеточных ядер осуществляли гематоксилином Ганзена, срезы помещали в канадский бальзам под покровное стекло. Методика окрашивания эластических волокон выполнена в соответствии с рекомендациями изготовителя набора «Орсеин» («Bio-Optica Milano SpA», Италия, № 04–055802).

Исследования и микрофотографирование гистологических срезов проводили в световом микроскопе «AxioStar Plus» («Carl Zeiss», Германия) с использованием цифровой фотокамеры «Canon Power Short A610» (Япония) и компьютерной программы AxioVision Rel. 4.6 («Carl Zeiss Imaging Solution GmbH», Германия), а также на исследовательском микроскопе «Olympus BX63» («Olympus Corporation», Япония) с использованием цифровой фотокамеры «Olympus DP73» и компьютерной программы CellSens Dimension («Olympus Soft Imaging Solution GmbH», Германия). Разрешение полученных изображений 898×673 и 1600×1200 пикселей при ув. микроскопов 100, 200, 400.

Статистическую обработку морфометрических данных проводили с помощью программы Statistica 6.0 («StatSoft», США), используя непараметрический критерий Манна—Уитни ± *SD* (стандартное отклонение), $p \leqslant 0{,}05$.

Результаты и обсуждение

На 3-и сутки после развития АГ у старых животных часть сократительных волокон миокарда неравномерно гипертрофировалась. При поперечной их ориентации на гистологических срезах миофибриллы были контурированы извилистыми линиями, при продольной, наряду с ровным расположением волокон, обнаруживали участки их волнистого строения с отсутствием или нечетко выраженной поперечной исчерчённостью и неравномерной эозинофилией цитоплазмы кардиомиоцитов (*рис. 1*). Большинство кровеносных сосудов и капилляров отличалось полнокровием с умеренно выраженными признаками периваскулярного отека.

Интерстициальная соединительная ткань на участках миокарда располагалась между мы-

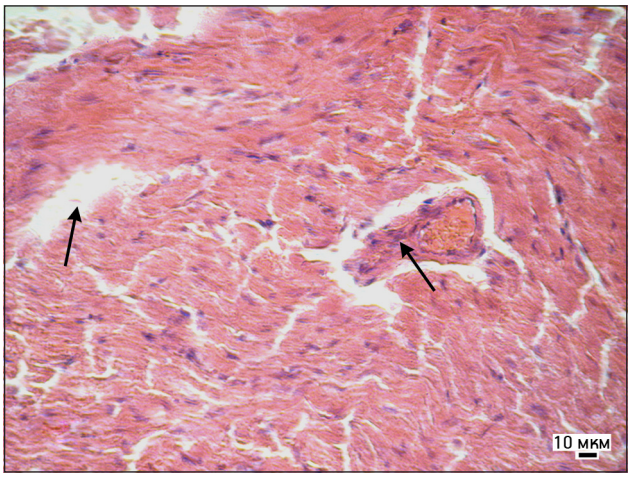


Рис. 1. Участки миокарда ЛЖ у старых крыс на 3-и сутки после развития АГ:

полнокровие сосуда, мышечные волокна извилистой формы, периваскулярный и интерстициальный отек. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100

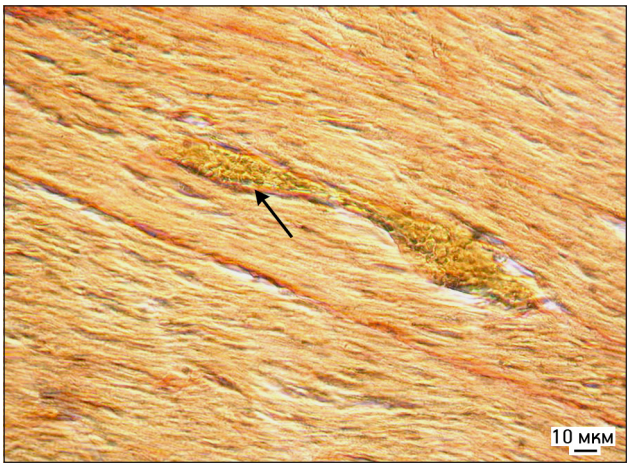


Рис. 2. Участки миокарда ЛЖ у старых крыс на 3-и сутки после развития АГ:

коллагеновые волокна в узких прослойках интерстициальной соединительной ткани и вокруг полнокровного сосуда. Окраска пикросириусом красным, ув. 200

шечными волокнами в виде узких прослоек с единичными фибробластами и тонкими коллагеновыми волокнами. При этом выявлены участки разрастания интерстициальной соединительной ткани, которая содержала крупные пучки коллагеновых волокон, особенно вокруг кровеносных сосудов с утолщенной сосудистой стенкой. Отмечены признаки перикапиллярного отека и очаги диапедезных кровоизлияний (*рис. 2*).

Анализ морфометрических данных показал, что число ядер в сравнении с интактными животными не менялось — 7 850±1 110 на мм^2, однако существенно увеличивалась площадь ядер кардиомиоцитов — с 12,8±5,7 до 19±4,2 мкм^2 и число капилляров — 750±108 на 1 мм^2 (*таблица*).

На 7-е сутки после развития АГ в интерстициальной соединительной ткани миокарда между анастомозирующими мышечными волокнами формировались более широкие прослойки интерстициального отёка по сравнению с миокардом у старых крыс контрольной группы и животными на 3-и сутки после развития АГ (*рис. 3*). В соединительной ткани выявляли низкую плотность фибробластов с удлиненными базофильно окрашенными ядрами и единичные макрофаги, наблюдали

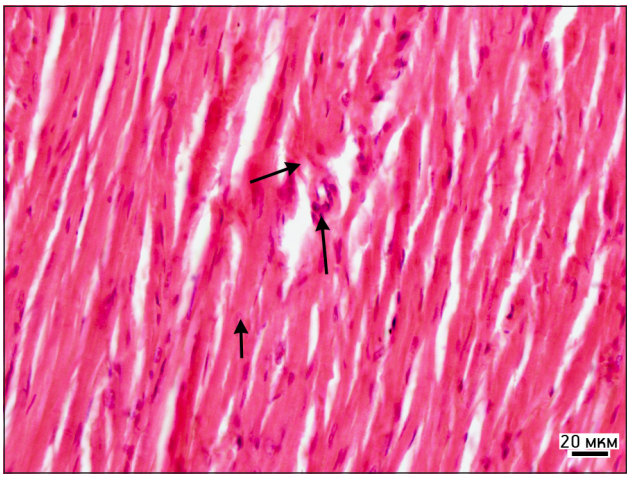


Рис. 3. Участки миокарда ЛЖ у старых крыс на 7-е сутки после развития АГ:

анастомозирующие мышечные волокна, интерстициальный и периваскулярный отек, гипертрофия и повышенная эозинофилия отдельных волокон. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400

Морфометрические показатели миокарда ЛЖ у старых крыс с артериальной гипертензией

Группа	Срок наблюдения, сут	Число ядер кардиомиоцитов, на 1 мм^2	Размеры ядер кардиомиоцитов, мкм^2	Число капилляров, мм^2
1-я	–	6 100±970	12,8±5,7	600±72
2-я	3	7 850±1 110	19±4,2 [1)*,2)*]	750±108 [1)*]
	7	7 200±843 [1)*]	15,3±4,8 [1)*,2)*]	720±86 [1)*]
	30	6 350±780 [1)*,2)*]	12,4±4 [2)*]	900±83 [1)*,2)*]

[1)*] Статистически значимые отличия от контрольной группы; [2)*] относительно предыдущего срока наблюдения, $p \leq 0,05$.

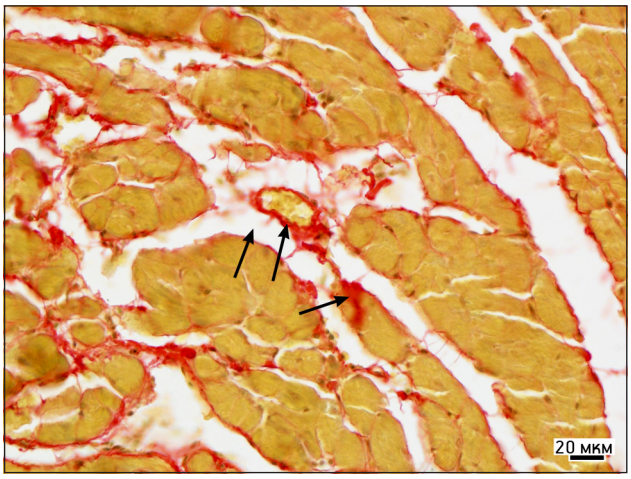


Рис. 4. Участки миокарда ЛЖ у старых крыс на 7-е сутки после развития АГ:

периваскулярная локализация зрелых коллагеновых волокон. Окраска пикросириусом красным, ув. 400

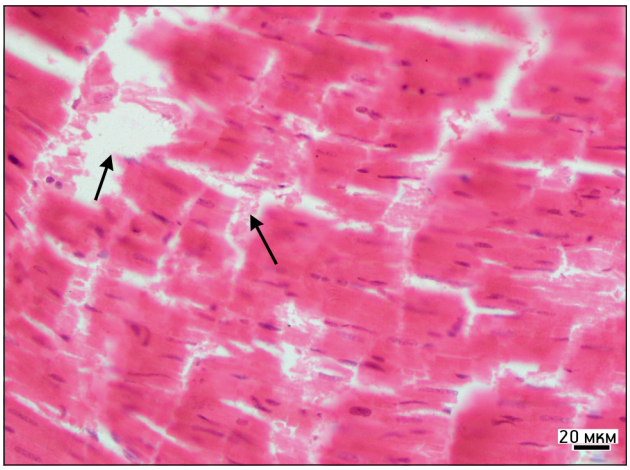


Рис. 5. Участки миокарда ЛЖ у старых крыс на 7-е сутки после развития АГ:

миоцитолиз отдельных кардиомиоцитов в очаге фрагментированных по вставочным дискам мышечных волокон. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400

умеренный интерстициальный отек и более выраженный периваскулярный и перикапиллярный отек. Зрелые коллагеновые волокна концентрировались преимущественно вокруг кровеносных сосудов, что свидетельствовало о прогрессировании кардиоваскулярного склероза, *рис. 4*.

В миокарде обнаруживали поля неравномерно гипертрофированных мышечных волокон, в которых отсутствовала поперечная исчерченность. Ядра кардиомиоцитов были слабо окрашены или не визуализировались, а их цитоплазма имела зернистую структуру или характеризовалась повышенной эозинофилией. Кроме этого, выявляли небольшие очаги, захватывающие группу мышечных волокон, с более выраженными деструктивными изменениями и некрозом отдельных кардиомиоцитов без присутствия воспалительно-клеточных инфильтратов и пролиферирующих фибробластов (*рис. 5*).

Структурные изменения кровеносных сосудов, расположенных вблизи поврежденных мышечных волокон, свидетельствовали о нарушении кровообращения. Артериальные сосуды находились в состоянии спазма: наблюдали суженный просвет сосуда, выражено извитой контур внутренней эластической мембраны, «частокол» эндотелиоцитов, обращенный в сторону просвета сосуда. Кроме этого, в них выявляли изменения, связанные с неравномерной толщиной сосудистой стенки, очаговой десквамацией эндотелиального слоя, а также нарушением целостности стенки сосуда и диапедезными кровоизлияниями (*рис. 6*). Структурные нарушения в миокарде, обнаруженные у старых крыс на 7-е сутки развития АГ, имели тенденцию к прогрессированию.

При морфометрическом исследовании отмечено незначительное уменьшение числа и размеров ядер кардиомиоцитов в сравнении с предыдущим сроком наблюдения с 7 850±1 110 до 7 200±843 на 1 мм^2 и с 19±4,2 до 15,3±4,8 мкм^2 соответственно. Число капилляров составляло 720±86 на 1 мм^2, что достоверно превышало показатели контрольных животных (см. табл. 1).

На 30-е сутки после развития АГ в тканях миокарда у старых крыс обнаруживали структурные нарушения, свидетельствующие об усилении деструктивных процессов. На продольных срезах мышечных волокон были видны участки извитого строения как отдельных волокон в пределах пучка, так и группы мышечных пучков, при этом выявляли зоны гипертрофированных и разрушенных мышечных волокон. Характер разрушений был связан с их диссоциацией и фрагментацией по вставочным дискам, а также с очаговым некрозом кардиомиоцитов. В интерстициальной соединительной ткани, возле разрушенных участков миокарда, отмечали низкую плотность фибробластов, очаги воспаления, которые располагались диффузно, отек тканей был значительно выражен (*рис. 7*). Иногда наблюдали морфологические признаки репаративного процесса, связанные с высокой плотностью фибробластов, формированием рыхлой соединительной ткани, обнаруживали диффузно расположенные макрофаги (*рис. 8*).

По периферии очагов некроза была отчетливо видна зона демаркационного воспаления,

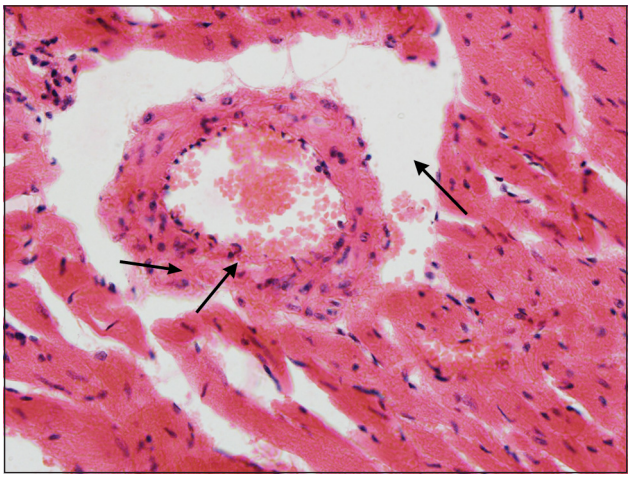


Рис. 6. Участки миокарда ЛЖ у старых крыс на 7-е сутки после развития АГ:

выраженный периваскулярный отек и нарушенная структура стенки сосуда. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400

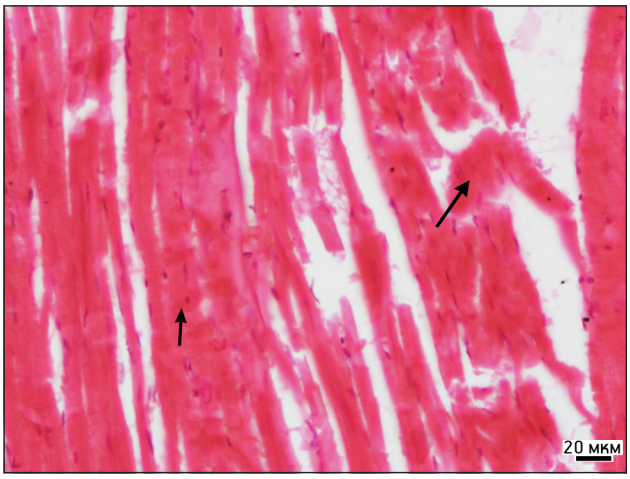


Рис. 7. Участки миокарда ЛЖ у старых крыс на 30-е сутки после развития АГ:

очаги разрушенных кардиомиоцитов (низкая плотность фибробластов и клеток воспаления в интерстициальной соединительной ткани). Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400

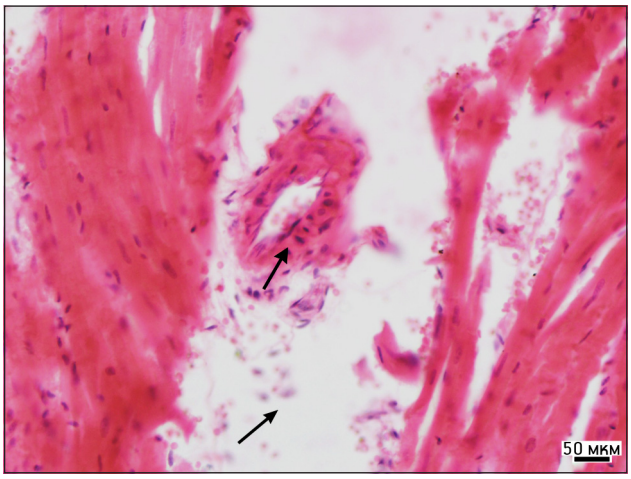


Рис. 8. Участки миокарда ЛЖ у старых крыс на 30-е сутки после развития АГ:

очаги разрушенных кардиомиоцитов (выраженный периваскулярный отек и высокая плотность фибробластов). Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200

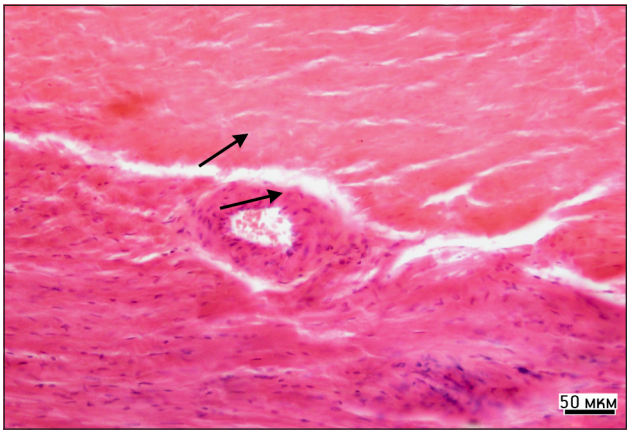


Рис. 9. Участки миокарда ЛЖ у старых крыс на 30-е сутки после развития АГ:

очаг ишемических измененных мышечных волокон, спазмированный сосуд с утолщенной стенкой на границе демаркационного воспаления. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200

представленная преимущественно избыточной жидкостью, клетками воспаления лимфоцитарно-гистиоцитарного ряда, расположенными диффузно или небольшими скоплениями, спазмированными кровеносными сосудами с узким просветом и «выбухающими» в него эндотелиальными клетками с утолщенной сосудистой стенкой (*рис. 9*). Мышечные волокна возле таких сосудов были неравномерно гипертрофированы, содержали участки деструкции, которая проявлялась повышенной эозинофилией или зернистой структурой.

Наблюдали выраженные кардиоваскулярные изменения в субэпикардиальной и интрамуральной областях миокарда. Практически все артериальные сосуды характеризовались признаками периваскулярного склероза, их просвет был сужен, а стенки утолщены (*рис. 10*).

Отмечали отек стенок артериол с резким выбуханием в их просвет эндотелиоцитов в виде «частокола», в результате чего артериолы имели неравномерно суженный просвет, а у некоторых из них просвет практически полностью исчезал. Венозные сосуды и капилляры были полнокровны, паретически расширены. Обнаружены сосуды с нарушенной целостностью стенки и выходом плазмы и клеток крови за пределы сосудистой

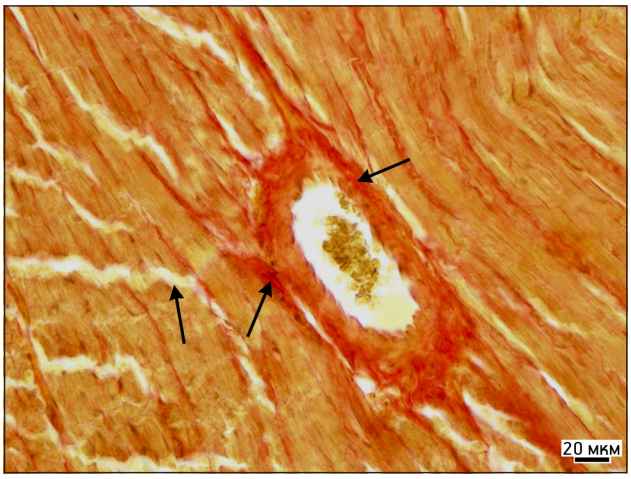


Рис. 10. Участки миокарда ЛЖ у старых крыс на 30-е сутки после развития АГ:

периваскулярный склероз, фрагментация мышечных волокон. Окраска пикросириусом красным, ув. 400

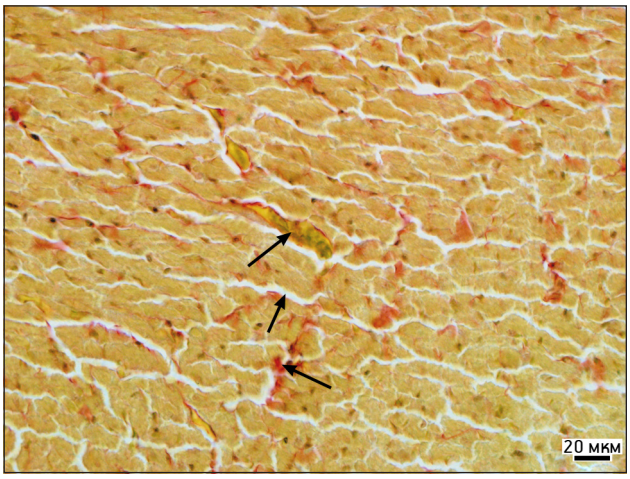


Рис. 11. Участки миокарда ЛЖ у старых крыс на 30-е сутки после развития АГ:

расширенные полнокровные капилляры, отек и склероз интерстициальной соединительной ткани. Окраска пикросириусом красным, ув. 400

стенки. Степень развития отека и склероза (как периваскулярного, так и интерстициального) на разных участках миокарда варьировала от умеренных до выраженных изменений (*рис. 11*).

При морфометрическом исследовании отмечали статистически значимое уменьшение числа и размеров ядер в сравнении с предыдущим сроком исследования с 7 200±843 до 6 350±780 на 1 мм^2 и с 15,3±4,8 до 12,4±4 мкм^2 соответственно, в то время как число капилляров составляло 900±83 на 1 мм^2, что достоверно превышало показатели у контрольной группы и предыдущего срока (см. таблицу).

Заключение

Таким образом, в ходе гистологического и морфометрического исследования тканей и сосудов миокарда у старых крыс через 1 мес после развития стойкой артериальной гипертензии был установлен прогрессирующий характер их деструктивных изменений. По распространенности и степени выраженности они значительно превосходили повреждения сердечной мышцы, которые имели место у животных контрольной группы, а также у молодых животных в данный срок исследования [3].

Гистологические проявления морфофункциональных нарушений, наблюдаемые у старых крыс со стресс-индуцированной артериальной гипертензией, полностью подтверждают адекватность выбранной методики ее моделирования.

Изучение патогенеза данного заболевания даст возможность повысить эффективность терапевтических мер при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Полученные в работе экспериментальные данные расширяют возможности разработки новых методов коррекции структурно-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы, которые возникают при стресс-индуцированной артериальной гипертензии.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). СПб.: Наука, 2008.

2. *Бабійчук Л.В., Бабійчук В.Г., Козлов О.В. та ін.* Спосіб моделювання стрес-індукованої артеріальної гіпертензії: Патент 67199 Україна. МПК^7 G09B 23/28 № u201108117 от 10.02.2012.

3. *Бабийчук Л.В., Коваль С.Н., Бабийчук Г.А.* Структура миокарда молодых гипертензивных крыс после введения криоконсервированных ядросодержащих клеток кордовой крови // Пробл. криобиол. и криомед. 2016. Т. 27. № 3. С. 271–288.

4. *Гаврилюк В.А.* Структурно-функциональное ремоделирование сердца и сосудов у больных с эссенциальной артериальной гипертензией с различной массой тела // Междунар. мед. журн. 2012. № 1. С. 39–41.

5. *Ена Л.М., Ахаладзе Н.Г.* Артериальная гипертензия в старости // Артериальная гипертензия. 2013. Т. 29. № 3. С. 21–24.

6. *Квитницкая-Рыжова Т.Ю., Клименко П.П., Хаблак Г.В. и др.* Структурные изменения миокарда при моделировании кардиомиопатии и её коррекции с помощью клеток у животных разного возраста // Світ мед. та біол. 2014. Т. 47. № 4. С. 130–133.

7. *Колесник М.Ю.* Морфологические изменения кардиомиоцитов при развитии митохондриальной дисфункции у спонтанно гипертензивных крыс на фоне экспериментального сахарного диабета // Морфология. 2013. Т. 7. № 1. С. 44–48.

8. *Курушина О.В., Барулин А.Е., Друшлякова А.А.* Изменение психоэмоционального статуса и сердечно-сосудистые

заболевания: что первично? // Рус. мед. журн. 2018. Т. 1. № 11. С. 32–34.

9. Липовецкий Б.М. Атеросклероз и его осложнения со стороны сердца, мозга и аорты: Рук. для врачей. СПб.: СпецЛит, 2013.

10. Станишевская Н.В. Морфофункциональные изменения миокарда желудочков сердца крыс при некоронарогенном некрозе в разные стадии ишемического предсостояния // Морфология. 2015. Т. 9. № 4. С. 72–75.

11. Чернявская О.А., Волина В.В., Бабийчук В.Г. Структура миокарда молодых крыс с моделью алиментарного ожирения на фоне сочетанного применения ритмических экстремальных холодовых воздействий и криоконсервированных ядросодержащих клеток кордовой крови // Пробл. криобиол. и криомед. 2018. Т. 28. № 2. С. 108–119.

12. Berk C., Fujjwara S., Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease // J. clin. Invest. 2007. Vol. 117. № 3. P. 568–575.

13. Cheung C.Y., Ikram M.K., Sabanayagan C. et al. Retinal microvasculature as a model to study the manifestations of hypertension // Hypertension. 2012. Vol. 60. № 3. P. 1094–1103.

Поступила в редакцию 23.01.2019
После доработки 16.05.2019
Принята к публикации 21.05.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 711–717

L. V. Babiichuk, V. G. Babiichuk

STRUCTURAL CHANGES IN MYOCARDIUM OF AGED RATS ON BACKGROUND AT STRESS-INDUCED ARTERIAL HYPERTENSION

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine,
23 Pereyaslavska str., 61016 Kharkiv, Ukraine, e-mail: babiichuk.lyudmila@ukr.net

Here, we assessed the histological changes in myocardial structure in old rats against the background of persistent arterial hypertension. This study was aimed to investigate the structural organization of tissues and vessels of animal myocardium to days 3, 7 and 30 after development of stress-induced arterial hypertension. The experiments were performed in 28–30-month-old white outbred male rats. The pathological state was simulated according to the patented technique under specialized cage conditions with a combined impact of stimuli (light, sound, electricity). Histological and histochemical assessments of the myocardium within these research terms showed the development of destructive and dystrophic disorders in myocardial tissues and vessels, the progression of interstitial and perivascular oedema, the occurrence of diapedetic hemorrhages. Significant differences in morphological structure of the myocardium in hypertensive old rats as compared with the control normotensive animals were established. These findings make it possible to clarify the pathogenesis of the stress-induced arterial hypertension development, which is a key element in designing the current anti-stress and antihypertensive therapy.

Key words: *stress-induced condition, arterial pressure, myocardial ischemia, cardiosclerosis, perivascular and interstitial edema*

© К. А. Никольская, В. В. Толченникова, М. В. Кондашевская, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 718–724
УДК 612.821:612.67:599.323.4

К. А. Никольская [1], В. В. Толченникова [1], М. В. Кондашевская [2]

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ СТАРЕНИЯ У МЫШЕЙ *F*1 (*C*57*BL*/6×*DBA*/2)*

[1] Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, 119234, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12, e-mail: nikolskaya.kira@yandex.ru; [2] Научно-исследовательский институт морфологии человека, 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3

Психофизиологические признаки старения были исследованы у мышей *F*1 (*C*57*BL*/6×*DBA*/2) в возрасте 3, 7 и 14 мес. Обнаружено, что когнитивные возможности, память и ориентация в пространстве у всех животных не зависели от возраста, они смогли сформировать четырехзвенный пищедобывательный навык. Обнаруженная у всех мышей неустойчивость поведения на этапе стереотипии в виде периодического воспроизведения ошибочных и нерациональных решений определялась особенностями основных нервных процессов — повышенной возбудимостью и слабостью торможения. Удалось установить, что последовательное сокращение фазы возбуждения в процессе старения становилось причиной неустойчивости доминанты и мотивационной активности, негативно сказываясь на показателях внимания и, соответственно, способности устойчиво воспроизводить оптимальный вариант навыка.

Ключевые слова: старение, когнитивная деятельность, память, ориентация в пространстве, доминанта, мотивационная активность, процессы возбуждения и торможения, мыши 3, 7 и 14 мес

Старение — это процесс, характеризующийся морфологическими и функциональными изменениями, часть которых приводит к истощению или полному прекращению функционирования клеток, тканей и органов. Однако существуют механизмы, обеспечивающие компенсаторные реакции. Первые проявления возрастных изменений во многих системах организма обнаруживаются в достаточно молодом возрасте, в частности в ЦНС они могут выявляться уже после 30 лет [3]. В процессе физиологического старения в головном мозге происходит ряд закономерных (инволютивных) изменений, которые могут предрасполагать к формированию когнитивной недостаточности. Показано, что приблизительно с 40—50 лет начинают уменьшаться объём и масса головного мозга, причем к 80—90 годам эти изменения могут достигать 10 % от начальных показателей. В наибольшей степени потеря нейронов выявлена в лобной и теменных долях, а также в области гиппокампа, изменяется и организация функциональных связей [3]. У старых животных разных видов и линий обнаруживали возрастные когнитивные нарушения, ухудшение памяти, способности к пространственному обучению, распознаванию и др. [10, 11]. Показано снижение с возрастом содержания серотонина, норадреналина и дофамина в структурах мозга, что способствует нарушению памяти, замедлению скорости реакций, снижению переносимости обычных когнитивных и физических нагрузок [10]. Тем не менее, необходимы дополнительные исследования по определению надежности признаков, которые могли бы служить индикаторами или предикторами предстоящего когнитивного спада.

В настоящее время для оценки особенностей поведения в эксперименте исследователи предпочитают использовать батарею упрощенных тестов, обеспечивающих при легкости проведения и относительной дешевизне технического обеспечения быстрое получение результата [1]. Существенным недостатком такого подхода, по нашему мнению, является то, что простота моделей не позволяет одновременно изучить весь поведенческий репертуар животных, поскольку в каждой среде исследуется лишь определенный аспект (составляющая) поведения. В этом отношении системный подход [8] позволяет избежать фрагментарности эксперимента, поскольку в этом случае исследователь изучает разные стороны поведения животного, например когнитивный, мотивационный, эмоциональный, одновременно в одной и той же экспериментальной ситуации. Именно поэтому в своей работе мы основывались на представлениях, что только в сложной проблемной ситуации животное может наиболее полно раскрыть свои когнитивные и пове-

* Финансирование осуществлено в рамках государственного задания по договору 11-1-16, № ЦИТИС, АААА-А-16-116021660055-1.

денческие особенности. При этом, как было показано нами ранее, эти особенности хорошо выявляются при обучении животных в условиях свободного выбора [4].

Цель работы — изучение когнитивных возможностей мышей *F*1 (*C*57*BL*/6×*DBA*/2) в зависимости от возраста решать сложную проблемную задачу и организовать четырехзвенное пищедобывательное поведение в циклической форме, оценка состояния основных нервных процессов — возбуждения и торможения — и их влияния на организацию доминантного состояния и мотивационную активность поведения.

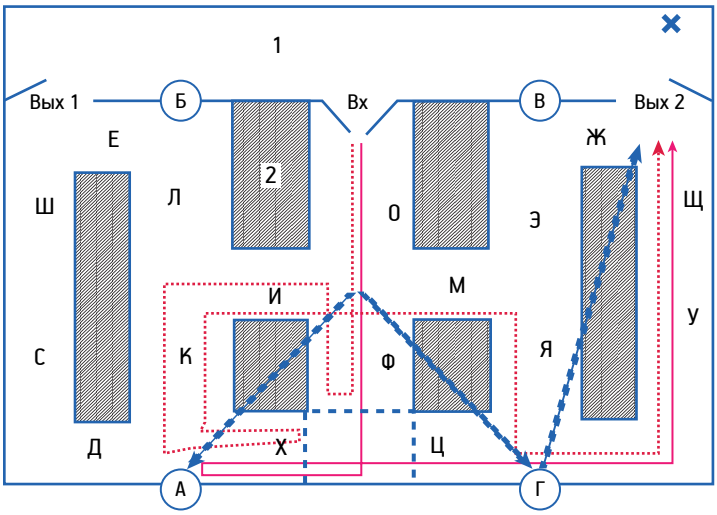


Рис. 1. Экспериментальная среда:

1 — свободное поле; 2 — лабиринт; А и Г — подкрепляемые кормушки; Б и В — ложные; Вх — вход в лабиринт; Вых 1 и 2 — выходы в свободное поле; буквами обозначены отсеки, пунктирная линия — перегородки; сплошная линия — оптимальный маршрут на этапе навыка; точечная линия — маршрут при столкновении с преградами; толстая стрелка — векторное направление на цель; крестик — стартовая позиция животного

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 30 мышах-самцах *F*1 (*C*57*BL*/6×*DBA*/2) с массой тела 22–29 г (питомник РАМТН), которых содержали по 10 особей в клетке. Были изучены три группы мышей: 1-я — 2–3 мес с массой тела 24,5±1,08 г; 2-я — 7 мес с массой тела 28,4±1,15 г; 3-я — 14 мес с массой тела 29,6±1,31 г. Все процедуры проводили в соответствии с регламентом декларации ЕС от 2010 г. об использовании лабораторных животных [9].

В работе использована многоальтернативная лабиринтная среда, представляющая собой плексигласовую камеру (56×43×20 см). Мышей помещали в лабиринт индивидуально в стартовое положение, находящееся в свободном поле (*рис. 1*). Свободное поле и лабиринт соединялись тремя дверями, открывающимися в одном направлении (один вход в лабиринт и два выхода в свободное поле). Пространство лабиринта состояло из 32 симметрично разветвленных отсеков, в котором имелось две подкрепляющие и две ложные кормушки (см. рис. 1). Животные должны были самостоятельно зайти из свободного поля в лабиринт, взять пищу (семечки) из подкрепляющих кормушек и самопроизвольно покинуть лабиринт для того, чтобы вновь зайдя в лабиринт получить в тех же кормушках подкрепление. Пищевая депривация составила 24 ч.

В результате обучения мыши должны были сформировать четырехзвенный навык — ВхК1К2Вых в циклической форме, подробное описание среды и задачи приведено в работе [6]. По своей сложности предлагаемую животным задачу рассматривали как модельный вариант интеллектуальной деятельности человека. Поведение наблюдали на протяжении 15 опытов, продолжительность каждого составляла 10 мин. Видеозапись опыта представляла собой текст в виде меняющейся последовательности знаков: одни отражали местоположение животного в пространстве (заглавные буквы русского алфавита), а другие (строчные латинские буквы) — состояние животного в каждый момент опыта, например: ***Ы***osOohИsKsw***А***+aiЛЕPsШexrCsAsKИohhMЯ***Г***+aГsЭsУЩ***Т***, где полужирные прописные курсивные буквы — семантические элементы задачи, заглавные — пространственные, строчные латинские — психоэмоциональные реакции.

В процессе обучения регистрировали двигательную активность ($Д_А$) в виде общего числа пройденных отсеков за опыт, мотивационную активность (МА) — число оптимальных вариантов решения в опыте, длину маршрута решения ($Д_р$), число ошибок — заглядывание в пустые подкрепляющие и ложные кормушки и устойчивость навыка, которую определяли по доле последовательного воспроизведения оптимального решения в опыте, а также оценивали периоды диссипации — число нерациональных выполнений. После завершения обучения проводили тест на знание животным пространственной структуры среды

в ответ на внезапное ее изменение: в процессе опыта помещали перегородки на пути предпочитаемого маршрута и наблюдали за поведением на протяжении 3—4 проб (см. рис. 1).

Кроме того, оценивали основные нервные процессы — возбуждения и торможения — на этапах знакомства со средой с максимальной неопределенностью проблемной ситуации. Длительность возбуждения ($Д_В$) в мин оценивали как среднее время $Д_А$, в течение которого значения не снижались более чем на 25 %, интенсивность возбуждения ($И_В$) — как $Д_А$, совершенная за период $Д_В$. Под устойчивостью возбуждения ($У_В$) понимали произведение $Д_В \cdot И_В/10^2$. Длительность торможения ($Д_Т$) определяли как среднюю продолжительность минимальной двигательной активности, в течение которой значения $Д_А$ не поднимались в пределах минуты более чем на 25 %. Глубина торможения ($Г_Т$) — уровень снижения за период $Д_Т$. В качестве устойчивости процесса торможения ($У_Т$) рассматривали произведение $Д_Т \cdot И_Т/10^2$.

Согласно Б. М. Теплову, поведение есть психофизиологический феномен, обусловленный физиологическими свойствами [7]. В связи с этим, основные свойства высшей нервной деятельности на этапе сформированного навыка должны отражаться в параметрах доминантного состояния, определяющего вектор (целенаправленность) условно-рефлекторной деятельности, и мотивационной активности, направленной на оптимизацию поведения в соответствии с принципом минимума действия [2, 5, 13]. Длительность удержания доминанты ($Д_Д$) в оперативном режиме рассчитывали как время опыта, в течение которого частота заходов в лабиринт была не менее двух выполнений/мин. Интенсивность доминантного состояния определяли как суммарное число проб, совершенных за период $Д_Д$. Устойчивость доминанты ($У_Д$) рассчитывали через отношение $Д_Д$ к длительности опыта 10 мин. Под длительностью МА понимали время, в течение которого животное могло последовательно выполнять оптимизированные решения. Интенсивность МА оценивали суммарным числом безошибочных проб, совершенных за период длительности МА, рассматривая ее как показатель концентрации внимания. Устойчивость МА определяли через отношение длительности МА к $Д_Д$ как возможность последовательного воспроизведения минимизированных вариантов решения, что в рамках психофизиологии поведения может быть описано в терминах устойчивости внимания.

Видеозапись поведения в лабиринте преобразовывалась в текст, который подвергался анализу с помощью оригинального программного обеспечения — программы Labyrinth-2 (К. А. Никольская и др.) и Wood (Д. С. Бережной). Статистическая обработка данных выполнена в программе Microsoft Excel 2003 и Matlab (R2007a) с использованием *t*-критерия Стьюдента и показателя λ Колмогорова—Смирнова для оценки кривой распределения. В случае распределения, отличного от нормального, использовали непараметрический *U*-критерий Манна—Уитни для сравнения несвязанных совокупностей. Данные приведены как среднее ± доверительный интервал ($M \pm D$).

Результаты и обсуждение

Исследования показали, что, независимо от возраста, все мыши смогли решить предложенную пищедобывательную задачу в условиях свободного выбора и организовать свое поведение в виде многократного воспроизведения минимизи-

Таблица 1

Показатели поведения у мышей *F*1 (*C57BL*/6×*DBA*/2) на этапе стереотипии

Параметр	Возраст мышей, мес		
	3	7	14
Двигательная активность ($Д_А$)	469,28±19,98	460,42±41,91	534,33±88,46
Число проб в опыте	17,64±1,16	13,63±1,76 [1)*]	14,54±1,43 [1)*]
Длина маршрута решения ($Д_Р$)	23,55±2,83	35,24±1,47 [2)*]	38,72±1,40 [2)*, 3)*]
Доля нерациональных выполнений, %	32,10±2,35	39,24±2,07 [1)*]	47,35±3,14 [2)*, 3)*]
Доля оптимальных решений, выполненных подряд, %	0,73±0,09 (3–7 подряд)	0,44±0,11 [2)*] (3–6 подряд)	0,34±0,08 [2)*] (3–5 подряд)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: [1)*] группу 7-месячных мышей сопоставляли с 3-месячными; [2)*] группу 14-месячных мышей сопоставляли с 3-месячными; [3)*] группу 14-месячных мышей сопоставляли с 7-месячными; [1)*, 3)*] $p<0,05$; [2)*, 4)*] $p<0,01$ — пороги достоверных различий согласно критерию Манна—Уитни.

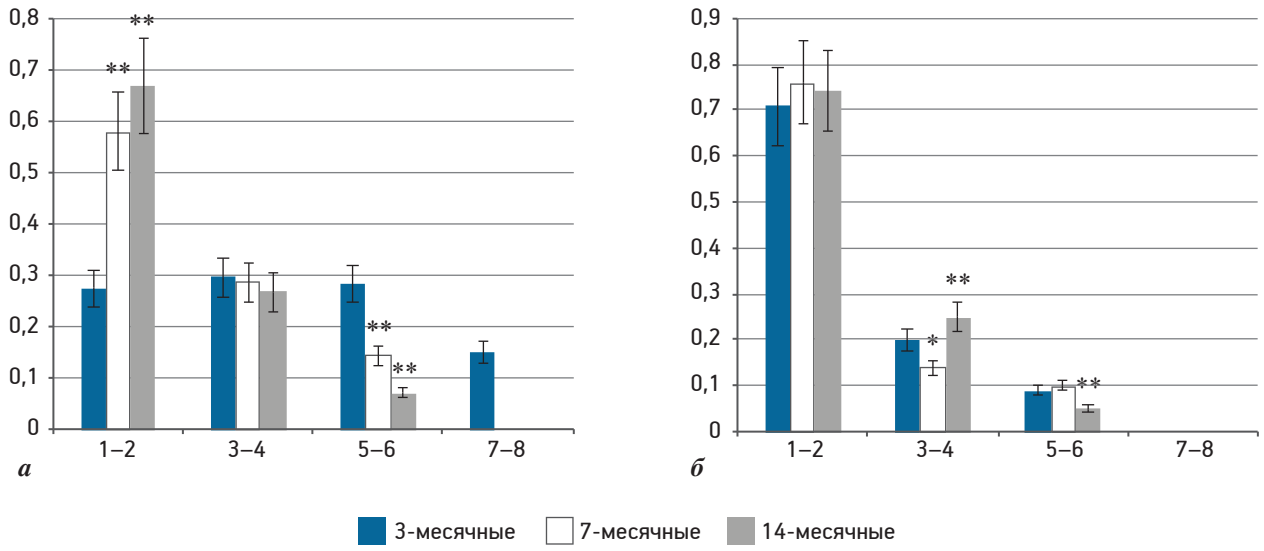


Рис. 2. Характеристика воспроизведения решений мышами на этапе стабилизации:
а — оптимальные варианты; б — ошибочные и нерациональные варианты; по горизонтали — число выполнения решения подряд; по вертикали — вероятность воспроизведения последовательного выполнения;
** $p<0,05$ и ** $p<0,01$ — группы 7- и 14-месячных мышей сопоставляли с 3-месячными в соответствии с критерием Манна—Уитни*

рованного четырехзвенного навыка ВхК1К2Вых в циклической форме. Все животные справились с предложенной задачей в среднем за 11—13 опытов: овладевали пространством в пределах первых двух опытов, процесс распознавания структуры задачи завершали к 9—10-му опыту, после чего начинался этап формирования навыка (11—13-й опыты) — выделение алгоритма пищедобывательного поведения в соответствии с принципом минимума действия [13]. Особенность этапа стабилизации состояла в том, что при МА (*табл. 1*) оптимизация навыка зависела от возраста: чем старше были животные, тем выше оказывался уровень ошибочных действий. Присутствие в навыке нерациональных и ошибочных выполнений сказывалось на значениях $Д_р$.

Устойчивость навыка в пределах опыта также зависела от возраста мышей: чем старше были животные, тем ниже оказывалась способность последовательно воспроизводить оптимальный вариант решения задачи (см. табл. 1, *рис. 2, а*). Молодые мыши в 67 % случаев могли воспроизводить в опыте от 4 до 7 безошибочных решений подряд, после чего следовали периоды диссипации — переход на более простые в когнитивном отношении варианты нерациональных или ошибочных выполнений, по продолжительности сопоставимых с периодами воспроизведения корректных выполнений (см. рис. 2, *б*; 3 мес). При этом молодые животные время от времени пытались перейти на режим чередования, что и определяло высокие значения доли двойных решений. Характер поведения 7- и 14-месячных мышей на этапе завершения обучения во многом оказался сходным с молодыми животными. Тем не менее, значения таких поведенческих показателей, как уровень ошибок и устойчивость навыка, достоверно отличались от таковых у 3-месячных (см. табл. 1, рис. 2). Высокий уровень ошибочных и нерациональных действий негативно отражался на $Д_р$ выполнения задачи, по этим показателям 14-месячные животные достоверно проигрывали 3- и 7-месячным.

Возникает вопрос: не является ли неустойчивость поведения на этапе стабилизации свидетельством дефектности функционирования памяти? Однако результаты теста, связанного с изменением пространственной конфигурации лабиринтного пространства, показали, что все животные независимо от возраста демонстрировали полную сохранность памяти, так же как и ориентацию в пространстве. Мыши уже в 1-й пробе при столкновении с перегородкой совершали корректный обход, например ВхОИКА+..., сохраняя векторную структуру сформированного пищедобывательного навыка (см. рис. 1). В присутствии перегородок мыши уже к 3—4-й пробе перестраивали маршрут в соответствии с новыми пространственными условиями, например ОИКА+КИМЯГ+ЗУЩТ вместо ранее выполняемого ОФХА+ХЦГ+ЗУЩТ (см.

Таблица 2

Характеристика нервных процессов возбуждения и торможения у мышей *F*1 (*C57BL*/6×*DBA*/2)

Параметр	Возраст мышей, мес		
	3	7	14
Длительность возбуждения ($Д_В$)	1,98±0,12	1,75±0,11 [1)*]	1,45±0,14 [2)*, 3)*]
Длительность торможения ($Д_Т$)	1,73±0,13	1,85±0,14	1,84±0,13
Уровень возбуждения	43,39±1,64	45,60±2,42	31,26±1,84 [2)*, 4)*]
Глубина торможения ($Г_Т$)	23,37±1,37	25,17±2,37	18,29±1,85 [1)*, 4)*]
Устойчивость возбуждения ($У_В$)	0,82±0,05	0,74±0,02 [1)*]	0,40±0,06 [2)*, 4)*]
Устойчивость торможения ($У_Т$)	0,41±0,02	0,44±0,03	0,33±0,04 [2)*, 4)*]

рис. 1). Животные возвращались к исходному маршруту, как только перегородки вынимались, свидетельствуя, что спровоцированная маршрутная перестройка носила оперативный характер и не затрагивала долговременный след памяти.

Обращают на себя внимание трудности, связанные с угашением нерациональных и ошибочных вариантов ответа, доля которых в навыке увеличивалась с возрастом. Оценка основных нервных процессов показала, что у молодых мышей (3 мес) на начальном этапе обучения продолжительность фазы возбуждения и торможения была весьма короткой, составляла не более 2 мин (*табл. 2*). При этом уровень возбуждения и его устойчивость превышали почти вдвое таковые значения тормозного процесса. Наличие изначальной неуравновешенности основных характеристик нервных процессов, а также исходная слабость торможения могли быть причиной неустойчивости формируемого в процессе обучения доминантного состояния.

Оказалось, что молодые мыши способны были эпизодически поддерживать активность доминанты в оперативном режиме не более 4 мин по отношению к 10-минутной длительности опыта (*табл. 3*), в пределах которой проявляли первые признаки целенаправленности в виде побежки к двум кормушкам ОИКА+КИМЯГ....Вых, хотя структура четырехзвенного навыка должна была включать самопроизвольный выход (3-е звено) и последующий вход в лабиринт (4-е звено).

В этих условиях МА, направленная на обеспечение безошибочного выполнения решения, например Вх-ОФХА+ХЦГ+ЗУЦ-Вых-Вх, и последовательного его воспроизведения, носила фазный характер. Кратковременные периоды МА, в течение которых животные способны были последовательно воспроизвести не более 4—5 безошибочных выполнений, сменялись периодами диссипации, что обусловливало присутствие в навыке немалой доли нерациональных и ошибочных решений (см. табл. 1, *рис. 2*). Основные закономерности, выявленные у 3-месячных мышей, были присущи как 7-, так и 14-месячным. Тем не менее, с возрастом достоверно падала устойчивость возбуждения исключительно за счет сокращения продолжительности периода возбуждения, что негативно отразилось на всех параметрах функционирования доминанты и МА. Наиболее выраженными эти изменения оказались у 14-месячных животных (см. табл. 3).

Таблица 3

Показатели условно-рефлекторной деятельности у мышей *F*1 (*C57BL*/6×*DBA*/2) на этапе воспроизведения навыка

Параметр	Возраст мышей, мес		
	3	7	14
Длительность удержания доминанты ($Д_Д$), мин (при условии >2 проб/мин)	3,87±0,24	2,98±0,12 [2)*]	2,78±0,22 [2)*]
Интенсивность доминанты (суммарное число совершенных проб)	9,22±1,10	7,26±0,54 [1)*]	5,26±0,51 [2)*, 4)*]
Устойчивость доминанты ($У_Д$)	0,39±0,05	0,31±0,01 [1)*]	0,26±0,03 [1)*, 3)*]
Длительность МА, мин	1,84±0,12	1,42±0,13 [2)*]	0,91±0,20 [2)*, 4)*]
Интенсивность МА (концентрация внимания)	4,48±0,48	3,25±0,11 [2)*]	2,46±0,33 [2)*, 4)*]
Устойчивость МА (устойчивость внимания)	0,55±0,05	0,47±0,02 [1)*]	0,30±0,02 [2)*, 4)*]

Следует отметить, что, согласно принятой классификации [10], сделанной на основании изучения мышей *C57BL/B6*, выбранных нами 3-месячных животных следует рассматривать как зрелых взрослых (3–6 мес), а 14-месячных — как средневозрастных (10–14 мес); остается неясным, куда отнести 7-месячных мышей. Согласно полученным данным, на мышах *F1* (*C57BL/6×DBA/2*) достоверные возрастные изменения четко прослеживались в направлении 3–7–14 мес (см. табл. 1, 2, 3), что дает основание рассматривать их как молодые–средневозрастные–пожилые группы соответственно. Вполне возможно, что несоответствие принятой классификации может быть обусловлено не только генетическими различиями животных, но и выбранным нами подходом к оценке психофизиологических характеристик поведения.

Заключение

Обобщая полученные данные, хотелось бы обратить внимание на то, что использование в работе когнитивной модели показало правомочность использования сложных условнорефлекторных моделей при раскрытии всего многообразия форм проявления высшей нервной деятельности. На примере мышей *F1* (*C57BL/6×DBA/2*) удалось установить не только поведенческие признаки старения, но и причины, обусловливающие эти проявления.

Вопреки многочисленным фактам, полученным на человеке и животных, о прогрессирующих нарушениях памяти, пространственной ориентации, ухудшении обучения и так далее [3, 11, 12], все эти процессы оказались сохранными у мышей и не зависели от возраста. Благодаря системно-информационному анализу полученных результатов удалось выяснить, что выделенные нами поведенческие (фенотипические) изменения в процессе старения детерминируются характеристиками основных нервных процессов, наиболее четко отражающих исходные «генетические» свойства высшей нервной деятельности [6]. Последовательное сокращение фазы возбуждения в процессе старения при неизменности показателей тормозного процесса становилось причиной неустойчивости возбудительного процесса. Возможно, именно поэтому последовательно воспроизводить оптимальный вариант навыка не позволяли особенности *реализующих* психофизиологических механизмов — неустойчивость доминанты из-за неуравновешенности нервных процессов и короткая продолжительность мотивационной активности, которую можно рассматривать как показатель процесса внимания [6]: чем старше становились животные, тем хуже оказывались показатели внимания.

На основании полученных данных можно предположить, что первопричина многих негативных эффектов старения у человека, таких как ухудшение памяти, пространственной ориентации, ослабление способности к обучению, возможно, кроется в изменении возбудительно-тормозных отношений, основная функция которых состоит в обеспечении необходимого для текущей деятельности уровня активности ЦНС и его устойчивости.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Горина Я.В., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., и др.* Батарея тестов для поведенческого фенотипирования стареющих животных в эксперименте // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 1. С. 49–55.

2. *Дрожалкин В.А.* Понимание мотивации как побудителя человеческой активности // Молодой ученый. 2015. №8. С. 848–850. https://moluch.ru/archive/88/17411.

3. *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.

4. *Костенкова В.Н., Никольская К.А.* Сравнительная характеристика психоэмоциональных проявлений у беспородных и Вистар крыс // Журн. высш. нервн. деят. 2004. Т. 54. № 5. С. 620–631.

5. *Павлов И.П.* Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей деятельности (поведения) животных. М.: Наука, 1973.

6. *Серкова В.В., Никольская К.А., Еремина Л.В.* Гиппокамп как организатор оперативного внимания // Рос. физиол. журн. 2015. № 6. С. 678–688.

7. *Теплов Б.М.* Некоторые вопросы изучения общих типов высшей нервной деятельности человека и животных (избранные труды). М., 1985. Т. II.

8. *Хомяков П.М.* Системный анализ. М.: Ленанд, 2017.

9. *Directive* 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes // Offic. J. Europ. Union. 2010. L 276. Vol. 53. P. 33–80. doi:10.3000/17252555.L_2010.276.eng.

10. *Jackson S.J., Andrews N., Ball D.* Does age matter? The impact of rodent age on study outcomes // Lab. Anim. 2017. Vol. 51. № 2. P. 160–169. doi: 10.1177/0023677216653984

11. *Konsolaki E., Tsakanikas P., Polissidis A.V. et al.* Early Signs of Pathological Cognitive Aging in Mice Lacking High-Affinity Nicotinic Receptors // Front. Aging Neurosci. 2016. Vol. 27. № 8. P. 91. doi: 10.3389/fnagi.2016.00091.

12. *Nassar M.R., Bruckner R., Eppinger B.* What do we GANE with age? // Behav. Brain Sci. 2016. Vol. 39. P. e218. doi: 10.1017/S0140525X15001892.

13. *Terekhovich V.* Metaphysics of the Principle of Least Action. Studies in History and Philosophy of Science Part B // Stud. History Philosophy Modern Physics. 2018. Vol. 62. P. 189–201. arXiv:1511.03429. doi:10.1016/j.shpsb.2017.09.004.

Поступила в редакцию 05.06.2019
После доработки 09.08.2019
Принята к публикации 26.08.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 718–724

K. A. Nikolskaya [1], *V. V. Tolchennikova* [1], *M. V. Kondashevskaya* [2]

PSYCHOPHYSIOLOGICAL SIGNS OF AGING IN MICE *F*1 (*C*57*BL*/6×*DBA*/2)

[1] M. V. Lomonosov Moscow State University, 1 build, 12 Leninskie gory, Moscow 119234,
e-mail: nikolskaya.kira@yandex.ru; [2] Research Institute of Human Morphology, 3 str. Tsyurupy, Moscow 117418

The psychophysiological effects of aging in mice of the line *F*1 (*C*57*BL*/6×*DBA*/2) at the age of 3, 7, and 14 months were investigated. It was found that the cognitive abilities, memory and spatial orientation in all animals did not depend on age, they were able to form a 4-link food-getting habit. The instability of behavior found in all mice at the stereotyped stage of in the form of periodic reproduction of false and irrational realizations was determined by the peculiarities of the basic nervous processes — increased excitability and weakness of inhibition. It was possible to establish that the consistent reduction of the excitation phase during the aging process caused the instability of the dominant state and motivational activity, negatively affecting the attention stable and, consequently, the ability to consistently reproduce the optimal variant of habit.

Key words: *aging, cognitive activity, memory, orientation in space, dominant, motivational activity, excitation and inhibition processes, mice of 3, 7 and 14 months old*

© А. Г. Гунин, Н. Н. Голубцова, Н. К. Корнилова, 2019
УДК 611.77.018:612.67

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 725–731

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

МЕХАНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ПРОТЕИН *HIPPO* РЕГУЛЯТОРНОГО ПУТИ — ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ КОАКТИВАТОР С *PZD*-СВЯЗЫВАЮЩЕЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬЮ (*TAZ*) В КОЖЕ ЧЕЛОВЕКА В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ*

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

Целью работы стало исследование содержания механочувствительного транскрипционного коактиватора с *PZD*-связывающей последовательностью (*TAZ*) в фибробластах и кровеносных микрососудах дермы человека от эмбрионального развития и до глубокой старости (с 20 нед беременности до 85 лет), а также определение значения *TAZ* для возрастных изменений численности фибробластов и кровеносных сосудов в дерме человека. *TAZ*, 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 *TAZ*. С 41 года происходит увеличение доли фибробластов дермы с положительной окраской на *TAZ*, которое продолжается до 85 лет. Содержание *TAZ* в кровеносных микрососудах дермы уменьшается с 20 нед беременности до 40 лет, с 41 года до 60 лет — увеличивается, с 61 года его содержание не отличается от данных группы 41–60 лет. Возрастные изменения содержания *TAZ* в фибробластах и кровеносных микрососудах дермы не связаны с возрастным уменьшением общего числа и доли *PCNA*-положительных фибробластов, числа кровеносных микрососудов в дерме.

***Ключевые слова:** кожа, старение, фибробласты, кровеносные сосуды, TAZ, CD31, PCNA*

Транскрипционный коактиватор с *PZD*-связывающей последовательностью (*TAZ*) является механочувствительным протеином и входит в состав сигнального пути *Hippo*. Одной из функций *TAZ* является активация *Yes*-ассоциированного протеина (*YAP*) [2, 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. Цитоплазматический пул *TAZ* может быть разрушен в протеосомах. Нефосфорилированная форма *TAZ* является активной и преимущественно локализуется в ядре. Таким образом, активация сигнального пути *Hippo* приводит к ингибированию активности *TAZ* [1, 3]. Фосфорилирование *YAP* и *TAZ* может быть несинхронным, то есть *YAP* может фосфорилироваться, а *TAZ* остается в дефосфорилированном состоянии [10]. У животных с удаленным геном *TAZ* наблюдают повышенную экспрессию *YAP*, но при удалении гена *YAP* не происходит увеличения экспрессии *TAZ* [10]. Получены доказательства, что *YAP* и *TAZ* могут действовать как синхронно, так и отдельно друг от друга [10, 17]. *TAZ* совместно с *YAP* способен оказывать влияние на активность деления клетки и дифференцировку [9, 11]. Механизм, посредством которого *YAP* и *TAZ* получают информацию о механических воздействиях, точно не известен. Выяснено, что дефосфорилирование *YAP* и *TAZ* контролируется состоянием актиновых микрофиламентов. Но *YAP* и *TAZ* напрямую не соединяются с актином, а получают информацию о состоянии актиновых микрофиламентов посредством актин-связывающихся белков [1]. Однако данные об этих взаимодействиях полностью отсутствуют в литературе.

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 протеи-

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

ны играют какую-либо роль в механизме старения кожи. Возможно, что механочувствительный протеин *TAZ* участвует в развитии возрастных изменений клеточного состава дермы и ее кровоснабжения. Однако данные по локализации, содержанию *TAZ* в коже человека в возрастном аспекте отсутствуют. В связи с этим, целью настоящей работы стало исследование содержания *TAZ* в фибробластах и кровеносных сосудах дермы человека от эмбрионального развития и до глубокой старости.

Процесс старения кожи человека во многом обусловлен уменьшением численности фибробластов и кровеносных сосудов в дерме [6, 7, 15]. Уменьшение числа фибробластов связано со снижением их пролиферативной активности и активацией апоптоза [6, 16]. Уменьшение плотности сосудистой сети дермы обусловлено ингибированием ангиогенеза [7, 15]. Сведения о взаимосвязях содержания *TAZ* и пролиферативной активности клеток, ангиогенеза отсутствуют в литературе. Поэтому еще одной целью нашей работы стало определение значения *TAZ* 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, полученных 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 было 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.

TAZ, ядерный антиген пролиферирующих клеток (*PCNA*), *CD*31 выявляли непрямым иммуногистохимическим методом [6, 7]. В качестве первых антител использовали поликлональные кроличьи антитела против *TAZ* (*NBP*1—85067, «Novus Biologicals Inc.», США) в разведении 1:200, кроличьи поликлональные антитела против *PCNA* (*AHP*1419, «AbD Serotec», Великобритания) в разведении 1:100, мышиные моноклональные антитела к *CD*31 (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. 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 ни разу не было получено специфического окрашивания.

Для определения общего числа фибробластов в дерме, доли фибробластов с положительной окраской на *TAZ* и *PCNA*, кровеносных сосудов с положительной окраской на *CD*31 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 *TAZ* или *PCNA* фибробласты, окрашенные на *CD*31 кровеносные микрососуды. Фибробласты идентифицировали по характерному овальному или вытянутому угловатому ядру и небольшому объему цитоплазмы [6]. В результате, вычисляли общее число фибробластов и их долю с положительной окраской на *TAZ* или *PCNA*, число кровеносных микрососудов с положительной окраской на *CD*31 на 1 мм^2 ткани дермы. Интенсивность окраски кровеносных сосудов дермы на *TAZ* 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 *TAZ* и *PCNA*-положительных фибробластов, *TAZ*-положительных кровеносных сосудов нами было использовано 113 кусочков кожи: 1-я группа — 20—40 нед беременности (10 образцов кожи плодов женского пола, 16 — мужского пола); 2-я группа — 0—20 лет (8 кусочков кожи женщин, 9 — муж-

чин); 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 — мужского пола); 2-я группа — 0–20 лет (5 кусочков 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. 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 *TAZ* оценивали с помощью критерия χ^2. Достоверными считали отличия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В коже человека во все возрастные периоды были выявлены фибробласты, имеющие положительную окраску на *TAZ* (*рис. 1*). В исследовании мы проводили подсчет процента фибробластов, имеющих положительное окрашивание на *TAZ* по отношению к общему числу фибробластов. В 1-й группе (20–40 нед беременности) 53,83±4,97 % ($M\pm m$) фибробластов дермы имело положительную окраску на *TAZ* (см. рис. 1, *рис. 2*). Во 2-й группе (0–20 лет) доля фибробластов с положительной окраской на *TAZ* уменьшалась по сравнению с данными 1-й группы (20–40 нед беременности) на 37,56 % (см. рис. 1, 2). В 21–40 лет (3-я группа) доля фибробластов с положительной окраской на *TAZ* была примерно такой же, как и дерме людей в возрасте от рождения до 20 лет (2-я группа). В 41–60 лет (4-я группа) 44,49±4,24 % фибробластов имело положительное окрашивание на *TAZ* (см. рис. 1, 2). То есть, в дерме людей 4-й группы по сравнению с 3-й группой имеется увеличение доли *TAZ*-положительных фибробластов на 18,88 %. В 5-й группе, объединяющей образцы кожи людей 61–85 лет, 50,23±4,21 % фибробластов дермы имело положительное окрашивание на *TAZ*, что на 12,91 % 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 *TAZ*. С 41 года до 85 лет происходит резкое увеличение доли фибробластов дермы с положительной окраской на *TAZ*. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($p<0,001$) возраста на изменение доли фибробластов, положительно окрашенных на *TAZ*.

Содержание фибробластов в дерме постепенно и неуклонно снижается с возрастом (*рис. 3*), наиболее существенное снижение 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 ($p<0,001$) возраста на численность фибробластов в дерме. Корреляционный анализ возрастных изменений общего числа фибробластов и доли фибробластов с позитивной окраской на *TAZ* в дерме не выявил их взаимосвязи ($r=-0,14$; $p>0,05$). Доля фибробластов с положительной окраской на *PCNA* уменьшается с возрастом (см. рис. 3), наиболее значимое снижение наблюдается до 40 лет. После достижения этого возраста количество фибробластов с положительной окраской на *PCNA* остается примерно постоянным до 85 лет. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($p<0,001$) возраста на изменение 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 ($r=0,53$; $p<0,05$). Корреляционный анализ возрастных изменений доли фибробластов с положительной окраской на *PCNA* и процента фибробластов с позитивной окраской на *TAZ* в дерме не выявил достоверной взаимосвязи ($r=-0,12$; $p>0,05$).

Кровеносные сосуды с положительной окраской на *TAZ* выявляли в дерме человека во всех возрастных группах. В составе оболочки кровеносных сосудов дермы *TAZ* позитивными были эндотелиальные клетки и клетки соединительнотканной природы (см. рис. 1). В 1-й группе (20–

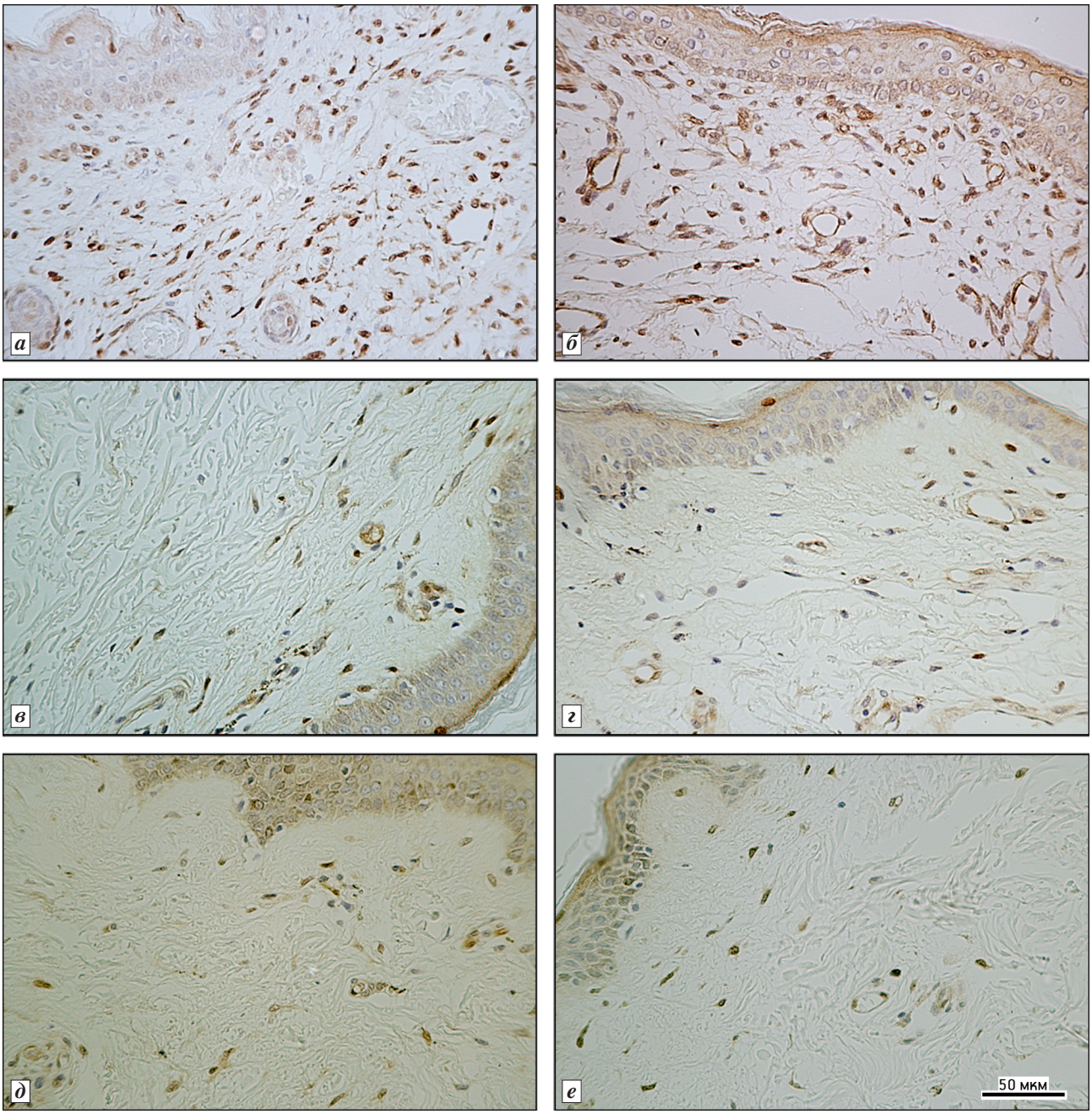


Рис. 1. Механочувствительный протеин TAZ в коже человека в разные возрастные периоды.

а — кожа плода мужского пола на сроке 28 нед беременности (1-я группа); б — кожа мальчика 1 мес (2-я группа); в — кожа подростка мужского пола 15 лет (2-я группа); г — кожа мужчины 34 лет (3-я группа); д — кожа мужчины 58 лет (4-я группа); е — кожа мужчины 74 лет (5-я группа). Иммуногистохимическое окрашивание на TAZ

40 нед беременности) 11,11 % случаев имело сильное, 59,26 % — среднее и 29,63 % — слабое окрашивание кровеносных сосудов дермы на *TAZ*. Во 2-й группе (0—20 лет) не было обнаружено случаев с сильной степенью окраски (см. рис. 1, *рис. 4*), средняя степень была выявлена в 70,59 %, слабая — в 29,41 %. В 3-й группе (21—40 лет) не было образцов кожи с сильной степенью окрашивания (см. рис. 1, 3), средняя степень была выявлена в 57,14 %, низкая — в 42,86 %. В 4-й группе (41—60 лет) не было обнаружено образцов кожи с сильным окрашиванием, 68,18 % случаев имело среднюю и 31,82 % — слабую степень окрашивания. В 5-й группе (61—85 лет) не было случаев с сильной степенью, со средней степенью было 69,23 %, со слабой — 30,77 %. Статистический анализ показал наличие достоверных отличий между данными 1-й и 2-й, 2-й и 3-й групп ($p<0,01$). Таким образом, содержание *TAZ* в кровеносных сосудах дермы человека уменьшается с 20 нед

беременности до 40 лет, а с 41 года наблюдается незначительное его увеличение до 60 лет. С 61 года содержание *TAZ* в кровеносных сосудах дермы не изменяется по сравнению с данными у группы 41–60 лет.

Кровеносные сосуды с положительно окрашенными эндотелиальными клетками на антиген *CD*31 обнаруживали в дерме людей всех возрастных групп. У плодов на сроке 20–40 нед беременности (1-й группа) было выявлено наибольшее число кровеносных сосудов, положительно окрашенных на *CD*31 (см. рис. 3). В дальнейшем наблюдали постепенное снижение числа кровеносных сосудов в дерме, их наименьшее содержание было в 61–85 лет (см. рис. 3). Наиболее существенное уменьшение численности кровеносных сосудов в дерме (39,42 %) обнаружено в 3-й группе (21–40 лет) по сравнению со 2-й (0–20 лет). Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($p<0,001$) возраста на изменение численности *CD*31-положительных кровеносных сосудов в дерме.

В работе использовали кусочки кожи, полученные от плодов мужского и женского пола, мужчин и женщин. Был проведен анализ половых различий для возрастных изменений параметров дермы. Для этого был выполнен однофакторный дисперсионный анализ, где в качестве фактора использована половая принадлежность. Результаты этого анализа не выявили достоверного ($p<0,05$) влияния пола на изменение численности кровеносных сосудов, общего числа фибробластов, доли *TAZ*- и *PCNA*-положительных фибробластов в дерме.

Результаты нашей работы показали, что содержание *TAZ* в фибробластах и кровеносных сосудах дермы меняется с возрастом. У плодов человека имеется высокое содержание *TAZ* в фибробластах и кровеносных сосудах. С момента рождения его уровень постепенно снижается, достигая минимума к 20–40 годам. С 41 года начинается увеличение содержания *TAZ* в фибробластах и кровеносных сосудах, которое продолжается до 85 лет. С связи с этим можно предположить, что *TAZ* принимает участие в развитии клинических возрастных изменений кожи. Однако динамика возрастных изменений содержания *TAZ* не совпадает с изменениями глобальных показателей возрастных изменений дермы, таких как общее число и процент пролиферирующих фибробластов дермы, число кровеносных сосудов.

Общее число и доля пролиферирующих фибробластов, численность кровеносных сосудов в дерме

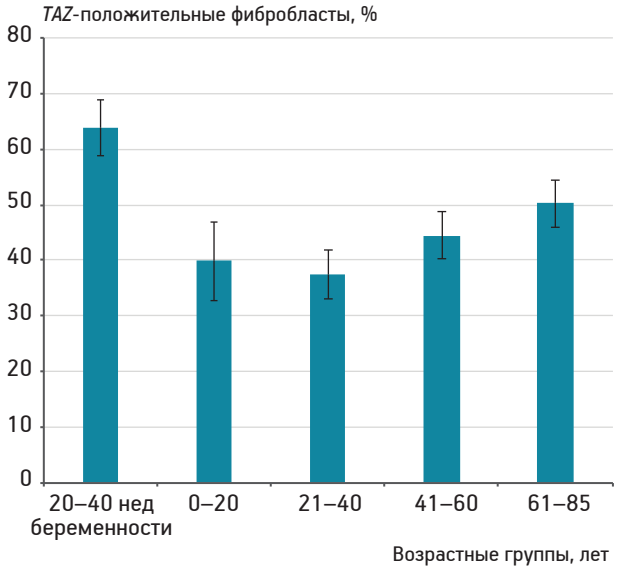
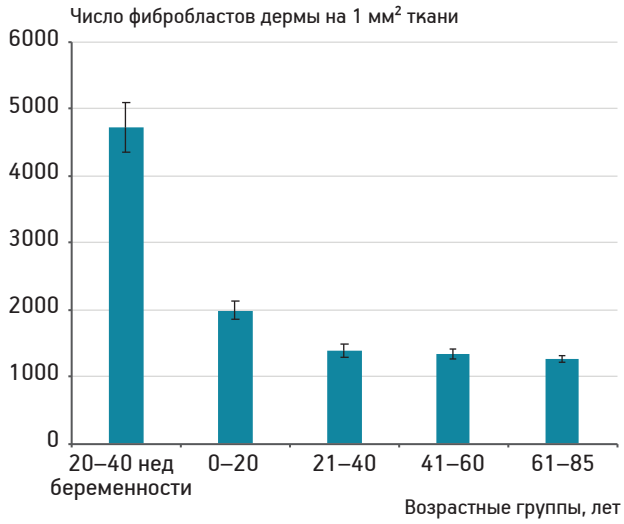


Рис. 2. Процентное соотношение фибробластов с положительной окраской на TAZ к общему числу фибробластов в дерме плодов человека и людей разного возраста.

M±m; p<0,001 — однофакторный дисперсионный анализ

неуклонно снижаются от внутриутробного периода. На фоне высокой пролиферативной активности и активного ангиогенеза, имеющихся во внутриутробном периоде, содержание *TAZ* в фибробластах и кровеносных сосудах дермы достаточно высокое. Еще более высокое содержание *TAZ* 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 *TAZ* не зависит от пролиферативной активности или не оказывает влияния на пролиферацию. Возможно, что *TAZ* принимает участие в развитии возрастных изменений кожи не путем его влияния на пролиферативную активность, а вовлекая другие механизмы. Возможно, что в разные возрастные периоды *TAZ* 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 *TAZ* может активировать пролиферацию и стимулировать апоптоз [11, 14]. Показано, что *TAZ/YAP* функционально востребован для дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток, индуцируемой механическими воздействиями со стороны внеклеточного матрикса. *TAZ* является



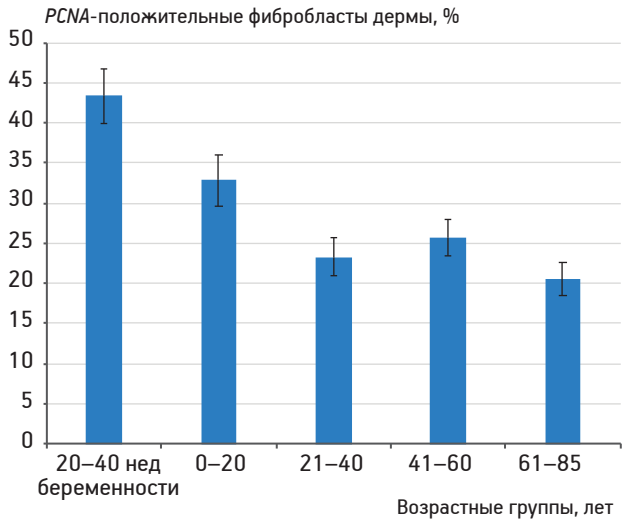


Рис. 3. Общее число фибробластов в дерме человека в разные возрастные периоды.

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

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, опосредованной *YAP/TAZ*, что сопровождается нарушениями в дифференцировке предшественников нервных клеток и их апоптозу.

Недавно было показано, что белки *YAP* и *TAZ* способствуют глобальному повышению транскрипционной активности (гипертранскрипции), включая гены, ассоциированные 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 численно-

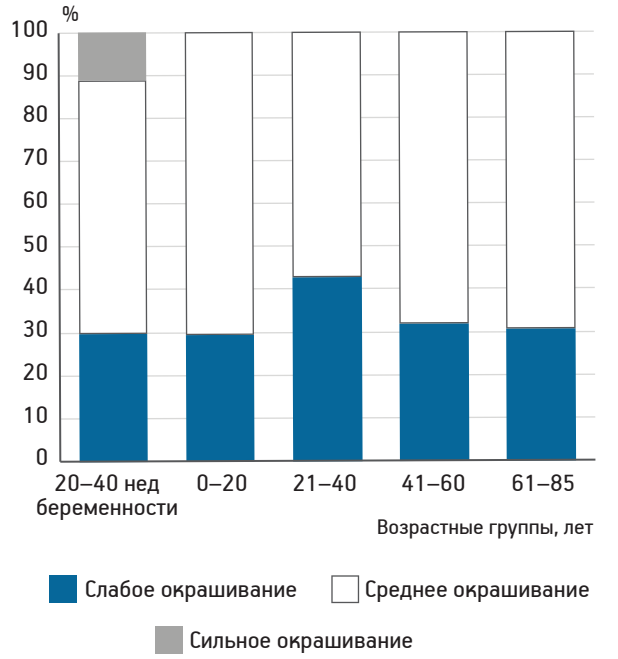


Рис. 4. Интенсивность окраски кровеносных сосудов дермы на TAZ в образцах кожи плодов человека и людей разного возраста.

Достоверные отличия ($p<0,001$; критерий χ^2) обнаружены между данными у 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)

сти фибробластов и кровеносных сосудов в дерме является последствием гипертранскрипции, обусловленной высоким содержанием *TAZ* в антенатальном периоде и в раннем возрасте. Однако точные механизмы возрастных изменения содержания *TAZ* в фибробластах и кровеносных микрососудах дермы остаются неизвестными и требуют дальнейшего изучения.

Выводы

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

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

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

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *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.
2. *Callus B.A., Finch-Edmondson M.L., Fletcher S., Wilton S.D.* YAPping about and not forgetting TAZ // FEBS Lett. 2019. Vol. 593. P. 253–276.
3. *Chen Y.A., Lu C.Y., Cheng T.Y. et al.* WW domain-containing proteins YAP and TAZ in the Hippo pathway as key regulators in stemness maintenance, tissue homeostasis, and tumorigenesis // Front. Oncol. 2019. Vol. 9. P. 60.
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. *Muppala S., Raghunathan V.K., Jalilian I. et al.* YAP and TAZ are distinct effectors of corneal myofibroblast transformation // Exp. Eye Res. 2019. Vol. 180. P.102–109.
11. *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.
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 // Diagn. Pathol. 2012. Vol. 7. P. 42.
13. S*eidal 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.
17. *Xia P., Gutl D., Zheden V., Heisenberg C.P.* Lateral inhibition in cell specification mediated by mechanical signals modulating TAZ activity // Cell. 2019. Vol. 8674. P. 30052–30052.

Поступила в редакцию 23.04.2019
После доработки 23.04.2019
Принята к публикации 19.06.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 725–731

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

MECHANOSENSITIVE PROTEIN OF *HIPPO* REGULATORY PATHWAY — TRANSCRIPTION COACTIVATOR WITH *PZD*-BINDING MOTIF (*TAZ*) IN HUMAN SKIN DURING AGING

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

The aim of this work was to examine the content of transcription coactivator with *PZD*-binding motif (*TAZ*) in fibroblasts and blood vessels of human dermis from the development until deep aging (from 20 weeks of pregnancy until 85 years old), and defining of a role of *TAZ* in age-dependent changes in the number of fibroblasts and blood vessels in the dermis. *TAZ*, 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 *TAZ* in the dermis is decreased from 20 weeks of pregnancy to 40 years old. Percent of *TAZ* positive fibroblasts in dermis is increased since 41 years old until 60–85 years old group. The content of *TAZ* in blood vessels in the human dermis is decreased sufficiently from 20 weeks of pregnancy until 40 years old followed by an increase from 41 years old. From 61 to 85 years of life, content of *TAZ* in dermal vessels was not differ from those in 41–60 age group. Age-related changes in the content of *TAZ* in fibroblasts and blood vessels is not 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, TAZ, CD31, PCNA*

© М. С. Селихова, 2019
УДК 615.357:618.173:314.4

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 732–736

М. С. Селихова

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1,
e-mail: selichovamarina@yandex.ru

Неуклонная тенденция современности к увеличению средней продолжительности жизни человека диктует необходимость активного внедрения в жизнь anti-aging-стратегии, одной из составляющих которой для женщин является менопаузальная терапия. В настоящее время доказано протективное действие менопаузальной терапии для сердечно-сосудистой системы при ее использовании до 60 лет. Низкая частота использования менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в России во многом сопряжена с гормонофобией пациентов и врачей, особенно с онкорисками. Опубликованные в последние годы данные свидетельствуют о низком риске рака молочной железы, яичников, шейки матки и эндометрия даже при длительном использовании МГТ. Современные микродозированные препараты, в состав которых входят дидрогестерон и прогестерон в качестве гестагенного компанента, минимизируют риски. Ограничений длительности применения МГТ в настоящее время нет. Согласно результатам метаанализа 23 исследований с участием 39 049 человек, для 191 340 чел./лет менопаузальная терапия, начатая до 60 лет, снижает общую смертность на 30%.

***Ключевые слова**: менопауза, сердечно-сосудистая система, онкориски, продолжительность гормонотерапии*

Одним из достижений современной медицины является неуклонная тенденция к увеличению средней продолжительности жизни человека, которая в развитых странах в настоящее время составляет 75–80 лет. По прогнозам демографов, к 2030 г. каждый пятый человек в мире будет старше 65 лет, а к 2050 г. средняя продолжительность жизни составит 96,4 года [36]. При этом некоторые авторы указывают в своих исследованиях, что уровень заболеваемости населения в пожилом возрасте (60–74 года) в 2 раза выше, а в старческом (75 лет и старше) — почти в 6 раз выше, чем у людей молодого возраста. В настоящее время считается необоснованным отказ пациентам старших возрастных групп в адекватной медицинской помощи, кроме того, рекомендуется активное проведение стратегии anti-aging-терапии, направленной на сохранение качества жизни и повышение геропротекторных свойств организма [12, 18]. Современная медицина с этой целью рекомендует использование клеточных технологий, применение геропротекторов, однако не менее значимыми составляющими этой стратегии являются коррекция питания, адекватная физическая активность, профилактика и коррекция нарушений липидного обмена, артериальной гипертензии, остеопороза.

В последние годы появляются исследования, посвященные гендарным различиям в частоте развития той или иной патологии, в том числе и обусловленной возрастными изменениями. Исследования R. Giuseppe [28] доказали фундаментальные биологические различия в сосудистой функции, что клинически подтверждается растущим числом фактов различий в клинических проявлениях и результатах лечения сердечно-сосудистой патологии между мужчинами и женщинами. Женщины имеют иной терапевтический ответ на воздействие сердечно-сосудистых препаратов по сравнению с мужчинами, что обусловливает различный эффект лечения у обоих полов. Ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у женщин менопаузального возраста играет снижение уровня гормонов яичников [27]. В то же время необходимо подчеркнуть, что, по данным экспертов ВОЗ (2013), в структуре причин смерти женщин в странах со средневысоким уровнем дохода лидируют именно сердечно-сосудистые заболевания, такие как инсульт и ИБС [31].

Постменопауза представляет собой закономерное физиологическое состояние, сопровождающееся гормональными сдвигами, которые, в свою очередь, часто являются предвестниками различных проблем со здоровьем и могут влиять не только на качество жизни, но и на ее продолжительность. Возрастное угасание функции гонад, приводящее к возникновению дефицита половых гормонов (эстрогенов, прогестерона и андрогенов), способствует структурным нарушениям

в тканях с формированием функциональной недостаточности. При этом для женщин начало периода снижения уровня половых гормонов (климактерический период) является наиболее критичным, поскольку (в отличие от мужчин, у которых уровень половых гормонов снижается постепенно) этот процесс происходит стремительно, особенно с наступлением менопаузы [17].

Средний возраст наступления менопаузы у российских женщин составляет 51 год. Таким образом, $^1/_3$ своей жизни женщина живет в состоянии дефицита половых гормонов [2, 4, 7, 11, 17]. Кроме того, 51 год — это социально активный возраст, ведь пенсионный возраст для женщин в России в настоящее время увеличен. При этом работающие женщины чаще указывали на негативное влияние симптомов менопаузы на их повседневную активность по сравнению с безработными: 40 % отметили серьезное влияние менопаузальных симптомов на настроение, у 33 % они значительно ухудшали качество повседневной жизни в целом и почти половина (46 %) работающих женщин России испытывали депрессию как результат их менопаузальных симптомов [2, 29]. Менопаузальная гормональная терапия (МГТ), своевременно начатая, не только позволяет корректировать проявления климактерического синдрома, она дает возможность замедлить или исключить прибавку массы тела и развитие абдоминального ожирения, развитие инсулинорезистентности и риск сахарного диабета 2-го типа, артериальную гипертензию, нарушение обмена липидов, потерю минеральной плотности кости и потерю хряща, снижение мышечной массы, снижение когнитивной функции, урогенитальную атрофию [6].

Исследования последнего десятилетия, посвященные изучению здоровья женщин зрелого возраста, привели к переоценке представлений о роли МГТ. Если ранее препараты, содержащие половые гормоны, назначали только для облегчения менопаузальных симптомов, то в настоящее время они рассматриваются как важный этап в профилактике болезней, сопровождающих старение. Накопленные данные привели к смене терминологии с заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на МГТ, что отражает более широкое положительное влияние гормональных препаратов на организм женщины в перименопаузальном возрасте. Таким образом, МГТ в настоящее время является общепризнанной важной составляющей anti-aging-стратегии [21, 24].

Международное общество по менопаузе (International Menopause Society, IMS) в 2013 г. опубликовало краткие Положения глобального консенсуса по применению МГТ, которые стали ключевым поворотным моментом в данном направлении и толчком к активному исследованию этой проблемы [28]. Однако результатом проведенных в последние годы исследований стала переоценка многих положений, что послужило поводом к разработке новых детальных рекомендаций IMS, опубликованных в 2016 г. [14].

Основные принципы IMS рассматривают МГТ как часть общей стратегии, включающей рекомендации относительно образа жизни, диеты, физических упражнений, отказа от курения и потребления алкоголя. МГТ должна быть индивидуализирована и адаптирована в зависимости от симптомов, а также персонального и семейного анамнеза, предпочтений и ожиданий женщины [24].

Риски и преимущества МГТ для женщин в период менопаузального перехода отличаются от таковых для более пожилых женщин. Подчеркивается, что именно раннее начало МГТ достоверно снижает риск сердечно-сосудистой патологии. В проспективное исследование J. C. Stevenson [34] были включены 1 тыс. женщин менопаузального периода, часть из которых получали МГТ, группу сравнения составили пациентки без МГТ. Исследование проводили в течение 10 лет и затем в течение 6 лет за пациентками обеих групп вели наблюдение. Принципиальные различия в группах получены в случаях начала МГТ не позднее 10 лет после наступления менопаузы и в возрасте до 60 лет. Результаты исследования свидетельствует, что МГТ достоверно снижает частоту инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и смертность у женщин менопаузального возраста. Это позволило автору сделать вывод, что МГТ является эффективным методом профилактики сердечно-сосудистой патологии у женщин [1, 7, 15, 16, 22, 27].

В финском национальном исследовании (332 202 женщины, средняя продолжительность наблюдения — 5,5±3,8 года) гормональная терапия на основе эстрадиола была ассоциирована со снижением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Чем раньше была начата эта терапия на основе эстрадиола, тем более выраженным было снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Гормональная терапия должна быть длительной, перерывы в лечении могут быть опасны и иметь дополнительные риски [30].

В настоящее время МГТ включает широкий спектр гормональных препаратов и путей введения, которые имеют различные риски и преимущества. Действие комбинированной МГТ на сердечно-сосудистую систему во многом определяется гестагенным компонентом, так как ряд препаратов данной группы может нивелировать положительное влияние эстрогенов и вызывать нежелательные побочные эффекты. Сравнительный анализ гестагенов, входящих в состав препаратов МГТ, показал преимущества микронизированного прогестерона и дидрогестерона в сравнении с другими прогестинами [23, 32, 35].

В настоящее время является доказанным фактом, что климактерические симптомы оказывают негативное влияние на качество жизни и работоспособность женщин в пери- и постменопаузе. При этом большинство опрошенных российских женщин (63 %), имеющих симптомы менопаузы, не обращались за медицинской помощью. Сложившуюся ситуацию невозможно изменить без активного вмешательства врача акушера-гинеколога. В то же время, проведенное нами анкетирование 101 врача акушера-гинеколога Волгограда и Элисты (Республика Калмыкия) показало, что только 27,7 % опрошенных врачей рекомендуют своим пациенткам МГТ. Анализ места работы и стажа врача свидетельствует, что в большинстве случаев (65,4 %) активно рекомендуют МГТ доктора частных центров. Только 9,9 % опрошенных врачей акушеров-гинекологов менопаузального возраста сами применяют препараты МГТ. Но особого внимания заслуживает тот факт, что 7,7 % акушеров-гинекологов активно не рекомендуют применять МГТ.

Частота использования МГТ в России — 1–3 %, в то время как во Франции — 12 %, в Германии — до 25 %, в Великобритании — до 55 % [6].

Среди мифов о рисках при назначении МГТ преобладают страхи онкологических заболеваний. Необходимо отметить, что МГТ может стать триггером для уже существующих раковых клеток, но не индуцирует появление новых. К моменту менопаузы около 40 % женщин имеют спящие новообразования.

В ходе исследования Women's Health Initiative (WHI) рак молочной железы был диагностирован у 199 женщин, получавших МГТ (n=8 102), и у 150 женщин контрольной группы (n=8 506), таким образом, дополнительное увеличение числа заболеваний составило 0,49 [25]. Исследования WHI по применению комбинации эстроген+прогестаген показали увеличение риска не менее чем через 5 лет применения, что расценивается как возможное стимулирующее влияние на уже существующие опухоли. Рак молочной железы на фоне МГТ, вероятно, связан с пролиферативным влиянием экзогенных эстрогенов и прогестерона на уже существующие опухоли, а не их канцерогенным эффектом [10, 13, 19, 28, 33]. Риск при применении микронизированного прогестерона или дидрогестерона может быть ниже, чем при использовании синтетического прогестагена [3, 6, 36].

Большое проспективное когортное французское исследование (n=59 216, наблюдение — 8 лет) показало, что при использовании дидрогестерона в составе комбинированной МГТ риск рака молочной железы не повышается [33]. Возможное повышение риска рака молочной железы невелико и расценивается как менее 0,1 % в год, или менее одного случая на 1 тыс. женщин на 1 год использования. Этот уровень схож или ниже с такими факторами, как ожирение, употребление алкоголя, низкая физическая активность [28]. По данным Z. Suba и соавт. [35], у женщин с ожирением, не принимающих препараты МГТ, риск развития рака молочной железы выше, чем у женщин с нормальной массой тела, но использующих МГТ.

Данные А. Д. Каприна и соавт. по результатам анализа причин смерти у женщин 50–94 лет свидетельствуют, что лидируют заболевания сердечно-сосудистой системы (до 34 %) и инсульты (10 %), рак молочной железы — около 3 % [9].

МГТ противопоказана только при подозрении на узловое образование в молочной железе на период уточнения диагноза и у женщин, имеющих в анамнезе рак молочной железы. При этом диффузная форма мастопатии не является противопоказанием для назначения МГТ [25].

Роль эстрогенов в развитии рака шейки матки до настоящего времени не доказана. Исследования WHI и HERS не обнаружили увеличения рака шейки матки у пациенток, принимавших МГТ. Кроме того, в настоящее время доказана связь рака шейки матки с инфицированностью вирусом папилломы человека, роль гормонального фактора не подтверждена. В связи с этим, женщин, принимающих МГТ, необходимо консультировать как минимум один раз в год, то есть в соответствии с возрастным режимом в популяции. В настоящее время нет показаний к расширению скрининга с проведением маммографии или взятием мазков из шейки матки [22].

Взаимосвязь МГТ и рака яичников остается неясной. Не найдено связи между МГТ и повышением риска, кроме двух конкретных видов эпителиального рака яичников (серозные и эндометриоидные). Отсутствуют данные о влиянии продолжительности МГТ на риск развития рака яичников. Невозможно оценить влияние дозы. Противоречивы результаты 52 исследований. Отсутствуют экспериментальные данные о влиянии МГТ на канцерогенез яичников.

Риск развития гиперплазии и рака эндометрия возрастает у женщин с сохраненной маткой на фоне монотерапии эстрогенами и зависит от продолжительности лечения и дозы препарата. Именно поэтому пациенткам с сохраненной маткой в настоящее время назначают только комбинированные препараты МГТ, где включенный в состав гестаген защищает эндометрий [5]. Новые микродозированные режимы МГТ оказывают меньшее стимулирующее воздействие на эндометрий и характеризуются низкой частотой кровянистых выделений. Применение непрерывного комбинированного режима МГТ связано с более низким риском рака эндометрия по сравнению с женщинами без лечения [5, 8].

Таким образом, в настоящее время доказано, что даже при длительном использовании современной комбинированной гормональной терапии онкологические риски (а именно они больше всего пугают и пациенток, и врачей) остаются низкими [3, 5, 8, 13, 20].

Рекомендации IMS (2016) указывают, что причины для обязательного ограничения продолжительности МГТ отсутствуют. Данные WHI и других исследований подтверждают безопасность ее применения у здоровых женщин, начавших лечение до 60 лет.

Поскольку женщины 65 лет и старше могут по-прежнему нуждаться в системной МГТ для управления различными симптомами, необходимо избегать прекращения системной ЗГТ в любом возрасте [14].

Использование МГТ должно быть индивидуализировано на основе соотношения риска и пользы каждой женщины и клинических проявлений.

Вопрос о том, продолжать ли терапию, должен решаться по усмотрению женщины (хорошо информированной) и ее врача с учетом конкретных целей и объективной оценки текущих преимуществ и риска [22].

Так как, согласно последним рекомендациям, нет жестких ограничений по продолжительности МГТ, вопросы безопасности терапии приобретают ключевое значение. Следует подбирать наименьшую эффективную дозу. У многих женщин более низкие дозы МГТ могут в достаточной мере уменьшать симптомы и поддерживать качество жизни. В открытом многоцентровом исследовании терапии сверхнизкими дозами (0,5/2,5 мг) на протяжении 1 года (n=446) выявлен один случай простой гиперплазии (частота — 0,27 %), у 68 % — аменорея (после 10–12 мес — у 88 %), у 14 % — один или два эпизода кровотечений/кровянистых выделений. Чаще всего наблюдали кровянистые выделения, тяжелые кровотечения возникали редко [23, 26, 35].

Женщинам менопаузального возраста необходима консультативная или терапевтическая врачебная помощь, так как даже при отсутствии симптомов климактерического синдрома наступление менопаузы само по себе является показанием для консультации специалиста с целью профилактических стратегий в рамках концепции «здорового старения».

При этом следует подчеркнуть, что, согласно данным метаанализа 23 исследований с участием 39 049 человек, для 191 340 чел./лет менопаузальная терапия, начатая до 60 лет, снижает общую смертность на 30 % [37].

Чтобы снизить вероятность нежелательного развития событий, врачу следует тщательно планировать ведение и обследование пациентки с учетом ее соматического здоровья, конкретных целей и объективной оценки текущих индивидуальных преимуществ и риска.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Балан В.Е., Журавель А.С., Рожкова О.В., Рафаэлян И.В.* Влияние экстракта красного клевера на скорость распространения пульсовой волны у женщин в климактерии // Климактерий. 2016. № 3. С. 11–13.

2. *Гинекология*: Национальное рук./ Под ред. В.И.Кулакова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.

3. *Гурьев Д.Л.* Возможности и преимущества ультра- и низкодозированной менопаузальной гормональной терапии // В сб.: Материалы «Дни МГТ в России 2017». Ярославль, 21 апреля 2017. С. 31–32.

4. *Здоровье женщин*: Информационный бюллетень ВОЗ № 334. Сентябрь 2013 г.

5. *Зайдиева Я.З.* МГТ: риск развития рака органов репродуктивной системы // В сб.: Материалы «Дни МГТ в России 2017». Ярославль, 21 апреля 2017. С. 26.

6. *Иловайская И.А., Войташевский К.В.* Менопаузальная гормональная терапия: возможности и риски // Status presents. 2015. № 11. С. 80–89.

7. *Карахалис Л.Ю.* МГТ — как основа anti-age терапии // В сб.: Материалы «Дни МГТ в России 2017». Ярославль, 21 апреля 2017. С. 3.

8. Капушева Л.М., Комарова С.В., Ибрагимова З.А. и др. Выбор метода терапии гиперплазии эндометрия в перименопаузе // Акуш. и гин. 2005. № 6. С. 37–42.

9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М., 2013. С. 4–20.

10. Комарова А.Н. Менопаузальная гормональная терапия и доброкачественные заболевания молочной железы. Есть ли риск? // В сб.: Материалы «Дни МГТ в России 2017». Ярославль, 21 апреля 2017. С. 36–37.

11. Мирзоева П.Н., Матушевская Е.В., Зайдиева Я.З., Хоецян С.Р. Перспективы использования ЗГТ для коррекции инволютивных изменений кожи // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2008. Т. 7. № 3. С. 56–62.

12. Новикова Е.Г., Саркисов С.Э., Пронин С.М. и др. Эндохирургия в лечении начального рака эндометрия // Вопр. онкол. 2005. № 4/5. С. 583–587.

13. Обоскалова Т.А., Воронцова А.В. Длительность МГТ: безопасность и эффективность // В сб.: Материалы «Дни МГТ в России 2017». Ярославль, 21 апреля 2017. С. 37.

14. Основные положения рекомендаций Международного общества по менопаузе по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии (2016) // Климактерий. 2016. № 2. С. 3–18.

15. Прилепская В.Н., Богатова И.К., Радзинский В.Е. Новое в профилактике и терапии климактерического синдрома // Гинекология. 2016. Т. 18. № 1. С. 2–6.

16. Сандакова Е.А. Риск-менеджмент кардиоваскулярных осложнений менопаузальной гормональной терапии // В сб.: Материалы «Дни МГТ в России 2017». Ярославль, 21 апреля 2017. С. 35.

17. Сметник В.П. Медицина климактерия. М., 2006.

18. Сметник В.П. Новые тенденции в менопаузальной терапии // В сб.: Материалы «Дни МГТ в России 2017». Ярославль, 21 апреля 2017. С. 21–22.

19. Сметник А.А. Молочная железа и половые гормоны // В сб.: Материалы «Дни МГТ в России 2017». Ярославль, 21 апреля 2017. С. 32–34.

20. Шилина Е.А., Голова Ю.А., Брусенко В.Г. и др. Применение новых технологий для лечения больных с гиперпластическими процессами в эндометрии в период постменопаузы // Рос. вестн. акуш.-гин. 2004. № 5. С. 74–77.

21. Baber R.J., Panay N., Fenton A. The IMS Writing Group (2016) 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // Climacteric. Vol. 19. № 2. P. 109–150.

22. Bergeron C. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0,5 mg 17β-oestradiol and 2,5 mg dydrogesterone: Protection of the endometrium and amenorrhoea rate // Maturitas. 2010. Vol. 66. P. 201–205.

23. Brun J.L., Descat E., Boubli B. et al. Endometrial hyperplasia: a review // Gynec. Obstet. Biol. Reprod. 2006. Vol. 35. P. 542–550.

24. De Villiers T.J., Pines A., Panay N. et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // Climacteric. 2013. Vol. 16. P. 316–337.

25. Fournier A. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study // Breast Cancer Res. Treat. 2008. Vol. 107. P. 103–105.

26. Garrido O. Use of hormone therapy for menopausal symptoms and quality of life in breast cancer survivors. Safe and ethical? // Climacteric. 2017. Vol. 33. P. 10–15. doi: 10.1080/09513590

27. Gast G.C., Pop V.J., Samsioe G.N. et al. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease // Menopause. 2011. Vol. 18 № 2. P. 146–151.

28. Giuseppe R. Cardiovascular disease in women, is it different to men? // Cardiovasc. Cell Sci. Res. 2016. Vol. 34. P. 146– 148.

29. Griffiths F., Ceausu I., Depypere H. et al. EMAS recommendations for conditions in the workplace for menopausal women // Maturitas. 2016. Vol. 85. P. 79–81.

30. Makris N., Kalmantis K., Skartados N. et al. Three-dimensional hysterosonograhy versus hysteroscopy for the detection of intracavitary uterine abnormalities // Int. J. Gynec. Obstet. 2007. Vol. 97. P. 6–9.

31. Mikkola TS et al. Increased Cardiovascular Mortality Risk in Women Discontinuing Postmenopausal Hormone Therapy // J. clin. Endocr. Metab. 2015. Vol. 100. P. 4588–4594.

32. Practice Bulletin №141: Management of Menopausal Symptoms // Obstet. Gynec. 2014. Vol. 123. P. 202–216.

33. Quereux C. et al. Continuous combined hormone replacement therapy with 1 mg 17β-oestradiol and 5 mg dydrogesterone (Femoston®-conti): Endometrial safety and bleeding profile // Maturitas. 2006. Vol. 53. P. 299–305.

34. Stevenson J.C. Optimising cardiovascular safety of HRT// National Heart & Lung. 2016. Vol. 57. P. 325–327.

35. Suba Z. Circulatory estrogen level protects against breast cancer in obese women // Recent Pat. Anticancer Drug Discov. 2013. Vol. 8. P. 154–167.

36. The Population Division Department of Economic and Social Affairs United Nations Secretariat. The Ageing of the World's Population. www.un.org. 2005. [cited 2006 May 10].

37. Writing Group for the Women's Health Initiative. Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial // J.A.M.A. 2002. Vol. 288. P. 321.

Поступила в редакцию 28.03.2019
После доработки 22.04.2019
Принята к публикации 07.05.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 732–736

M. S. Selickova

MENOPAUSAL THERAPY: MODERN VIEW OF THE PROBLEM

Volgograd State Medical University, 1 pl. Pavshih bortsov, Volgograd 400131, e-mail: selichovamarina@yandex.ru

The steady tendency of modernity improve the average life expectancy of a man dictates the necessity of implementing the anti-aging stratege, one of the stratege for women is menopausal therapy. Currently, the protective effect of menopausal therapy for cardiovascular system has been proven up to 60 years after it's implication in treatment. MHT is rarely used in Russia, largely due to the hormonophobia of patients and doctors especially with oncological risk. In contrary, recent studies indicate prolonged use of MHT decrease the risk of breast, ovarian, cervical and endometrial cancer. Morden microdosed medications that include dydrogesteron and progesterone as a progestational agent, also minimize the risk. Currently, there are no restictions on the duration of appucation. Total mortality decrease by 30% based on the result of meta-analysis 23 studies, which involve 39 049 people age until 60 years old with menopausal therapy.

Key words: *menopause, cardiovascular system, oncological risk, the duration of menopausal therapy*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 612.616.31-053

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 737–742

В. Г. Селятицкая, Е. А. Епанчинцева, Е. Г. Новикова, Н. И. Шилина, Б. Б. Пинхасов

ГОРМОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНДРОГЕННОГО СТАТУСА У МУЖЧИН РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины,
630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2, e-mail: ccem@centercem.ru

Обследованы мужчины (*n*=374) 20–69 лет, которые были разделены на пять возрастных групп: 1-я — 20–29 лет; 2-я — 30–39 лет; 3-я — 40–49 лет; 4-я — 50–59 лет; 5-я — 60–69 лет. Среднее содержание общего тестостерона в сыворотке крови у всех мужчин составило 16,1±7 нмоль/л. У мужчин 2-й группы по сравнению с 1-й были выявлены гормональные признаки андрогенного дефицита, частота которых увеличивалась с возрастом. Частота андрогенного дефицита (уровень общего тестостерона <12,1 нмоль/л) в 1-й группе составила 26,9%, во 2-й, 3-й и 4-й группах она не различалась и составила 30,6–33,9%. В 5-й группе частота андрогенного дефицита составила 44%. Частота гормональных признаков гипогонадизма (уровень общего тестостерона <8 нмоль/л) значимо не различалась в 1–4-й группах (6,2–9,3%) и только в 5-й группе увеличилась и составила 28%. Формирующийся с возрастом андрогенный дефицит был связан у мужчин со снижением андрогенной функции не только гонад, но и надпочечников, повышением уровня в крови секс-стероидсвязывающего глобулина, усилением метаболизма тестостерона в эстрадиол и сопровождался компенсаторным повышением синтеза лютеинизирующего гормона в гипофизе.

***Ключевые слова:** мужчины, возраст, общий и свободный тестостерон, дегидроэпиандростерон сульфат, эстрадиол, секс-стероидсвязывающий глобулин, гормоны гипофиза, андрогенный дефицит, гипогонадизм*

В последние годы особое внимание уделяют исследованию роли тестостерона не только в поддержании сексуальной и репродуктивной функций мужчин, но и в сохранении соматического и психического здоровья [1, 5]. С недостаточностью тестостерона у зрелых и пожилых мужчин связывают развитие и утяжеление соматической патологии, такой как ИБС, нарушения сердечного ритма и проводимости, нарушения функции пищеварительного тракта, патологию опорно-двигательного аппарата, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа [1, 8].

В процессах физиологического старения симптомы формирования андрогенного дефицита у мужчин появляются после 40 лет [15], однако имеются сведения о наличии гормональных признаков андрогенного дефицита уже у молодых мужчин, особенно при факторах риска, способствующих раннему наступлению мужского климакса [4]. Среди них, в частности, рассматривают абдоминальное ожирение, курение, употребление алкоголя, психосоциальные стрессы, прием некоторых лекарственных препаратов и т. д. [8, 13].

В крупном проспективном когортном исследовании мужского здоровья Massachusetts Male Aging Study (MMAS) [10, 18] было показано, что у мужчин после 45 лет скорость снижения уровня общего тестостерона в сыворотке крови составляет около 1% в год. При этом были выявлены и долговременные тренды к снижению среднего уровня тестостерона в мужской популяции [6, 18]. В качестве факторов, вызывающих такие тренды, могут выступать климатические изменения, загрязнение окружающей среды поллютантами, изменение образа жизни и рациона питания на популяционном уровне, вызывающие, в частности, увеличение ожирения и т. п. При этом снижение популяционного уровня тестостерона у мужчин в последние десятилетия совпадает по своей направленности со снижением мужской фертильности [11].

С другой стороны, отмечено улучшение условий жизни и труда, повышение качества медицинской помощи, что способствует увеличению продолжительности жизни мужчин и женщин [3]. В условиях меняющейся социальной среды и повышения продолжительности жизни условные временны́е границы наступления андрогенного дефицита и особенности возрастных изменений андрогенной функции гонад могут кардинально меняться, что указывает на необходимость

дальнейших исследований возрастных особенностей андрогенного статуса у мужчин.

Для диагностики андрогенного дефицита и гипогонадизма используют измерение уровня общего и/или свободного тестостерона в сыворотке крови, а также выявление клинических симптомов, ассоциированных с дефицитом андрогенов. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов и Российской ассоциации эндокринологов последних лет указано, что пороговым значением, позволяющим разграничивать нормальное состояние и андрогенный дефицит, следует считать 12,1 нмоль/л, а лабораторным признаком гипогонадизма — менее 8 нмоль/л общего тестостерона [2, 9]. Эти данные основаны на измерении утреннего, наиболее высокого в течение суток, уровня тестостерона в сыворотке крови.

Целью исследования явилось изучение гормональных показателей андрогенного статуса у работающих мужчин разных возрастных групп.

Материалы и методы

В 2015–2017 гг. проводили исследование гормональных показателей андрогенного статуса у мужчин 20–69 лет (n=374), постоянно проживающих в Новосибирске и работающих на момент обследования на промышленных предприятиях города. В группы для обследования были включены рабочие, специалисты и руководители с различными условиями труда и классами вредности — 1-м (оптимальным), 2-м, 3-м (первая и вторая подгруппы). По результатам периодического медицинского осмотра на предприятиях, в группы для обследования были включены только лица без явных нарушений здоровья или обострений хронических неинфекционных заболеваний. Критериями исключения были также работа в ночную смену, онкологические заболевания мочеполовой и эндокринной систем, прием препаратов, содержащих половые стероиды или влияющих на их уровень. От каждого мужчины получали информированное согласие на участие в исследовании, которое соответствовало этическим принципам Хельсинкской декларации и «Правилам клинической практики в Российской Федерации».

Мужчины были распределены на пять возрастных групп: 1-я — 20–29 лет (n=78); 2-я — 30–39 лет (n=130); 3-я — 40–49 лет (n=75); 4-я — 50–59 лет (n=66); 5-я — 60–69 лет (n=25). В сыворотке крови, забранной в утреннее время натощак, определяли содержание гормонов иммуноферментным методом с использованием отечественных коммерческих наборов фирмы «Алкор Био» на микропланшетном иммуноферментном анализаторе «ImmumoChem 2100» (США): пролактина (референсные величины 105–540 МЕд/л), фолликулостимулирующего (ФСГ, 1,31–13,58 МЕд/л) и лютеинизирующего (ЛГ, 1,84–8,18 МЕд/л) гормонов, ТТГ (0,4–4,0 МЕд/л), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС, 2,71–11,4 мкмоль/л), общего тестостерона (12,1–38,3 нмоль/л), кортизола (150–660 нмоль/л), а также секс-стероидсвязывающего глобулина (СССГ, 12,4–78,4 нмоль/л). Содержание эстрадиола определяли с использованием наборов фирмы «Хема-Медика» (40–161 пмоль/л), определение свободного тестостерона производили расчетным методом с использованием специального калькулятора на веб-сайте Международного общества по изучению проблем пожилых мужчин ISSAM (www.issam.ch; референсные величины — более 0,250 нмоль/л). С использованием опросника симптомов старения мужчины AMS (Aging Males Symptoms) выявляли клинические признаки возрастного андрогенного дефицита в баллах [16].

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 («StatSoft», США). Абсолютные показатели представлены в таблицах и тексте в виде средних величин и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$); сравнительный анализ величин показателей между группами проводили с использованием критерия множественного сравнения Манна—Уитни с поправкой Бонферрони. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p \leqslant 0{,}05$.

Результаты и обсуждение

В общей выборке (n=374) средний возраст мужчин составил 40,2±11,6 года, а содержание общего тестостерона в сыворотке крови — 16,1±7 нмоль/л.

В *табл. 1* представлены результаты измерения содержания стероидных гормонов в сыворотке крови у мужчин разных возрастных групп. Уменьшение средней величины концентрации общего тестостерона от 1-й к 4-й группе имело характер тенденции, достигая статистически значимого

Таблица 1

Содержание стероидных гормонов в сыворотке крови у мужчин разных возрастных групп, *M±SD*

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа	*p*
Тестостерон общий, нмоль/л	16,88±6,58	16,10±6,92	15,10±6	14,89±5,58	12,38±5,13	p_{1-5}<0,01
Секс-стероидсвязывающий глобулин, нмоль/л	26,35±8,20	30,45±13,25	32,74±12,43	34,96±23,35	33,48±12,93	$p_{1-2,4}$<0,05 p_{1-3}<0,01
Тестостерон свободный, нмоль/л	0,415±0,174	0,353±0,151	0,310±0,127	0,295±0,091	0,261±0,103	$p_{1-3,4}$<0,01 p_{1-5}<0,001
Дегидроэпиадростерона сульфат, мкмоль/л	9,69±4,91	8,09±5,67	6,13±3,47	5,94±3,28	3,91±2,06	$p_{1-3,4,5}$<0,001
Кортизол, нмоль/л	518±241	417±222	469±194	419±167	525±216	–
Эстрадиол, пмоль/л	138,4±73,1	195,6±104,5	188,2±103,2	193,6±108,5	239,6±111,5	$p_{1-2,3,4,5}$<0,01

снижения относительно молодых мужчин 1-й группы только в 5-й группе. При этом частота случаев пониженного относительно референсных значений уровня общего тестостерона (<12,1 нмоль/л) в 1—5- й группах составила 26,9; 33,9; 30,6; 32,3 и 44 % соответственно.

Частота случаев наличия лабораторных критериев гипогонадизма (концентрация общего тестостерона в сыворотке <8 нмоль/л) составила от 1-й к 5-й группе 6,4; 6,2; 9,3; 6,2 и 28 % соответственно. Полученные нами результаты частоты выявления гормональных признаков гипогонадизма согласуются с данными литературы. В работе [12] было показано, что у мужчин среднего возраста без сопутствующей патологии частота гипогонадизма составила около 6 %. Только в старшей 5-й группе у мужчин 60—69 лет частота гормональных признаков гипогонадизма оказалась существенно выше, что согласуется с данными о возрастном снижении уровня общего и свободного тестостерона в крови [10, 18].

Для расчета содержания свободного тестостерона в сыворотке крови определяли концентрацию СССГ, величина которой повышалась во 2—5- й группах относительно 1-й в 1,1—1,3 раза. В итоге, содержание свободного тестостерона в сыворотке крови, начиная с 3-й группы, статистически значимо снижалось относительно показателя в 1-й группе (см. табл. 1). При этом частота пониженного относительно референсных значений уровня гормона (<0,250 нмоль/л) составила от 1-й к 5-й группе 20; 25,2; 28,1; 32,7 и 48 % соответственно.

В 1-й группе у молодых мужчин 20—29 лет частота андрогенного дефицита составила более 26 %, что является тревожным фактом, поскольку дефицит основного полового стероида тестостерона у молодых мужчин может быть ассоциирован со снижением их репродуктивных возможностей [11]. У пожилых мужчин возрастной андрогенный дефицит с выраженным снижением уровня тестостерона, как правило, ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом 2-го типа, атеросклерозом, урологическими и другими соматическими заболеваниями [1]. При этом следует отметить, что в 5-й группе половина обследованных лиц не имели андрогенного дефицита, а средние величины содержания общего и свободного тестостерона не выходили за пределы референсных значений.

С приведенными данными согласуются и результаты тестирования по шкале AMS, позволяющей выявлять клинические симптомы андрогенного дефицита и старения мужчины. В 1-й группе число баллов по шкале AMS составило 20,8±4,8; во 2-й — 21,9±5,4; в 3-й — 21,6±7,2; в 4-й — 24,5±8,8; в 5-й — 27,1±9,5 (1—4,5<0,05), то есть у мужчин даже в 5-й группе клинические симптомы возрастного дефицита андрогенов в среднем были выражены слабо. У мужчин с наличием лабораторных критериев гипогонадизма результаты тестирования по шкале AMS были следующими: 21,4±5,7 (n=5); 26,3±6,5 (n=8); 21,8±5,1 (n=7); 31,7±11,5 (n=4); 32,6±10,6 (n=7) балла (1—5-я группы соответственно). Следовательно, клинические симптомы возрастного дефицита андрогенов по шкале AMS сопутствуют лабораторным признакам гипогонадизма только у мужчин старших возрастных групп — 50—59 и 60—69 лет.

В сыворотке крови у мужчин с возрастом снижалось содержание ДГЭАС и повы-

шалось содержание эстрадиола (см. табл. 1). Это свидетельствует о том, что формирование возрастного андрогенного дефицита связано со снижением андрогенной функции не только гонад, но и надпочечников, а также с повышением метаболизма тестостерона и его превращением в эстрадиол ферментным комплексом ароматазы. При этом следует отметить, что глюкокортикоидная функция коры надпочечников у обследованных мужчин разных возрастных групп не менялась (см. табл. 1). Учитывая, что в регуляции метаболизма тестостерон проявляется анаболические свойства, а кортизол — катаболические, изменение баланса этих двух стероидных гормонов в сторону кортизола имеет существенное значение для снижения мышечной массы и увеличения жировой массы. На важную роль изменений синтеза, секреции и баланса стероидных гормонов в процессах старения указывают и другие исследователи [14].

Физиологическое значение ДГЭА и его сульфатной формы — ДГЭАС, которые являются взаимно превращающимися стероидами, в том числе и в ЦНС, заключается не только в том, что эти соединения обладают андрогенной активностью и являются предшественниками для синтеза тестостерона и эстрогенов, но и в их эффектах как нейростероидов [17]. Среди эффектов ДГЭА и его сульфатной формы обнаружили торможение развития патологии, ассоциированной с возрастом, включая онкологическую патологию, диабет, нарушения памяти, болезнь Альцгеймера и др. [17]. Показана обратная связь уровня ДГЭАС в сыворотке с риском развития сахарного диабета 2-го типа [7]. Следовательно, снижение уровня ДГЭАС у обследованных мужчин в старших возрастных группах может способствовать формированию и утяжелению различной возрастной патологии, включая и гипогонадизм.

Выраженных возрастных изменений уровня гипофизарных гормонов пролактина, ТТГ и ФСГ в сыворотке крови у мужчин всех групп обнаружено не было (*табл. 2*). Содержание в сыворотке крови ФСГ в 3-й и 4-й группах было в 1,4 и 1,5 раза выше, чем в 1-й, однако в 5-й группе показатель снижался. Уровень пролактина в сыворотке крови был выше в 1,3 раза только у мужчин 5-й группы, чем в 1-й, а содержание ТТГ не различалось в разных возрастных группах (см. табл. 2). Нарастающее повышение в сыворотке крови уровня гипофизарного гормона было отмечено только для ЛГ: увеличение от 1-й к 5-й группе составило 1,8 раза. Следовательно, можно говорить, что снижение уровня общего и свободного тестостерона в сыворотке крови сопровождалось компенсаторным усилением синтеза ЛГ в гипофизе, что согласуется с данными литературы [10].

Возрастное повышение концентрации эстрадиола в сыворотке крови у мужчин составило 1,73 раза. Однако в исследовании [19], проведенном с участием мужчин разного возраста с нормальным ИМТ (20–26 кг/м^2), уровень эстрадиола в группах молодых и пожилых мужчин не различался. Можно предположить, что увеличение уровня эстрадиола в крови у мужчин может быть связано с возрастным накоплением в организме жировой ткани и, соответственно, общим повышением активности ароматазы, катализирующей метаболизм тестостерона в эстрадиол [20]. Важно отметить, что гиперэстрогения проявлялась у мужчин уже в 30–39 лет (см. табл. 1), что может способствовать снижению их репродуктивной функции.

Возрастное снижение уровня общего тестостерона в сыворотке крови у мужчин составило 1,36 раза, свободного тестостерона — 1,59 раза, ДГЭАС — 2,48 раза. Следовательно, наибольшее угасание андрогенной функции с возрастом отмечено для коры надпочечников. Для тестостерона снижение содержания в сыворотке более характерно для его свободной формы, что может

Таблица 2

Содержание гормонов гипофиза в сыворотке крови у мужчин разных возрастных групп, *M*±SD

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа	*p*
Фолликулостимулирующий гормон, МЕд/л	3±1,62	3,28±1,81	4,20±3,09	4,37±2,23	3,35±1,31	p_{1-3}<0,05 p_{1-4}<0,01
Лютеинизирующий гормон, МЕд/л	3,36±1,24	3,40±1,71	3,65±2,1	4,58±1,63	6,18±3,4	$p_{1-4,5}$<0,01
Пролактин, МЕд/л	279±134	300±155	288±141	333±150	373±123	p_{1-5}<0,05
ТТГ, МЕд/л	1,88±0,73	1,79±0,89	1,82±0,79	1,72±0,41	2,15±0,75	–

быть связано с возрастным снижением уровня общего тестостерона с одновременным повышением содержания в сыворотке крови СССГ.

В работе, опубликованной в 1996 г. [19], авторы привели результаты измерения уровня общего и свободного тестостерона, а также СССГ в сыворотке крови у мужчин разных возрастных групп. Они показали, что у мужчин старшей возрастной группы, отличающихся на 40 лет относительно мужчин младшей возрастной группы, был ниже уровень общего и свободного тестостерона и выше — уровень СССГ в сыворотке крови. Изменение этих показателей оказалось аналогично тому, которое было выявлено нами при обследовании мужчин 5-й группы относительно 1-й, также различающихся между собой на 40 лет. Это позволяет предполагать, что формирование возрастного андрогенного дефицита у мужчин на индивидуальном уровне развивается теми же темпами, что и несколько десятилетий назад, несмотря на то, что в настоящее время оно реализуется от более низкого популяционного уровня этого гормона в крови.

Заключение

Средний уровень общего тестостерона в выборке обследованных нами мужчин оказался ниже, чем показатель, который указывают в исследованиях, выполненных ранее [6, 10, 18, 19], что соответствует тенденции долговременного независимого от возраста снижения уровня тестостерона в крови у мужчин за последние десятилетия [6]. Полученные результаты позволяют говорить, что формирующийся с возрастом андрогенный дефицит связан у мужчин со снижением андрогенной функции не только гонад, но и в большей степени надпочечников, повышением в крови уровня секс-стероидсвязывающего глобулина, усилением метаболизма тестостерона в эстрадиол и сопровождается компенсаторным повышением синтеза лютеинизирующего гормона в гипофизе.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Борисов В.В., Шилов Е.М.* Дефицит андрогенов в пожилом и старческом возрасте — мультидисциплинарная проблема // Клин. геронтол. 2007. № 11. С. 20–23.

2. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г.* Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/hypogon.pdf (дата обращения 23.05.2019).

3. *Звездина Н.В., Иванова Л.В.* Ожидаемая продолжительность жизни в России и факторы, влияющие на нее // Вопр. стат. 2015. № 7. С. 10–20.

4. *Новикова Е.Г., Селятицкая В.Г., Лутов Ю.В., Митрофанов И.М.* Связь гипогонадизма с метаболическим синдромом у мужчин разных возрастных групп // Вестн. Новосибир. ГУ (серия «Биология, клиническая медицина»). 2012. Т. 10. № 1. С. 54–62.

5. *Тюзиков И.А.* Результаты пилотного эпидемиологического исследования распространенности андрогенного дефицита у мужчин в амбулаторной практике врачей различных специальностей (Ярославское исследование) // Андрол. и генитал. хир. 2013. № 3. С. 23–28.

6. *Araujo A.B., Wittert G.A.* Endocrinology of the aging male // Best Pract. Res. Clin. Endocr. Metab. 2011. Vol. 25. P. 303–319.

7. *Brahimaj A., Muka T., Kavousi M. et al.* Serum dehydroepiandrosterone levels are associated with lower risk of type 2 diabetes: the Rotterdam Study // Diabetologia. 2017. Vol. 60. P. 98–106.

8. *Dimopoulou C., Goulis D.G., Corona G., Maggi M.* The complex association between metabolic syndrome and male hypogonadism // Metabolism. 2018. Vol. 86. P. 61–68.

9. *Dohle (Chair) G.R., Arver S., Bettocchi C. et al.* EAU Guidelines on Male Hypogonadism. https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Hypogonadism-2016.pdf (дата обращения 10.04.2019).

10. *Feldman H.A., Longcope C., Derby C.A. et al.* Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study // J. clin. Endocr. Metab. 2002. Vol. 87. № 2. P. 589–598.

11. *Gabrielsen J.S., Tanrikut C.* Chronic exposures and male fertility: the impacts of environment, diet, and drug use on spermatogenesis // Andrology. 2016. Vol. 4. P. 648–661.

12. *Hall S.A., Esche G.R., Araujo A.B. et al.* Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample // J. clin. Endocr. Metab. 2008. Vol. 93. № 10. P. 3870–3877.

13. *Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D. et al.* Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men // J. clin. Endocr. Metab. 2000. Vol. 86. № 2. P. 724–731.

14. *Kuzina I.N., Kilikovsky V.V., Smirnova O.V.* Age-related changes in the blood concentrations of the hypothalamic-pituitary-andrenal axis hormones in healthy men: relations with other hormonal axes // Human Physiol. 2010. Vol. 36. № 5. P. 582–589.

15. *Livingston M., Kalansooriya A., Hartland A.J. et al.* Serum testosterone levels in male hypogonadism: Why and when to check – a review // Int. J. Clin. Practice. 2017. Vol. 71. e12995.

16. *Lunenfeld B., Saad F., Hoels C.E.* ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: scientific background and ratuionale // Aging Male. 2005. Vol. 8. № 2. P. 59–74.

17. *Starka L., Duskova M., Hill M.* Dehydroepiandrosterpne: a neuroactive steroid // J. Steroid Biochem. molec. Biol. 2015. Vol. 145. P. 254–260.

18. *Travison T.G., Araujo A.B., O'Donnell A.B. et al.* A population-level decline in serum testosterone levels in American men // J. clin. Endocr. Metab. 2007. Vol. 92. № 1. P. 196–202.

19. *Vermeulen A., Kaufman J.M., Glagulli V.A.* Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males // J. clin. Endocr. Metab. 1996. Vol. 81. № 5. P. 1821–1826.

20. *Vermeulen A., Kaufman J.M., Goemaere S., Van Pottelberg I.* Estradiol in elderly men // Aging Male. 2002. Vol. 5. № 2. P. 98–102.

Поступила в редакцию 17.04.2019
После доработки 24.05.2019
Принята к публикации 19.06.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 737–742

V. G. Selyatitskaya, E. A. Epanchintseva, E. G. Novikova, N. I. Shilina, B. B. Pinkhasov

HORMONAL FEATURE OF THE ANDROGEN STATUS IN DIFFERENT-AGED MALES

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, 2 Timakova str., Novosibirsk 630117,
e-mail: ccem@centercem.ru

The examined males (*n*=374) aged from 20 to 69 years were divided into five age groups: the 1st — 20–29 years; the 2nd — 30–39 years; the 3rd — 40–49 years; the 4th — 50–59 years; the 5th — 60–69 years. There was 16,1±7 nmol/l total testosterone level in serum of all aged group. Hormonal signs of androgen deficiency, increased elderly aged groups, were revealed in males of the 2nd group as compared with males of the 1st group. The frequency of androgen deficiency (total testosterone level less than 12,1 nmol/l) in the 1st group was 26,9 %; in groups 2, 3 and 4 this index was similar, composed 30,6–33,9 %. However, the frequency of androgen deficiency increased and amounted to 44 % in the 5th group. The frequency of hypogonadism hormonal signs (total testosterone level less than 8 nmol/l) did not significantly differ in groups 1–4 (6,2–9,3 %), and only in group 5 it increased and amounted to 28 %. The age-related androgenic deficiency in males was associated with decrease in androgenic function both the gonads, and the adrenal glands, increased level of sex steroid-binding globulin, increased metabolism of testosterone in estradiol and was accompanied by compensatory increase of luteinizing hormone synthesis in the pituitary gland.

Key words: *men, age, total and free testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, estradiol, sex steroid binding globulin, pituitary hormones, androgen deficiency, hypogonadism*

© Н. В. Балашова, 2019
УДК 612.015.3+612.432]-053–055.1

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 743–747

Н. В. Балашова

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЛКОВОГО, ЛИПИДНОГО, УГЛЕВОДНОГО, ПУРИНОВОГО ОБМЕНА И ГОРМОНОВ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА В КРОВИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН 22–55 ЛЕТ

Московский областной научно-исследовательский институт им. М. Ф. Владимирского, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2,
e-mail: BalashovaN77@mail.ru

У 60 практически здоровых мужчин 22–55 лет проанализированы показатели АД, рассчитан ИМТ, в сыворотке крови натощак определен уровень общего белка, глюкозы, холестерина и его фракций, триглицеридов, мочевой кислоты и гормонов передней доли гипофиза (пролактина, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, соматотропина, ТТГ). Для оценки возрастной динамики параметров сформировали группы молодого (до 35 лет) и среднего (старше 35 лет) возраста согласно классификации, принятой на Международном симпозиуме по возрастной периодизации в 1965 г. Выполнен корреляционный анализ показателей биохимического анализа крови, гормонов гипофиза, возраста, ИМТ, уровня среднего АД. Отмечены снижение (p<0,05) уровня общего белка крови (в пределах референсных границ), тенденция к снижению уровня пролактина, повышение (p<0,05) уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП в группе среднего возраста по сравнению с молодой. Уровень холестерина ЛПВП не отличался в группах, это демонстрирует постоянство антиатерогенной защиты в течение многих десятилетий. Небольшое снижение показателей общего белка в крови и тенденция к снижению уровня пролактина на фоне отрицательных корреляций пролактина с возрастом (r=–0,20; p=0,01), общего белка с возрастом (r=–0,35; p=0,01) подтверждают участие пролактина в белковом обмене, а также могут косвенно свидетельствовать об изменениях регуляторного влияния дофамина на процессы синтеза и секреции пролактина.

Ключевые слова: общий белок, общий холестерин, холестерин ЛПВП, холестерин ЛПНП, триглицериды, глюкоза, мочевая кислота, пролактин, ТТГ, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, соматотропин, практически здоровые мужчины

Множество работ посвящено анализу факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе изучению распространения ожирения в популяции, изменений показателей липидного спектра и гликемии в различные возрастные периоды [7]. Известно, что процессы старения начинаются с десинхронизации и нарушений в гипоталамо-гипофизарной области. В литературе представлены данные о возрастной динамике тропных гормонов гипофиза [3, 4], но мало сведений о динамике пролактина с возрастом [5]. Пролактин (ПРЛ) — один из древнейших в эволюционном плане гормонов. По структуре и биологическим свойствам он имеет общие черты с гипофизарным гормоном роста (соматотропином), плацентарным лактогеном и пролиферином и объединен с ними в отдельное семейство — пролактинподобных белков. ПРЛ контролирует лактацию, имеет ростовую, анаболическую, гипергликемическую и липолитическую активность. ПРЛ спонтанно секретируется в больших количествах не только лактотрофами, но и другими тканями, выполняя функции нейропептида и гормона-регулятора нервной, эндокринной и иммунной систем организма [9]. Вне гипофиза ПРЛ секретируется эндометрием, децидуальной оболочкой, лимфоцитами, ЦНС, жировой тканью [10], молочной железой и предстательной железой, где выступает в качестве цитокина. ПРЛ в жировой ткани может оказывать влияние на чувствительность инсулиновых рецепторов [8].

ПРЛ свои физиологические эффекты реализует также с помощью гормонов-посредников или метаболитов, отщепленных от исходных гормонов-фрагментов [13]. Имеется обратная связь между синтезом ПРЛ и дофамином в гипоталамусе [15]. Доказано снижение уровня АД при приеме бромокриптина [12]. В физиологической регуляции секреции ПРЛ на гипоталамическом и гипофизарном уровне принимает участие ангиотензин II. Гипоталамические рецепторы ангиотензина II, располагающиеся на тубероинфундибулярной допаминергической системе,

могут участвовать в механизмах обратной связи между овариальными стероидами и ПРЛ [2]. Взаимосвязь уровня ПРЛ и факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы изучалась в ряде популяционных исследований. Так, по данным Фрамингемского исследования [16], сделано заключение о том, что уровень ПРЛ в крови в популяции не является фактором кардиометаболического риска. Отмечена положительная связь между ПРЛ и холестерином ЛПВП и отрицательная корреляция ПРЛ с ИМТ, уровнем *IL*-6 и индексом инсулинорезистентности HOMA-IR через 1 год наблюдения 94 детей с ожирением [11].

Актуальным представляется изучение возрастной динамики ПРЛ и тропных гормонов гипофиза у мужчин и выявление корреляции показателей биохимического анализа крови, характеризующихся белковым, углеводным, липидным, пуриновым обменом, уровнем гормонов гипофиза, возрастом, ИМТ, АД.

Цель исследования — изучение возрастной динамики биохимических показателей белкового, липидного, углеводного, пуринового обмена и уровня гормонов гипофиза [ПРЛ, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), соматотропина, ТТГ] в крови у мужчин 22–55 лет с нормальным уровнем АД, выявление корреляции изучаемых показателей, возраста, ИМТ и АД.

Материалы и методы

Обследованы 60 практически здоровых мужчин 22–55 лет с нормальным уровнем АД (<140/90 мм рт. ст.), проживающих в средней полосе России. Распределение по возрасту и группам сделано по классификации, принятой на Международном симпозиуме по возрастной периодизации (1965 г.): 1-я — 30 практически здоровых мужчин 22–35 лет (1-й период молодого возраста) с нормальным уровнем АД (средний возраст — 28,8±3 года); 2-я — 30 мужчин 36–55 лет (2-й период молодого возраста), средний возраст — 44,8±4,2 года. Критериями включения были отсутствие сахарного диабета, болезней печени и почек, нарушений ритма сердца, бронхиальной астмы, нарушений функции щитовидной железы, черепно-мозговых травм или нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, психических заболеваний. Не включали в исследование лиц, злоупотребляющих алкоголем, с нарушением ночного сна, а также после значительной физической и эмоциональной нагрузки. Все обследованные подписали письменное информированное согласие на участие в обследовании.

ИМТ рассчитывали по формуле [масса тела (кг)/рост^2 (м^2)]. Среднее АД считали по формуле $АД_{сред}$=ДАД+$^1/_3$·(САД–ДАД). Кровь для исследования метаболических показателей забирали в утренние часы после 12-часового периода голодания.

В сыворотке крови определяли уровень глюкозы, общего холестерина (оХС), ХС ЛПВП и ХС ЛНВП, триглицеридов, общего белка, мочевой кислоты на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitachi 911» («Roche Diagnostics», Швейцария). Уровень гормонов гипофиза — ПРЛ, ТТГ, ЛГ, ФСГ, соматотропного гормона — определяли методом радиоиммунного анализа, реактивы «Immunotech a.s.» (Франция/Чехия). Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле А. Н. Климова: КА=(оХС–ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП.

Математическую обработку материала проводили с помощью статистического пакета Statistica 10. Клинические характеристики (показатели ИМТ, ЧСС и АД среднего) представлены в виде среднего ± стандартное отклонение (M±SD). Количественные данные лабораторного обследования представлены в виде медиан и границ интерквартильного интервала. Сравнение двух независимых групп осуществляли непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна—Уитни. Статистически значимыми считали различия при p<0,05. Корреляцию исследовали при помощи критерия Спирмена (r). Оценивали двухсторонний уровень значимости, значения <0,05 считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

Выявлено статистически значимое (p<0,05) повышение ИМТ (в пределах нормальных значений) у мужчин 2-й группы по сравнению с 1-й. У мужчин 1-й группы ИМТ составил 22,3±2,7 кг/м^2, ЧСС в покое — 64,7±2 уд/мин, среднее АД — 104,6±1,2 мм. рт. ст.; у мужчин 2-й группы ИМТ — 25,6±0,5 кг/м^2, ЧСС в покое — 60,2±1,3 уд/мин, среднее АД — 103,9±1,4 мм рт. ст. В *таблице* представлены данные лабораторного обследования мужчин обеих групп.

Показатели липидного спектра крови, содержание общего белка, глюкозы, мочевой кислоты и тропных гормонов гипофиза в крови у мужчин обеих групп

Показатель	1-я группа	2-я группа
Общий холестерин (норма 3,3–5,2), ммоль/л	4,3 [3,6; 5]*	5,1 [4,6; 5,5]*
ХС ЛПВП (норма 0,9–2,2), ммоль/л	1,4 [1,1; 1,5]	1,4 [1,1; 1,6]
ХС ЛПНП (норма 2,1–3,5), ммоль/л	2,7 [2,1; 2,9]*	3,1 [2,7; 3,7]*
Коэффициент атерогенности (норма 2,3–3,3)	2,6 [2; 2,9]	2,8 [2,3; 3,5]
Триглицериды (норма 0,55–2,2), ммоль/л	1,2 [1; 1,6]	1,1 [0,9; 1,4]
Общий белок (норма 60–80), г/л	77 [73,5; 79,6]*	73 [70; 75]*
Глюкоза (норма 3,3–5,5), ммоль/л	4,8 [4,3; 5,4]	5,2 [4,7; 5,7]
Мочевая кислота (норма 280–420), мкмоль/л	320 [275; 372]	341 [294; 363]
Пролактин (норма 70–300), мкЕд/л	168 [133; 213]	150 [131; 177]
ТТГ (норма 0,4–4), мкЕд/мл	1,7 [1,2; 2]	1,6 [1,2; 2]
Лютеинизирующий гормон (норма 1–5), мЕ/л	3,4 [2,5; 4,4]	3,8 [2; 5,9]
Фолликулостимулирующий гормон (норма 1–9), мЕ/л	3,9 [2,6; 5,8]	4,6 [3,6; 6,6]
Соматотропин (норма до 10), нг/мл	0,3 [0,2; 0,5]	0,4 [0,2; 0,6]

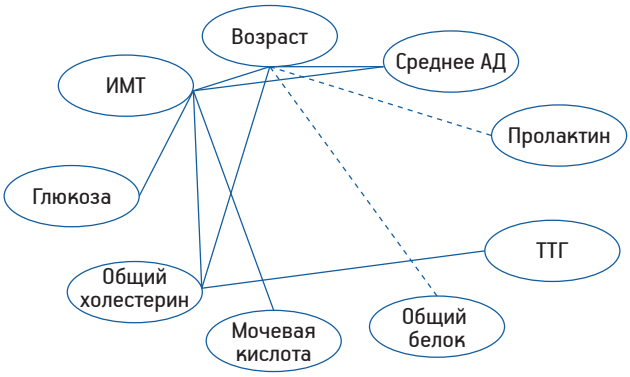
* U-критерий Манна—Уитни для парных сравнений, $p<0,05$.

У обследованных мужчин все показатели биохимического анализа крови, ПРЛ и тропных гормонов гипофиза укладывались в пределы нормальных значений, за исключением единичных случаев превышения верхних границ нормативов по уровню оХС, ХС ЛПНП и КА в старшей возрастной группе. При этом во 2-й группе были ниже показатели общего белка в крови (ρ=0,005), выше показатели оХС (ρ=0,03), ХС ЛПНП (ρ=0,015), отмечали тенденцию к повышению уровня гликемии натощак по сравнению с 1-й группой. Не получено статистически значимых различий при сравнении показателей ПРЛ и тропных гормонов гипофиза у мужчин разных возрастных групп. Отмечена тенденция к снижению уровня ПРЛ с возрастом.

Получены корреляции следующих параметров (*рисунок*): возраст и ИМТ (r=0,32; ρ=0,01), возраст и уровень среднего АД (r=0,36; ρ=0,01), возраст и уровень общего белка в крови (r=– 0,35; ρ=0,01), возраст и уровень оХС (r=0,29; ρ=0,021), возраст и уровень ПРЛ (r=–0,20; ρ=0,01), ИМТ и среднее АД (r=0,27; ρ=0,005), ИМТ и оХС (r=0,43; ρ=0,001), ИМТ и глюкоза (r=0,27; ρ=0,047), ИМТ и мочевая кислота (r=0,40; ρ=0,005), оХС и ТТГ (r=0,25; ρ=0,049).

Возрастное снижение уровня общего белка в биохимическом анализе у практически здоровых мужчин может отражать изменения в синтезе основных суммарных его составляющих (альбумина, фибриногена, иммуноглобулинов). С возрастом нарастают атерогенные изменения в липидном спектре крови. При этом неизменный уровень ХС ЛПВП в крови с возрастом демонстрирует постоянство антиатерогенной защиты.

Полученные данные возрастной динамики тропных гормонов гипофиза, в том числе ПРЛ, в целом сопоставимы с результатами работы Е. В. Типисовой и соавт. [6] по изучению возрастных аспектов уровня гормонов у жителей Архангельска 22—60 лет. Но в нашей работе не было выявлено единичных случаев превышения уровня ЛГ и ФСГ с возрастом. Возможно, это связано с различиями как в возрасте включенных в исследование лиц, так и разницей приспособительных реакций в зависимости от географической широты проживания.



Корреляция показателей биохимического анализа крови, гормонов гипофиза, возраста, ИМТ, уровня среднего АД.

Сплошная линия — положительная корреляция, пунктирная линия — отрицательная

Полученные нами данные о динамике ПРЛ с возрастом несколько противоречат результатам гормонального обследования различных возрастных групп, описанного В. М. Дильманом. Он изучал возрастную динамику секреции ПРЛ, ФСГ, ЛГ и половых гормонов у здоровых мужчин трех возрастных групп [19–30 лет (средний возраст 21,4±0,7 года); 35–50 лет (средний возраст 39,9±1,6 года); 55–80 лет (средний возраст 61,0±1,2 года)]. По его данным, на фоне повышения уровня ЛГ и ФСГ с возрастом происходит нарастание уровня ПРЛ в 35–50 лет с дальнейшим его снижением в 55–80 лет [1]. Полученные в работе A. Mitnitski и соавт. корреляции возраста и АД, уровня общего белка, в том числе альбумина, глюкозы воспроизводят данные корреляционного анализа ряда биомаркеров и возраста [14]. Но в цитируемой работе из гормонов гипофиза описан лишь ТТГ и нет упоминания о ПРЛ.

Небольшое снижение показателей общего белка в крови и тенденция к снижению уровня ПРЛ на фоне отрицательных корреляций ПРЛ с возрастом (r=–0,20; ρ=0,01), общего белка с возрастом (r=–0,35; ρ=0,01) подтверждают участие ПРЛ в белковом обмене, а также могут косвенно свидетельствовать об изменениях регуляторного влияния дофамина на процессы синтеза и секреции пролактина. У мужчин с нормальным уровнем АД не выявлены корреляции ПРЛ и среднего АД. Это свидетельствует об отсутствии включения дополнительных звеньев регуляции [ПРЛ и, возможно, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с учетом наличия гипоталамических рецепторов к ангиотензину II] в поддержание уровня АД у практически здоровых мужчин в разные возрастные периоды. Требует дальнейшего исследования возрастная динамика уровня общего белка в крови и взаимосвязь ПРЛ, показателей липидного спектра крови и РААС, в том числе местной РААС при различных уровнях АД.

Выводы

С возрастом снижается уровень общего белка в сыворотке крови, оставаясь в пределах нормальных значений, повышается уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП, наблюдается тенденция к снижению уровня пролактина и повышению гликемии натощак.

Уровень холестерина ЛПВП практически не меняется с возрастом.

Выявлена отрицательная корреляция слабой силы возраста и уровня пролактина (r=–0,20; ρ=0,01). Требуется дальнейшее исследование.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Васильев А.П., Стрельцова Н.Н.* Медицина на пути к интеграции // Сибир. мед. журн. 2014. Т. 29. № 2. С. 7–14.

2. *Каладзе Н.Н., Лычкова А.Э., Ревенко Н.А., Юрьева А.В.* Роль пролактина в формировании артериальной гипертензии и метаболического синдрома у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиат. 2016. № 3. С. 31–39.

3. *Киприянова К.Е., Типисова Е.В., Горенко И.Н.* Эндокринные аспекты репродуктивной функции у мужчин 22–35 лет — постоянных жителей Крайнего Севера и г. Архангельска // Вестн. Томского ГУ. Биология. 2017. № 40. С. 150–162.

4. *Типисова Е.В.* Реактивность и компенсаторные реакции эндокринной системы у мужского населения Европейского Севера. Екатеринбург: УрО РАН, 2009.

5. *Типисова Е.В., Елфимова А.Э., Горенко И.Н., Попкова В.А.* Эндокринный профиль мужского населения России в зависимости от географической широты проживания // Экология человека. 2016. № 2. С. 36–41.

6. *Типисова Е.В., Молодовская И.Н., Осадчук Л.В.* Возрастные аспекты изменения уровня гормонов систем гипофиз–щитовидная железа и гипофиз-гонады у жителей Архангельска // Клин. лаб. диагностика. 2011. № 11. С. 19–22.

7. *Уразгильдеева С.А., Нижегородцев М.Ю., Садовников П.С. и др.* Возрастные и гендерные особенности липидного спектра крови городских жителей (по результатам кросс-секционного исследования) // Рацион. фармакотер. в кардиол. 2017. № 13. С. 637–644.

8. *Ben-Jonathan N., Hugo E.* Prolactin (PRL) in adipose tissue: regulation and functions // Adv. Exp. Med. Biol. 2015. № 846. P. 1–35.

9. *Bernichtein S., Touraine P., Goffin V.* New concepts in prolactin biology // J. Endocr. 2010. Vol. 206. № 1. P. 1–11.

10. *Brandebourg T., Hugo E., Ben-Jonathan N.* Adipocyte prolactin: regulation of release and putative functions // Diabetes Obes. Metab. 2007. Vol. 9. № 4. P. 464–476.

11. *Chirico V., Cannavo S., Lacquaniti A. et al.* Prolactin in obese children: a bridge between inflammation and metabolic-endocrine dysfunction // Clin. Endocr. (Oxf). 2013. Vol. 79. P. 537–544.

12. *De Fronzo RA.* Bromocriptine: a sympatholytic, D2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. P. 789–794.

13. *Hair W.M., Gubbay O., Jabbour H.N., Lincoln G.A.* Prolactin receptor expression in human testis and accessory tissues: localization and function // Molec. Human Reprod. 2002. Vol. 8. № 7. P. 606–611.

14. *Mitnitski A., Howlett S.E., Rockwood K.* Heterogeneity of human aging and its assessment // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2017. Vol. 72. № 7. P. 877–884.

15. *Perkins N.A., Westfall T.C., Paul C.V. et al.* Effect of prolactin on dopamine synthesis in medial basal hypothalamus: evidence for a short loop feedback // Brain Res. 1979. Vol. 19. № 160. Iss. 3. P. 431–444.

16. *Therkelsen K.E., Abraham T.M., Pedley A. et al.* Association Between Prolactin and Incidence of Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study // J. Amer. Heart Ass. 2016. Vol. 5. № 2. pii: e002640.

Поступила в редакцию 23.05.2019
После доработки 14.06.2019
Принята к публикации 19.06.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 743–747

N. V. Balashova

INDICATORS OF PROTEIN, LIPID, CARBOHYDRATE, PURINE METABOLISM AND THE LEVEL OF PITUITARY HORMONES IN HEALTHY MEN OF 22–55 YEARS OLD

M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, 61/2 Shchepkina str., Moscow 129110,
e-mail: BalashovaN77@mail.ru

The levels of total protein, glucose, cholesterol and its fractions, triglycerides, uric acid, prolactin, thyroid-stimulating hormone (TSH), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), growth hormone in the serum, blood pressure (BP), calculated body mass index (BMI) were analyzed in 60 healthy men aged 22–55 years old. To assess the age dynamics of the parameters, groups of young (up to 35 years old) and middle age (over 35 years old) were formed according to the classification adopted at the International Symposium on Age Periodization in 1965. The correlation analysis of the parameters of the biochemical parameters, level pituitary hormones, age, BMI, level of mean blood pressure was made. There are a decrease (p<0,05) of total blood protein level (within the normal range), a tendency to a decrease in prolactin levels (PRL), an increase (p<0,05) of total cholesterol, LDL cholesterol in middle age group compared with the younger group. HDL cholesterol levels did not differ in the groups; this demonstrates the constancy of antiatherogenic protection over many decades. A slight decrease in total protein in the blood and a tendency to a decrease in the level of PRL with increasing age against the background of a negative correlations between the low degree of PRL and age (r=–0,20; p=0,01), total protein and age (r=–0,35; p=0,01) confirm the participation of PRL in protein metabolism, and also indirectly indicate changes in the regulatory effect of dopamine on prolactin synthesis and secretion.

Key words: *total protein, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, glucose, uric acid, prolactin, thyroid-stimulating hormone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, growth hormone, healthy men*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616.24-008.444-056.52:612.67

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 748–757

Т. О. Бродовская, И. Ф. Гришина, О. В. Баженова, Е. А. Ковин, Т. Ф. Перетолчина

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ СТАРЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ НАРУШЕНИЯМИ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ В КОМОРБИДНОЙ АССОЦИАЦИИ С ОЖИРЕНИЕМ

Уральский государственный медицинский университет, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: tbrod80@gmail.com

Целью работы явилась оценка роли патологических изменений церебральной гемодинамики у лиц с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и его коморбидной ассоциации с ожирением в формировании преждевременного старения. Установлено концентрически-эксцентрическое ремоделирование стенки общей сонной артерии, гиперконстрикторный вариант церебральной ангиопатии, истощение компенсаторных механизмов ауторегуляции мозгового кровотока, ограничение гемодинамического резерва с сужением «коридора» допустимых изменений церебральной перфузии у пациентов с нарушениями дыхания во сне, имеющих более выраженный характер при коморбидной ассоциации СОАС с избыточной массой тела. Биологический возраст пациентов с нарушениями дыхания во сне превышал показатель паспортного возраста на 41,3%, а коморбидных пациентов — на 49,6%. Наиболее значимыми предикторами раннего старения в обеих группах являются показатели церебральной гемодинамики, отражающие структурно-геометрические характеристики сосудов, в частности толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, а также показатели реактивности микроциркуляторного русла. У коморбидных лиц дополнительным маркером раннего старения может являться индекс церебрального кровотока. Пациенты с СОАС и ожирением характеризуются ускоренными темпами старения. Показатели церебральной гемодинамики можно рассматривать в качестве маркеров преждевременного старения.

Ключевые слова: апноэ сна, ожирение, преждевременное старение

Согласно классическому определению, старение — это многопричинный разрушительный процесс, вызываемый комплексом регуляторных и стохастических факторов и определяемый генетически детерминированной биологической организацией живой системы. Различные факторы, такие как средовые условия, компенсаторные возможности организма, особенности гомеостаза, могут влиять на скорость старения. С возрастом происходит угасание функциональных возможностей организма, дебютируют состояния и заболевания, которые принято называть возраст-ассоциированными [1]. К последним относится патология сердечно-сосудистой системы [1, 8]. Изучение проблемы раннего старения обусловлено, с одной стороны, мировой тенденцией к развитию кардиоваскулярной патологии у лиц молодого и среднего возраста, с другой — сложившейся негативной демографической ситуацией в России. В этих условиях немаловажное значение имеет поиск факторов риска преждевременного старения в аспекте патологических состояний, в том числе коморбидных.

Исследование проблемы преждевременного старения способствовало формированию концепции раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging, EVA) [3–6, 15]. В рамках данного подхода достаточно подробно изучен вклад некоторых состояний, таких как атеросклероз, артериальная гипертензия, в преждевременное старение, в том числе церебральной гемодинамики. Между тем, в повседневной клинической практике распространенным патологическим состоянием является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), часто сочетающийся с ожирением. В литературе имеются сообщения о негативном влиянии СОАС, ассоциированного с ожирением, на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [19, 23]. Вместе с тем, несмотря на определенную изученность эпидемиологической взаимосвязи СОАС, ожирения и кардиоваскулярной заболеваемости, литературные данные о роли данной патологии в преждевременном старении малочисленны.

Цель работы — определение роли патологических изменений церебральной гемодинамики у лиц с СОАС и его коморбидной ассоциации с ожирением в преждевременном старении.

Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью в исследование включен 101 человек. В 1-ю клиниче-

скую группу вошел 41 мужчина с СОАС, средний паспортный возраст которых — 40,2±8,6 года (p=0,8), ИМТ — 22,7±2,3 кг/м^2 (p=0,03), индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) — 34 (9; 65)/ч, средняя сатурация кислорода крови во время сна — 91,1±4 %; 2-я клиническая группа представлена 30 коморбидными пациентами с СОАС и ожирением, средний паспортный возраст которых — 42,1±7,9 года, ИМТ — 33,5±3,5 кг/м^2, ИАГ — 38,5 (9; 82)/ч (p=0,3), средняя сатурация кислорода крови во время сна — 91,2±3,9 % (p>0,05).

Контрольная группа сформирована целенаправленно из 30 здоровых мужчин-добровольцев, средний возраст — 38,1±10,9 года, их биологический возраст значимо не отличался от паспортного возраста; они не имели хронических заболеваний, влияющих на церебральную гемодинамику. Показатель индекса Кетле в контрольной группе составил 22±2,2 кг/м^2, ИАГ — 3,1±0,8/ч, средняя сатурация кислорода крови во время сна — 96,4±2,1% (p<0,05). Все пациенты, вошедшие в клинические группы, были сопоставимы по календарному возрасту, полу, статусу курения как с контрольной группой, так и между собой.

Протокол получил одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ № 1 от 25.01.2019. Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование: мужчины трудоспособного возраста с установленным диагнозом СОАС тяжелой степени и ожирения I–II степени. Критерии исключения: врожденные аномалии и приобретенные дефекты церебральных сосудов (в том числе, стенозы >50 %); экстравазальные воздействия на брахиоцефальные артерии; ОНМК в анамнезе; черепно-мозговая травма или заболевание ЦНС в анамнезе; артериальная гипертензия, ХСН, сахарный диабет, инфекционные, эндокринные, психические и онкологические заболеваниями, анемия, хроническая болезнь почек.

СОАС был диагностирован методом кардиореспираторного мониторирования на аппарате «Кардиотехника-07-АД-3/12 Р» (ЗАО «ИНКАРТ», Россия). Для анализа результатов применяли «Практические клинические рекомендации» Американской академии медицины сна (2012). Оценивали ИАГ, а также среднюю сатурацию кислорода крови во время сна. Выраженность нарушений дыхания во сне считали значимой при ИАГ>5/ч, СОАС легкой степени — при ИАГ 5–14/ч, СОАС средней степени тяжести — при ИАГ 15–29/ч, СОАС тяжелой степени — при ИАГ>30/ч.

Оценку биологического возраста проводили по методу S. Homa [21] расчетным методом по формуле: комплекс интима-медиа (КИМ)=(0,009·возраст, лет)+0,116, которая математически была преобразована в следующую модель: Возраст=(КИМ–0,116)/0,009.

Исследование церебральной гемодинамики проводили ультразвуковым методом в положении пациента лёжа на спине после 10-минутного отдыха ультразвуковым сканером «PhilipsHD 15» (Нидерланды) [9, 10] с использованием алгоритма комплексного УЗИ сосудистой системы головного мозга, предложенного Ю. М. Никитиным [11–13]. На основании концепции построения сосудистой системы головного мозга на пяти структурно-функциональных уровнях проведен анализ церебрального артериального и венозного кровотока. К 1-му структурно-функциональному уровню отнесены магистральные артерии головы, ко 2-му — интрацеребральные артерии, к 4-му — венозная система головного мозга (вены Розенталя и прямой синус), к 5-му — яремные и позвоночные вены. Для исследования сосудов 3-го уровня — микроциркуляторного русла — оценивали цереброваскулярный резерв, или гемодинамический резерв [9, 10, 12], с помощью функциональных тестов — пробы с гиперкапнией и гипокапнией. Нами проводилась проба с задержкой дыхания в течение 30 с. Через 5 мин проводили пробу с гипервентиляцией в течение 20 с. Регистрировали показатели усредненной по времени скорости кровотока в средней мозговой артерии на 3–5-м сердечном цикле после окончания пробы. По результатам апноэтического и гипервентиляционного тестов рассчитывали следующие показатели реактивности [7]:

- коэффициент дилатации (КД)= $=(V_{апноэ}/V_0-1)\cdot 100\,\%$;
- коэффициент констрикции (КК)= $=(1-V_{гипер}/V_0)\cdot 100\,\%$;
- индекс вазомоторной реактивности (ИВР)=$[(V_{апноэ}-V_{гипер})/V_0]\cdot 100\,\%$,

где V_0 — исходная усредненная по времени скорость кровотока; $V_{апноэ}$ — усредненная по времени скорость кровотока после задержки дыхания; $V_{гипер}$ — усредненная по времени скорость кровотока после гипервентиляции.

Оценивали структурное состояние сосудов: диаметры общей и внутренней сонных артерий, позвоночных артерий и вен, площадь поперечного сечения внутренних и наружных яремных вен, а также толщину КИМ общей сонной артерии. Исследовали скоростные показатели: пиковую систолическую скорость *PSV* (см/с) и конечную диастолическую скорость *EDV* (см/с), усредненную по времени среднюю скорость кровотока *TAPV* (см/с), среднюю объемную скорость кровотока V_{vol} (мл/мин), параметры кровотока, отражающие степень резистентности (сопротивление) току крови сосудистого русла — пульсационный индекс Гослинга (*PI*) и индекс резистентности Пурсело (*RI*).

В настоящее время для оценки церебральной перфузии ультразвуковым методом принято использовать следующие показатели:

- церебральное перфузионное давление (*CPP*): $CPP=V_0/(V_0-V_d)\cdot(АД_{ср}-ДАД_т)$ [1, 18], где V_d — конечная диастолическая скорость кровотока; $АД_{ср}$ — среднее АД [$АД_{ср}=(САД-ДАД)/3+ДАД$];
- показатель гидродинамического сопротивления (*RAP*)$=АД_{ср}/V_0$ [20];
- индекс церебрального кровотока= $=CPP/RAP$ [25];
- показатель внутричерепного давления (индекс Клингельхофера) $=RI\cdot АД_{ср}/V_0$ [22].

Математический анализ проведен в программе Statistica 10 («StatSoft», США). Для оценки полученных данных использовали методы непараметрической статистики — критерий Краскелла—Уоллиса, параметрической статистики — *t*-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Результаты анализа ненормальных выборок представлены в виде медианы (*Me*), 25 и 75 процентиля (*P*25, *P*75), нормальных выборок — в виде среднего ± стандартное отклонение. Качественные показатели представлены в виде абсолютных (*n*) и относительных (%) частот. Для определения статистической значимости различий в сравниваемых группах по качественным признакам были проведены расчет и оценка критерия соответствия χ^2 с поправкой Йетса. Силу статистической связи между признаками оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Различия считали значимыми при уровне $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования была проведена оценка биологического возраста. Средний биологический возраст в контрольной группе составил 40,9±5,2 года (отклонение от паспортного возраста в среднем составило 1,2±0,3 года, $p=0,8$), тогда как у пациентов с нарушениями дыхания во сне отклонение от паспортного возраста составило 12,9±3,7 года, а средний биологический возраст — 56,8±7,1 года ($p=0,001$). Максимальные расхождения наблюдали в группе коморбидных пациентов, чей биологический возраст составлял в среднем 63±16,7 года и отличался от показателя паспортного возраста на 19,1±6,4 года ($p=0,0001$). Опережение биологическим возрастом паспортного в обеих клинических группах свидетельствует о преждевременном старении, которое носит более выраженный характер у коморбидных пациентов. Отрицательная взаимосвязь биологического возраста и средней сатурации кислорода ($r=-0,58$ в группе СОАС и $r=0,56$ в группе СОАС с ожирением, $p<0,05$), по-видимому, указывает на важную патофизиологическую роль ночной гипоксии в преждевременном старении у пациентов с нарушениями дыхания во сне и ожирением. Вместе с тем, установленная корреляция биологического возраста и окружности талии ($r=0,78$; $p<0,05$) позволяет предполагать аддитивный, по отношению к гипоксии, вклад нарушений жирового обмена в преждевременное старение в группе коморбидных пациентов.

На следующем этапе исследования была проведена оценка структурного и функционального состояния 1-го и 2-го уровней сосудистой системы головного мозга, результаты которой представлены в *табл. 1*. При сравнительном анализе значений диаметра и КИМ общей сонной артерии (ОСА) выявлена эксцентрическо-концентрическая гипертрофия общих сонных артерий у пациентов с нарушениями дыхания во сне, имеющая более выраженный характер у коморбидных лиц. Дилатация ОСА сопровождалась снижением *EDV* и *TAPV* в обеих клинических группах на фоне повышения показателей резистивности от 0,5 (0,1; 0,9) в группе здоровых лиц до 0,8 (0,3; 1,6) в группе СОАС ($p=0,04$) и до 1,4 (0,6; 1,7) в группе коморбидных пациентов ($p=0,02$). Такая особенность может указывать на имеющееся у обследованных пациентов снижение упруго-эластических свойств артерий, при этом в большей степени у пациентов с коморбидной патологией.

Таблица 1

Показатели мозгового кровотока 1-го и 2-го структурно-функционального уровней у пациентов обследуемых групп

Параметр		Контрольная группа, *n*=30	1-я группа, *n*=41	2-я группа, *n*=30	p_1	p_2	p_3
Общая сонная артерия	диаметр, мм	5,8±1,2	6,1±1,3	7,6±1,3	0,04	0,01	0,01
	КИМ, мм	0,5±0,1	0,63±0,12	0,69±0,23	0,01	0,03	0,02
	PSV, см/с	81,4±7,9	76,4±8,6	74,7±16,2	0,09	0,5	0,4
	EDV, см/с	29,1±8,4	25,1±7,9	23,2±8,9	0,04	0,7	0,02
	TAPV, см/с	41,8±2,1	32,8±3,2	37,2±6,7	0,02	0,4	0,01
	RI	0,6 (0,5; 0,9)	0,65 (0,4; 1)	0,7 (0,7; 1)	0,1	0,1	0,1
	PI	0,5 (0,1; 0,9)	0,8 (0,3; 1,6)	1,4 (0,6; 1,7)	0,04	0,02	0,02
Внутренняя сонная артерия	*PSV*, см/с	66,2±7,1	64,1±5,8	56,3±13,8	0,2	0,06	0,04
	EDV, см/с	27,1 ±8,2	20,3 ±7,5	23,4±5,8	0,03	0,4	0,03
	TAPV, см/с	30,6±1,9	24,9±3,8	32,8±7,4	0,3	0,6	0,7
	RI	0,6 (0,5; 0,9)	0,68 (0,5; 1)	0,6 (0,2; 0,9)	0,7	0,9	0,4
	PI	0,9 (1,1; 1,6)	0,8 (0,4; 1,2)	0,6 (0,3; 1,1)	0,2	0,04	0,03
Позвоночная артерия	диаметр, мм	3,3±0,4	3,2±0,3	4,1±0,07	0,8	0,02	0,04
	PSV, см/с	44,6±5,2	40,8±4,9	31,5±8,2	0,7	0,04	0,04
	EDV, см/с	16,1±4,3	13,5±3,3	12,5±5,8	0,04	0,02	0,06
	TAPV, см/с	22,0±1,9	19,1±2,3	21,1±7,2	0,1	0,1	0,2
	RI	0,54 (0,3; 0,9)	0,52 (0,2;0,9)	0,7 (0,2;0,9)	0,3	0,9	0,06
	PI	0,8 (1; 1,6)	0,8 (1,1; 1,7)	0,7 (0,2; 1,1)	0,8	0,6	0,1
Средняя мозговая артерия	*PSV*, см/с	79,1±11,7	74,3±9,57	85,5±24,8	0,1	0,02	0,04
	EDV, см/с	38,1±4,2	33,4±2,9	45,4 ±3,7	0,03	0,7	0,01
	TAPV, см/с	48,7±7,3	40,9±6,4	55,7±16,9	0,04	0,01	0,01
	RI	0,55±0,06	0,58±0,1	0,5±0,08	0,1	0,3	0,7
	PI	0,72±0,08	0,95±0,07	0,5±0,2	0,001	0,02	0,01
Основная артерия	*PSV*, см/с	55,1±9,2	54,6±11,4	44,4±17,2	0,7	0,02	0,01
	EDV, см/с	31,2±3,2	29,5±5,3	21,9±10,8	0,8	0,01	0,03
	TAPV, см/с	37,1±2,3	33,7±2,9	30,3±11,0	0,03	0,01	0,041
	RI	0,6±0,1	0,6±0,1	0,5±0,09	0,4	0,8	0,1
	PI	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,2	0,7	0,1	0,4

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: КИМ — толщина комплекса интима-медиа; *PSV* — пиковая систолическая скорость кровотока; *EDV* — конечная диастолическая скорость кровотока; *TAPV* — усредненная скорость кровотока; *RI* — индекс резистивности; *PI* — пульсационный индекс; p_1 — различия между контрольной и 1-й группой; p_2 — различия между 1-й и 2-й группой; p_3 — различия между 2-й и контрольной группой.

Вместе с тем, следует отметить, что снижение кровотока в ОСА, сопровождаемое увеличением значений индекса резистивности, может свидетельствовать о сохраняющемся адаптивном характере ремоделирования сосудистой стенки, направленного, согласно закону Лапласа, на поддержание необходимого внутрипросветного давления крови и сохранение системы ауторегуляции кровотока ОСА у пациентов обеих клинических групп. Результаты корреляционного анализа позволили выявить определенные взаимосвязи темпа старения и показателей структурно-функциональной перестройки системы церебральной гемодинамики. Так, в большей степени биологический возраст взаимосвязан с толщиной КИМ в группе коморбидных пациентов (r=0,8; ρ<0,05), чем в группе пациентов, у которых нарушения дыхания во сне протекали на фоне нормальной массы тела (r=0,74, ρ<0,05). Вместе с тем, установленные корреляции позволяют считать КИМ определенной детерминантой старения при УЗИ состояния церебральной гемодинамики в обеих клинических группах.

Как видно из данных табл. 1, при сканировании внутренней сонной артерии (ВСА) значения *EDV* оказались достоверно ниже у пациентов с СОАС (27,1±8,2 см/с — в контрольной груп-

пе и 20,3±7,5 см/с — в группе СОАС; p=0,03) на фоне практически неизменных значений индекса гидродинамического сопротивления, что может свидетельствовать об имеющейся ригидности сосудистой стенки и в целом сохранении сосудистого тонуса. У пациентов с коморбидной патологией, напротив, регистрировали увеличение скорости кровотока в ВСА (27,1±8,2 см/с — в контрольной группе и 23,4±5,8 см/с — в группе с коморбидной патологией; p=0,03), что в сочетании с неизменными значениями индекса резистивности может свидетельствовать о более выраженных структурно-функциональных изменениях в ВСА в виде более выраженного артериосклероза по сравнению с пациентами с СОАС, что может рассматриваться в качестве подтверждения преждевременного старения указанной категории лиц.

При этом на интракраниальном уровне, имеющем более широкий диапазон ауторегуляции, было установлено сохранение компенсаторных возможностей, направленных на сохранение адекватного кровотока в средней мозговой артерии (СМА) у лиц с изолированными нарушениями дыхания во сне, на что указывает повышение показателей напряжения стенки СМА (*PI* 0,72±0,08 и 0,95±0,07 соответственно, p=0,001) в ответ на снижение скорости кровотока в СМА от 38,1±4,2 см/с в контрольной группе до 33,4±2,9 см/с в 1-й группе (p=0,03). Во 2-й группе пациентов с коморбидной патологией, напротив, отмечали существенное увеличение *EDV* СМА до 45,4±3,7 см/с (p=0,01), сопровождаемое снижением напряжения сосудистой стенки до 0,5±0,2 (p=0,01). Это может указывать на нарушение компенсаторных механизмов, в том числе и регуляции сосудистого тонуса, и, как следствие, приводить к нарушениям реактивности церебральных сосудов. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с СОАС в сочетании с ожирением (2-я группа) имеет место ремоделирование сосудистой стенки, нарушение миогенного механизма ауторегуляции вследствие нарушения механизмов, регулирующих вазомоторный тонус, что приводит к увеличению вазоконстрикции или снижению сосудорасширяющих ответов, и, следовательно, к раннему старению пациентов изучаемой клинической группы.

Артерии вертебробазилярного бассейна в условиях сниженного кровотока по каротидному бассейну могут функционировать в качестве шунта, обеспечивающего сохранение регионарного кровотока головного мозга на достаточном уровне. Одним из адаптационных механизмов, направленных на поддержание перфузии мозга, является дилатация позвоночной артерии (ПА). Такие изменения и были выявлены в нашем исследовании. Так, диаметр ПА возрастал от 3,3±0,4 мм в контрольной группе и 3,2±0,3 мм в 1-й группе до 4,1±0,07 во 2-й группе (p<0,05). При оценке скоростных характеристик кровотока в ПА установлено достоверное снижение *EDV* от 16,1±4,3 см/с в контрольной группе до13,5±3,3 см/с в 1-й группе (p=0,04) и 12,5±5,8 см/с (p=0,02) во 2-й группе при неизменных значениях индекса гидродинамического сопротивления и пульсационного индекса. Тесная корреляция у пациентов с СОАС между КИМ ОСА и *RI* позвоночной артерии (r=0,79, p<0,05), а также *EDV* ПА и *RI* ВСА (r=–0,6, p<0,05) может свидетельствовать о том, что ремоделирование сосудов каротидного русла ведет к изменениям в системе вертебробазилярного бассейна.

Нарушения кровотока в позвоночных артериях возможно обусловлены участием позвоночных артерий в экстрацеребральной циркуляции и перераспределением различных объемов крови в мышечные ветви. В то же время, на интракраниальном уровне у пациентов наблюдали снижение усредненной скорости кровотока в основной артерии — от 37,1±2,3 см/с в контрольной группе до 33,7±2,9 см/с в 1-й группе(p=0,03) при сопоставимых показателях напряжения сосудистой стенки. Аналогичные тенденции имели место и у пациентов с СОАС, ассоциированной с ожирением, как в сравнении с контрольной группой, так и с пациентами с СОАС, что может указывать на истощение резервов ауторегуляции и свидетельствовать об ограничении реактивности церебральных артерий.

Таким образом, в настоящем исследовании у пациентов обеих клинических групп имело место концентрически-эксцентрическое ремоделирование стенки ОСА, имевшее более выраженный характер у пациентов с коморбидной патологией. Установленные нами доказательства увеличения напряжения стенок артерий свидетельствуют о нарушении эластичности и повышении жесткости сосудистой стенки, что приводит к формированию гиперконстрикторного варианта церебральной ангиопатии, приводящей, в том числе, и к ареактивности мелких пенетрирующих сосудов и, как следствие, нарушению ауторегуляции. При этом ауторегуляция сосудов каротидного бассей-

на у пациентов с СОАС была нарушена только на экстракраниальном уровне, а именно ВСА, в то время как у коморбидных пациентов признаки ангиопатии были зарегистрированы как на экстра-, так и на интракраниальном уровне в бассейне ВСА и СМА.

Кровоток в области вертебробазилярного бассейна имеет шунтирующий характер и характеризуется сохраненным диапазоном регуляции. Однако на интракраниальном уровне в бассейне основной артерии у пациентов с нарушениями дыхания во сне, сопряженными с ожирением, установлено более значимое истощение компенсаторных механизмов ауторегуляции мозгового кровотока, возможно обусловленное более выраженным изменением емкости капиллярного русла, уменьшением плотности артериол или капилляров в пределах данного сосудистого русла, а также ареактивностью мелких пенетрирующих сосудов мозга. Указанные особенности могут рассматриваться в качестве доводов, свидетельствующих о раннем старении пациентов с нарушениями дыхания во сне, имеющим более выраженный характер у пациентов с ожирением. При этом структурно-функциональная перестройка 1-го уровня системы церебральной гемодинамики, а именно толщина КИМ ОСА, отражает темпы старения при УЗИ мозговой гемоциркуляции и может рассматриваться в качестве предиктора старения у изучаемой категории пациентов.

При сравнительном анализе резервов регуляции мозгового кровотока и показателей цереброваскулярной реактивности СМА в обследуемых группах (*рис. 1*) установлена ассоциация между нарушениями дыхания во сне и патологической гипоконстрикторной реакцией в тесте с гипервентиляцией [коэффициент констрикции (КК) составил 34 (20; 48) в контрольной группе, 26 (11; 31) — в 1-й группе (p=0,02); наряду с недостаточной дилатацией при проведении апноического теста коэффициент дилатации (КД) составил 28 (19; 34) в контрольной группе, 25 (17; 41) — в 1-й группе (p=0,041)]. У пациентов, чьи нарушения дыхания протекали на фоне избыточной массы тела, отмечена противоположная, гиперконстрикторная реакция в ответ на прирост напряжения кислорода крови [КК 37 (0; 67,8), p=0,01] и значительный дефицит кровотока в ответ на сдвиг напряжения углекислого газа в сторону повышения его концентрации [КД 9 (–40; 90), p=0,008]. Результирующим эффектом выявленных изменений явился значительный декремент

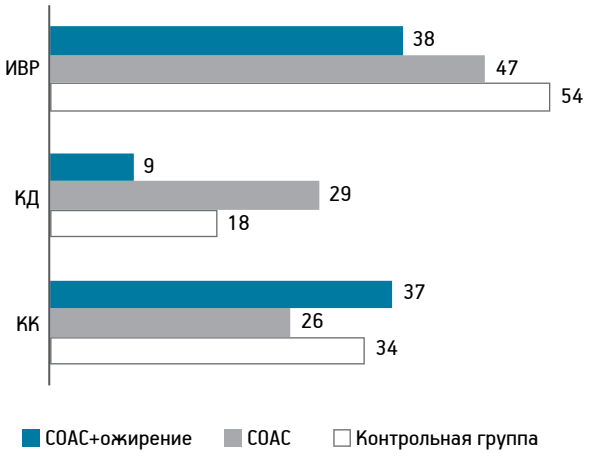


Рис. 1. Показатели вазомоторной реактивности средней мозговой артерии у пациентов обследованных групп.

КК — коэффициент констрикции; КД — коэффициент дилатации; ИВР — индекс вазомоторной реактивности

показателя вазомоторной реактивности в обеих клинических группах, более выраженный у пациентов с коморбидной ассоциацией СОАС с ожирением [индекс вазомоторной реактивности составил 54 (33; 64) в контрольной группе, 47 (29; 61) — в 1-й группе и 38,7 (–17,1; 140,5) — во 2-й группе, p<0,05].

Выявленные особенности состояния сосудов 3-го уровня свидетельствуют об истощении цереброваскулярных резервов и срыве механизмов ауторегуляции, нарушении структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла, возможно вызванном изменением механизмов, регулирующих вазомоторный тонус, ведущих к увеличению вазоконстрикции или снижению сосудорасширяющих ответов. Такие особенности указывают на преждевременное старение системы мозгового кровообращения у пациентов с нарушениями дыхания во сне, имеющее более выраженный характер при их коморбидной ассоциации с ожирением. Проведенный корреляционный анализ выявил взаимосвязь биологического возраста и индекса вазомоторной реактивности СМА (r=–0,8, p<0,05) в 1-й группе, а также коэффициента дилатации СМА (r=–0,6, p<0,05) во 2-й. Таким образом, наряду с КИМ, важными предикторами раннего старения можно считать показатели, характеризующие состояние микроциркуляторного звена и реактивности церебрального кровообращения.

Следует отметить, что цереброваскулярная реактивность является динамической поликомпонентной величиной, на которую оказывают влияние не только изменения артериальной гемоциркуляции,

Таблица 2

Показатели церебральной перфузии у пациентов обследованных групп

Показатель	Контрольная группа, *n*=30	1-я группа, *n*=41	2-я группа, *n*=30	p_1	p_2	p_3
Церебральное перфузионное давление	83,7±7,9	75,4 ±5,1	62,3 ±9,1	0,03	0,01	0,004
Показатель гидродинамического сопротивления	1,6±0,07	2,1±0,06	2,15±0,09	0,01	0,01	0,01
Показатель внутричерепного давления	0,59±0,01	0,73±0,02	1,78±0,7	0,02	0,001	0,001
Индекс церебрального кровотока	52,4±11,4	46,7±13,5	36,9±19,1	0,04	0,007	0,01

но и внутричерепное давление, состояние венозного оттока. В этой связи на следующем этапе исследования нами были рассчитаны такие показатели, как внутричерепное давление, церебральное перфузионное давление, гидродинамическое сопротивление и индекс церебрального кровотока (*табл. 2*). В результате исследования у пациентов клинических групп регистрировали значимое снижение церебрального перфузионного давления (83,7±7,9 — в контрольной группе, 75,4±5,1 — в 1-й (p=0,03) и 62,3±9,1 — во 2-й, p=0,01) за счет повышения гидродинамического сопротивления интрацеребральных артерий (1,6±0,07; 2,1±0,06 и 2,15±0,09 соответственно, p=0,01) и повышения внутричерепного давления (0,59±0,01; 0,73±0,02, p=0,02; 1,78±0,7 соответственно, p=0,001).

Обобщающим показателем при оценке мозговой гемодинамики является индекс церебрального кровотока, который должен оставаться стабильным для обеспечения адекватной церебральной перфузии. Установлено, что у пациентов с СОАС этот показатель оказался достоверно ниже, чем в контрольной группе (52,4±11,4 — в контрольной группе, 46,7±13,5 — в 1-й, p=0,04), а во 2-й группе он достоверно отличался не только от показателей в контрольной группе, но и у пациентов 1-й группы (36,9±19,1; p=0,01). Проведенный анализ взаимосвязей позволяет рассматривать в качестве предиктора раннего старения в группе коморбидных пациентов показатель индекса церебрального кровотока (r=–0,79; p<0,05). Таким образом, выявленные изменения указывают на напряжение механизмов церебральной ауторегуляции, существенное ограничение гемодинамического резерва с сужением «коридора» допустимых изменений церебральной перфузии, следовательно, раннее старение у пациентов с нарушениями дыхания во сне, имеющими более выраженный характер при коморбидной ассоциации СОАС с избыточной массой тела.

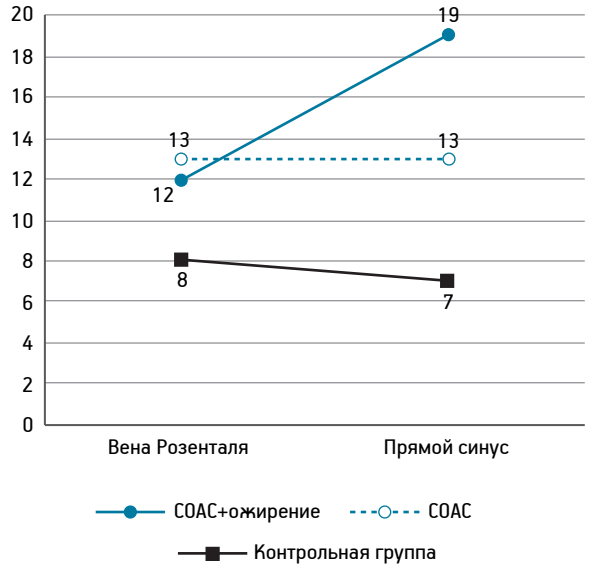


Рис. 2. Показатели средней скорости кровотока 4-го структурно-функционального уровня у пациентов обследованных групп

Особенности венозной гемоциркуляции способны оказывать влияние на состояние функционального цереброваскулярного резерва. В этой связи на заключительном этапе исследования оценивали церебральный (*рис. 2*) и экстрацеребральный венозный кровоток (*табл. 3*). В результате исследования выявлена тенденция к повышению линейных скоростей в прямом синусе и вене Розенталя на интрацеребральном уровне. На экстракраниальном уровне венозной системы отмечена тенденция к повышению скоростных показателей кровотока во внутренней яремной вене (ВЯВ), наружной яремной вене (НЯВ), позвоночной вене (ПВ). Выявленные изменения венозного оттока на интрацеребральном уровне сочетались с определенными изменениям кровотока во ВЯВ, НЯВ, ПВ. Скоростные показатели кровотока в системе ВЯВ и НЯВ не отличались от контрольной группы. Однако выявленное увеличение площади просвета ВЯВ от 0,7±0,04 см^2 в контрольной группе до 1,5±0,07 см^2 (p<0,05) во 2-й группе можно рассматривать в качестве доказательств венозного застоя и формирования артериально-венозного типа

Таблица 3

Показатели кровотока 5-го уровня у пациентов обследованных групп

Показатель		Контрольная группа, *n*=30	1-я группа, *n*=41	2-я группа, *n*=30	p_1	p_2	p_3
Внутренняя яремная вена	площадь, см^2	0,7±0,04	0,7±0,05	1,5±0,07	0,8	0,01	0,03
	TAPV, см/с	13 (8; 21)	16 (6; 29)	13 (5,5; 27)	0,1	0,1	0,1
Наружная яремная вена	площадь, см^2	0,3 (0,07; 0,4)	0,2 (0,09; 0,5)	0,4 (0,1; 0,85)	0,7	0,2	0,7
	TAPV, см/с	4,3 (2; 9,4)	4,4 (2; 11)	3,5 (2; 12,4)	0,1	0,5	0,2
Позвоночная вена	диаметр, см	0,22 (0,12; 0,37)	0,22 (0,1; 0,4)	0,2 (0,14; 1,49)	0,1	0,1	0,1
	TAPV, см/с	4 (1; 19)	6 (2; 24)	8,6 (4; 10)	0,1	0,03	0,01

ангиопатии у пациентов с данной коморбидной патологией.

Вполне закономерными явились изменения кровотока по ПВ в обследуемых группах. Между ПВ и системами наружных и внутренних яремных вен, венозными пазухами основания черепа имеется обширное анастомозирование, в связи с чем ПВ, являясь дополнительным путем оттока от мозга, рассматривают в качестве разгружающей помпы. Как видно из данных табл. 2, у пациентов с СОАС в сочетании с ожирением наблюдали повышение усредненной скорости кровотока в ПВ как в сравнении с контрольной группой от 4 (1; 19) см/с до 8,6 (4; 10) во 2-й группе (p<0,03), так и в сравнении с пациентами, страдающими СОАС (p<0,01).

Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи биологического возраста и показателей состояния венозного оттока. Представляется, что выявленные особенности венозного кровообращения головного мозга главным образом отражают затруднение венозного оттока с поверхности мозга в верхний сагиттальный и поперечный синусы и компенсаторный характер повышения линейных скоростей в глубоких венах. Резюмируя, следует отметить, что венозная дисгемия является патофизиологическим следствием ранее установленного повышения внутричерепного давления и ухудшения церебральной перфузии, которая, в свою очередь, связана с преждевременным старением.

Таким образом, при нарушениях дыхания во сне, а также их коморбидной ассоциации с ожирением, наблюдается целый комплекс структурно-функциональных изменений церебрального кровообращения, который может привести к явлениям как абсолютной, так и относительной церебральной недостаточности. Результаты нашего исследования свидетельствуют о раннем старении пациентов с нарушениями дыхания во сне и более выраженном темпе старения при коморбидной ассоциации СОАС с ожирением. Наиболее значимыми предикторами раннего старения в обеих группах являются показатели церебральной гемодинамики, отражающие структурно-геометрические характеристики сосудов, а именно толщина КИМ ОСА, а также показатели реактивности микроциркуляторного русла. У коморбидных лиц дополнительным маркером раннего старения является индекс церебрального кровотока.

Нарушения дыхания во сне играют важную роль в раннем старении. В основе патофизиологии могут находиться интермиттирующая гипоксия, связанная с периодическим спадением верхних дыхательных путей, повреждение клеточных стенок, органелл и митохондриальная дисфункция гладкомышечных клеток стенок сосудов. Результирующим эффектом указанных изменений могут являться, с одной стороны, развитие асептического воспаления и репаративное фиброзирование, следствием которого является снижение эластичности, увеличение жесткости стенок сосудов, развитие ареактивности артерий, которые и были установлены в настоящем исследовании. С другой стороны, повреждение гладкомышечных клеток сосудов связано с активацией воспалительного каскада, что в современной литературе получило название «сенесцентно-ассоциированного секреторного фенотипа» [24]. Следствием этого является атерогенез, утолщение толщины КИМ, доказательства которого были получены в настоящем исследовании.

Аддитивное влияние ожирения у пациентов с СОАС на раннее старение может быть связано с нейрогуморальной гиперактивацией. Известно, что адипоциты висцерального жира имеют сниженную чувствительность к антилипотитическому влиянию инсулина и более высокую плотность β-адренорецепторов на поверхности клеток висцерального жира, что является причиной высо-

кой чувствительности к липолитическому эффекту катехоламинов. Гиперактивация симпатической нервной системы, сопровождающая висцеральное ожирение, приводит к аугментации липолиза, повышению свободных жирных кислот в кровотоке, активации синтеза ЛПОНП, обогащенных триглицеридами, которые впоследствии, при захвате макрофагами, вносят вклад в процессы артериосклероза. Кроме того, имеются доказательства секретирующей функции жировой ткани, синтеза ауто-, пара- и эндокринных медиаторов, к числу которых можно отнести не только провоспалительные цитокины, но и альдостерон. Повышение экспрессии генов и синтез гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой систем приводят к спазму артерий, развитию артериосклероза. В то же время, задержка жидкости самими адипоцитами, а также паракринный синтез альдостерона висцеральным жиром определяют условия для объемной перегрузки системного кровотока и возможность формирования эксцентрического ремоделирования сосудов. Повреждение стенок сосудов, вызванное гипоксией, факторами воспаления, атерогенезом, обусловливает нарушение структуры и функции баро- и механорецепторов артерий и вен как на экстракраниальном, так и на интракраниальном уровне и манифестирует нарушением адаптационно-приспособительных механизмов магистральных артерий, ареактивностью пенетрирующих сосудов и сужением диапазона ауторегуляции, которые и были установлены в настоящем исследовании и носили более выраженный характер у коморбидных пациентов.

Поскольку такие состояния, как сердечная недостаточность, хронические болезни легких, опухоли, травмы головного мозга, способные приводить к вторичному венозному застою, являлись критериями исключения, выявленные нами изменения венозного кровотока можно рассматривать в качестве первичной, то есть дистонической венозной дисгемии. В ее основе лежат нарушения центральных регуляторных механизмов сосудистого тонуса, приводящие к функциональным расстройствам венозной гемоциркуляции. По мнению В. Д. Трошина, при длительном существовании венозной дистонии существенно изменяется мозговой метаболизм, нарастают явления циркуляторной гипоксии, которые приводят к дальнейшей аугментации венозного застоя и повышению внутричерепного давления [16].

С другой стороны, физиологическим ответом на возрастание венозного давления является спазм и закрытие прекапиллярных сфинктеров для депрессии капиллярной фильтрации и профилактики отека мозга. Исследования Л. А. Бокерия, М. В. Шумилиной, И. Д. Стулина показали, что изменения начинаются с прекапиллярных артериол и ретроградно распространяются на более крупные артерии [1, 2, 14, 17]. Подтверждением этому можно считать наши данные об увеличении напряженности стенок артерий экстрацеребральных отделов мозгового кровообращения по мере повышения внутричерепного давления и затруднении венозного оттока. Можно предположить, что продолжительная венозная дисгемия способна замыкать «порочный круг» нарушений мозгового кровообращения, потенцировать ремоделирование сосудов артериального русла головного мозга и приводить к снижению резервов цереброваскулярной реактивности.

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования явствуют о раннем старении пациентов с нарушениями дыхания во сне и более выраженном темпе старения при коморбидной ассоциации синдрома обструктивного апноэ сна с ожирением. Наиболее значимыми детерминантами раннего старения в обеих группах являются показатели церебральной гемодинамики, отражающие структурно-геометрические характеристики сосудов, а именно толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, а также показатели реактивности микроциркуляторного русла. У коморбидных лиц дополнительным маркером раннего старения может являться индекс церебрального кровотока. Именно эти показатели можно рассматривать в качестве терапевтических мишеней воздействия для профилактики раннего старения. Превентивные меры должны носить комплексный характер и включать не только коррекцию содержания кислорода крови во время сна и нарушений липидного обмена, но и профилактику атеросклероза, инсулинорезистентности, метаболического синдрома, а алгоритмы динамического наблюдения пациентов с изучаемой патологией рекомендуется дополнить междисциплинарным сотрудничеством специалистов в области кардиологии, сомнологии, эндокринологии.

При проведении исследования гранты и спонсорские средства не привлекались.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авторы выражают признательность главному врачу ГБУЗ СО СОБ № 2 Руденко Ксении Валентиновне за возможность проведения исследования.

Литература

1. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). 2-е изд. СПб.: Наука, 2008. Т. 1.

2. *Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Шумилина М.В.* Нарушения церебрального венозного кровообращения у больных с сердечно-сосудистой патологией (головная боль, ишемия, артериосклероз). М.: НЦССХ им. Бакулева РАМН, 2003.

3. *Бродовская Т.О., Грищенко О.О., Гришина И.Ф., Перетолчина Т.Ф.* Особенности ремоделирования сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и его коморбидной ассоциацией с ожирением в контексте концепции раннего старения // Рос. кардиол. журн. 2019. № 24. С. 27–34. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-27-34.

4. *Бродовская Т.О., Усенко К.П., Грищенко О.О. и др.* Состояние церебральной гемодинамики у лиц с обструктивным апноэ сна в контексте концепции раннего старения // Мед. алфавит. 2018. № 36. С. 36–41.

5. *Драпкина О.М., Манджиева Б.А.* Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2014. № 13. С. 74–82. DOI 10.15829/1728-8800-2014-5-74-82.

6. *Драпкина О.М., Фадеева М.В.* Сосудистый возраст как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Артериальная гипертензия. 2014. № 4. С. 224–231.

7. *Куликов В.П.* Артериовенозная церебральная реактивность на гиперкапнию в диагностике нарушений мозгового кровообращения // Клин. физиол. кровообращения. 2009. № 4. С. 5–15.

8. *Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В. и др.* Старение: профессиональный врачебный подход. М.: Эксмо, 2014.

9. *Лелюк В.Г., Лелюк С.Э.* Церебральное кровоснабжение и артериальное давление. М.: Реальное время, 2004.

10. *Лелюк В.Г., Лелюк С.Э.* Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное Время, 2004.

11. *Никитин Ю.М., Белова Л.А., Машин В.В. и др.* Клинико-неврологические и ультразвуковые критерии конституциональной венозной недостаточности при гипертонической энцефалопатии // Кремлевская мед. Клин. вестн. 2010. № 4. С. 12–15.

12. *Никитин Ю.М.* Алгоритм ультразвуковой диагностики поражений функционально-морфологических уровней кровоснабжения головного мозга в неврологической практике // Журн. неврол. и психиат. 2007. № 20. С. 46–49.

13. *Никитин Ю.М., Труханов А.И.* Ультразвуковая допплеровская диагностика в клинике. Иваново: МИК, 2004.

14. *Стулин И.Д., Дибиров М.Д., Селезнев Ф.А. и др.* Клинико-инструментальная диагностика сочетанной венозной дисфункции мозга и конечностей // Журн. неврол. и психиат. 2015. № 115. С. 61–65. https://doi.org/10.17116/jnevro20151158161-65.

15. *Троицкая Е.А., Велькин С.В., Кобалава Ж.Д.* Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска // Артериальная гипертензия. 2017. № 2. С. 160–171. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171.

16. *Трошин В.Д., Густов А.В., Смирнов А.А.* Сосудистые заболевания нервной системы: Рук. Н/Новгород: Изд-во Нижегород. ГМА, 2006.

17. *Шумилина М.В., Бузиашвили Ю.И.* Нарушения венозного церебрального кровообращения у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Клин. физиол. кровообращения. 2004. № 2. С. 44–53.

18. *Belfort M.A.* Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pre-eclampsia // Brit. J. Obstet. Gynaec. 1999. № 106. P. 814–821.

19. *Chami H.A., Devereux R.B., Gottdiener J.S.et al.* Left ventricular morphology and systolic function in sleep disordered breathing: the Sleep Heart Health Study // Circulation. 2008. Vol. 117. P. 2599–2607. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.717892.

20. *Evans D.H.* Resistance index, blood flow velocity, and resistance-area product in the cerebral arteries of very low birth weight infants during the first week of life // Ultrasound Med. Biol.1988. № 14. P. 103–110.

21. *Homa S.* Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode sonography in subjects ranging from young adults to centenarians // Stroke. 2001. Vol. 32. P. 830–835.

22. *Klingelhöfer J.I.* Evaluation of intracranial pressure from transcranial Doppler studies in cerebral disease // Stroke.1988. № 235. P. 159–162.

23. *Korcarz C.E., Peppard P.E., Young T.B. et al.* Effects of Obstructive Sleep Apnea and Obesity on Cardiac Remodeling: The Wisconsin Sleep Cohort Study // Sleep. 2016. Vol. 39. P. 1187–1195. doi:10.5665/sleep.5828.

24. *Lacolley P., Regnault V., Avolio A.P.* Smooth muscle cell and arterial aging: basic andclinical aspects // Cardiovasc. Res. 2018. Vol. 114. P. 513–528. doi:10.1093/cvr/cvy009.

25. *Williams K.P.* Persistence of cerebral hemodynamic changes in patients with eclampsia: A report of three cases // Amer. J. Obstet. Gynec. 1999. №181. P. 1162–1165.

Поступила в редакцию 12.06.2019
После доработки 24.06.2019
Принята к публикации 02.07.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 748–757

T. O. Brodovskaya, I. F. Grishina, O. V. Bazhenova, E. A. Kovin, T. F. Peretolchina

PREMATURE AGING IN SLEEP APNEA COMORBID OBESITY PERSONS

Ural State Medical University, 3 Repina str., Yekaterinburg 620028, e-mail: tbrod80@gmail.com

The objective was to assess the role of pathological changes in cerebral hemodynamics in obstructive sleep apnea comorbid obesity patients in premature aging. Concentric-eccentric remodeling of the common carotid artery wall, hyperconstrictor variant of cerebral angiopathy, depletion of compensatory mechanisms of cerebral blood flow autoregulation, restriction of hemodynamic reserve with narrowing of the «corridor» of admissible changes in cerebral perfusion in patients with respiratory disturbances comorbid obesity. The biological age of sleep apnea patients exceeded the passport age by 41,3%, and comorbid patients by 49,6%. The most significant predictors of premature aging in both groups are cerebral hemodynamic indicators, reflecting the structural and geometric characteristics of the vessels, in particular, the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery, as well as microvasculature reactivity indicators. In comorbid individuals, an additional marker of early aging may be the cerebral blood flow index. Patients with sleep apnea and obesity are characterized by accelerated rates of aging. Indicators of cerebral hemodynamics can be considered as markers of premature aging.

Key words: *sleep apnea, obesity, premature aging*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616.13-004.6-08-035-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 758–764

Н. И. Глушков, М. А. Иванов, П. Д. Пуздряк, К. В. Самко, А. С. Артемова, А. А. Урюпина

ВЫБОР МЕТОДА РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ИНФРАИНГВИНАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 195076 Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47, корп. 17, e-mail: iv30407302007@yandex.ru

Цель исследования — сравнительная оценка различных методов реконструктивной помощи при поражении бедренно-берцового сегмента у пациентов пожилого и старческого возраста с периферической артериальной болезнью. Были обследованы 253 пациента пожилого (60–74 года) и старческого (>75 лет) возраста с атеросклеротическим поражением артерий ниже паховой связки, которым выполнялась реваскуляризация. По типу проведенных реконструкций пациенты были разделены на три группы: у 98 пациентов выполняли открытые оперативные вмешательства; у 116 больных осуществляли эндоваскулярные вмешательства; у 39 человек выполнены гибридные вмешательства (ГВ). В результате — меньшая продолжительность каждого из этапов ГВ, незначительная кровопотеря, стабильность гемодинамики в периоперационном периоде положительно характеризуют гибридные операции. Выявлено меньшее время пребывания в отделении реанимации и более короткие сроки госпитализации пациентов после гибридных методов реваскуляризации по сравнению с открытыми методиками. Отсутствие опасных осложнений и первичная проходимость оперированного сегмента в раннем послеоперационном периоде, приближающаяся к 100%, характеризуют ГВ как эффективный метод лечения пациентов с инфраингвинальной артериальной болезнью. ГВ перспективны у пациентов пожилого возраста с тяжелой коморбидной патологией в связи с низкой кровопотерей, незначительной продолжительностью оперативного вмешательства и минимальным числом осложнений.

Ключевые слова: периферический атеросклероз, гибридные реконструкции, критическая ишемия, пожилой и старческий возраст

Сравнительная оценка итогов реваскуляризации при инфраингвинальной артериальной болезни (*IAD*) демонстрирует противоречивые результаты [6]. Шунтирующие операции являются методом выбора при лечении пациентов с *IAD* на фоне критической ишемии нижних конечностей [12]. Однако открытые вмешательства при дистальном поражении не всегда эффективны, достаточно велика кровопотеря и риск инфекционных осложнений по сравнению с малоинвазивными операциями (баллонная ангиопластика и стентирование) [1]. Последние в настоящее время получают все большее распространение, в том числе у лиц пожилого и старческого возраста, в связи с выраженными метаболическими нарушениями и высоким операционным риском [3, 13]. Особенно часто эндоваскулярные вмешательства используют при реконструкции берцовых артерий из-за вероятности неблагополучного течения раневого процесса при открытых операциях [1]. Но применение эндовазальных технологий на уровне бедренно-берцового сегмента затруднительно при протяженных стенотических и окклюзионных поражениях, а также выраженном кальцинозе артерий [9].

Распространение гибридных методик привело к улучшению итогов оперативных вмешательств как на проксимальном, так и на дистальном сегменте, в том числе у больных с многоуровневым поражением, так как совместное применение открытых и эндоваскулярных способов реваскуляризации позволяет суммировать положительные стороны каждой из методик и снизить число возможных осложнений за счет минимальной травматичности, что особенно актуально для пожилых пациентов [5, 10].

Цель исследования — сравнительная оценка различных методов реконструктивной помощи при атеросклеротическом поражении бедренно-берцового сегмента у больных пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Были обследованы 253 пациента пожилого (60–74 года) и старческого (>75 лет) возраста с атеросклеротическим поражением артерий ниже паховой связки. По типу проведенных реконструкций пациенты были разделены на три группы: 1-я — 98 пациентов, которым выполняли открытые оперативные вмешательства (ООВ); 2-я — 116 человек, которым выполняли эндоваскулярные

Таблица 1

Характеристика оперированных больных

Параметр	Группа			*p*
	1-я	2-я	3-я	
Женщины, *n* (%)	26 (26,5)	50 (43,1)	12 (30,8)	0,03
Возраст, лет	70,5±9,1	65,9±10,3	65,4±11,9	0,001
Сахарный диабет, *n* (%)	37 (37,8)	13 (11,2)	10 (25,6)	0,001
Гипертоническая болезнь, стадия, *n* (%)	85 (86,7)	101 (87,1)	28 (71,8)	0,06
II, *n* (%)	59 (60,2)	74 (75,5)	23 (58,9)	0,43
III, *n* (%)	23 (23,5)	20 (17,2)	5 (12,8)	
ХСН, *n* (%)	37 (37,8)	89 (76,7)	17 (43,6)	0,001
II ФК по NYHA, *n* (%)	23 (23,5)	72 (62,1)	10 (25,6)	0,08
III ФК по NYHA, *n* (%)	11 (11,2)	17 (14,6)	7 (17,9)	
ИБС, *n* (%)	81 (82,6)	104 (89,7)	28 (71,8)	0,10
I–II ФК, *n* (%)	60 (61,2)	61 (52,6)	14 (35,9)	0,075
III–IV ФК, *n* (%)	21 (21,4)	43 (37,1)	10 (25,6)	
Постинфарктный кардиосклероз, *n* (%)	8 (8,2)	9 (7,7)	12 (30,8)	0,001
Хроническая болезнь почек, *n* (%)	21 (21,4)	23 (19,8)	6 (15,4)	0,72
Курение, *n* (%)	69 (70,4)	58 (50)	10 (25,6)	0,001
Цереброваскулярная болезнь*, *n* (%)	27 (27,5)	45 (38,8)	7 (17,9)	0,009

* Под цереброваскулярной болезнью понимали наличие транзиторных ишемических атак и ОНМК.

вмешательства (ЭВ) — баллонную ангиопластику бедренной, подколенной или тибиальных артерий; 3-я — 39 пациентов, у которых были применены гибридные вмешательства (ГВ).

Первичной конечной точкой считали развитие тромбоза оперированного сегмента, кровотечений и инфекции области хирургического вмешательства, необходимость в повторной реконструкции и ампутации в течение 30-дневного срока после выполнения реваскуляризации.

Всем пациентам был проведен анализ углеводного и липидного обмена — уровень глюкозы натощак, колебания глюкозы в течение суток; при оценке липидного обмена анализировали уровень общего холестерина и его фракций, а также значения коэффициента атерогенности. Артериальное давление измеряли в периоперационном периоде прямым и непрямым методами. Для оценки функции почек использовали определение уровня креатинина крови.

Диагноз сахарного диабета устанавливали в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Оценку гипертонической болезни осуществляли по классификациям ВОЗ и Международного общества по гипертензии (МОАГ). Анализ ХСН осуществляли по классификации NYHA. Всем пациентам измеряли лодыжечно-плечевой индекс до и после оперативного вмешательства, выполняли дуплексное сканирование, КТ-ангиографию для определения особенностей атеросклеротического поражения магистральных артерий нижних конечностей. Частота сопутствующей патологии у пациентов представлена в *табл. 1*.

Во 2-й группе женщины встречались чаще, что связано с низкой эффективностью открытых операций на берцовом сегменте при малом диаметре сосудов ($p<0,05$).

Распределение больных по возрасту представлено в *табл. 2*, оно оказалось равномерным в анализируемых группах. Потребность в реконструктивной помощи отмечена у лиц как пожилого, так и старческого возраста.

Варианты выполненных операций представлены в *табл. 3*. Обращает на себя внимание преобладание шунтирующих операций на открытом этапе гибридных реконструкций бедренно-подколенного сегмента ($p<0,05$).

Оценивали длительность оперативного вмешательства, объем кровопотери, продолжительность пребывания в отделении реанимации, число койко-дней, величину колебаний АД и уровня глюкозы крови. В послеоперационном периоде оценивали первичную проходимость оперированного сегмен-

Таблица 2

Возраст прооперированных пациентов клинических групп

Возраст, лет	1-я группа	2-я группа	3-я группа
60–74, *n* (%)	89 (90,9)	97 (83,6)	32 (82)
>75, *n* (%)	9 (9,1)	19 (16,4)	7 (18)

Таблица 3

Оперативные вмешательства у пациентов клинических групп

Операция	Группа		
	1-я	2-я	3-я
Петлевая эндартерэктомия из поверхностной бедренной артерии	27	–	2
Бедренно-подколенное шунтирование выше щели коленного сустава	17	–	30
Бедренно-подколенное шунтирование ниже щели коленного сустава	49	–	7
Бедренно-тибиальное шунтирование	5	–	–
Феморопрофундопластика	10	–	3
Баллонная ангиопластика поверхностной бедренной, подколенной или тибиальных артерий	–	116	39

та, частоту развития осложнений (тромбоз места проведения оперативного вмешательства, кровотечение, инфекционные осложнения, инфаркт миокарда, инсульт, острая почечная недостаточность), необходимость в повторных реконструктивных вмешательствах на оперированном сегменте и число ампутаций в первые 30 дней после оперативного вмешательства.

ГВ проводили двумя этапами в течение одной операции. Первым выполняли открытую реконструкцию на уровне общей бедренной артерии по варианту открытой эндартерэктомии. Просвет бедренной артерии восстанавливали аутовенозной заплатой с оставлением крупного притока большой подкожной вены или сохранением ее конца по типу «хоботка», тем самым формировали аутовенозный порт для заведения интродьюсера. Использование указанного доступа позволило контролировать адекватность путей притока и оттока (*рис. 1*).

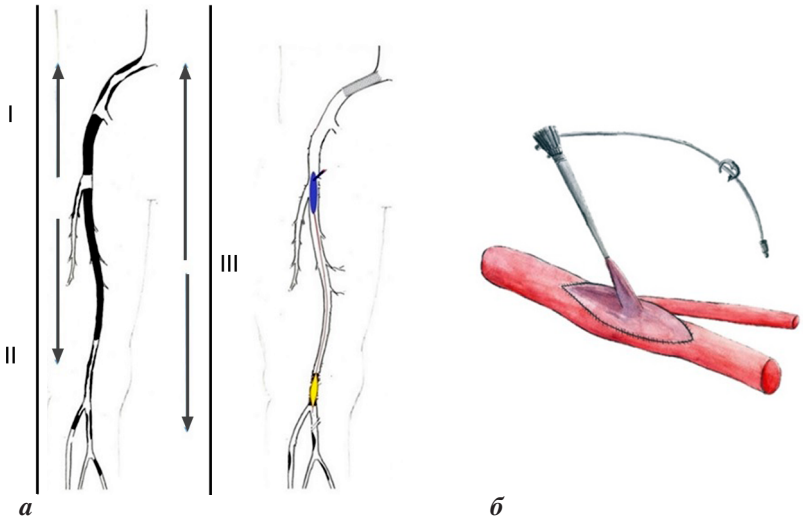


Рис. 1. Формирование «аутовенозного порта» для гибридного вмешательства на артериях нижних конечностей:
а — варианты атеросклеротического поражения; I — коррекция путей притока, II — коррекция путей оттока, III — коррекция путей притока и оттока;
б — использование аутовенозной заплаты с оставлением «хоботка», через который установлен интродьюсер

Реконструкции бедренно-подколенного или бедренно-тибиального сегмента, выполняли с помощью аутовенозного шунтирования либо петлевой эндартерэктомии. При необходимости использовали феморопрофундопластику.

Вторым этапом осуществляли эндоваскулярную баллонную ангиопластику/стентирование путей оттока или притока.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета анализа данных Statistica 10. Использовали критерий Колмогорова—Смирнова для определения нормальности распределения количественных данных. Количественные признаки были представлены в виде среднее значение ± стандартное отклонение. Выявление достоверности различий между группами осуществляли с помощью непараметрического *U*-критерия Манн—Уитни (*T*-критерия). Описание качественных признаков осуществляли в виде относительных частот и выражали в процентах. Достоверность распределения качественных признаков определяли с помощью критерия χ^2. Различия между группами считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что во 2-й группе было наибольшее число лиц с ХСН и цереброваскулярной болезнью. В 3-й группе пациентов, перенесших гибридные операции, достоверно чаще регистрировали постинфарктный кардиосклероз (ООВ — 8,2 %, ЭВ — 7,8 %, ГВ — 30,8 %, $p=0,001$). Во многих случаях пациенты указанного профиля могли перенести только ГВ. В группе пациентов с ООВ зарегистрирова-

ны лица самого старшего возраста (70,4+9,1 года), который ассоциируется со значительной степенью кальциноза и выраженной протяженностью окклюзионно-стенотического поражения (см. табл. 1; *рис. 2*).

Степень ишемии и особенности атеросклеротического поражения магистральных артерий по классификации TASCII указаны на рис. 2, *рис. 3*.

Наименьшее число наблюдений с критической ишемией зарегистрировано в 3-й группе (12 % лиц с ишемией IIБ стадии по Фонтейну—Покровскому), наибольшее — в 1-й группе (27 % больных с ишемией IIБ стадии), что связано с ограничением для открытых реконструкций на фоне трофических изменений (по Rutherford).

Максимальное число лиц с поражением *C/D* по TASCII отмечено в 3-й группе (87 %), минимальное — во 2-й (21 %).

Метаболические изменения у пациентов анализируемых групп отображены в *табл. 4*.

Следует отметить, что во всех анализируемых группах регистрировали выраженные метаболические изменения, в том числе имели место значительные нарушения углеводного и липидного обмена. При тяжелом нарушении липидного обмена методом выбора были эндовазальные методики.

ГВ характеризовались меньшей продолжительностью каждого этапа по сравнению с другими методами реконструкций. Кровопотеря при ГВ была достоверно меньше, чем при ООВ (473,9+177

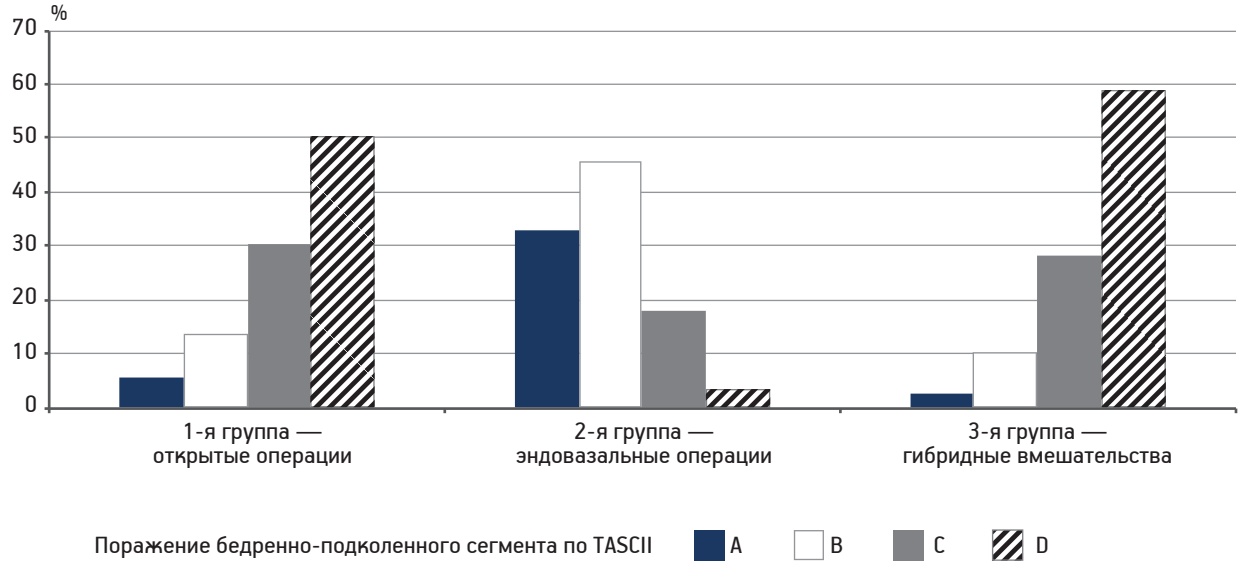


Рис. 2. Распределение пациентов с атеросклеротическим поражением бедренно-подколенного сегмента по TASCII по клиническим группам

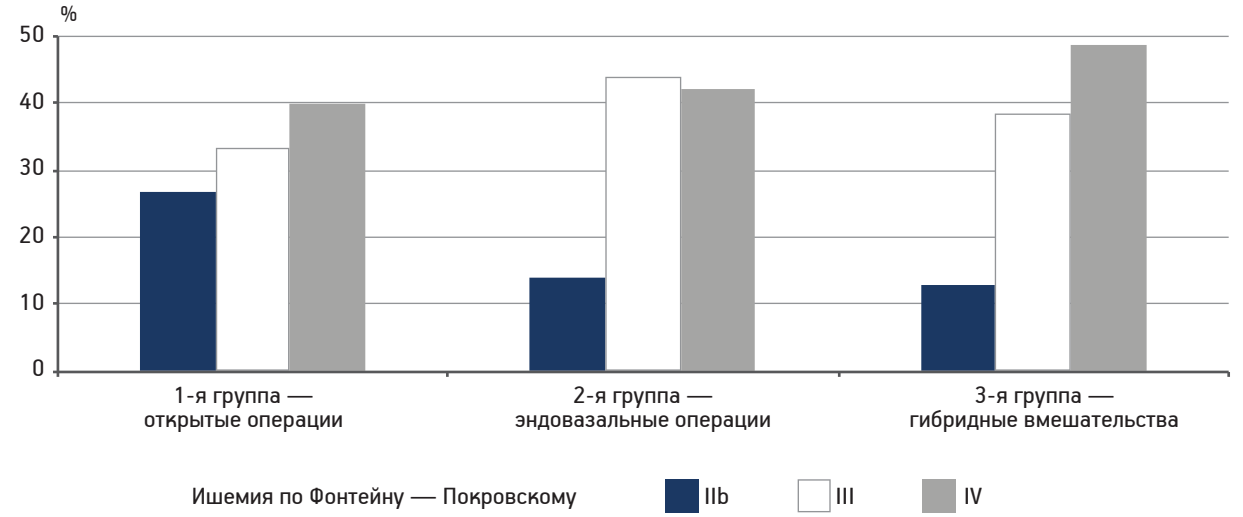


Рис. 3. Распределение пациентов с различной выраженностью ишемии по клиническим группам

Таблица 4

Метаболические нарушения у пациентов клинических групп

Показатель	Группа			*p*
	1-я	2-я	3-я	
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,1±1,9	7,3±1,9	6,3±2,5	0,02
Холестерин, ммоль/л	6,8±1,1	7,7±1,6	6,7±1,7	0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,8±0,8	2,1±1,4	3,3±1,4	0,001
ЛПНП, ммоль/л	4,1±1,1	4,5±1,2	3,8±1,5	0,02
ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,3	1,1±0,4	1,1±0,3	0,06
Коэффициент атерогенности	7,2±2,7	6,7±2,6	5,4±2,8	0,01
ИМТ	27,9±3,6	28,5±3,6	28,2±2,7	0,43
САД, мм рт. ст.	148,5±18,1	153,5±20,5	156,0±20,3	0,03
ДАД, мм рт. ст.	86,3±8,3	79,6±13,2	85,9±7,1	0,001
Лодыжечно-плечевой индекс	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,28

против 790,9+244,3, p=0,001). Данное обстоятельство особенно значимо с учетом возрастных характеристик больных 1-й группы.

Время нахождения в отделении реанимации у пациентов после ЭВ было наименьшим (15,5+7 ч), а после ООВ — наибольшим (29,8+18,8 ч). Гемодинамическая нестабильность чаще была отмечена после открытых реконструкций (периоперационные колебания АД составили 40,6+23,3 мм рт. ст). Нарушения гемодинамики (особенно опасные для лиц пожилого возраста) не были характерны для пациентов 3-й группы с ГВ.

По итогам гибридных методик не потребовалось выполнения повторных оперативных воздействий и ампутаций. Первичная проходимость оперированного сегмента в указанной группе в раннем послеоперационном периоде составила 100 %.

Послеоперационный период характеризовался относительно высокой частотой осложнений в 1-й группе с ООВ — тромбоз оперированного сегмента (8,2 %) и инфекция области хирургического вмешательства (10,2 %). У больных, перенесших ГВ, указанных негативных последствий не зарегистрировано.

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что число периоперационного инфаркта миокарда практически не отличалось в 1-й и 2-й группах при очевидной инвазивности открытых воздействий (2 % против 1,7 %). Особенности периоперационного периода указаны в *табл. 5*.

При анализе итогов реваскуляризации в зависимости от степени ишемии по классификации Фонтейна—Покровского было выявлено преобладание осложненного течения послеоперационного периода в случае критической ишемии (*табл. 6*).

Данные об эффективности различных методик реваскуляризации при поражении бедренно-подколенного сегмента неоднозначны. Одни авторы утверждают о лучшей первичной проходимости шунтирующих оперативных вмешательств и худших итогах эндовазальных методик: низкие значения первичной проходимости (58 %), высокий процент потери конечности через год после операции [11]. Другие авторы рассматривают ЭВ как метод выбора при дистальном типе поражения [2]. Данные ряда исследований не выявили разницу в непосредственных итогах открытых и эндовазальных оперативных вмешательств [4].

К преимуществам эндовазальных методик следует отнести минимальную инвазивность и, соответственно, хорошую переносимость операции, что особенно важно для пациентов пожилого и старческого возраста с сочетанным поражением артерий нижних конечностей и артерий коронарного или каротидного бассейна [1]. Из недостатков ЭВ можно назвать риск рестеноза и тромбоза на уровне оперированного сегмента, а также ограничения анатомического характера [5]. По результатам настоящего исследования, эндоваскулярные методики характеризуются меньшей первичной проходимостью по сравнению с ООВ и ГВ в 30-дневный срок после выполнения вмешательства (84,7 % против 100 %).

Основными недостатками открытых методик являются значительная вероятность инфекционных осложнений, продолжительное время и значительный риск оперативного пособия [2]. Тем не менее, особенности атеросклеротического поражения в ряде случаев требуют использования именно конвенциональной техники даже с учетом пожилого возраста больных в группе ООВ. В данном исследовании отмечена значительная частота «больших» осложнений в группе открытых операций в ранние сроки после вмешательства (8,2 % тромбоза

Таблица 5

Характеристика периоперационного периода у пациентов клинических групп

Показатель	Группа			*p*
	1-я	2-я	3-я	
Продолжительность открытого этапа, мин	206,2±84,7	–	175±92,9	0,19
Продолжительность эндовазального этапа, мин	–	90,6±53,4	77,5±66,2	0,22
Колебания АД во время операции, мм рт. ст.	40,6±23,3	30,5±14,1	35,8±14,5	0,001
Объем кровопотери, мл	790,9±244,3	–	473,9±177	0,001
Пребывание в ОРИТ, ч	29,8±18,8	15,6±7	25,9±9,7	0,001
Инфаркт миокарда, *n* (%)	2 (2)	2 (1,7)	–	0,68
Инсульт, *n* (%)	1 (1)	–	–	0,45
Тромбоз оперированного сегмента, *n* (%)	8 (8,2)	2 (1,7)	–	0,02
Кровотечение, *n* (%)	4 (4,1)	3 (2,6)	–	0,30
Инфекционные осложнения области хирургического вмешательства, *n* (%)	10 (10,2)	4 (3,4)	–	0,02
Первичная проходимость, *n* (%)	83 (84,7)	113 (88,8)	39 (100)	0,01
Повторные операции, *n* (%)	15 (15,3)	13 (11,2)	–	0,04
Ампутации, *n* (%)	8 (8,1)	6 (5,2)	–	0,16

Таблица 6

Особенности течения операционного периода у пациентов клинических групп в зависимости от степени ишемии

Осложнение	Степень ишемии	Группа		*p*
		1-я	2-я	
Тромбоз оперированного сегмента, *n* (%)	клаудикация	2 (3,6)	–	0,04
	CLI	6 (11,6)	2 (2)	0,006
Кровотечения, *n* (%)	клаудикация	1 (1,8)	–	0,156
	CLI	3 (5,8)	3 (3)	0,307
Инфекционные осложнения, *n* (%)	клаудикация	4 (8,7)	1 (6,2)	0,421
	CLI	6 (14)	3 (3)	0,006
Повторные операции в первые 30 сут, *n* (%)	клаудикация	3 (6,5)	1 (6,2)	0,775
	CLI	11 (21,2)	12(12,1)	0,087
Ампутации, *n* (%)	клаудикация	1 (1,8)	–	0,156
	CLI	7 (13,5)	6 (6,1)	0,06

оперированного сегмента; 10,2 % инфекционных осложнений области хирургического вмешательства; 15,3 % повторных операций).

ГВ характеризуются положительными итогами в ранние сроки, объединяя преимущества открытых и эндовазальных методик, им свойственна меньшая частота потери конечности [11]. По данным настоящего исследования, не зарегистрировано ни одной ампутации в ранние сроки после ГВ, что особенно важно для лиц пожилого и старческого возраста, которые калечащую операцию могут не перенести.

Помимо этого, преимуществами гибридных методик по сравнению с открытыми реконструкциями являются снижение продолжительности госпитализации и величины кровопотери [8]. Небезынтересно отметить, что отличием ГВ относительно ЭВ является меньшее количество используемого контраста и меньшая встречаемость кровотечений в зоне пункции [13]. Все это способствует снижению риска контраст-индуцированной нефропатии, а также других осложнений. Уменьшение стоимости ГВ по сравнению с открытыми методиками объясняется меньшими сроками госпитализации и незначительным временем пребывания в ОРИТ [7]. По данным настоящего исследования, объем кровопотери у пациентов с ГВ был меньше, чем при открытых операциях. У названной категории пациентов пожилого и старческого возраста с тяжелой коморбидной патологией и высоким риском вмешательства гибридная методика реваскуляризации была единственно возможной.

Ограничением настоящего исследования следует считать количественные различия между ана-

лизируемыми группами, а также отсутствие сведений об отдаленных результатах реконструкций.

Выводы

Гибридные вмешательства характеризуются меньшей длительностью оперативного вмешательства, малым объемом кровопотери в сравнении с открытыми операциями (791±244 против 474±177 мл), меньшей частотой осложнений в ранние сроки. Данное обстоятельство открывает новые перспективы для реваскуляризации у лиц пожилого и старческого возраста с тяжелой коморбидной патологией. В ряде случаев упомянутые лица могут быть оперированы лишь по гибридной технологии.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Глушков Н.И., Иванов М.А., Бондаренко П.Б. и др.* Гендерные особенности периферического атеросклероза: роль метаболических нарушений // Проф. и клин. мед. 2018. Т. 66. № 1. С. 57–64.

2. *Глушков Н.И., Иванов М.А., Артемова А.С.* Итоги различных методов реваскуляризации у пациентов с критической ишемией нижних конечностей на фоне периферического атеросклероза // Кардиол. и сердеч.-сосуд. хир. 2017. Т. 10. № 3. С. 50–56.

3. *Кантемирова Р.К., Ишутина И.С., Сердюков С.В. и др.* Оценка эффективности реабилитации пожилых пациентов с метаболическим синдромом с учетом положений Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 5. С. 768–773.

4. *Койдан А.А., Баталин И.В., Вавилов В.Н. и др.* Сравнительные результаты различных методик артериальной реконструкции при поражении бедренно-подколенно-берцового сегмента у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей // Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 16. № 3. С. 41–48.

5. *Пшеничный В.Н., Штутин А.А., Иваненко А.А. и др.* Эффективность двухуровневых инфраингвинальных реконструкций в лечении хронической критической ишемии нижних конечностей // Ангиол. и сосуд. хир. 2012. Т. 18. № 3. С. 132–137.

6. *Троицкий А.В., Бехтев А.Г., Хабазов Р.И. и др.* Результаты гибридных операций при этажных поражениях артерий аортоподвздошного и бедренно-подколенного сегментов// Ангиол. и сосуд. хир. 2013. Т. 19. № 1. С. 39–43.

7. *Учкин И.Г., Александрова Е.С., Тарковский А.А., Багдасарян А.Г.* Гибридные хирургические методики в лечении пациентов с хроническими облитерируюшими заболеваниями артерий нижних конечностей // Russ. electron. j. radiol. 2013. Т. 3. № 1. С. 78.

8. *Antoniou G.A., Sfyroeras G.S., Karathanos C. et al.* Hybrid endovascular and open treatment of severe multilevel lower extremity arterial disease // Europ. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2009. Vol. 38. № 5. P. 616–622.

9. *Cvetanovski M.V., Jovev S., Cvetanovska M. et al.* Femoropopliteal bypass vs percutaneous transluminal angioplasty and stenting in treatment of peripheral artery diseases of infrainquinal segment: short-term results // Prilozi. 2009. Vol. 30. № 1. P. 105–118.

10. *Dosluoglu H.H., Lall P., Cherr G.S. et al.* Role of simple and complex hybrid revascularization procedures for symptomatic lower extremity occlusive disease // J. Vasc. Surg. 2010. Vol. 51. № 6. P. 1425–1435.

11. *Matsagkas M., Kouvelos G., Arnaoutoglou E. et al.* Hybrid procedures for patients with critical limb ischemia and severe common femoral artery atherosclerosis // Ann. Vasc. Surg. 2011. Vol. 25. № 8. P. 1063–1069.

12. *Nishibe T., Kondo Y., Dardik A. et al.* Hybrid surgical and endovascular therapy in multifocal peripheral TASC D lesions: up to three-year follow-up // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). 2009. Vol. 50. № 4. P. 493–499

13. *Zou J., Xia Y., Yang H. et al.* Hybrid Endarterectomy and Endovascular Therapy in Multilevel Lower Extremity Arterial Disease involving the Femoral Artery Bifurcation // Int. Surg. 2012. Vol. 97. № 1. P. 56–64.

Поступила в редакцию 22.01.2019
После доработки 20.02.2019
Принята к публикации 25.02.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 758–764

N. I. Glushkov, M. A. Ivanov, P. D. Puzdryak, K. V. Samko, A. S. Artemova, A. A. Uryupina

CHOICE OF THE REVASCULARIZATION METHOD FOR PATIENTS OF ELDERLY AGE WITH INFRAEINGUVINAL ARTERIAL DISEASE

I. I. Mechnikov North-West State Medical University, 47 build. 17 Piskarevskyi pr., St. Petersburg 195076,
e-mail: iv30407302007@yandex.ru

The aim of the study was to perform a comparative evaluation of the use of various methods of reconstructive assistance in the defeat of the femoral-tibial segment in elderly patients with peripheral arterial disease. 253 patients over 60 years old (60–74 years and more than 75 years) with atherosclerotic lesions of arteries below the inguinal ligament were examined and revascularized. According to the type of reconstruction performed, the patients were divided into 3 groups: 98 patients underwent open surgical interventions; 116 patients underwent endovascular interventions; 39 people performed hybrid reconstructions. The shorter duration of each stage of hybrid interventions, minor blood loss, and stability of hemodynamics during the perioperative period positively characterize hybrid effects. It was found that there was a shorter stay in the intensive care unit and shorter hospitalization of patients after hybrid revascularization methods compared to open methods. The absence of dangerous complications and the primary patency of the operated segment in the early postoperative period, approaching 100 %, characterize hybrid techniques as an effective method of treating patients with infraganginal arterial disease. Conclusion: Hybrid reconstructions are promising in elderly patients who have severe comorbidity due to less operational blood loss, shorter duration of intervention and the minimum number of postoperative complications.

Key words: *peripheral atherosclerosis, hybrid reconstructions, critical limb ischemia, elderly and senile age*

© Н. К. Горшунова, В. В. Савич, 2019
УДК 612.127-08:616.12-008.331.1-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 765–770

Н. К. Горшунова, В. В. Савич

ОСОБЕННОСТИ ФИБРОЗИРОВАНИЯ И НАРУШЕНИЙ КОЛЛАГЕНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО МАТРИКСА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ САРТАНАМИ

Курский государственный медицинский университет, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, e-mail: gorsh@kursknet.ru

При хроническом растяжении стенок сердца и сосудов вследствие повышенного АД нарушается метаболизм их соединительнотканного матрикса. Для оценки инволютивных и гипертензивных изменений соединительной ткани интерстиция сердца и сосудов, а также возможности их коррекции валсартаном и Верошпироном обследованы 30 нормотензивных пожилых женщин и 30 пациенток аналогичного возраста, страдающих артериальной гипертензией (АГ) II стадии. Проведены эхо- и допплерокардиография, выполнен расчет объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК) в миокарде, сердечно-сосудистого сопряжения, определены сывороточные концентрации маркеров системного коллагеногенеза. У пожилых больных АГ установлена более высокая интенсивность процессов фиброзирования миокарда ЛЖ с достоверным увеличением содержания ОФИК по сравнению с нормотензивными пациентками. Это обусловлено увеличением активности маркеров фиброзирования. Отмечено снижение их уровня после антигипертензивной терапии, что доказывает ее антифибротический эффект.

Ключевые слова: пожилой возраст, артериальная гипертензия, фиброзирование, коллагеногенез, антигипертензивная терапия, сартаны

В ответ на хроническое растяжение стенок сердца и сосудов артериального русла вследствие повышенного АД развиваются нарушения метаболизма их соединительнотканного матрикса. В первую очередь, повышением активности реагирует трансформирующий β-фактор роста фибробластов (*TGF*-β1), активизируется образование белков экстрацеллюлярного матрикса и увеличивается синтез коллагена. Следствием отмеченных процессов становится ремоделирование миокарда, в основе которого лежат сложные патогенетические механизмы, начиная с воспалительных реакций и кончая регуляторным дисбалансом в метаболизме матриксных металлопротеиназ (*MMPs*) и опосредованного ими нарушения коллагеносинтеза. Патогенетическая цепочка метаболических трансформаций в системе коллагеногенеза приводит к развитию фиброзирования и миокардиально-сосудистой жесткости. Отмеченные изменения приобретают значительную выраженность на фоне инволютивных изменений организма, которые характеризуются начальными симптомами фиброзирования, то есть модификациями соединительной ткани интерстициального матрикса органов-мишеней.

Несмотря на многочисленные исследования и разнообразие выбора антигипертензивных препаратов для лечения больных АГ, вопрос о приоритете той или иной группы лекарственных средств остается открытым. Особенно это касается их эффективности в отношении сдерживания фиброзирования и уменьшения миокардиально-сосудистой жесткости, коррекции нарушений метаболизма коллагена в интерстициальном матриксе сердца и сосудов.

В клинической практике артериальной гипертензии лидерство удерживают две группы препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (*ARA* II, сартаны). Продолжительный опыт использования иАПФ для коррекции хронической артериальной гипертензии и поражений органов-мишеней на ее фоне сформировал заключение о том, что иАПФ неодинаково эффективно блокируют два пути образования ангиотензина II, имеются многочисленные обходные пути преобразования ангиотензина I в ангиотензин II с последующим развитием артериальной гипертензии. После выработки ангиотензиногена печенью и различными тканями под действием ренина он трансформируется в ангиотензин I, который при повышении активности АПФ модифициру-

ется в ангиотензин II. Последний воздействует на два вида рецепторов — AT_1-R или AT_2-R [10]. При стимуляции AT_1-R наблюдают вазоконстрикторный, прокоагулянтный, пропролиферативный эффекты, повышение синтеза альдостерона, гипертрофические процессы сердечно-сосудистой системы и ее ремоделирование. Зачастую представителей ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента недостаточно для нивелирования описанного процесса [5]. Для селективной блокады AT_1-R предлагается использовать блокаторы рецепторов ангиотензина II [7, 11].

Под влиянием ангиотензина II в клубочковой зоне надпочечников вырабатывается стероидный гормон — альдостерон, воздействующий на минералокортикостероидные рецепторы в почках, что в свою очередь ведет к повышенной реабсорбции ионов натрия и выведению ионов калия и водорода, усиливает окислительный стресс. Повышенное количество альдостерона служит инструментом ремоделирования сердечно-сосудистой ткани в связи с усилением синтеза коллагена, что способствует повышению жесткости сосудистой стенки, гипертрофии миокарда ЛЖ и фиброзу почек.

Задачей настоящего исследования стала оценка эффективности длительной (в течение 6 мес) коррекции миокардиальной жесткости посредством комбинированной блокады AT_1-R валсартаном и альдостероновых рецепторов Верошпироном.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 60 пациенток пожилого возраста (средний возраст — 66±0,7 года). В основную группу вошли 30 женщин с АГ II стадии, в группу сравнения — 30 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста с нормальным уровнем АД. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании. Длительность заболевания у пациентов с АГ составила 17±1,06 года. Критерии исключения: симптоматическая АГ, клинически выраженный атеросклероз любой локализации, ХСН III–IV ФК в соответствии с классификацией NYHA, нарушения ритма сердца, гемодинамически значимые пороки сердца, ОНМК и инфаркт миокарда в анамнезе, а также исключали лиц с ожирением и нарушениями липидного обмена, сахарным диабетом, сопутствующей патологией почек, печени, заболеваниями щитовидной железы, системными заболеваниями соединительной ткани, анемией, злокачественными новообразованиями, патологией органов дыхания и ЖКТ в стадии обострения.

С помощью эхо-КГ определяли толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ (ТМЖП, ТЗСЛЖ), рассчитывали массу миокарда ЛЖ, ударный объем. ФВ ЛЖ вычисляли по формуле Тейхольца. Показатель считали достаточным ⩾55 %.

Расчет сердечно-сосудистого сопряжения был произведен по упрощенной формуле КСД/КСО [1], где КСД — конечное систолическое давление, КСО — конечный систолический объем. Показатель сердечно-сосудистого сопряжения в пределах 0,6–1,2 считали оптимальным в системе взаимосвязи артерий и ЛЖ.

Для оценки выраженности интерстициального фиброза миокарда рассчитывали объемную фракцию интерстициального коллагена с помощью амплитудного анализа основных зубцов ЭКГ покоя в 12 отведениях и показателя массы миокарда ЛЖ, вычисленного на основе результатов эхо-КГ по формуле, предложенной J. Shirani и соавт. [12].

Определение сывороточного уровня маркеров фиброзирования миокарда — трансформирующего фактора роста фибробластов β-1, матриксной металлопротеиназы (*MMP*-1), ее тканевого ингибитора (*TIMP*-1), коллагена 1-го типа (*COL*-1) — выполняли методом ИФА. Проведена оценка одного из маркеров коллагеносинтеза — галектина-3 (*Gal-3*), который относится к группе белков-лектинов, связывающих β-галактозиды через консервативный элемент — домен, узнающий углеводы. Доказано, что *Gal-3* участвует в патогенезе фиброзной трансформации миокарда, секретируется во внеклеточное пространство, что стимулирует фиброзообразование через активацию фибробластов [5]. Согласно данным исследованиям, стимулом для синтеза *Gal-3* макрофагами миокарда служит альдостерон. *Gal-3* в свою очередь передает сигнал фибробластам, что ведет к повышению их пролиферации и отложению проколлагена-1 [3].

Вторая часть исследования заключалась в повторном лабораторном обследовании женщин с АГ после 6-месячного курса лечения валсартаном в дозе 80 мг/сут (двухкратно) с фиксированной дозой Верошпирона — 50 мг.

Статистический анализ результатов выполнен с использованием компьютерных программ Statistica 10.0 BIOSTAT параметрическими методами. Различия между группами признавали до-

стоверными при $p<0,05$. Корреляционный анализ рассчитан по Пирсону.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациенток обеих групп дана в *табл. 1*.

У пациенток с АГ ТМЖП составила 12,74±0,22 мм, превышая аналогичный показатель у нормотензивных женщин 9,43±0,1 мм ($p_{1-2}<0,0000$). Аналогичную картину наблюдали при измерении ТЗСЛЖ. У больных АГ ее величина — 11,91±0,17, а у женщин с нормальным АД — 9,7±0,16 ($p_{1-2}<0,0000$). Отмеченные изменения свидетельствовали о гипертрофических процессах в одноименных отделах сердца на фоне хронической перегрузки давлением.

В характеристике структурных изменений сердца при АГ важны количественные параметры органа, один из которых — масса миокарда — был увеличен до 273,68±10,1 г по сравнению с нормотензивными лицами — 226,85±5,91 г ($p_{1-2}<0,0004$), что отражало не только гипертонические модификации органа, но и инволютивные. Уровень объемной фракции интерстициального коллагена у женщин, страдающих АГ, более чем в 2 раза превышал показатель у нормотензивных лиц и составил 12,03±0,5 %, что показало интенсивность коллагеносинтеза в интерстиции миокарда.

У всех гипертензивных пациенток диагностирована диастолическая дисфункция 1-го типа (ДД=0,68±0,02). Клинических проявлений ХСН у них не установлено (ФВ ЛЖ=53,9±2).

За 2 нед перед забором крови пациенткам с АГ отменяли все гипотензивные препараты, кроме средств экстренной терапии (Капотен, Физиотенз).

Исходно валсартан назначали в дозе 80 мг/сут (двухкратно) в комбинации с фиксированной дозой Верошпирона — 50 мг. При хорошей переносимости представителя сартанов, отсутствии побочного действия и должного эффекта дозу препарата удваивали до 160 мг/сут. Ее титрование проходило под контролем САД, ДАД, ЧСС, динамики симптомов артериальной гипертензии и нежелательных реакций. В случае возникновения гипотензии со снижением САД <110 мм рт. ст. или появления других неблагоприятных влияний валсартана, возвращались к предыдущей дозе препарата, индивидуально подобранной для каждой пациентки. Лабораторное обследование проводили исходно и через 6 мес после начала лечения.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациенток обеих групп, *M±m*

Показатель	Группа сравнения, *n*=30	Основная группа, *n*=30
Возраст, лет	64±0,6	68±1,2
ИМТ, кг/м^2	27,2±0,6	28,6±0,6
Избыточная масса тела, *n* (%)	19 (63,3)	20 (66,7)
Ожирение, *n* (%)	3 (10)	8 (26,7)

Плазменный уровень коллагена-1, регуляторов его синтеза и деградации до проводимой терапии представлен в *табл. 2*.

На начальном этапе исследования установлено преобладание коллагеносинтеза в межклеточном матриксе миокарда у пациенток с АГ. Повышенный уровень трансформирующего фактора роста фибробластов отражал интенсивность образования коллагена. Его активность несколько сдерживалась эффектами *MMP*-1, которая, в свою очередь, блокировалась одноименным ингибитором.

Определено плазменное содержание *Gal-3*, одной из профибротических молекул, претендующих на звание биомаркера фиброза и развития ХСН. Его активность у женщин с АГ составила 5,98±0,2 нг/мл.

Таблица 2

Плазменная концентрация коллагена-1, регуляторов его синтеза и деградации у пациенток обеих групп до начала лечения

Показатель	Группа сравнения, *n*=30	Основная группа, *n*=30	*p*<
TFG-β1, пг/мл	879,73±21,9	2103,43±57,6	$p_{1-2}<0,00000$
MMP, пг/мл	142,6±3,44	509,5±30,6	$p_{1-2}<0,00000$
TIMP-1, нг/мл	138,5±2,3	155,13±3,8	$p_{1-2}<0,0008$
COL-1, пг/мл	164,1±3,62	202,32±13,8	$p_{1-2}<0,00406$
Gal-3, нг/мл	2,78±0,06	5,98±0,2	$p_{1-2}<0,00000$

В литературе приведены достаточно противоречивые сведения о его действии. По данным Ю. В. Дуболазовой [8], уровень *Gal-3* в сыворотке крови у больных ХСН с сохраненной ФВ достоверно превышал таковой у больных со сниженной ФВ, тогда как, согласно исследованиям Н. В. Федоровой и др. [10], у пациентов при снижении ФВ ЛЖ найдено четырехкратное повышение уровня *Gal-3* [1].

Указанные данные подтверждали исследования прошлых лет, в которых получены убедительные доказательства участия *Gal-3* в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности, также установлено, что повышение данного показателя ассоциировано с ее тяжелым течением, прогрессированием и процессами воспаления фиброзирования [2].

Доказано, что *Gal-3* непосредственно участвует в патогенезе фиброзирования миокарда. В месте повреждения он секретируется во внеклеточное пространство, что стимулирует фиброзообразование через активацию фибробластов [6]. Согласно данным исследованиям, стимулом для синтеза *Gal-3* макрофагами миокарда служит альдостерон. *Gal-3*, в свою очередь, передает сигнал фибробластам, что ведет к повышению их пролиферации и отложению проколлагена-1 [2].

Так, например, в некоторых исследованиях уровень *Gal-3* достоверно коррелировал с показателями дисфункции почек у пациентов с ХСН, участвовал в процессах плазменного окислительного стресса у лиц, перенесших инфаркт [3, 4, 9].

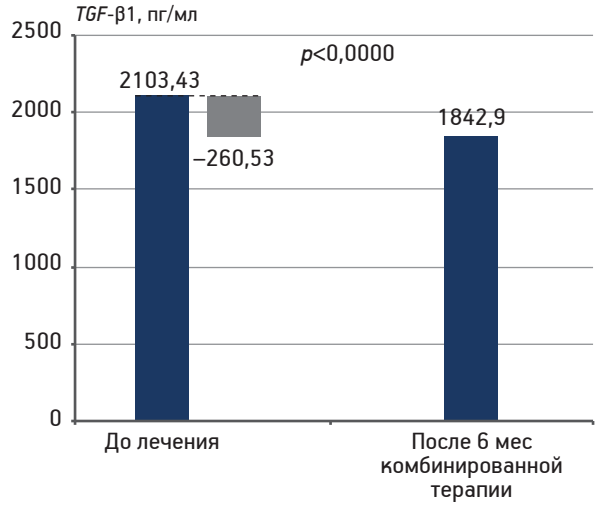


Рис. 1. Концентрация TFG-β1 у пожилых пациенток с артериальной гипертензией после шестимесячной комбинированной терапии

Но его роль как маркера ранних проявлений сердечно-сосудистой дисфункции остается неясной и требует дальнейшего изучения и уточнения.

В проведенном нами исследовании установлена прямая корреляция коллагена-1 и *TFG*-1 до лечения — 0,62 (ρ<0,0000), *TIMP*-1 r=0,65 (ρ<0,0007), *Gal-3* r=0,6 (ρ<0,0000) и отрицательная корреляция коллагена-1 с *MMP*-1 r=– 0,55 (0,0000).

Одним из патогенетических факторов дисфункции миокарда признано артериально-миокардиальное взаимодействие, именуемое в литературе сердечно-сосудистым сопряжением (ССС), отражающим взаимодействие ЛЖ и артериальной сети. У пожилых пациенток с АГ установлено увеличение показателя ССС до 0,95±0,09 у. е. по сравнению с аналогичным параметром у женщин с нормальным уровнем АД — 0,79±0,03 у. е. (ρ<0,05). Полученные изменения свидетельствовали о нарастании жесткостных свойств стенок артериального русла с последующими изменениями гемодинамики сердца.

Определена сильная корреляционная связь коллагена-1 и объемной фракции интерстициального коллагена (r=0,7, ρ<0,0000), ССС (r=0,73, ρ<0,0000). Сильная корреляционная зависимость *Gal-3* и объемной фракции интерстициального коллагена (r=0,99, ρ<0,0000), ССС (r=0,95, ρ<0,0000) практически полностью отразила высоко значимую роль *Gal-3* в фиброзировании интерстициального матрикса миокарда, сосудистой стенки.

Через 6 мес проспективного наблюдения все пациентки, включенные в исследование, успешно завершили патогенетическую терапию валсартаном и Верошпироном. Отмечено, что на фоне комбинированной терапии гемодинамические показатели были стабильны. Изменения биомаркеров коллагеногенеза и концентрации коллагена-1 после шестимесячного курса комбинированной терапии представлены на *рис. 1–3*.

У женщин пожилого возраста, страдающих АГ, установлено достоверное уменьшение активности *TFG*-β1 до 1842,9±20,2 пг/мл на фоне антигипертензивной терапии комбинацией валсартан+спиронолактон. Разница составила 12,4 %. Отмеченное снижение концентрации *TGF*-β1 отразилось на количественном показателе коллагена-1 (см. рис. 2). Снижение *COL*-1 с 202,32±13,8 до 189,48±14,3 пг/мл у пациенток после лечения свидетельствовало об уменьшении интенсивности коллагеногенеза на 6,3 %, следо-

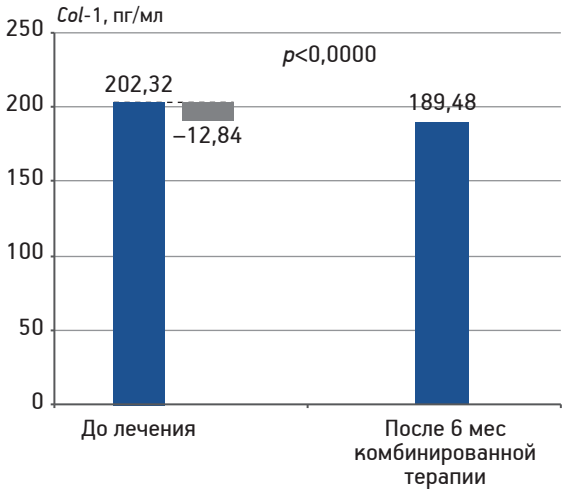


Рис. 2. Уровень COL-1 у пожилых пациенток с артериальной гипертензией после шестимесячной комбинированной терапии

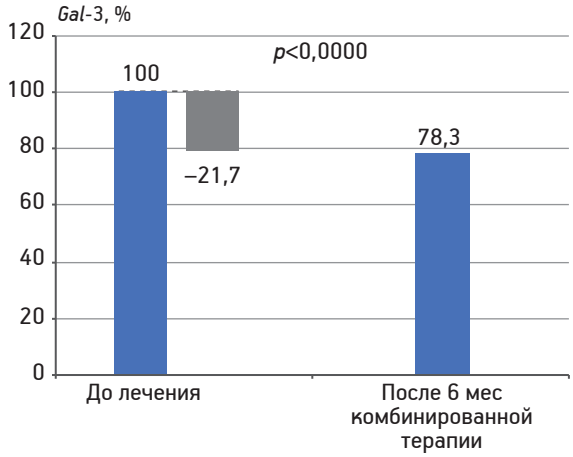


Рис. 3. Концентрация Gal-3 у пожилых пациенток с артериальной гипертензией после шестимесячной комбинированной терапии

вательно, и о торможении процессов фиброзирования соединительнотканного матрикса миокарда.

Изменение нового малоизученного маркера *Gal-3* отражено на рис. 3. В ходе исследования получены достоверные результаты, свидетельствующие о снижении концентрации *Gal-3* с 6±0,19 до 4,67±0,1 нг/мл на фоне терапии валсартаном и Верошпироном, что соответствует 21,7 %. Отмеченные изменения также подтверждают уменьшение коллагеносинтеза, следовательно, и фиброзирования сердечной мышцы. Установлена корреляционная зависимость *COL-1* и *Gal-3* (r=0,65, p<0,0000), подтверждающая участие последнего в процессах фиброзирования. Данные результаты созвучны заключению, сделанному другими авторами [3, 8].

Выводы

Полученные результаты отражали антифибротический эффект комбинированной терапии валсартан+Верошпирон, что подтверждалось снижением уровня *COL-1* на 6,3 % и отражало непосредственное участие *Gal-3* в коллагеногенезе межклеточного матрикса миокарда.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Андриянова А.В.* Клинические особенности и нейрогуморальные механизмы развития манифестной сердечной недостаточности: инновационные аспекты диагностики и вторичной профилактики: Автореф. дис. канд. мед. наук. Томск, 2015.

2. *Горшунова Н.К., Медведев Н.В., Савич В.В.* Инволютивная и гипертензивная фиброзная трансформация сердца в формировании миокардиальной дисфункции и недостаточности кровообращения // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 1. С. 132–138.

3. *Гямджян К.А., Драпкина О.М., Максимов М.Л.* Галектин-3: клиническая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Сердеч. недостаточность. 2014. № 1. С. 51–55.

4. *Гямджян К.А., Кукес В.Г., Максимов М.Л.* Клиническая ценность определения галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Мед. совет. 2017. № 7. С. 63–68.

5. *Драпкина О.М., Костюкевич М.В.* Влияние блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на процессы ремоделирования миокарда и риск фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией // Клиницист. 2012. № 3–4. С. 73–79.

6. *Драпкина О.М., Деева Т.А.* Галектин-3 — биомаркер фиброза у пациентов с метаболическим синдромом // Рос. кардиол. журн. 2015. № 9. С. 96–102.

7. *Драпкина О.М., Драпкина Ю.С.* Фиброз и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Реалии и перспективы // Артериальная гипертензия. 2012. Т. 18. № 3. С. 449–458.

8. *Дуболазова Ю.В.* Оценка клинического течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2012.

9. *Медведева Е.А., Березин И.И., Щукин Ю.В.* Галектин-3, маркеры окислительного стресса и дисфункции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. 2017. Т. 57. № 3. С. 46–50.

10. *Fedorova N.V., Kashtalap V.V., Hryachkova O.N., Barbarash O.L.* Galectin-3 in assessment of severity of coronary atherosclerosis in patients with ST-elevated myocardial infarction // In: Materials of Acute Cardiovascular Care. Vienna, 2015. P. 242.

11. *Montezano A.C., Callera G.E., Yogi A. et al.* Aldosterone and angiotensin II synergistically stimulate migration in vascular smooth muscle cells through c–Src–regulated redox–sensitive RhoA pathways // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008. Vol. 28. № 8. P. 1511–1518.

12. *Shirani J., Pick R., Guo Y., Silver M.A.* Usefulness of the electrocardiogram and echocardiogram in predicting the amount of interstitial myocardial collagen in endomyocardial biopsy specimens of patients with chronic heart failure // Amer. J. Cardiol. 1992. Vol. 1. № 69. P. 1502–1503.

Поступила в редакцию 22.06.2019
После доработки 22.06.2019
Принята к публикации 02.07.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 765–770

N. K. Gorshunova, V. V. Savich

FEATURES OF FIBROSIS AND DISORDERS OF THE COLLAGEN METABOLISM OF THE INTERSTITIAL MATRIX OF THE MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND POSSIBILITIES OF THEIR CORRECTION WITH SARTNAME

Kursk State Medical University, 3 K. Marx str., Kursk 305041, e-mail: gorsh@kursknet.ru

Metabolic disorders of the interstitial heart and vessels matrix in hypertension develop due to chronic stretching of their walls. For estimation the involutive and hypertensive changes in interstitial matrix of the heart and vessels we have been examined 30 normotensive elderly women and 30 patients of same age with arterial hypertension (AH) II stage, as well as the possibility of their correction by valsartan and veroshpiron. The next parameters of investigation used: the volume fraction of interstitial collagen (VFIC) in myocardium, cardiovascular conjugation (CVC), serum concentrations of markers of systemic collagenogenesis — *COL*-1, *TGF*-β1, *MMP*-1, *TIMP*-1, *Gal*-3. CVC reflected the hard-elastic properties of the myocardium and arterial vessels, which was elevated in women with AH. A high intensity of LV myocardial fibrosis was revealed with a significant increase in the VFIC content in elderly patients with AH compared with normotensive patients. This is due to the increased activity of fibrosis markers. There was a decrease in their level after antihypertensive therapy, which proved its antifibrotic effect.

Key words: *elderly age, arterial hypertension, fibrosis, collagenogenesis, antihypertensive therapy, sartans*

© А. С. Пушкин, В. Х. Хавинсон, 2019
УДК 616.132-07-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 771–780

А. С. Пушкин[1, 2, 3], *В. Х. Хавинсон*[1]

ПЕРСОНИФИКАЦИЯ МОНИТОРИНГА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА И ЕГО ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА. СООБЩЕНИЕ 1. ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ (ОБЗОР)

[1] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: pushkindoc@mail.ru; [2] Городская многопрофильная больница № 2, 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5;
[3] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

В статье описаны особенности клинического течения острого коронарного синдрома у пациентов старших возрастных групп. Показано, что атипичная симптоматика свидетельствует о более худшем прогнозе течения заболевания по сравнению с классическим течением, отчасти из-за задержек в диагностике, лечении и недостаточно обоснованной медикаментозной терапии. Коморбидность — один из важных факторов, осложняющий диагностику у пожилых пациентов. Среди коморбидных состояний у пациентов старших возрастных групп чаще указывают на хрупкость, гипергликемию, анемию и хроническую болезнь почек. Определение кардиальных маркеров высокоточными методами особенно важно для дифференциального диагноза острого коронарного синдрома без стойкого подъёма сегмента *ST* у пациентов пожилого возраста, когда эхо-КГ-исследование не приносит дополнительных сведений для интерпретации клинического случая и отсутствуют значимые диагностические изменения на ЭКГ.

Ключевые слова: тропонин, пожилой и старческий возраст, персонификация, мониторинг, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда

Актуальность изучения острого коронарного синдрома (ОКС) обусловлена, прежде всего, значительной частотой случаев. В странах Европы на 1 тыс. жителей ежегодно приходится три случая ОКС без подъёма сегмента *ST* на электрокардиограмме (ОКСбп*ST*) [14]. Больных, госпитализированных с ОКС с подъёмом сегмента *ST* на электрокардиограмме (ОКСп*ST*), по данным Всемирного регистра Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), через 6 мес погибает примерно 13 %, а больных с ОКСбп*ST* — 8 % [16].

Относительная частота инфаркта миокарда с подъёмом сегмента *ST* (ИМп*ST*) снижается, а инфаркта миокарда без подъёма сегмента *ST* (ИМбп*ST*), напротив, увеличивается. Один из самых полных европейских реестров ИМп*ST* находится в Швеции, где уровень заболеваемости ИМп*ST* составил 58 на 100 тыс. случаев в год в 2015 г. В других европейских странах уровень заболеваемости составляет 43–144 на 100 тыс. в год. Аналогичным образом выглядит тенденция в США: число ИМп*ST* снизилось со 133 на 100 тыс. в 1999 г. до 50 на 100 тыс. в 2008 г., тогда как заболеваемость ИМбп*ST* оставалась постоянной или увеличивалась незначительно. Существует постоянная тенденция к тому, что ИМп*ST* будет относительно более распространенным в молодом возрасте, чем у пожилых людей, и чаще у мужчин, чем у женщин [42].

Несмотря на то, что заболеваемость ИМп*ST* значительно снизилась за последнее десятилетие, показатель ИМбп*ST* несколько увеличился. В целом у пациентов с ИМбп*ST* снижается кратковременная смертность по сравнению с больными ИМп*ST*, тогда как при одно- или двухлетнем наблюдении смертность становится сопоставимой, вероятно из-за различий в исходных характеристиках, включая более старший возраст и более высокую распространенность сопутствующих заболеваний у популяции с ИМбп*ST* [74].

Своевременно оказываемая медицинская помощь при ОКС приводит к снижению смертности и уменьшению осложнений [65]. Однако около 30 % случаев ИМ протекает с нетипичной клинической картиной, бессимптомным течением или отсутствием значимых диагностических изменений на ЭКГ [2, 4].

Острый коронарный синдром

ОКС является совокупностью клинических признаков и симптомов, которые позволяют за-

подозрить ИМ или нестабильную стенокардию, с высокой вероятностью развития ИМп*ST* или ИМбп*ST* на электрокардиограмме [1].

Введение термина «острый коронарный синдром» во многом обязано необходимости выбора тактики ведения пациента уже на этапе первого контакта в стационаре. Таким образом, выбор метода лечения и его применение зачастую должны происходить ещё до установления диагноза острого ИМ. Срочность и метод оказания помощи, как правило, зависят от положения сегмента *ST* относительно изоэлектрической линии на электрокардиограмме. Основными способами восстановления коронарной перфузии сегодня являются тромболитическая терапия, коронарная ангиопластика и более редко применяемое аортокоронарное шунтирование. При смещении сегмента *ST* вверх (ОКСп*ST*) методом выбора реперфузии коронарного кровотока является коронарная ангиопластика. При невозможности её проведения, в том числе в надлежащие сроки, проводят тромболитическую терапию. При ОКСп*ST* она должна быть проведена в самые короткие сроки. В случае, когда подъём сегмента *ST* не выявлен, тромболитическая терапия неэффективна, а подходы к проведению коронарной ангиопластики будут зависеть от степени риска в конкретном клиническом случае. Учитывая вышесказанное, уже при первом контакте с пациентом в стационаре целесообразно применение терминов ОКСп*ST* и ОКСбп*ST* для определения дальнейшей эффективной тактики лечения [3].

Первичная диагностика у пациентов с заболеванием сердца начинается со сбора жалоб, указывающих на ОКС. Атипичная клиническая картина (часто определяемая как отсутствие боли в грудной клетке) чаще встречается у пожилых пациентов. Согласно программе Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), средний возраст пациентов с атипичными симптомами составляет 72,9 года, тогда как с характерными симптомами — 65,8 года [36]. В национальном регистре США только 40 % пациентов старше 85 лет с ИМ [National Registry of Myocardial Infarction (NRMI)] имели боль в груди среди жалоб при первичном осмотре по сравнению с 77 % пациентов до 65 лет [6]. Хотя боль в груди остается общей жалобой при ОКС независимо от возраста, у пожилых пациентов чаще встречаются жалобы на выраженную одышку (49 %), повышенное потоотделение (26 %), тошноту, рвоту (24 %) и обморок (19 %) в качестве первичной жалобы. По причине наличия только этих жалоб, ИМ может остаться нераспознанным [18].

В работе W. B. Kannel и соавт. безболевой и нераспознанный ИМ также был более распространен у пожилых людей, что свидетельствует о том, что сами пациенты не приписывают атипичные симптомы сердечной этиологии. В то время как безболевой и нераспознанный ИМ составляет около 25 % от всех ИМ, их доля составляет до 60 % у пациентов старше 85 лет [18, 46]. Вероятнее ОКС развивается у пожилых пациентов, у которых есть еще одна острая патология или как результат обострения основного заболевания (например, пневмония, ХОБЛ). Эти «вторичные» коронарные события возникают в условиях повышенного кислородного запроса или гемодинамического стресса у пациентов с фоновым атеросклеротическим заболеванием. Таким образом, неспецифические симптомы и сопутствующие заболевания могут путать первоначальное представление и способствовать задержкам в лечении. Было показано, что атипичная симптоматика свидетельствует о худшем прогнозе (в 3 раза выше риск смерти в стационаре — 13 против 4 %, $p<0{,}001$), отчасти из-за задержек в диагностике и лечении и недостаточно обоснованной медикаментозной терапии. Ввиду распространенности атипичных особенностей и связанных с ними худших исходов у пожилых людей рекомендуется высокая клиническая настороженность относительно ОКС [6].

Первые шаги по ведению пациентов с ОКС включают оценку краткосрочного риска смерти или развития ИМ по результатам оценки возраста пациента, первичного физикального обследования (сердечный ритм, уровень АД), ЭКГ (депрессия сегмента *ST*) и лабораторных исследований (кардиомаркеры) [42, 74].

Для идентификации пациентов с высоким риском был разработан ряд инструментов стратификации риска на основе данных, полученных от десятков тысяч пациентов, включенных в рандомизированные клинические испытания (РКИ) и реестры. С другой стороны, принятие решения о том, как лечить пациентов пожилого возраста с высоким риском и как минимизировать риск лекарственной терапии и коронарного вмешательства, требует обоснованного клинического суждения, принятия конкретных мер и, в большинстве случаев, мультидисциплинарного подхода. Это утверждение часто не находит отражения в руководящих принципах клинической практики, поскольку они

основаны главным образом на данных, полученных в результате РКИ, которые часто исключают пациентов со значительными сопутствующими заболеваниями и склонны к малым выборкам пожилых пациентов (*рис. 1, 2*) [15, 26, 41, 69, 80, 82, 87].

Клинические руководства Американского колледжа кардиологии/Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) и Европейского общества кардиологов (ESC) рекомендуют немедленное проведение ЭКГ с 12 отведениями (в течение 10 мин) у пациентов с дискомфортом в грудной клетке или другими симптомами, соответствующими ОКС [74]. Только $^1/_3$ всех пациентов в когорте CRUSADE (шкала оценки риска крупного кровотечения в стационаре при ОКСбп*ST* на ЭКГ) получила первичную ЭКГ в течение 10-минутного окна после прибытия в отделение неотложной помощи. Фактически, среднее время между первой симптоматикой и первой ЭКГ составляло около 40 мин, что было на 7 мин дольше в группе пациентов старше 85, чем в группе до 65 лет. У женщин старше 85 лет этот показатель составил 45 мин [7].

Важное значение имеет сравнение предыдущих ЭКГ с имеющейся, особенно у пациентов с изменениями на ЭКГ. Нередко ЭКГ не дает необходимой диагностической информации из-за блокады ножек пучка Гиса или ритма электрокардиостимулятора [42]. У пожилых пациентов гораздо чаще получают недиагностические ЭКГ. Соотношение пациентов с ОКСбп*ST*, имеющих недиагностические ЭКГ, увеличивается с 23 до 43 % для тех, кто моложе 65 и старше 85 лет соответственно [7].

Коморбидность — ещё один важный фактор, осложняющий диагностику пациентов с ОКС. Пожилые пациенты имеют гипертоническую болезнь более чем в 70 % случаев, диабет — в 35 %; 20 % пациентов имеют СКФ (*eGFR*)<60 мл/мин, а также предшествующие ИМ, ОНМК или фибрилляцию предсердий и заболевания периферических артерий [15, 19, 26, 27, 67, 73, 78]. Все эти условия подразумевают конкретные проблемы при выборе стратегии лечения. Наконец, большинство РКИ и руководящие принципы по ОКС не считают, что хрупкость, которая серьезно влияет на результат лечения пожилых людей, необходимо учитывать (среди других переменных) при выборе стратегии лечения [24].

Всесторонняя гериатрическая оценка (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) стала общепризнанным методом оценки пожилых людей в клинической практике. Это многодисциплинарный диагностический подход для определения медицинских, психологических и функциональных возможностей пожилого человека для разработки плана лечения и наблюдения [75]. Этот метод, при условии, что он тесно связан с медицинскими вмешательствами, показывает превосходные результаты [29] и успешно применяется за пределами гериатрии [31, 38]. Два исследования, включенные в программу Canadian Study of Health and Aging, были использованы для определения прогностической достоверности CGA, проведенной более чем 70 клиницистами [44, 72]. В обоих исследованиях полученные результаты CGA высоко корре-

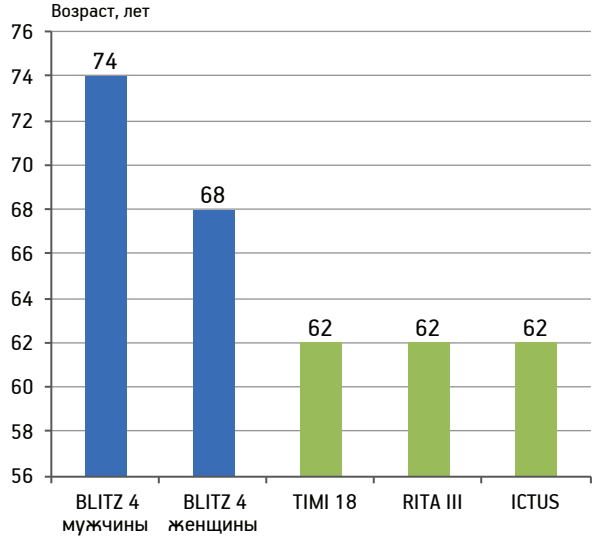


Рис. 1. Средний возраст популяций с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST в современных реестрах и крупных исследованиях

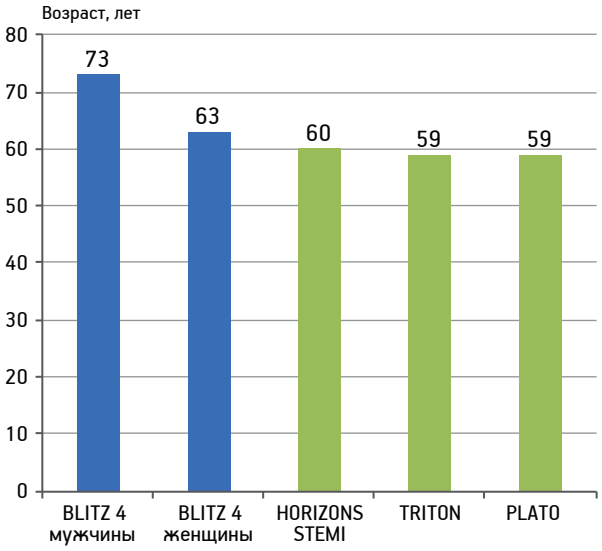


Рис. 2. Средний возраст популяций с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST в современных реестрах и крупных исследованиях

лировали со стандартом исследования Canadian Study of Health and Aging Frailty Index (CSHA FI) и достоверно являлись предикторами смерти и необходимости в стационарном лечении. Эти исследования являются первыми объективными подтверждениями того, что CGA является надежной оценкой степени хрупкости. В настоящее время CGA признана золотым стандартом для обнаружения хрупкости. Практическое ограничение CGA — это время и опыт, необходимые для осуществления методики [24].

Оценка риска развития кровотечений

Развитие кровотечения связано с менее благоприятным прогнозом у пациентов с ОКС [25, 55, 56]. Клинические руководства [5, 71] рекомендуют основывать тактику ведения этих пациентов на степени риска развития как ишемических осложнений, так и кровотечений. По этой причине в течение последних нескольких лет были разработаны различные подходы к оценке риска развития кровотечения для пациентов с ОКС [59, 61, 83]. Коморбидные состояния и хрупкость являются общими для пожилых пациентов с острым ИМ и связаны с более высокой частотой осложнений, включая кровотечения, и, как следствие, повышенным расходованием ресурсов здравоохранения [47]. По этой причине медицинское обслуживание при остром ИМ у пожилых людей может стать важной проблемой общественного здравоохранения в ближайшие годы. Тем не менее, клинические данные об управлении и стратификации риска у пожилых пациентов с ОКС недостаточны [47, 48, 50].

Существуют различные подходы к стратификации риска и в определении развития кровотечений у пациентов с ОКС: CRUSADE [84], Mehran [61], ACTION [60], и BARC [62]. Очевидно, однако, что оценка риска у пожилых пациентов с ОКС представляет определенные особенности [51, 57, 58]. Коморбидность и/или хрупкость являются общими для этой популяции, и эти факторы могут быть связаны с более высокой частотой осложнений и побочными эффектами, связанными с наркотическими анальгетиками, часто применяемыми для лечения этого состояния [11]. Таким образом, оценка таких переменных, как хрупкость, сопутствующие заболевания и функциональный статус, может предоставить дополнительную информацию и значительно способствовать улучшению прогностической стратификации риска развития кровотечений у пожилых пациентов с ОКС [12].

Диабет

Согласно опросу Euro Heart, у 21% пациентов с ИМп*ST* и 27% пациентов с ОКСбп*ST* был недавно диагностирован или впервые выявлен при госпитализации сахарный диабет (СД) [54]. По сравнению с пациентами без СД, у пациентов с СД были хуже внутрибольничные и долгосрочные результаты лечения [43], которые не полностью объяснялись коморбидностью с СД, хотя он по-прежнему остается наиболее мощным предиктором неблагоприятных исходов среди всех выявляемых факторов после предварительной оценки.

Исключением из этого правила могут быть пожилые люди, когда избыточная смертность, наблюдаемая у пациентов с диабетом, связана в основном с ранее существовавшими хронической болезнью почек (ХБП) и миокардиальным повреждением [79]. Помимо более высокой нагрузки на факторы риска, гипергликемия подразумевает выбор менее агрессивной тактики ведения пациентов с ОКС [28]. Данные, полученные из реестров, последовательно показали, что пациенты с ОКС и СД подвергаются субоптимальному лечению по сравнению с недиабетическими пациентами как с точки зрения реваскуляризации, так и с учетом антитромбоцитарной схемы лечения [8, 39]. Указанный факт может иметь особое значение в случае ряда нарушений функции тромбоцитов, что приводит к усилению их реакционной способности в период лечения [8]. Гипергликемия при госпитализации оказывает мощный и независимый эффект на смертность до и после 1 года у пациентов с ИМ [33]. Риск, связанный с нарушением уровня глюкозы при госпитализации, имеет форму *U*-образной кривой с повышенной частотой неблагоприятных исходов, связанных как с гипергликемией, так и с гипогликемией [81].

Пациенты с ОКС и гипергликемией, но без предшествующей истории СД, должны иметь дополнительную оценку риска для определения тяжести их метаболических расстройств. Эта оценка может включать определение уровня глюкозы натощак, гликированного гемоглобина и тест на толерантность к глюкозе после перорального введения [76].

Нарушения функции почек

СКФ постепенно снижается с возрастом с приблизительной скоростью 8 мл/мин на 1,73 м^2 за десятилетие, а значительная часть пожилых людей имеет СКФ<60 мл/мин на 1,73 м^2. Начиная с 30-летнего возраста, происходит процесс

гломерулярного замещения фиброзной тканью, называемый гломерулосклерозом, который с возрастом затрагивает все большее число клубочков [66]. Старение также сопровождается уменьшением продукции креатинина (старческая саркопения) и поэтому уровень креатинина в сыворотке не увеличивается пропорционально постепенному снижению СКФ. Следовательно, сывороточный креатинин 1 мг/дл соответствует СКФ 120 мл/мин в возрасте 20 лет, но только 60 мл/мин — у 80-летнего человека. Многие применяемые уравнения (MDRD — Modification of Diet in Renal Disease; CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; уравнение Кокрофта—Голта) недооценивают истинную СКФ на 20–25 % вероятнее всего из-за того, что они были разработаны для пациентов со сниженной мышечной массой по сравнению со здоровыми взрослыми [35]. В результате, пожилые пациенты с СКФ 45–59 мл/мин на 1,73 м^2 менее вероятно, чем более молодые пациенты, подвергнутся прогрессированию почечной недостаточности до терминальной стадии, однако когда прогрессия происходит, она медленнее, чем у более молодых пациентов [68]. Более того, у пожилых пациентов более низкий возрастной риск смерти, чем у более молодых пациентов с аналогичной СКФ.

Хотя ХБП является хорошо известным фактором риска для ОКСбп*ST*, ее роль в оценке прогноза у пожилых пациентов с ОКСбп*ST* пока не до конца определена [37]. В итальянском исследовании около 60 % пожилых пациентов с ОКС имели СКФ <60 мл/мин на 1,73 м^2, когда использовалась формула CKD-EPI или MDRD, по сравнению с 80 %, когда применяли уравнение Кокрофта—Голта [63]. Анализируя как непрерывную переменную, СКФ находится среди независимых предикторов смертности [64], и в этом отношении формула Кокрофта—Голта значительно превосходит по качеству стратификации риска два других уравнения [63]. Клинические проявления ОКС часто атипичны у пациентов с ХБП, и проблема дифференциального диагноза может быть осложнена тем, что концентрация сердечных тропонинов в сыворотке крови часто повышается у пожилых пациентов с ХБП без ОКС [80]. Пациенты с ХБП более склонны к кровотечениям, чем пациенты с сохраненной почечной функцией. Также у пациентов с ХБП были описаны нарушения адгезии и агрегации тромбоцитов, приводящие к геморрагической тенденции [20]. Поэтому их следует осторожно лечить антитромботическими средствами, исключительно или в большей степени элиминируемыми через почки, такими как ингибиторы гликопротеина II*b*/III*a* и эноксапарин, которые необходимо дозировать в соответствии со СКФ. Подавляющее большинство пожилых пациентов с ХБП не лечится инвазивно, потому что многие врачи неохотно используют коронарную ангиографию в этой ситуации из-за риска дальнейшего снижения СКФ. Этот щадящий подход приводит к недооценке тяжести коронарной недостаточности и снижению частоты последующей реваскуляризации.

Пациенты с низкой СКФ менее подвержены коронарной ангиографии и реваскуляризации в течение 14 дней после госпитализации. Пациенты, перенесшие коронарную ангиографию, имея сниженную функцию почек, как правило, ассоциированы с более тяжелым течением коронарной недостаточности. Смертность в течение первого года после ОКС была на 36 % ниже в результате инвазивной тактики, однако разница в смертности, наблюдаемая при инвазивной терапии, снижалась при более низкой почечной функции, вплоть до отсутствия разницы в смертности у пациентов с СКФ<15 мл/мин на 1,73 м^2. Следует, однако, отметить, что пациенты >80 лет были исключены из анализа. «Терапевтический нигилизм», принятый у пациентов с ХБП, также распространяется на меры вторичной профилактики, такие как рекомендации по прекращению курения, потере массы тела, физической нагрузке и сердечной реабилитации. Более того, такие препараты, как статины, β-блокаторы и антиагреганты, реже назначают при выписке у пациентов с ХБП, чем без неё [32].

Анемия

Анемия, определяемая в соответствии с критериями ВОЗ (гемоглобин <130 г/л у мужчин или <120 г/л у женщин) [88], встречается у 15–20 % пациентов с ОКС [13]. Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (2015 г.) для управления ОКСбп*ST* идентифицируют анемию как важный фактор риска как для ишемических осложнений, так и для кровотечения [74]. Анемия встречается более чем в 19 % случаев ОКС, пациенты с анемией обычно более старшего возраста и имеют сопутствующую патологию в виде сахарного диабета, сердечной недостаточности, цереброваскулярных заболеваний и эпизодов кровотечений в анамнезе [49]. Авторы клинического руководства 2017 г. от Европейского

общества кардиологов по ОИМп*ST* предлагают уделить особое внимание мониторингу уровня общего гемоглобина для стратификации риска и обратить внимание на антитромботическую терапию, тип стента и сосудистый доступ (предпочитая радиальный); они также предлагают пороговое значение для переливания компонентов крови — относительно гематокритного числа <25 % или уровня гемоглобина <70 г/л. Однако отмечается, что управление этой группой пациентов основано на эмпирических данных. Доказательства, приведенные недавно в литературе, дополняют следующие выводы и предложения. Систематический обзор скорректированных анализов предполагает повышенный риск смертности от всех причин у анемичных пациентов в течение первого года после ОКС [42, 49].

Добавление анемии к оценке GRACE приводит к значительной реклассификации пациентов в разные категории риска. В исследовании P. V. Ennezat и соавт. 16,5 % пациентов с низким риском (⩽5 % риск смерти или повторной госпитализация для ИМ) были доведены до среднего (>5–10 %) или высокого риска (>10 %); 79,5 % пациентов с промежуточным риском были реклассифицированы как низкий (55 %) или высокий риск (24 %); 45,5 % пациентов с высоким риском были понижены до промежуточного риска. В целом 174 пациента были переклассифицированы в категорию более высокого риска (17,3 %) и 421 — в категорию с более низким риском (41,9 %) [30].

Анемия довольно часто встречается у пожилых пациентов с острым сердечно-сосудистым заболеванием, которое обнаруживают у 43 % этой группы [45]. В этой ситуации анемия ассоциируется с более высокой распространенностью сопутствующих заболеваний, включая СД 2-го типа, ХБП, ХСН и цереброваскулярную болезнь. Однако его независимая прогностическая роль сохраняется даже после корректировки по возрасту, полу и наиболее клинически значимым ковариантам и степени хрупкости [53, 64]. Многовариантная метарегрессия показала, что переливание крови связано с более высоким риском смертности, независимо от исходного уровня гемоглобина, минимального уровня гемоглобина и динамики уровня во время госпитализации. Переливание крови также связано с более высоким риском для повторного ИМ (отношение риска 2,04, 95 % ДИ, 1,06–3,93, p=0,03) [22].

Таким образом, у пациентов с ОКС и анемией наблюдается повышенная распространенность множественных сопутствующих заболеваний, сердечно-сосудистый профиль с высоким риском и общий худший результат. Сложное медицинское состояние этой когорты представляет собой серьезную проблему для принятия терапевтических решений.

Кардиомаркеры

Со времени введения диагноза ИМ большое количество сывороточных аналитов было рассмотрено в качестве идеального кардиомаркера — некроза сердечной мышцы [23]. Однако в последнее время наиболее рекомендуемыми маркерами являются только сердечные тропонины *I* и *T*. Всемирная специальная группа (WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction) совместно с Европейским кардиологическим обществом, Фондом американской коллегии кардиологов, Американской кардиологической ассоциацией и Всемирной федерацией сердца уточнили критерии ИМ и дали ему универсальное определение, на сегодня актуальным является 4-й пересмотр последнего. Документ, отражающий его суть, был опубликован в 2018 г. K. Thygesen и соавт. [85]. Данное издание, как и предыдущее, рекомендует высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов в качестве приоритетного [21].

В современной рутинной практике кардиологических отделений уже недостаточно однократного измерения уровня тропонина. Российские и зарубежные клинические рекомендации говорят о необходимости динамического измерения, начиная с момента первого контакта с пациентом в приемном покое стационара. Не являются исключением и пациенты, чей результат первичного измерения сывороточного тропонина находится ниже верхнего референсного предела [40, 74, 86]. Динамическое повышение концентрации тропонина даже в пределах референсного диапазона (то есть в пределах 99-го ‰) имеет неблагоприятный прогноз по причине прямой корреляции с увеличением осложнений течения заболевания [9, 77]. В таких клинических ситуациях особо важно не пропустить пациентов на фоне здоровых индивидуумов, чей уровень тропонина исходно расположен вблизи верхнего референсного предела.

Определение кардиальных маркеров высокоточными методами особенно важно для дифференциального диагноза ОКСбп*ST*, когда эхо-КГ не приносит дополнительных сведений для интерпретации клинического случая. Кроме того, около 30 % случаев ИМ протекает с нетипичной кли-

нической картиной, бессимптомным течением или отсутствием значимых диагностических изменений на ЭКГ: аневризма ЛЖ, рубцовые изменения, блокада левой ножки пучка Гиса, без подъема сегмента *ST* [2].

Значительная часть нетипичного ИМ — у больных пожилого и старческого возраста, чья клиническая картина сопровождается рядом особенностей, основными из которых являются: частое атипичное протекание клинических проявлений ИБС, высокая распространенность безболевой ишемии миокарда, часто наличие двух заболеваний и более у 1 больного (полиморбидность), преимущественно хроническое течение заболеваний, наличие у данной категории пациентов инволюционных функциональных и морфологических изменений со стороны различных органов и систем [4].

Среди современных публикаций неоднократно встречаются рекомендации применения различных референсных пределов для отличных гендерных групп пациентов [10, 34]. До недавнего времени аналогичных рекомендаций касательно различных возрастных групп не встречалось, однако с появлением автоматических методов определения концентрации тропонинов в крови и рутинного применения высокочувствительных методов ситуация стала меняться.

J. Liu и соавт. в своей публикации 2017 г. обращают внимание на то, что возрастные отличия уровня сердечного тропонина *T* имеют прогностическое значение, в том числе и на концентрациях ниже 99-го ‰. В своём исследовании они показали увеличение концентрации тропонина *T* в прямой связи с возрастом у мужчин и женщин [52]. Указанные данные соответствуют метаанализу трех исследований, включавших 10 723 пациента с низкой концентрацией вч-*cTnT*, авторы которого также пришли к выводу о более неблагоприятном прогнозе у пациентов старших возрастных групп [70]. Дополняет результаты коллег большой ретроспективный анализ R. Body и соавт., в котором исследовали использование стратегии Rule-out (стратегия исключения) острого ИМ. Авторы сообщили о том, что обнаружение очень низкой концентрации *hs-cTnT* при поступлении пациентов в стационар позволяет быстро и безопасно исключить ОИМ, однако данное утверждение необходимо ограничить группой пациентов до 65 лет [17].

Выводы

Атипичная клиническая картина острого коронарного синдрома чаще встречается у пациентов старших возрастных групп. Показано, что атипичная симптоматика свидетельствует о худшем прогнозе, отчасти из-за задержек в диагностике и лечении и недостаточно обоснованной медикаментозной терапии. Коморбидность — один из важных факторов, осложняющий диагностику у пожилых пациентов с острым коронарным синдромом. Среди коморбидных состояний у пациентов старших возрастных групп чаще указывают на хрупкость, гипергликемию, анемию и хроническую болезнь почек. Хрупкость является недооцененным показателем клинической картины, оказывающим глубокое влияние на результат диагностики и лечения у пожилых людей. В настоящее время Всесторонняя гериатрическая оценка (CGA) признана «золотым стандартом» для обнаружения хрупкости. Таким образом, оценка таких переменных, как хрупкость, сопутствующие заболевания и функциональный статус, может предоставить дополнительную информацию и способствовать улучшению прогностической стратификации риска развития осложнений у пожилых пациентов с острым коронарным синдромом, в особенности кровотечений. Пациенты с острым коронарным синдромом и гипергликемией, но без предшествующей истории сахарного диабета должны иметь дополнительную оценку риска для определения тяжести их метаболических расстройств. Клинические проявления острого коронарного синдрома часто атипичны у пациентов с хронической болезнью почек, и проблема дифференциального диагноза может быть осложнена тем, что концентрация сердечных тропонинов в сыворотке крови часто повышается у пожилых пациентов с хронической болезнью почек без острого коронарного синдрома. Анемия встречается более чем в 19 % случаев острого коронарного синдрома, пациенты с анемией обычно более старшего возраста. По данным литературы, риск смертности от всех причин повышен у анемичных пациентов пожилого и старческого возраста в течение первого года после острого коронарного синдрома. В последнее время наиболее рекомендуемыми маркерами диагностики острого коронарного синдрома являются только сердечные тропонины *I* и *T*. Современные клинические руководства рекомендуют высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов в качестве приоритетного. Определение кардиальных маркеров высокоточными методами особенно важно

для дифференциального диагноза острого коронарного синдрома без стойкого подъёма сегмента *ST* у пациентов пожилого возраста, когда эхо-КГ не приносит дополнительных сведений для интерпретации клинического случая и отсутствуют значимые диагностические изменения на ЭКГ. Возрастные отличия в уровне сердечного тропонина имеют прогностическое значение, в том числе и на концентрациях ниже 99-го ‰.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Ведение* пациентов с острым коронарным синдромом: Метод. рекомендации для врачей скорой медицинской помощи, врачей кардиологов, терапевтов стационаров и амбулаторного звена. М.: ООО «Медиком», 2016.

2. *Денисов И.Н.* Инфаркт миокарда: Клинические рекомендации // В сб.: IV Конгресс врачей первичного звена здравоохранения Юга России, IX Конференция врачей общей практики (семейных врачей) Юга России. Ростов-на-Дону, 2014.

3. *Диагностика* и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: Клинические рекомендации. М., 2013.

4. *Карабаева А.И.* Особенности течения и лечения ишемической болезни сердца у лиц пожилого и старческого возраста // Вестн. КазНМУ. 2012. № 1. С. 80–84.

5. *Alame A., Karatasakis A., Karacsonyi J. et al.* Comparison of the American College of Cardiology/American Heart Association and the European Society of Cardiology guidelines for the management of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // Coron. Artery Dis. 2017. Vol. 28. № 4. P. 294–300.

6. *Alexander K., Newby L., Cannon C. et al.* Acute Coronary Care in the Elderly, Part I // Circulation. 2007. Vol. 115. № 19. P. 2549–2569.

7. *Alexander K.P., Roe M.T., Chen A.Y. et al.* Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST–segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative // J. Amer. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 46. P. 1479–1487.

8. *Angiolillo D.J., Bernardo E., Zanoni M. et al.* Impact of insulin receptor substrate-1 genotypes on platelet reactivity and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease // J. Amer. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 58. P. 30–39.

9. *Apple F.S., Collinson P.O.* IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays // Clin. Chem. 2012.Vol. 58. № 1. P. 54–61.

10. *Apple F.S., Simpson P.A., Murakami M.M.* Defining the serum 99th percentile in a normal reference population measured by a high-sensitivity cardiac troponin I assay // Clin. Biochem. 2010. № 43. P. 1034–1036.

11. *Ariza-Solé A., Formiga F., Lorente V. et al.* Efficacy of Bleeding Risk Scores in Elderly Patients with Acute Coronary Syndromes // Revista Español. Cardiol. (English Edition). 2014. Vol. 67. № 6. P. 463–470.

12. *Ariza-Sole´ A., Formiga F., Vida´n M.T. et al.* Impact of frailty and functional status on outcomes in elderly patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: rationale and design of the IFFANIAM study // Clin. Cardiol. 2013. Vol. 36. P. 565–569.

13. *Aronson D., Suleiman M., Agmon Y. et al.* Changes in haemoglobin levels during hospital course and long-term outcome after acute myocardial infarction // Europ. Heart J. 2007. Vol. 28. P. 1289–1296.

14. *Avezum A., Makdisse M., Spencer F. et al.* Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: Observations from the global registry of acute coronary events (GRACE) // Amer. Heart J. 2005. Vol. 149. № 1. P. 67–73.

15. *Bach R.G., Cannon C.P., Weintraub W.S. et al.* The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes // Ann. intern. Med. 2004. Vol. 141. P. 189–195.

16. *Bassand J., Hamm C.* Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology: reply // Europ. Heart J. 2007. Vol. 29. № 2. P. 278–279.

17. *Body R., Mueller C., Giannitsis E. et al.* The Use of Very Low Concentrations of High-sensitivity Troponin T to Rule Out Acute Myocardial Infarction Using a Single Blood Test // Acad. Emerg. Med. 2016. Vol. 23. P. 1004–1013.

18. *Brieger D., Eagle K.A., Goodman S.G. et al.* Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events // Chest. 2004. Vol. 126. P. 461–469.

19. *Bueno H., Betriu A., Heras M. et al.* TRIANA Investigators. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies // Europ. Heart J. 2011. Vol. 32. P. 51–60.

20. *Capodanno D., Angiolillo D.J.* Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease // Circulation. 2012. Vol. 125. P. 2649–2661.

21. *Carlton E., Pickering J., Greenslade J. et al.* Assessment of the 2016 National Institute for Health and Care Excellence high-sensitivity troponin rule-out strategy // Heart. 2018. Vol. 104. № 8. P. 665–672.

22. *Chatterjee S., Wetterslev J., Sharma A. et al.* Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction // J.A.M.A. Intern. Med. 2013. Vol. 173. P. 132–139.

23. *Christenson R.* National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes and Heart Failure // Clin. Chem. 2007. Vol. 53. № 4. P. 545–546.

24. *Clegg A., Young J., Iliff S. et al.* Frailty in elderly people // Lancet. 2013. Vol. 381. P. 752–762.

25. *Correia L., Ferreira F., Kalil F. et al.* Comparison of ACUITY and CRUSADE Scores in Predicting Major Bleeding during Acute Coronary Syndrome // Arq. Bras. Cardiol. 2015. Vol. 105. № 1. P. 20–27.

26. *Damman P., Clayton T., Wallentin L. et al.* Effects of age on long-term outcomes after a routine invasive or selective invasive strategy in patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative analysis of individual data from the FRISC II -ICTUS -RITA-3 (FIR) trials // Heart. 2012. Vol. 98. P. 207–213.

27. *De Luca G., Dirksen M.T., Spaulding C.S. et al.* Impact of age on long-term outcome after primary angioplasty with bare-metal or drug-eluting stent (from the DESERT Cooperation) // Amer. J. Cardiol. 2013. Vol. 112. P. 181–186.

28. *Dotevall A., Hasdai D., Wallentin L. et al.* Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes // Data from the Euro Heart Survey ACS Diabet Med. 2005. Vol. 22. P. 1542–1550.

29. *Ellis G., Whitehead M.A., Robinson D. et al.* Comprehensive geriatricassessment for older adults admitted to hospital: meta-analysis of randomised controlled trials // Brit. med. J. 2011. Vol. 343. P. d6553.

30. *Ennezat P.V., Maréchaux S., Pinc C. et al.* Anaemia to predict outcome in patients with acute coronary syndromes // Arch. Cardiovasc. Dis. 2013 Vol. 106. № 6–7. P. 357–365.

31. *Extermann M., Aapro M., Bernabei R. et al.* Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society

of Geriatric Oncology (SIOG) // Crit. Rev. Oncol. Hemat. 2005. Vol. 55. № 3. P. 241–252.

32. Gansevoort R.T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B.R. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention // Lancet. 2013. Vol. 382. P. 339–352.

33. Gholap N.N., Mehta R.L., Ng L. et al. Is admission blood glucose concentration a more powerful predictor of mortality after myocardial infarction than diabetes diagnosis? A retrospective cohort study // Brit. med. J. Open. 2012. Vol. 2. P. e1596.

34. Giannitsis E., Kurz K., Hallermayer K. et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T Assay // Clin. Chem. 2010. Vol. 56. P. 254–261.

35. Glassock Rj., Rule A.D. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli // Kidney Int. 2012. Vol. 82. P. 270–277.

36. Global Registry of Acute Coronary Events. URL: http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/default.aspx (дата обращения 24.02.2019).

37. Goldenberg I., Subirana I., Boyko V. et al. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project // Arch. intern. Med. 2010. Vol. 170. P. 888–895.

38. Harari D., Hopper A., Dhesi J. et al. Proactive care of older people undergoing surgery ('POPS'): designing, embedding, evaluating and funding a comprehensive geriatric assessment service for older elective surgical patients // Age Ageing. 2007. Vol. 36. № 2. P. 190–196.

39. Hasin T., Hochadel M., Gitt A.K. et al. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus // Amer. J. Cardiol. 2009. Vol. 103. P. 772–778.

40. Hoeller R., Rubini Giménez M., Reichlin T. et al. Normal presenting levels of high-sensitivity troponin and myocardial infarction // Heart. 2013. Vol. 99. № 21. P. 1567–1572.

41. Husted S., James S., Becker R.C. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2012. Vol. 5. P. 680–688.

42. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Europ. Heart J. 2017. Vol. 39. № 2. P. 19–177.

43. Jensen L.O., Maeng M., Thayssen P. et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes following primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction // Amer. J. Cardiol. 2012. Vol. 109. P. 629–635.

44. Jones D.M., Song X., Rockwood K. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment // J. Amer. Geriat. Soc. 2004. Vol. 52. № 11. P. 1929–1933.

45. Joosten E., Pelemans W., Hiele M. et al. Prevalence and causes of anaemia in a geriatric hospitalized population // Gerontology. 1992. Vol. 38. P. 111–117.

46. Kannel W.B., Abbott R.D. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: an update on the Framingham study // New Engl. J. Med. 1984. Vol. 311. P. 1144–1147.

47. Khandelwal D., Goel A., Kumar U. et al. Frailty is associated with longer hospital stay and increased mortality in hospitalized older patients // J. Nutr. Hlth Aging. 2012. Vol. 16. P. 732–735.

48. Krumholz H.M., Gross C.P., Peterson E.D. et al. Is there evidence of implicit exclusion criteria for elderly subjects in randomized trials? Evidence from the GUSTO-1 study // Amer. Heart J. 2003. Vol. 146. P. 839–847.

49. Lawler P., Filion K., Dourian T. et al. Anemia and mortality in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis // Amer. Heart J. 2013. Vol. 165. P. 143–153.

50. Lee P.Y., Alexander K.P., Hammill B.G. et al. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes // J.A.M.A. 2001. Vol. 286. P. 708–713.

51. Lenderink T., Herna´ndez A.V., Boersma E. et al. Prediction of 30-day mortality in older patients with a first acute myocardial infarction // Cardiology. 2010. Vol. 115. P. 1–9.

52. Liu J., Jia Q., Zang X. et al. Age-sex distribution of patients with high-sensitivity troponin T levels below the 99th percentile // Oncotarget. 2017. Vol. 8. № 43. P. 75638–75645.

53. Maccio A., Madeddu C. Management of anemia of inflammation in the elderly // Anemia. 2012. Vol. 2012. P. 1–20.

54. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004 // Europ. Heart J. 2006. Vol. 27. P. 2285–2293.

55. Manoukian S.V., Feit F., Mehran R. et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial // J. Amer. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 49. P. 1362–1368.

56. Manzano-Fernández S., Sánchez-Martínez M., Flores-Blanco P. et al. Comparison of the Global Registry of Acute Coronary Events Risk Score Versus the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines Risk Score to Predict In-Hospital Mortality and Major Bleeding in Acute Coronary Syndromes // Amer. J. Cardiol. 2016. Vol. 117. № 7. P. 1047–1054.

57. Martınez-Selle M., Datino T., Bueno H. Influence of reperfusion therapy on prognosis in patients aged > or = 89 years with acute myocardial infarction // Amer. J. Cardiol. 2005. Vol. 95. P. 1232–1234.

58. Martınez-Selle M., Datino T., Bueno H. Coronary care unit admission of very old patients with acute myocardial infarction // Heart. 2006. Vol. 92. P. 549–550.

59. Mathews R., Peterson E.D., Chen A.Y. et al. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry®-GWTGTM // Amer. J. Cardiol. 2011. Vol. 107. P. 1136–1143.

60. Mathews R., Peterson E.D., Chen A.Y. et al. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION RegistryW-GWTGTM // Amer. J. Cardiol. 2011. Vol. 107. P. 1136–1143.

61. Mehran R., Pocock S.J., Nikolsky E. et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes // J. Amer. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 55. P. 2556–2566.

62. Mehran R., Rao S.V., Bhatt D.L. et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium // Circulation. 2011. Vol. 123. P. 2736–2747.

63. Morici N., De Servi S., Toso A et al. Renal function estimation and one-year mortality in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // Int. J. Cardiol. 2014. Vol. 174. № 1. P. 127–128.

64. Morici N., Savonitto S., Murena E. et al. Causes of death in patients ≥ 75 years of age with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome // Amer. J. Cardiol. 2013. Vol. 112. P. 1–7.

65. Mozaffarian D., Benjamin E., Go A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2015 Update // Circulation. 2014. Vol. 31. № 4. P. e29–e322.

66. Musso C.G., Oreopoulos D.G. Aging and physiological changes of the kidneys including changes in glomerular filtration rate // Nephron Physiol. 2011. Vol. 119. Suppl. 1. P. 1–5.

67. Ndrepepa G., Kastrati A., Mehilli J. et al. Age-dependent effect of abciximab in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions // Circulation. 2006. Vol. 114. P. 2040–2046.

68. O'Hare A.M., Choi A.I., Bertenthal D. et al. Age affects outcome in chronic kidney disease // J. Amer. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 18. P. 2758–2765.

69. Olivari Z., Steffenino G., Savonitto S. et al. BLITZ 4 Investigators. The management of acute myocardial infarction in the cardiological intensive care units in Italy: the 'BLITZ 4 Qualità'campaign for performance measurement // Europ. Heart J. Acute Cardiovasc. Care. 2012. Vol. 1. P. 143–152.

70. Parikh R.H., Seliger S.L., De Lemos J. et al. Prognostic Significance of High-Sensitivity Cardiac Troponin T Concentrations between the Limit of Blankand Limit of Detection in Community-Dwelling Adults:A Metaanalysis // Clin. Chem. 2015. Vol. 61. P. 1524–1531.

71. Prejean S., Din M., Reyes E. Guidelines in review: Comparison of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes and the 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // J. Nuclear Cardiol. 2017. Vol. 25. № 3. P. 769–776.

72. Rockwood K., Song X., MacKnight C. et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people // CMAJ. 2005. Vol. 173. № 5. P. 489–495.

73. Roe M.T., Goodman S.G., Ohman E.M. et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel // Circulation. 2013. Vol. 128. P. 823–833.

74. Roffi M., Patrono C., Collet J. P. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Europ. Heart J. 2016. Vol. 37. № 3. P. 267–315.

75. Rubenstein L.Z., Stuck A.E., Siu A.L., Wieland D. Impacts of geriatric evaluation and management programs on defined outcomes: overview of the evidence // J. Amer. Geriat. Soc. 1991. Vol. 39. № 9. Pt. 2. P. 8S–16S.

76. Ryden L., Grant P.J., Anker S.D. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Europ. Heart J. 2013. Vol. 34. P. 3035–3087.

77. Saunders J.T., Nambi V., De Lemos J.A. et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study // Circulation. 2011. Vol. 123. № 13. P. 1367–1376.

78. Savonitto S., Cavallini C., Petronio A.S. et al. Italian Elderly ACS Trial Investigators. Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a randomized controlled trial // JACC Cardiovasc. Interven. 2012. Vol. 5. P. 906–916.

79. Savonitto S., Morici N., Cavallini C. et al. One-year mortality in elderly adults with non-ST-elevation acute coronary syndrome: effect of diabetic status and admission hyperglycemia // J. Amer. Geriat. Soc. 2014. Vol. 62. № 7. P. 1297–1303.

80. Savonitto S., Morici N., De Servi S. Treatment of acute coronary syndromes in the elderly and in patients with comorbidities // Rev. Esp. Cardiol. 2014. Vol. 67. P. 564–573.

81. Sinnaeve P.R., Steg P.G., Fox K.A. et al. GRACE Investigators. Association of elevated fasting glucose with increased short-term and 6-month mortality in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events // Arch. intern. Med. 2009. Vol. 169. P. 402–409.

82. Stone G.W., Witzenbichler B., Guagliumi G. et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction // New Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. P. 2218–2230.

83. Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y. et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score // Circulation. 2009. Vol. 119. P. 1873–1882.

84. Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y. et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score // Circulation. 2009. Vol. 119. P. 1873–1882.

85. Thygesen K., Alpert J., Jaffe A. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) // Europ. Heart J. 2019. Vol. 40. № 3. P. 237–269.

86. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third universal definition of myocardial infarction // Circulation. 2012. Vol. 126. № 16. P. 2020–2035.

87. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. et al. TRITON-TIMI 38: prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // New Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. P. 2001–2015.

88. World Health Organization (2017). Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. World Health Organization: URL: http://www.who.int/iris/handle/10665/259425 (дата обращения 24.02.2019).

Поступила в редакцию 25.02.2019
После доработки 29.04.2019
Принята к публикации 07.05.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 771–780

A. S. Pushkin[1, 2, 3], *V. Kh. Khavinson*[1]

PERSONIFIED MONITORING OF ACUTE CORONARY SYNDROME AND ITS OUTCOMES IN ELDERLY PATIENTS. REPORT 1. ACUTE CORONARY SYNDROME (OVERVIEW)

[1] Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110,
e-mail: pushkindoc@mail.ru; [2] City Hospital № 2, 5 Uchebniy per., St. Petersburg 194354;
[3] I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 str. L'va Tolstogo, St. Petersburg 197022

The overview describes the clinical features of acute coronary syndrome in patients of older age groups. Atypical symptoms present in this cohort very often. It associated with a worse prognosis, partly due to delays in diagnosis, treatment, and insufficiently substantiated drug therapy. Comorbidity is one of the important factors complicating the diagnosis of elderly patients. Frailty, hyperglycemia, anemia, and chronic kidney disease are comorbid conditions, it identify in patients of older age groups often. High-sensitive cardiac markers is especially important for the differential diagnosis of acute coronary syndrome without *ST* elevation in elderly patients, because sometimes echocardiography does not provide additional information for interpreting the clinical case and there are no significant diagnostic changes on the ECG.

Key words: *troponin, elderly and senile patients, personification, monitoring, acute coronary syndrome, myocardial infarction*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616-001-02:615.2.03-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 781–786

Е. С. Ильина[1], О. Т. Богова[1], С. В. Горбатенкова[2], О. В. Головина[2], В. А. Шалыгин[1], Д. В. Иващенко[1], И. И. Синицина[1], М. И. Савельева[1], В. Н. Потапов[1], О. В. Гончарова[3], С. Н. Пузин[1], Д. А. Сычев[1]

ИНИЦИАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ КАК ФАКТОР РИСКА ПАДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

[1] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, e-mail: profpotapov@mail.ru; [2] Госпиталь ветеранов войн № 2, 109472, Москва, Волгоградский пр., 168; [3] Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В статье представлены литературные и оригинальные данные по проблемам падений у пациентов старческого возраста. Рассмотрена связь факта падения с инициацией терапии лекарственными средствами, известными негативным влиянием на риск падения. Представлены данные по частоте и структуре падений на примере пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями старше 75 лет, получавших лечение в условиях многопрофильного стационара. При анализе полученных данных отмечена тенденция преобладания факта падения у $^1/_3$ (33,8%) пациентов в первые 5 дней пребывания в стационаре, что может быть ассоциировано с высоким лекарственным обременением и назначением «новых» для пациента средств. В исследовании отмечено, что именно в первые сутки происходил подбор терапии и часто назначались дополнительные лекарственные средства, что приводило к состоянию полипрагмазии. Анализ по отдельным группам препаратов смог достоверно подтвердить взаимосвязь назначения лекарственных средств, повышающих риск падения, и развития падений в отношении офтальмологической формы β-адреноблокаторов (p=0,04). Полипрагмазия как фактор риска падений у геронтологических пациентов, описанная в научной литературе, в нашей работе также подтвердила свое негативное влияние. Таким образом, пациентов, «новых пользователей» лекарств, известных по негативному влиянию развития падения, можно отнести в группу риска по падению.

***Ключевые слова**: пожилой и старческий возраст, лекарственно-индуцированные падения, инициация фармакотерапии, лекарственные средства, повышающие риск падения, антигипертензивные средства, психоактивные средства, антиглаукомные средства, факторы риска падения*

Проблема лекарственно-индуцированных падений характерна, в основном, для пациентов экономически развитых стран, в которых возрастает доля населения старших возрастных групп, обремененных большим количеством коморбидных заболеваний и вынужденно принимающих большое число лекарственных средств (ЛС) и увеличением, как следствие, вероятности развития неблагоприятной лекарственной реакции [16]. В публикациях последних лет, посвященных проблеме падений у пациентов пожилого и старческого возраста, наряду с фактором полипрагмазии (одновременный приём пяти и более ЛС), отмечена особенность влияния инициации фармакотерапии, или назначения «новых» ЛС, на повышение риска падений [5, 10]. Так, ряд исследований по изучению лекарственно-индуцирующих падений показал, что назначение пациенту «новых» ЛС, повышающих риск падения (ЛСПРП, в англоязычной литературе FRID — Fall-Risk-Increase-Drug), увеличивало вероятность развития падения в первые дни приема по сравнению с препаратами из группы ЛСПРП, принимаемых длительно [4, 11, 15].

В когортном исследовании, оценивающим шестилетнее антигипертензивное лечение, у 906 тыс. человек старшего возраста, проживающих в Норвегии, выявлено, что падения с развитием травмы случались чаще с применением петлевых диуретиков у «новых пользователей». Новым пользователем считается пациент, которому ЛС назначают впервые или как дополнение к базовому лечению [13].

Исследование D. A. Butt и соавт. подтверждает эту зависимость, причем особенно высокой она оказалась для тиазидовых диуретиков, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов кальциевых каналов,

β-адреноблокаторов в течение первых 14 дней приема и опасность которой сохраняется до 45 дней [5].

G. Corrao и соавт. в своем исследовании также отмечают повышенную уязвимость пожилых пациентов при инициации терапии петлевыми диуретиками и α-адреноблокаторами по риску падения и развития травматического перелома шейки бедра, причем эта зависимость наблюдалась в течение первых 30 дней [6].

Цель исследования — изучение влияния назначения «новых» ЛС у пациентов старческого возраста на частоту падения в условиях полипрагмазии в многопрофильном стационаре.

Материалы и методы

Нами проведён анализ выборки из 966 пациентов старше 75 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), получавших лечение в условиях кардиологического отделения Госпиталя ветеранов войн № 2 (Москва) за период 2011–2017 гг. (*табл. 1*). Оценивали время падения, тип травм, получаемую терапию и возможную ее корреляцию с развитием падения. К ЛСПРП относили фармакопрепараты, включенные в «Светофорную классификацию ЛСПРП», рекомендованную Британским гериатрическим обществом в 2014 г. Она позволяет ранжировать ЛС по степени негативного влияния на падения на высокоопасные (красный уровень), опасные (оранжевый уровень) и умеренно опасные (желтый уровень). Согласно «Светофорной классификации», ЛСПРП представлены двумя подгруппами в зависимости от основного механизма воздействия на падения — «психоактивные ЛС», угнетающе действующие на функцию ЦНС, с замедлением реакции, чрезмерной седацией и возможным развитием ортостатической гипотензии, и «ЛС, влияющие на гемодинамику», с возможным негативным влиянием на работу сердца и снижением тонуса сосудов, опосредованно приводящие к развитию ортостатической гипотензии [1, 7, 14]. Статистическая обработка проходила с использованием пакета IBM SPSS Statistics версии 20.

Необходимо обратить внимание на тот факт, что в стационар, как правило, пациенты госпитализируются при неэффективности терапии на амбулаторном лечении, что требует назначения и подбора «новых» ЛС. При анализе данных, включающих полную информацию о пациенте (пол, возраст, диагноз, анамнез падения, причина госпитализации, получаемые ранее ЛС), данных лабораторно-инструментального обследования и получаемой фармакотерапии, нами установлено, что у пациентов наблюдалась выраженная полиморбидность, закономерно приводящая к вынужденной полипрагмазии (см. табл. 1). Дополнительно следует отметить, что пациентов, отмечающих падение в анамнезе, в данное исследование не включали. Было выявлено 172 случая падения, но так как в 12 случаях падение было следствием развития острого сердечно-сосудистого события (острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, ОНМК), данные этих пациентов в дальнейший лекарственный аудит включены не были.

Таким образом, проводили комплексную оценку и аудит лекарственной терапии у 160 пациентов, перенёсших падения за время госпитализации в стационаре. При анализе влияния конкретной группы ЛС на инициацию падений, данные пациенты были распределены на две группы — получающие указанную фармакотерапию и не получающие. При отсутствии ЛС в листе назначений данный случай добавляли в группу сравнения, при наличии — в основную. Для каждого препарата формировали свою основную группу и группу сравнения. Оценку инициации проводили при помощи

Таблица 1

Демографические и фармакологические показатели у пациентов старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями, испытавших падение в стационаре

Показатель	160 человек	
	мужчины, *n*=31	женщины, n=129
Средний возраст, лет	86,27±5,73	87,318±4,99
Число заболеваний	8,89±2,60	8,50±2,21
Индекс коморбидности по Чарлсон, баллы	9,4±1,9	9,7±2,3
Среднее число получаемых лекарственных средств, шт.	9,36±1,87	9,6±2,7
Среднее число получаемых лекарственных средств, повышающих риск падения, шт.	1,05±0,94	1,27±0,97

анализа выживаемости путём построения кривых Каплана—Майера, выполненного в программе SPSS Statistics версии 20.0

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании рассмотрено 160 случаев падения, 87 из которых осложнились развитием травмы. Бóльшая часть травм, полученных при падении, представляла собой ушибы, гематомы и ссадины мягких тканей головы, туловища и конечностей (48 случаев), которые не привели к серьезному ухудшению состояния здоровья, в двух случаях отмечено развитие носового кровотечения, у одного пациента было выявлено кровоизлияние в глаз. У 2 пациентов падения привели к развитию посттравматической пневмонии. Большинство падений приводили к сочетанным травмам, когда, например, гематома мягких тканей головы сопровождалась ушибом или ссадиной грудной части туловища. Самыми серьезными последствиями падений являлись развитие ушибленных и скальпированных ран у 7 пациентов, вывихов — у 4, перелома костей — у 19, закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ) — у 1 пациентки, у 4 — травмы суставов. В нашем исследовании выявлено два случая падения пациентов старческого возраста (женщины), которые завершились летальным исходом — у одной пациентки падение с переломом шейки бедра, у второй — с переломами костей носа, ЗЧМТ и внутренним кровотечением.

Интересен факт, что падения произошли в дневное время у 70 % женщин, в то время как мужчины испытывали падение преимущественно в ночное время.

Отмечено, что падения у пациентов развивались, в основном, в первые сутки госпитализации, что, по-видимому, может быть объяснено более «агрессивной» терапией, обусловленной стремлением достичь максимально выраженного клинического улучшения. Данные по срокам падений у пациентов старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями показаны на *рис. 1*.

Анализируя материалы исследования, мы обратили внимание на большее количество падений в первые 10 сут госпитализации, с последующим снижением частоты падений при больших сроках — до 21 сут. Наиболее частой причиной падения в нашем исследовании пациенты называли головокружение (42 %), потемнение в глазах (34 %), слабость в ногах (8 %). Во время падения медицинский персонал фиксировал брадикардию в 20 %, гипотензию — в 15 %, гипогликемию — в 5 %, заторможенность/спутанность сознания — в 20 %.

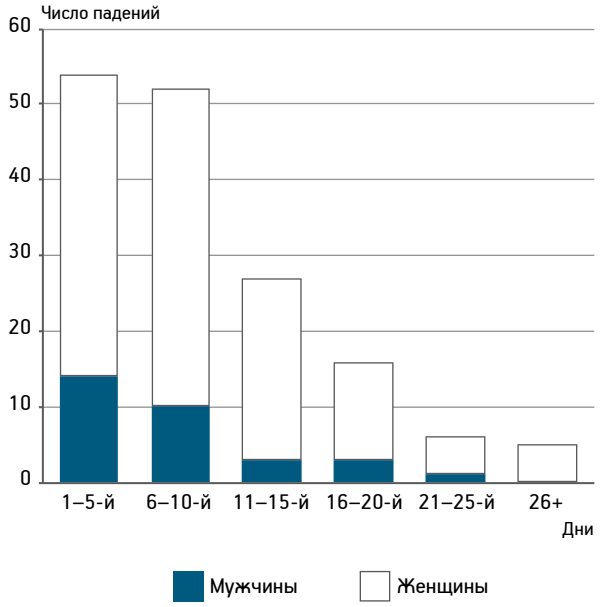


Рис. 1. Падения пациентов старческого возраста в стационаре в зависимости от дня пребывания

При проведении лекарственного аудита по выявлению ЛС из «красной» светофорной группы (с высоким риском развития падений) мы получили следующие значения в процентном соотношении при сравнении когорт пациентов по срокам падения (*рис. 2*). Кроме того, нами отмечено, что «новыми» препаратами для пациентов являлись препараты брома, ингибиторы протонной помпы внутрь, соли магния парентерально, которые не относятся к красной группе «Светофорной классификации ЛСПРП», однако вышеуказанные ЛС могли увеличить вероятность нежелательных лекарственный реакций за счёт лекарственных взаимодействий [14].

При оценке влияния препаратов из «красной» светофорной группы (с высоким риском развития падений) на инициацию падений нами были получены результаты при сравнении групп пациентов, получающих препарат, и всеми пациентами, у которых таковой отсутствовал в листе назначения (группа сравнения), *табл. 2*.

Результаты анализа не позволили достоверно подтвердить «вклад» ЛСПРП в частоту падений пациентов, тем не менее, согласно нашим данным, наиболее достоверными инициаторами падений выступили офтальмологические бета-адреноблокаторы (p=0,04). Влияние β-адреноблокаторов на риск падения представлено

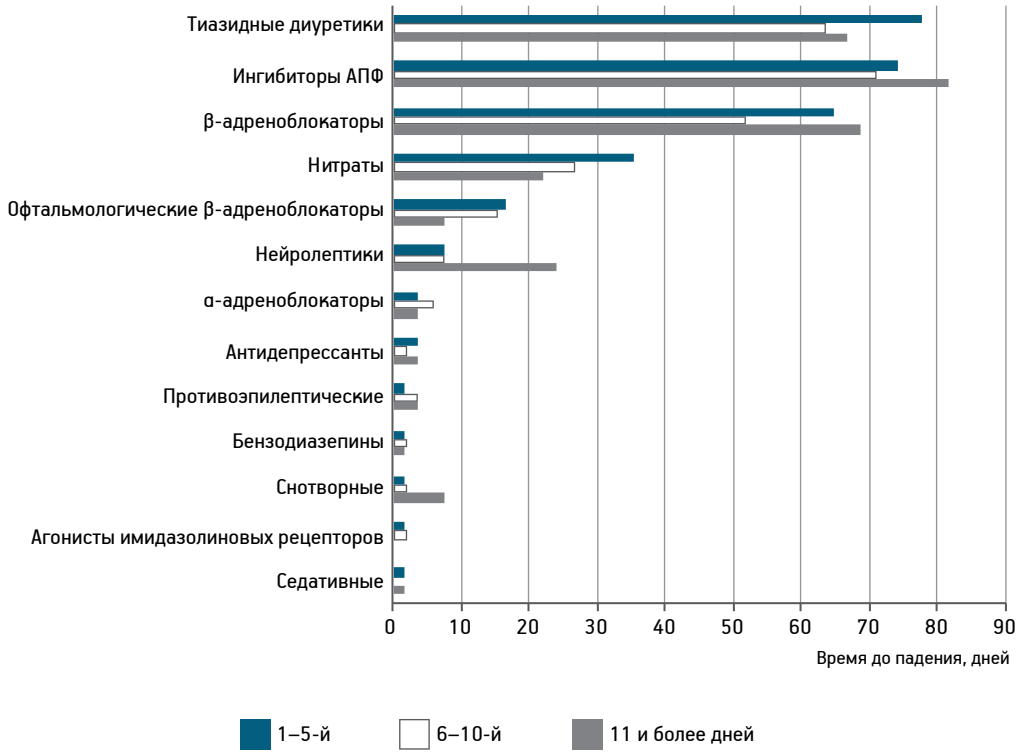


Рис. 2. Лекарственные средства, назначенные пациентам, из «красной» категории по «Светофорной классификации ЛСПРП» в зависимости от дня пребывания в стационаре

Таблица 2

Влияние групп фармакопрепаратов на риск падения пациентов старческого возраста

Группа препаратов	Среднее время до падения у пациентов, которым назначен препарат, сут (95 % ДИ)	Среднее время до падения в группе сравнения, сут (95 % ДИ)	Log Rank (Mantel—Cox), *p*
Антидепрессанты	9,8 (2,46–17,14)	9,16 (8,06–10,27)	0,79
Бета-адреноблокаторы	9,1 (7,81–10,52)	9,21 (7,37–11,05)	0,91
Офтальмологические			
β-адреноблокаторы	6,67 (4,76–8,57)	9,56 (8,35–10,77)	0,04
Бензодиазепины	8,0 (0–16,54)	9,2 (8,1–10,31)	0,8
α-адреноблокаторы	9,43 (4,97–13,89)	9,17 (8,05–10,29)	0,96
Агонисты имидазолиновых рецепторов	5,5 (2,56–8,44)	9,23 (8,13–10,33)	0,29
Нейролептики	9,9 (6,83–13,04)	9,1 (7,94–10,27)	0,7
Нитраты	7,96 (6,01–9,9)	9,66 (8,36–10, 97)	0,19
Противоэпилептические	9,2 (4,67–13,73)	9,18 (8,06–10,3)	0,98
Седативные	7,5 (0,64–14,36)	9,2 (8,1–10,3)	0,68
Снотворные	11,17 (6,74–15,6)	9,1 (7,98–10,22)	0,57
Тиазидные диуретики	8,95 (7,55–10,33)	9,71 (8,09–11,4)	0,63
Ингибиторы АПФ	9,5 (8,17–10,81)	8,18 (6,45–9,92)	0,27

на *рис. 3*, из которого видно, что все пациенты, которым была назначена данная группа ЛС, падали достоверно раньше по сравнению с пациентами, у которых препараты из данной фармакологической группы отсутствовали.

Таким образом, бóльшую частоту падений в первые дни госпитализации можно объяснить не столько влиянием отдельных групп препаратов, сколько результатом назначения всего комплекса фармакотерапевтического лечения и полипрагма-

зии как факта, увеличивающего вероятность развития неблагоприятной лекарственной реакции.

Учитывая важность проблемы падений у людей пожилого и старческого возраста, регуляторные органы здравоохранения и гериатрические общества разных стран формируют стратегии и алгоритмы, направленные на их предупреждение. Во все программы по профилактике и предотвращению падений включен фармакологический аудит для сокращения числа назначенных ЛС либо отмены и/или уменьшения дозировки ЛСПРП, особенно психоактивных лекарств [8, 11, 12].

Всероссийский научно-методический геронтологический центр предлагает проводить оценку получаемой терапии у пациентов старшего возраста в рамках профилактики у них падений, особенно при наличии отягощающего состояние синдрома старческой астении [2].

Пациент-ориентированные подходы, которые рекомендуют индивидуализацию лечения, обязательно должны учитывать особенности фармакотерапии у пожилых с учетом изменений фармакокинетических и фармакодинамических показателей, а также опасности развития неблагоприятной лекарственной реакции при инициализации у новых пользователей [3].

L. V. Moncada и соавт., ссылаясь на материалы руководства (American Geriatrics Society/British Geriatrics Society guideline), рекомендуют регулярный аудит получаемой терапии у пожилых пациентов, в качестве целевой аудитории рассматривая не только пациентов с повышенным риском падения (fallers), но и пациентов старших возрастных групп, во время ежегодного медицинского осмотра в рамках программы Medicare [9].

Выводы

В нашем исследовании подтвердилось влияние полипрагмазии и назначения офтальмологической формы β-адреноблокаторов на риск падения, что совпадает с данными литературных источников. Психоактивные и антигипертензивные лекарственные средства (нитраты, тиазидовые диуретики, ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторов) также показали негативное влияние (тенденция), но данные были недостоверны. В нашем исследовании выявлено и подтверждено, что полипрагмазия имеет ключевое значение на развитие падения у пациентов старческого возраста.

Таким образом, исходя из полученных результатов, мы предлагаем врачам лечебных организаций назначать «новые» лекарственные средства пациентам с полипрагмазией, начиная с минимальных доз и под тщательным наблюдением медицинского персонала.

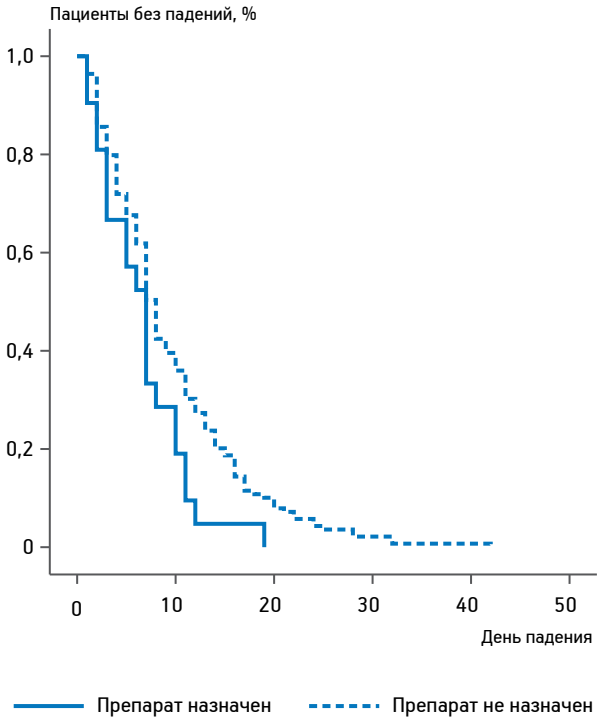


Рис. 3. Влияние инициации терапии офтальмологическими β-адреноблокаторами на увеличение риска падений. Статистический метод: кривые Каплана—Майера.

Линии функции дожития означают группы пациентов в зависимости от назначения данных препаратов

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Сычев Д.А., Жучков А.В., Богова О.Т. и др.* Падения пациентов пожилого и старческого возраста: вклад лекарственных средств // Клин. геронтол. 2017. Т. 3–4 С. 56–64.

2. *Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. и др.* Ведение пациентов со старческой астенией в первичном звене здравоохранения: Учеб. пособие для врачей. М., 2016.

3. *Ушкалова Е.А., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. и др.* Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему // Рациональная фармакотер. в кардиол. 2016. Т. 12. № 1. С. 94–100.

4. *Berry S.D., Placide S.G., Mostofsky E. et al.* Antipsychotic and Benzodiazepine Drug Changes Affect Acute Falls Risk Differently in the Nursing Home // J. Geront. Biol. Sci. Med. Sci. 2016. Vol. 71. P. 273–278. doi: 10.1093/gerona/glv091.

5. *Butt D.A., Mamdani M., Austin P.C. et al.* The risk of falls on initiation of antihypertensive drugs in the elderly// Osteoporos Int. 2013. Vol. 24. P. 2649–2657.

6. *Corrao G., Mazzola P., Monzio C.M. et al.* Antihypertensive Medications, Loop Diuretics, and Risk of Hip Fracture in the Elderly: A Population-Based Cohort Study of 81 617 Italian Patients Newly Treated Between 2005 and 2009 // Drugs Aging. 2015. Vol. 32. № 11. P. 927–936. doi: 10.1007/s40266-015-0306.

7. *Darowski A., Dwight J., Reynolds J.* Medicines and Falls in Hospital: Guidance Sheet. 2011. Approved by the British

Geriatrics Society for Frailsafe (интернет-ресурс http://www.drugsandfalls.com).

8. De Jong M.R., Van der Elst M., Hartholt K.A. Drug-related falls in older patients: implicated drugs, consequences, and possible prevention strategies// Ther. Adv. Drug Saf. 2013. Vol. 4. № 4. P. 147–154. doi: 10.1177/2042098613486829.

9. Moncada L.V., Mire L.G. Preventing Falls in Older Persons // Amer. Fam. Physic. 2017. Vol. 96. № 4. P. 240–247. http://www.aafp.org/afp/2017/0815/p240-s1.html.

10. Musich S., Wang S.S., Ruiz J. et al. Falls-Related Drug Use and Risk of Falls Among Older Adults. A Study in a US Medicare Population // Drugs Aging. 2017. Vol. 34. № 7. P. 555–565. doi: 10.1007/s40266–017–0470-x.

11. Oliver D., Connelly J.B., Victor C.R. et al. Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses // Brit. med. J. 2007. Vol. 334. P. 82.

12. Panel on Prevention of Falls in Older Persons, American Geriatrics Society and British Geriatrics Society. Summary of the Updated American Geriatrics Summary of the Updated American Geriatrics Society / British Geriatrics Society Clinical Practice Guideline for prevention of falls in older persons // J. Amer. Geriat. Soc. 2011. Vol. 59. № 1. P. 148–157. doi: 10.1111 / j.1532–5415.2010.03234.x. http://www.legacyofwisdom.org/dms/articles_brochures/JAGS-Falls-Guidelines/JAGS. Falls.Guidelines.pdf.

13. Ruths S., Bakken M.S., Ranhoff A.H. et al. Risk of hip fracture among older people using antihypertensive drugs: a nationwide cohort study // BMC Geriat. 2015. Vol. 1 P. 153. doi: 10.1186/s12877-015-0154-5.

14. Seppala L.J., Van De Glind E.M.M., Daams J.G. et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis: III. Others // J. Amer. Med. Dir. Ass. 2018. Vol. 19. P. 372–372. doi: 10.1016/j.jamda.2017.12.099.

15. Tinetti M.E., Han L., Lee D.S.H. et al. Antihyprttensive medications and serious injuriesin a national representative sample of older adults // J.A.M.A. Intern. Med. 2014. Vol. 174. № 4. P. 588–595.

16. Watanabe J.H. Medication Use, Falls, and Fall-Related Worry in Older Adults in the United States // Consult. Pharm. 2016. Vol. 31. № 7. P. 385–393. doi: 10.4140/TCP.n.2016.385.

Поступила в редакцию 10.01.2019
После доработки 24.06.2019
Принята к публикации 02.07.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 781–786

E. S. Ilina [1], O. T. Bogova [1], S. V. Gorbatenko [2], O. V. Golovina [2], V. A. Shalygin [1], D. V. Ivashchenko [1], I. I. Sinitsina [1], M. I. Savelieva [1], V. N. Potapov [1], O. V. Goncharova [3], S. N. Puzin [1], D. A. Sychev [1]

INITIATION OF PHARMACOTHERAPY AS A RISK FACTOR FOR OLDER PATIENTS

[1] Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2/1 Barrikadnaya str., Moscow 125993, e-mail: profpotapov@mail.ru; [2] Hospital of War Veterans № 2, 168 Volgogradsky pr., Moscow 109472; [3] I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya str., build. 2, Moscow 119991

The article presents the literature and original data on the problems of falls in elderly patients. The connection of the fact of falling with initiation of therapy by a number of drugs known to have a negative impact on the risk of falling is considered. The article presents data on the frequency and structure of falls on the example of patients with cardiovascular diseases older than 75 years, treated in a multidisciplinary hospital. The analysis of the data showed a tendency of prevalence of the fact of falling in $^1/_3$ patients (33,8 %) in the first 5 days of hospital stay, which may be associated with high drug burden and the appointment of «new» drugs for the patient. The study noted that it was on the first day that the selection of therapy took place and additional drugs were often prescribed, leading to a state of polypragmasia. Analysis of individual groups of drugs was able to reliably confirm the relationship between the appointment of drugs that increase.

Key words: *elderly and senile age, drug-induced falls, initiation of pharmacotherapy, drugs that increase the risk of falling, antihypertensive agents, psychoactive agents, anti-glaucoma drugs, risk factors of falling*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616-001:616.155.194-053.9

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 787–794

P. Weber, D. Weberova, H. Matejovska-Kubesova, H. Meluzinova, J. Jarkovsky, K. Bielakova, J. Hrubanova, V. Polcarova

FALLS IN ANAEMIC AND NON-ANAEMIC HOSPITALIZED ELDERLY PATIENTS IN 2012–2016 — MUTUAL RELATIONSHIPS

Masaryk University, Jihlavská 20, Brno 62500, Czech Republic, e-mail: weber.pavel@fnbrno.cz

Although falls are more prevalent as ageing proceeds, it cannot be assumed that they happen due to ageing alone. The retrospective cohort study of data was targeted to make an analysis of prevalence of falls in anaemic patients in comparison to the non-anaemic elderly admitted to the acute geriatric department and evaluation of pertinent influence of age, gender and immobility on occurrence of falls. During the considered period of four years (2012–2016) the authors treated 9 363 elderly patients aged 79,9±8,6 years (in the majority of them 65+ years). Among them there were 8 809 non-anaemic and subgroup of 551 old anaemic patients (aged 81±7 years) with decreased haemoglobin (<110 g/l). Falls at hospital admission in average was present in 1 766 non-anaemic persons (20%) in comparison to 380 falls among anaemic patients (68,6%). Prevalence in anaemic subgroup is statistically significant higher (*p*<0,005). Also relation between falls and age, ADL and MMSE test and mobility is highly statistically significant (*p*<0,001). Meaningfully higher is occurrence of repeated falls in the anaemic subgroup in comparison to the non-anaemic one (41,2 *vs* 1,7%). The occurrence of falls in female gender in comparison to men is statistically significant higher in non-anaemic patients, not in anaemic group. Authors emphasize that anaemia appears to us as significant risk factor for falls in the elderly.

Key words: old age, falls, anaemia, multi-morbidity, anaemia of chronich diseases

Falls are an important cause of serious injuries (including fractures), disability, development of dependency, decreased quality of life and increased risk of institutionalization [5, 7, 21]. In order to define a fall, the relevant literature is completely inconsistent, so there is no generally accepted classification. The falls remain variously defined and dealt with by various authors in various ways. The generalizing definition of the fall was presented by Morris and Isaacs [27], in which they defined the fall as an undesirable event in which the patient falls to the ground. Although falls are more prevalent as ageing proceeds, it cannot be assumed that they happen due to aging alone [8, 22, 40]. Their causes in the elderly are predominantly multifactorial both for internal as well as external sources [2, 15, 17, 18]. A fall is an event which results in a person coming to rest inadvertently on the ground or floor or other lower level. Within the WHO database fall-related deaths and non-fatal injuries exclude those due to assault and intentional self-harm. Falls from animals, burning buildings and transport vehicles, and falls into fire, water and machinery are also excluded [46]. Growing polypharmacy plays an essential role among the causes of falls in increasing age [16, 19]. Fall related injuries belong to an important risk and health problems in the old age [10, 20, 42, 44].

Anaemia is one of typical diseases of old age and in very old age it many times accompanies «geriatric giants» [6]. It has a crucial impact on personal health [11, 32]. With increasing age occurrence of anaemias grows [42]. It is a significant contributor to elevated morbidity and mortality in the old age [30]. The prevalence of anaemia in the elderly is bigger than in young adults and the biggest prevalence is in the oldest old who are hospitalized (51%).

The relationship between falls and anaemia (and lower haemoglobin generally) may seem probable and predictable [4, 12, 26]. It is logical expectation that «old old» (⩾75 years) and especially «oldest old» (⩾85 years) people will be more prone to falls [13]. There are few studies on this relationship in the Central European region [1].

The retrospective cohort study of data was targeted to make an analysis of prevalence of falls in anaemic patients in comparison to the non-anaemic seniors admitted to the acute geriatric department and evaluation of pertinent influence of age, gender and immobility on occurrence of falls.

Materials and methods

Falls in old age are mostly multifactorial which we are fully aware of. We completely respected these facts at the beginning of the study. Only individuals meeting these criteria of the WHO definition of falls were included. The condition for enrollment was that

they were admitted to acute geriatric hospitalization for a variety of reasons in the given period of 4 years. Falls retrospectively ascertained anamnestically in the last year were an essential indication for comparison with the non-fallen ones. We fully understood the complexity of their interpretation. Emphasis was placed on the presence or absence of anaemia when comparing falls between the two main sets (anaemic and non-ananaemic).

During the considered period of four years (2012—2016) the authors treated 9 234 elderly patients aged 79,9±8,6 years (in the majority of them 65+ years). 5 799 (62,8 %) of which were women and 3 435 (37,2 %) men. All the patients were admitted non-selectively from the catchment area of Brno city where 120 000 inhabitants live. Among them there were 8 683 (94 %) non-anaemic and 551 (6 %) old anaemic patients (aged 81±7 years) with decreased haemoglobin (<110 g/l) and clinical signs of anaemia was chosen. Out of this number anaemic patients were 186 (33,8 %) men and 365 (66,2 %) women. We would like to emphasize that haemoglobin level <110 g/l is significantly associated with increased risk of falls.

All the presented patients underwent a complete intern examination (*X*-ray of lungs, ECG, basic biochemical and haematological analyses), also comprehensive geriatric assessment, and anaemic persons moreover (examination of iron, ferritin, transferin, vitamin B_{12}, folat acid, etc.). Additional examinations (endoscopic-gastroscopy, colonoscopy; gynaecologic; urologic; otorhinolaryngologic etc.) according to individual indication were performed in indicated cases. Also the ADL-tests and MMSE tests were conducted at the admission and before discharging. In all subjects the history of falls in last 12 months was judged, pertinently repeated falls (e.g. ⩾2 falls in last 12 month). The falls were assessed according to the Morris definition and the mobility (walking) was divided into four categories (*tabl. 1, 2* — alone, with help, on wheelchair and not walking).

A study of 9 234 patients was proposed to compare a presence of falls within subgroups with haemoglobin as the main risk factor. All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 23.0.0 (IBM Corporation, 2013). Standard descriptive statistics are adopted for the description of the data. Categorical characteristics of patients are described by absolute and relative frequencies and continuous characteristics by mean with standard deviation and median with 5th and 95th percentile. Statistical significance for categorical variables was tested by Fisher exact test and for continuous variables by Mann—Whitney test. The categorization of continuous variables was performed by the ROC analysis (receiver operating characteristic). Associations of fall presence with characteristics of patients are based on a logistic regression. Odds ratios with 5 and 95 % confidence intervals are stated while an event is the presence of falls occasionally or repeatedly or just repeatedly. Spearman correlation coefficient was used for selected patient's characteristics and Fisher's *R*-to-*Z* transformation for comparison of correlation coefficients for selected characteristics. The results were considered statistically significant at the level of $\alpha<0,05$ in all applied analyses.

Results and discussion

The difference in the falls occurrence between the set of non-anaemic and anaemic patients is statistically highly significant ($\chi^2=686,771$; $p<0,005$).

Haemoglobin at hospital admission in 551 anaemic patients with haemoglobin lower 110g/l was 92,6±32,4 g/l in average. Below 80 g/l in 105 cases. Mean corpuscular volume (MCV) was normal in 364 cases (65,5 %); below 80 fentoliter (fl) in 134 patients (24,5 %) and above 95 fl in 54 of all the anaemic patients (10 %). Falls at hospital admission in average was present in 1 766 non-anaemic persons (20 %) in comparison to 380 falls among anaemic patients (68,6 %). Prevalence in anaemic subgroup is de facto three times higher. Tabl. 1 is easy characteristic of the set non-anaemic patients according to the falls presence. We found statistically higher occurrence of falls in women in comparison to men for non-anaemic persons (see tabl. 1; $p=0,004$).

Also relation between falls and age, ADL and MMSE test and mobility is highly statistically significant ($p<0,001$; see tabl. 2). Meaningfully higher is occurrence of repeated falls in anaemic subgroup in comparison to non-anaemic (41,2 %: 1,7 %).

Tabl. 2 depicts characteristics of patients without anaemia — absence of falls vs. falls occurring sporadically (once in last 12 months) or repeatedly. This table makes also the analysis of the falls according to gender, age, ADL, MMSE test at admission time and mobility (including categorized values for all $p<0,001$). At first (see tabl. 2), statistical significance of gender, age, ADL entry, MMSE entry, ability of walking and presence of falls separately among patients without anaemia was tested. All characteristics are statistically significant in the continuous, and also in the categorized form. *Tabl. 3* expresses exactly risk of falls. OR depicts the risk of falls. Females fall more frequently, if OR is

Table 1

Characteristics of patients without anaemia — absence of falls vs. presence of falls occasionally or repeatedly (*n*=8 683)

Indicator	Category	Total [1] (*n*=8 683)	Falls present [1] (*n*=1 766)	Falls absent [1] (*n*=6 917)	*p* [2]
Clinical characteristics					
Gender	Women	5 434 (62,6 %)	1 158 (65,6 %)	4 276 (61,8 %)	**0,004**
	Men	3 249 (37,4 %)	608 (34,4 %)	2 641 (38,2 %)	
Age		78,76±10,05 81 (62; 91)	82,41±7,73 84 (69; 93)	77,83±10,36 80 (60; 91)	**<0,001**
Categorized age	Less than 65 years	571 (6,6 %)	33 (1,9 %)	538 (7,8 %)	**<0,001**
	65–74 years	1 923 (22,1 %)	220 (12,5 %)	1 703 (24,6 %)	
	75–84 years	3 504 (40,4 %)	714 (40,4 %)	2 790 (40,3 %)	
	85 years and more	2 685 (30,9 %)	799 (45,2 %)	1 886 (27,3 %)	
ADL entry (*n*=8 464)		68,54±33,62 80 (0; 100)	55,17±33,29 60 (0; 100)	71,99±32,84 85 (0; 100)	**<0,001**
Categorized ADL entry [3] (*n*=8 464)	0–77	3 894 (46,0 %)	1 167 (67,1 %)	2 727 (40,5 %)	**<0,001**
	78 and more	4 570 (54,0 %)	571 (32,9 %)	3 999 (59,5 %)	
MMSE entry (*n*=8 395)		21,40±9,29 24 (0; 30)	18,34±8,91 20 (0; 29)	22,19±9,22 25 (0; 30)	**<0,001**
Categorized MMSE entry[3] (*n*=8 395)	0–22	3 535 (42,1 %)	1 062 (61,5 %)	2 473 (37,1 %)	**<0,001**
	23 and more	4 860 (57,9 %)	665 (38,5 %)	4 195 (62,9 %)	
Walking (*n*=8 204)	Alone	4 180 (51 %)	458 (26,7 %)	3 722 (57,3 %)	**<0,001**
	With help	2 043 (24,9 %)	669 (39 %)	1 374 (21,2 %)	
	On wheelchair	503 (6,1 %)	153 (8,9 %)	350 (5,4 %)	
	Bedridden	1 478 (18,0 %)	434 (25,3 %)	1 044 (16,1 %)	

Note. [1] Categorical variables values are in form: absolute frequencies (relative frequencies) and continuous variables values are in form: 1. row — mean±standard deviation, 2. row — median (5th percentile; 95th percentile); [2] *p*-value of Mann—Whitney test for continuous variables and *p*-value of Fisher exact test for categorical variables; [3] categorization performed by ROC analysis.

⩾1. Odds ratios of the fall presence with risk factor — characteristics of patients without anaemia are also statistically significant in each characteristic (*tabl. 4*).

In the next step, a comparison of patients with and without anaemia was performed. All characteristics except of gender, age, ADL entry, MMSE entry are statistically significant between these groups (see tabl. 3). The same comparison was performed only for patients with presence of falls (*tabl. 5*), where statistically significant characteristics are categorized age (ρ=0,005), ability of walking (<0,001) and frequency of falls (<0,001).

Afterwards, an analysis and characteristics of patients with anaemia — absence of falls vs. presence of falls was performed in tabl. 4. First of all, statistical significance for age, ADL, MMSE, haemoglobin, BMI, mobility, number of simultaneously taking drugs, number of diagnosis and discharge was tested. All characteristics are statistically significant except of gender and number of simultaneously taking drugs.

Many authors pointed out pertinent relationship between falls and anaemia [1, 13, 26, 40]. Many of them emphasize risk factors of falls: e.g. age 65+ years, hypnotic medication, any catheter placement and hypoalbuminemia, which were significantly connected with increased fall risk [17, 23, 35]. We found statistically significantly higher occurrence of falls in women in comparison to men for non-anaemic persons (see tabl. 1, 2). Medicaments have negative impact on falls in old age fear of falling [24], causing worsening of mobility, nursing home placement [4].

The meaning of anaemia and its increase with ageing was mentioned in the introduction. Our findings confirm the growing tendency to anaemia and falls with increasing age (see tabl. 1—2; 4—5).

Bowling [4] depicts anaemia as treatable among modifiable risk factors of falls. Similarly like poor balance, decreased muscle strength of lower extremities and functional impairment. With some interventions targeting to improve mentioned modifiable risk factors it is possible to reduce risk of falls about 30 % [14, 40]. Any risk factors as age, worse functional status (as multi-morbidity) and decreased cognition can not be influenced. P. T. Van Dijk [41] points out, similarly to us, the association of anaemia and ADL values in the sense of a decrease. As most frequently present diagnoses in the multi-morbidity [7, 41] are in correlation with 1year mortality if seven chronic dis-

Table 2

Association of fall presence with characteristics of patients without anaemia — absence of falls vs. presence of falls occasionally or repeatedly (*n*=8 683)

Indicator	Category	n	Falls present[1]	OR[2]	*p*[3]
Clinical characteristics					
Gender	Men	3 249	608 (18,7 %)	Reference category	**0,004**
	Women	5 434	1 158 (21,3 %)	1,176 (1,054; 1,312)	
Age				1,059 (1,052; 1,066)	**<0,001**
Categorized age	Less than 65 years	571	33 (5,8 %)	Reference category	
	65–74 years	1 923	220 (11,4 %)	2,106 (1,442; 3,075)	**<0,001**
	75–84 years	3 504	714 (20,4 %)	4,172 (2,908; 5,986)	**<0,001**
	85 years and more	2 685	799 (29,8 %)	6,907 (4,813; 9,911)	**<0,001**
ADL entry				0,986 (0,985; 0,988)	**<0,001**
Categorized ADL entry[4]	0–77	3 894	1 167 (30 %)	Reference category	
	78 and more	4 570	571 (12,5 %)	0,334 (0,299; 0,373)	**<0,001**
MMSE entry				0,958 (0,953; 0,963)	**<0,001**
Categorized MMSE entry[4]	0–22	3 535	1 062 (30 %)	Reference category	
	23 and more	4 860	665 (13,7 %)	0,369 (0,331; 0,412)	**<0,001**
Walking	Alone	4 180	458 (11 %)	Reference category	
	With help	2 043	669 (32,7 %)	3,957 (3,461; 4,524)	**<0,001**
	On wheelchair	503	153 (30,4 %)	3,553 (2,870; 4,397)	**<0,001**
	Bedridden	1 478	434 (29,4 %)	3,378 (2,913; 3,918)	**<0,001**

Note. [1] Values are in form: absolute frequencies (relative frequencies); [2] odds ratio (5 % confidence interval; 95 % confidence interval); [3] *p*-value for odds ratio; [4] categorization performed by ROC analysis.

Table 3

Comparison of patients with and without anaemia (*n*=9 363)

Indicator	Category	Total[1] (*n*=9 363)	Patients without anaemia[1] (*n*=8 809)	Patients with anemia[1] (*n*=554)	*p*[2]
Clinical characteristics					
Gender	Women	5 888 (62,9 %)	5 521 (62,7 %)	367 (66,2 %)	0,094
	Men	3 475 (37,1 %)	3 288 (37,3 %)	187 (33,8 %)	
Age		78,93±9,91 81 (62; 92)	78,76±10,04 81 (62; 91)	81,57±7,05 82 (69; 93)	**<0,001**
Categorized age	Less than 65 years	578 (6,2 %)	577 (6,6 %)	1 (0,2 %)	**<0,001**
	65–74 years	2 050 (21,9 %)	1 951 (22,1 %)	99 (17,9 %)	
	75–84 years	3 814 (40,7 %)	3 561 (40,4 %)	253 (45,7 %)	
	85 years and more	2 921 (31,2 %)	2 720 (30,9 %)	201 (36,3 %)	
ADL entry (*n*=9 138)		68,31±33,47 80 (0; 100)	68,46±33,63 80 (0; 100)	66,06±30,67 75 (5; 100)	**<0,001**
MMSE entry (*n*=9 067)		21,33±9,22 24 (0; 30)	21,39±9,30 24 (0; 30)	20,40±7,89 22 (2; 30)	**<0,001**
Walking (*n*=8 872)	Alone	4 401 (47,0 %)	4 223 (47,9 %)	178 (32,1 %)	**<0,001**
	With help	2 257 (24,1 %)	2 077 (23,6 %)	180 (32,5 %)	
	On wheelchair	604 (6,5 %)	516 (5,9 %)	87 (15,7 %)	
	Bedridden	1 611 (17,2 %)	1502 (17,1 %)	109 (19,7 %)	
Falls (*n*=9 234)	None	7 088 (75,7 %)	6 917 (78,5 %)	171 (30,9 %)	**<0,001**
	Occasionally	1 764 (18,8 %)	1 612 (18,3 %)	152 (27,4 %)	
	Repeatedly	382 (4,1 %)	154 (1,7 %)	228 (41,2 %)	

Note. [1] Categorical variables values are in form: absolute frequencies (relative frequencies) and continuous variables values are in form: 1. row — mean±standard deviation, 2. row — median (5th percentile; 95th percentile); [2] *p*-value of Mann—Whitney test for continuous variables and *p*-value of Fisher exact test for categorical variables.

Table 4

Characteristics of patients with anaemia — absence of falls vs. presence of falls occasionally or repeatedly (*n*=551)

Indicator	Category	Total [1] (*n*=551)	Falls present [1] (*n*=380)	Falls absent [1] (*n*=171)	*p* [2]
Clinical characteristics					
Gender	Women	365 (66,2 %)	258 (67,9 %)	107 (62,6 %)	0,243
	Men	186 (33,8 %)	122 (32,1 %)	64 (37,4 %)	
Age		81,56±7,06 82 (69; 93)	82,48±7,02 83 (70; 94)	79,50±6,75 80 (68; 89)	**<0,001**
Categorized age	Less than 65 years	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)	**<0,001**
	65–74 years	99 (18,0 %)	59 (15,5 %)	40 (23,4 %)	
	75–84 years	252 (45,7 %)	161 (42,4 %)	91 (53,2 %)	
	85 years and more	199 (36,1 %)	160 (42,1 %)	39 (22,8 %)	
ADL		66,07±30,70 75 (5; 100)	57,55±29,51 60 (0; 100)	85±24,21 95 (10; 100)	**<0,001**
MMSE		20,37±7,89 22 (2; 30)	18,53±8,07 20 (0; 29)	24,44±5,68 26 (13; 30)	**<0,001**
Haemoglobin		91,76±13,57 94 (67; 109)	92,66±13,22 95 (68,70; 109)	89,76±14,14 92,50 (65,50; 109)	**0,019**
BMI		24,76±4,74 24 (18; 33)	24,36±4,91 24 (18; 33)	25,66±4,23 25 (19,5; 32,5)	**<0,001**
Mobility	Bedridden	109 (19,8 %)	99 (26,1 %)	10 (5,8 %)	**<0,001**
	On wheelchair	87 (15,8 %)	81 (21,3 %)	6 (3,5 %)	
	With help	178 (32,3 %)	138 (36,3 %)	40 (23,4 %)	
	Independent	177 (32,1 %)	62 (16,3 %)	115 (67,3 %)	
Dementia	No	350 (63,5 %)	204 (53,7 %)	146 (85,4 %)	**<0,001**
	Yes	201 (36,5 %)	176 (46,3 %)	25 (14,6 %)	
Number of simultaneously taking drugs		8±5,37 8 (3; 13)	8,07±6,12 8 (3; 13,5)	7,84±3,13 8 (3; 13)	0,973
Number of diagnosis		6,60±1,55 7 (4; 9)	6,71±1,49 7 (4; 9)	6,35±1,67 6 (4; 9)	**0,003**
Discharge	Exitus letalis	55 (10 %)	49 (12,9 %)	6 (3,5 %)	**<0,001**
	Home	321 (58,3 %)	189 (49,7 %)	132 (77,2 %)	
	Other department of hospital	64 (11,6 %)	44 (11,6 %)	20 (11,7 %)	
	LTCH	70 (12,7 %)	64 (16,8 %)	6 (3,5 %)	
	Department for social care	31 (5,6 %)	26 (6,8 %)	5 (2,9 %)	
	Other	10 (1,8 %)	8 (2,1 %)	2 (1,2 %)	

Note. [1] Categorical variables values are in form: absolute frequencies (relative frequencies) and continuous variables values are in form: 1. row — mean±standard deviation, 2. row — median (5th percentile; 95th percentile); [2] *p*-value of Mann—Whitney test for continuous variables and *p*-value of Fisher exact test for categorical variables; hitney test for continuous variables and *p*-value of Fisher exact test for categorical variables.

eases typical for very old age are present (dementia, cancer, heart and renal failure, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus and anaemia). Our observations were very similar. We have also found correlations for cognitive functions and mobility (see tabl. 1, 2). The difference in the falls occurrence between the set of non-anaemic and anaemic patients is statistically highly significant (ρ<0,005).

Anaemia will lead to falls likely with multi-factorial mechanism which is potentiated by lower haemoglobin level without dependency (see tabl. 4; ρ=NS, χ^2=0,751).

We found similarly as Bowling [4] association between low haemoglobin ⩽110 g/l and higher OR for falls. In the opposite to him we found no statistically significant gender differences. He found higher association for repeated falls and anaemia in men.

Although the WHO definition describes male haemoglobin <130 g/l as anaemia in men and women <120 g/l [31], it is important to note that it does not take into account age. According to NHANES III, 10,6 % of those over 65 years old had anaemia according to this definition [25]. This was an anaemia that was light in old age, defined mainly by these strict criteria

Table 5

Comparison of patients with and without anaemia (only patients with presence of falls *n*=2 146)

Indicator	Category	Total [1] (*n*=2 146)	Patients without anaemia [1] (*n*=1 766)	Patients with anemia [1] (*n*=380)	*p* [2]
Clinical characteristics					
Gender	Women	1 416 (66 %)	1 158 (65,6 %)	258 (67,9 %)	0,404
	Men	730 (34 %)	608 (34,4 %)	122 (32,1 %)	
Age		82,41±7,62 84 (69; 93)	82,40±7,74 84 (68; 93)	82,48±7,02 83 (70; 94)	0,459
Categorized age	Less than 65 years	33 (1,5 %)	33 (1,9 %)	0 (0 %)	0,005
	65–74 years	280 (13 %)	221 (12,5 %)	59 (15,5 %)	
	75–84 years	875 (40,8 %)	714 (40,4 %)	161 (42,4 %)	
	85 years and more	958 (44,6 %)	798 (45,2 %)	160 (42,1 %)	
ADL entry (*n*=2 118)		55,58±32,65 60 (0; 100)	55,15±33,29 60 (0; 100)	57,55±29,51 60 (0; 100)	0,430
MMSE entry (*n*=2 107)		18,38±8,77 20 (0; 29)	18,35±8,91 20 (0; 29)	18,53±8,07 20 (0; 29)	0,834
Walking (*n*=2 093)	Alone	520 (24,2 %)	458 (25,9 %)	62 (16,3 %)	<0,001
	With help	806 (37,6 %)	668 (37,8 %)	138 (36,3 %)	
	On wheelchair	234 (10,9 %)	153 (8,7 %)	81 (21,3 %)	
	Not walking	533 (24,8 %)	434 (24,6 %)	99 (26,1 %)	
Falls	Occasionally	1 764 (82,2 %)	1 612 (91,3 %)	152 (40 %)	<0,001
	Repeatedly	382 (17,8 %)	154 (8,7 %)	228 (60 %)	

Note. [1] Categorical variables values are in form: absolute frequencies (relative frequencies) and continuous variables values are in form: 1. row — mean±standard deviation, 2. row — median (5th percentile; 95th percentile); [2] *p*-value of Mann—Whitney test for continuous variables and *p*-value of Fisher exact test for categorical variables.

[34]. Mild anaemia can represent seniors well-being and survival [36]. The real boundary with apparent morbidity will be lower. For these reasons, we used the haemoglobin level of 110 g/l as the limit value.

NHANES III [25] revealed 3 broad types of anaemia: $^1/_3$ result of nutritional factors (iron, B_{12} vitamin and folic acid) $^1/_3$ anaemia of chronic diseases (ACD) and $^1/_3$ unexplained anaemia.

Steensma [36] depicts in the group of the «oldest old» people in USA (85+ years) prevalence of anaemia 26 % for men and 20 % for women. He underlines that nearly all anaemias in the elderly are mild, therefore it is usually also asymptomatic. Elderly people are among the typical symptoms of anaemia dyspnoea, fatigue, confusion, or otherwise inexplicable worsening of pre-existing cardiac disease. If clinical symptoms are present as in our cases with haemoglobin lower 110 g/l, anaemic seniors in such cases have similar clinical presentation as younger adults [38]. In NHANES III only 3 % participants aged 65+y. had haemoglobin level less than 110g/l [25]. We found in our set haemoglobin below 110 g/l in 5,9 % in age 65+ years (6,3 % for women and 5,4 % for men). That is why we followed in our study for further analysis this levels of haemoglobin as the limit value mentioned in the study. Our results in full agreement with Steinberg [37] confirm the need to redefine criteria for normal haemoglobin for geriatric patients (and especially for «oldest old» people), because haemoglobin level <110 g/l is very frequent in chronically ill multi-morbid residents of long-term care facilities. They are in these cases predominantly manifestation of their multi-morbidity and disability.

Our findings about relationship between falls and anaemia, which confirm significant association, are in agreement with majority of authors [3, 9, 10, 44] were similar (see above tables). Bowling [4] and Foss [12] draw attention to the relation of anaemia with low haemoglobin <100 g/l and falls (incl. recurrent). Many authors [4, 33, 43] pointed out the problem of recurrent falls in their studies. The risk is up to double in comparison to sporadic falls according them. Contrary to the authors cited above, Tromsø Study [17] and KORA-Age study [39] they did not prove statistically significant association between anaemia or haemoglobin and falls in older people age 65+ years from the general population.

In general, it is true that, health and social care providers are by and large minimally prepared to prevent and manage falls in older age [45, 46]. Regular participation in moderate physical activity is integral to health and maintaning the independence, contributing to lowering risk of falls an fall-related injuries. Regular eating and balanced diet (reducing obesity) may decrease the injuries resulting in older people from falls.

Conclusion

Anaemia in the elderly is often caused by a benign disease and, in fact, it may simply be a marker of a chronic illness. Authors emphasize that anaemia appears to us as a significant risk factor for falls in the elderly, similarly for both genders increasing with age. Therefore falls in old anaemic patients represent a large public health problem that has serious medical and economic consequences [29]. We found two-fold occurrence of falls among old people with anaemia in comparison to non-anaemic persons of the same age. Our results and references from literature confirm that anaemia is an important risk factor for falls also in the Central European region. Anaemia remains in the elderly sometimes in clinician's mind underestimated and often also ignored [28]. The correct approach to the anaemia in old age can significantly improve the occurrence of falls too.

It is clear to us that with the multifactoriality of falls in old age, in addition to health risks, it is necessary to pay equal attention to phenomena such as: gender, age, standing and walking, ethnicity, fear of falls, environmental social and economic risks [46].

Conflict of interest none declared.

References

1. *Altersmedizin aktuell.* Interdisziplinäre geriatrische Versorgung, 32. Ergänzungslieferung / Ed. by H.W.Heiss. Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg: Ecomed MEDIZIN, 2014.

2. *American Geriatrics Society* Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians // J. Amer. Geriat. Soc. 2012. Vol. 60. № 10. P. E1–E25.

3. *Borenstein J., Aronow H.U., Bolton L.B. et al.* Early recognition of risk factors for adverse outcomes during hospitalization among Medicare patients: a prospective cohort study // BMC Geriat. 2013. Vol. 72. P. 13–72.

4. *Bowling C.B., Muntner P., Bradbury B.D. et al.* Low hemoglobin levels and recurrent falls in U.S. men and women: prospective findings from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) cohort // Amer. J. Med. Sci. 2013. Vol. 345. № 6. P. 446–454.

5. *Cuevas-Trisan R.* Balance Problems and Fall Risks in the Elderly // Phys. Med. Rehab. Clin. N. Amer. 2017. Vol. 28. № 4. P. 727–737.

6. *De Giorgi A., Fabbian F., Pala M. et al.* Falls and renal function: a dangerous association // G. Ital. Nefrol. 2012. Vol. 29. № 3. P. 293–300.

7. *Current Diagnosis and Treatment*: Geriatrics. 2nd ed. / Ed. by B.Williams et al. N.Y.: McGraw-Hill Education. Medical, 2014.

8. *Deandrea S., Lucenteforte E., Bravi F. et al.* Risk factors for falls in community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis // Epidemiology. 2010. Vol. 21. № 5. P. 658–668.

9. *Dharmarajan T.S., Avula S., Norkus E.P.* Anemia increases risk for falls in hospitalized older adults: an evaluation of falls in 362 hospitalized, ambulatory, long-term care, and community patients // J. Amer. Med. Dir. Ass. 2007. Vol. 8 (3 Suppl. 2). P. e9–e15.

10. *Duh M.S., Mody S.H., Lefebvre P. et al.* Anaemia and the risk of injurious falls in a community-dwelling elderly population // Drugs Aging. 2008. Vol. 25. № 4. P. 325–334.

11. *Ferrucci L., Balducci L.* Anemia of aging: the role of chronic inflammation and cancer // Semin. Hemat. 2008. Vol. 45. № 4. P. 242–249.

12. *Foss N.B., Kristensen M.T., Kehlet H.* Anaemia impedes functional mobility after hip fracture surgery // Age Ageing. 2008. Vol. 37. № 2. P. 173–178.

13. *Geriatric Medicine*: Problems and Practice paperback / Ed. by M.S.Pathy et al. N.Y.: Springer Verlag, 2014.

14. *Gillespie L.D., Robertson M.C., Gillespie W.J. et al.* Interventions for preventing falls in older people living in the community // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. Vol. 4. CD000340.

15. *Gómez C., Vega-Quiroga S., Bermejo-Pareja F. et al.* Polypharmacy in the Elderly: A Marker of Increased Risk of Mortality in a Population-Based Prospective Study (NEDICES) // Gerontology. 2015. Vol. 61. № 4. P. 301–309.

16. *Heinemann S., Himmel W.* Searching for factors that may reduce the use of benzodiazepines in hospitals – a survey of hospital doctors and nurses // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 55. № 12. P. 905–910.

17. *Hopstock L.A., Utne E.B., Horsch A., Skjelbakken T.* The association between anemia and falls in community-living women and men aged 65 years and older from the fifth Tromsø Study 2001–02: a replication study // BMC Geriat. 2017. Vol. 17. № 1. P. 292.

18. *Ibrahim A., Singh D.K.A., Shahar S., Omar M.A.* Timed up and go test combined with self-rated multifactorial questionnaire on falls risk and sociodemographic factors predicts falls among community-dwelling older adults better than the timed up and go test on its own // J. Multidiscip. Hlth. 2017. Vol. 10. P. 409–416.

19. *Just K.S., Schneider K.L., Schurig M. et al.* Falls: the adverse drug reaction of the elderly and the impact of pharmacogenetics // Pharmacogenomics. 2017. Vol. 18. № 13. P. 1281–1297.

20. *Kamitani T., Yamamoto Y., Kurita N. et al.* Longitudinal Association Between Subjective Fatigue and Future Falls in Community-Dwelling Older Adults: The Locomotive Syndrome and Health Outcomes in the Aizu Cohort Study (LOHAS) // J. Aging Hlth. 2019. Vol. 31. № 1. P. 67–84.

21. *Klenk J., Becker C., Palumbo P. et al.* Conceptualizing a Dynamic Fall Risk Model Including Intrinsic Risks and Exposures // J. Amer. Med. Dir. Ass. 2017. Vol. 18. № 11. P. 921–927.

22. *Lally F., Roffe Ch.* Geriatric Medicine: an evidence-based approach Paperback. Oxford, London: Oxford University Press, 2014.

23. *Leiss W., Méan M., Limacher A. et al.* Polypharmacy is associated with an increased risk of bleeding in elderly patients with venous thromboembolism // J. Gen. Int. Med. 2015. Vol. 30. № 1. P. 17–24.

24. *Makino K., Makizako H., Doi T. et al.* Impact of fear of falling and fall history on disability incidence among older adults: Prospective cohort study // Int. J. Geriat. Psychiat. 2018. Vol. 33. № 4. P. 658–662.

25. *McQuillan G.M., McLean J.E., Chiappa M. et al.* National Health and Nutrition Examination Survey Biospecimen Program:

NHANES III (1988–1994) and NHANES 1999–2014 // Vital Hlth Stat. 2015. Vol. 2. P. 1–14.

26. Miwa Y., Yamagishi Y., Konuma T. et al. Risk factors and characteristics of falls among hospitalized adult patients with hematologic diseases // J. Geriat. Oncol. 2017. Vol. 8. № 5. P. 363–367.

27. Morris E.V., Isaacs B. The prevention of falls in a geriatric hospital // Age Ageing. 1980. Vol. 9. № 3. P. 181–185.

28. Ng O., Keeler B.D., Mishra A. et al. Iron therapy for preoperative anaemia // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 12. CD011588.

29. Nowson C.A., Service C., Appleton J., Grieger J.A. The Impact of Dietary Factors on Indices of Chronic Disease in Older People: A Systematic Review // J. Nutr. Hlth Aging. 2018. Vol. 22. № 2. P. 282–296.

30. Pang W.W., Schrier S.L. Anemia in the elderly // Curr. Opin. Hemat. 2012. Vol. 19. № 3. P. 133–140.

31. Patel K.V. Variability and heritability of hemoglobin concentration: an opportunity to improve understanding of anemia in older adults // Haematologica. 2008. Vol. 93. № 9. P. 1281–1283.

32. Pedersen A.J., Skjelbo E. Anemia-prevalence and etiology among acutely admitted geriatric patients // Ugeskr. Laeger. 2008. Vol. 170. № 17. P. 1453–1457.

33. Penninx B.W., Pluijm S.M., Lips P. et al. Late-life anemia is associated with increased risk of recurrent falls // J. Amer. Geriat. Soc. 2005. Vol. 53. № 12. P. 2106–2111.

34. Price E.A., Mehra R., Holmes T.H., Schrier S.L. Anemia in older persons: etiology and evaluation // Blood Cells Molec. Dis. 2011. Vol. 46. № 2. P. 159–165.

35. Reardon G., Pandya N., Bailey R.A. Falls in nursing home residents receiving pharmacotherapy for anemia // Clin. Interv. Aging. 2012. Vol. 7. P. 397–407.

36. Steensma D.P., Tefferi A. Anemia in the elderly: how should we define it, when does it matter, and what can be done? // Mayo Clin. Proc. 2007. Vol. 82. № 8. P. 958–966.

37. Steinberg K.E. Anemia and falls // J. Amer. Med. Dir. Ass. 2006. Vol. 7. № 5. P. 327.

38. Tettamanti M., Lucca U., Gandini F. et al. Prevalence, incidence and types of mild anemia in the elderly: the «Health and Anemia» population-based study // Haematologica. 2010. Vol. 95. № 11. P. 1849–1856.

39. Thaler-Kall K., Döring A., Peters A. et al. Association between anemia and falls in community-dwelling older people: cross-sectional results from the KORA-Age study // BMC Geriat. 2014. Vol. 73. P. 14–29.

40. Tinetti M.E. Clinical practice. Preventing falls in elderly persons // New Eng. J. Med. 2003. Vol. 348. № 1. P. 42–49.

41. Van Dijk P.T., Mehr D.R., Ooms M.E. et al. Comorbidity and 1-year mortality risks in nursing home residents // J. Amer. Geriat. Soc. 2005. Vol. 53. № 4. P. 660–665.

42. Vos T., Barber R.M., Bell B. et al. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // Lancet. 2015. Vol. 386. № 9995. P. 743–800.

43. Weber P., Meluzinova H., Matejovska-Kubesova H. et al. Geriatric giants — contemporary occurrence in 12,210 in-patients // Bratisl. Med. J. 2015. Vol. 116. № 7. P. 408–416.

44. Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L., Masson P. Chronic Kidney Disease // Lancet. 2017. Vol. 389. № 10075. P. 1238–1252.

45. Yadla M., John J.P., Mummadi M. A study of clinical assessment of frailty in patients on maintenance hemodialysis supported by cashless government scheme // Saudi. J. Kidney Dis. Transpl. 2017. Vol. 28. № 1. P. 15–22.

46. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Ed. by WHO global report on falls prevention in older age. Paris. World Health Organization, 2007.

Поступила в редакцию 17.06.2019
После доработки 07.08.2019
Принята к публикации 26.08.2019

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 787–794

P. Weber, D. Weberova, H. Matejovska-Kubesova, H. Meluzinova, J. Jarkovsky, K. Bielakova, J. Hrubanova, V. Polcarova

СООТНОШЕНИЕ ПАДЕНИЙ У АНЕМИЧНЫХ И НЕАНЕМИЧНЫХ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В 2012–2016 ГГ.

Masaryk University, Jihlavská 20, Brno 62500, Czech Republic, e-mail: weber.pavel@fnbrno.cz

Хотя падения чаще случаются в пожилом возрасте, нельзя предположить, что они происходят только из-за старения. Ретроспективное когортное исследование данных было нацелено на анализ распространенности падений у пациентов с анемией по сравнению с неанемичными пожилыми людьми, поступившими в отделение неотложной гериатрии, и оценку соответствующего влияния возраста, пола и неподвижности на случаи падений. За рассматриваемый четырехлетний период (2012–2016 гг.) были обследованы 9 363 пожилых пациента в возрасте 79,9±8,6 года (большинство из них 65+). Из них были 8 809 неанемичных пациентов и подгруппа из 551 пожилого пациента с анемией (в возрасте 81±7 лет) со сниженным гемоглобином (<110 г/л). Падение при госпитализации в среднем наблюдали у 1 766 неанемичных лиц (20%) по сравнению с 380 падениями у анемичных пациентов (68,6%). Распространенность падений в анемичной подгруппе статистически значимо выше (p<0,005). Кроме того, связь между падением и возрастом, ADL и MMSE тестом и мобильностью статистически значима (p<0,001). Значительно выше была встречаемость повторных падений в анемичной подгруппе по сравнению с неанемичной (41,2 против 1,7%). Частота падений у женщин по сравнению с мужчинами статистически значимо выше у неанемичных пациентов. Авторы подчеркивают, что анемия представляется нам значительным фактором риска падений у пожилых людей.

Ключевые слова: *пожилой возраст, падения, анемия, мультиморбидность, анемия хронических заболеваний*

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

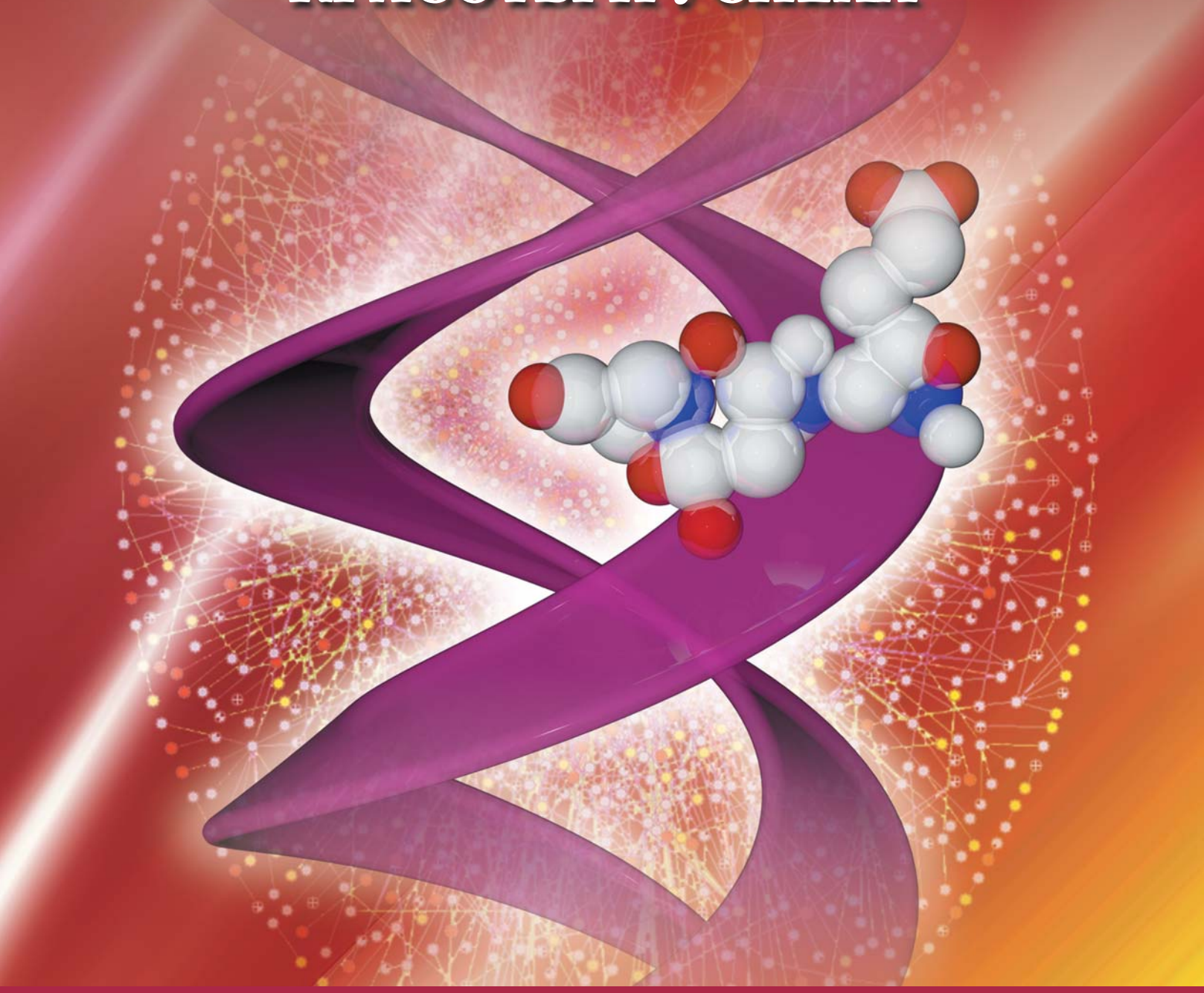
8 (800) 1000-554
(ЗВОНОК БЕСПЛАТНЫЙ)

vk.com/samsonmed
@samsonmed78
samson.med

samsonmed.ru

GARMONIA, Ltd.

ПЕПТИДЫ - МОЛЕКУЛЫ ЗДОРОВЬЯ, КРАСОТЫ И УСПЕХА



www.garmonia.ltd
ibg@gerontology.ru

© А. А. Бальберт, В. С. Мякотных, В. В. Третьяков, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 795–803
УДК 616.8-009.7-07-08:616.711-053.9

А. А. Бальберт, В. С. Мякотных, В. В. Третьяков

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ, ФОРМИРУЮЩИХСЯ НА ОСНОВЕ СОЧЕТАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА, В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

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

На основе длительного наблюдения 105 пациентов пожилого и старческого возраста представлены особенности клинической картины болевых синдромов, формирующихся на основе сочетанного поражения позвоночника при остеопорозе и спондилоартрозе, и предложены методы диагностики и лечения. Показаны основные варианты симптоматики, развивающейся в ответ на длительное тоническое напряжение мышц при дегенеративных возрастзависимых повреждениях тел позвонков, межпозвоночных дисков и фасеточных суставов на уровне грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника. Определены патогенетические связи часто встречающихся в пожилом и старческом возрасте расстройств мочеиспускания с патологическими процессами в позвоночнике и мышечно-тоническими болевыми синдромами. При патологической гиперактивности мышц, сопровождающейся болевыми синдромами, ограничениями движений в позвоночнике и формированием патологических поз, рекомендовано использование в лечении мягких техник мануальной терапии и ботулинотерапии, а при отчетливых структурных, анатомических дефектах позвоночных сегментов — локальная кортикостероидная терапия.

Ключевые слова: болевые синдромы, позвоночник, возраст, ботулинотерапия, кортикостероиды

У представителей пожилого и старческого возраста патологические процессы в позвоночнике часто имеют сочетанное происхождение, формируясь на основе как остеопороза, поражающего в основном тела позвонков, так и остеохондроза, спондилоартроза, мишенью которых являются межпозвоночные диски, фасеточные суставы и другие образования, принимающие участие в поддержании структурного постоянства позвоночника и его функционировании. Закономерный итог этих патологических процессов — спондилогенные боли, рассматриваемые либо в качестве мышечно-тонических синдромов (МТС), либо миофасциальных болевых синдромов (МФБС) [9, 18]. Их патогенез оказывается связанным с длительно существующим патологическим напряжением, спазмом целого ряда мышечных образований, участвующих в регуляции статики и динамики человеческого организма. Принципиальная разница в происхождении МТС и МФБС не очевидна, некоторые отличия могут быть связаны с интенсивностью воздействия и проявляться в формировании активных или латентных триггерных точек (ТТ), а также в их количестве [5, 17].

Анатомически ТТ — это, конечно же, не точка, а объемный очаг спазмированных мышечных волокон в глубине поперечно-полосатой мышцы размером 1–3 мм^3, а группа из нескольких таких очагов может достигать в диаметре 1 см [4]. Вследствие существенного повышения внутримышечного давления нарушается тканевая перфузия, происходит переход на анаэробный гликолиз при накоплении в мышце молочной кислоты. Нарастающий ацидоз вызывает снижение активности ацетилхолинестеразы и высвобождение медиаторов воспаления, что усиливает эффект ацетилхолина на постсинаптической мембране. Поддержание сокращения саркомера замыкает патологическую цепь событий, и описанные на клеточном уровне процессы способствуют развитию локального мышечного гипертонуса, ТТ.

При этом выдвинуто несколько гипотез формирования ТТ: участие в этом процессе не только и не столько мышечного веретена, сколько моторной концевой пластинки [7, 10]; формирование ТТ за счет последовательной реакции тонких и толстых волокон и деструкции мышечного цитоскелета под влиянием различных вариантов стимуляции (теория «Золушки») [18] и др. Так или иначе, активированные рецепторные структуры мышц обеспечивают повышение афферентации к дорсальным рогам спинного мозга, что приводит, в свою очередь, к возрастанию реактивности их нейронов.

Данный механизм заканчивается центральной сенситизацией, и патологический процесс переходит в хроническую фазу. Таким образом, начальным звеном патогенеза МФБС или же МТС является ноцицептивная стимуляция. И не имеет принципиального значения, из какой структуры она исходит — из самого диска и/или окружающих его тканей при спондилоартрозе [11] или же из капсул дугоотростчатых, фасеточных суставов и имеющих с ними непосредственную структурную и функциональную связь глубоких мышц и соединительнотканных структур — сухожилий, связок при остеопорозе [16].

Указанная общность патогенеза послужила отправной точкой для формирования цели нашего исследования, направленного на поиски возможных путей комплексного воздействия на болевые синдромы независимо от их морфологической основы. При этом мы учитывали тот факт, что многочисленные методы лечения, предлагаемые пациентам молодого и среднего возраста и реже пожилым, страдающим спондилогенными болевыми синдромами, оказываются противопоказанными при наличии сопутствующего остеопороза.

Цель исследования — определение клинических особенностей болевых синдромов, формирующихся у лиц пожилого и старческого возраста при сочетаниях остеопороза и спондилоартроза, и предложение комплексных диагностических и лечебных мер.

Материалы и методы

Наблюдали 105 пациентов обоего пола (37 мужчин и 68 женщин) 60—78 лет, страдавших в течение 6—28 лет болями в области нижней части спины, сопровождавшимися у большинства пациентов иррадиацией в различные отделы нижних конечностей. Обследование пациентов проводили с привлечением терапевта, невролога, уролога и мануального терапевта. Необходимость в урологических исследованиях диктовалась частым жалобами на расстройства мочеиспускания, которые, согласно литературным данным [2, 3, 6, 20], могут быть патогенетически связанными со спондилогенными мышечно-тоническими синдромами. Всем пациентам производили КТ позвоночника, денситометрию, в ряде случаев — МРТ. В процессе обследований у всех пациентов были установлены диагнозы комбинированного поражения поясничного отдела позвоночника в связи с остеопорозом и спондилоартрозом.

Для определения степени подвижности позвоночника в динамике в процессе лечения неоднократно использовали стандартные тесты на сгибание, разгибание, боковые наклоны туловища и ротацию [13].

Тесты на сгибание были следующими:

• проба Минора — повторные измерения расстояния от пальцев опущенных рук до пола при наклоне вперед;

• проба Шобера — измерение расстояния между отметками на коже на уровне остистого отростка L_I и на 10 см выше в положении стоя и при максимальном наклоне туловища вперед, нормальное увеличение расстояния 4—5 см;

• модифицированный тест Шобера — измерение расстояний C_{VII}—T_{XII} и T_{XII}—S_I в положении стоя и при максимальном сгибании туловища; расстояние в грудном отделе должно увеличиваться на 2—3 см, в поясничном — на 7—8 см;

• измерение расстояния от остистого отростка C_{VII} позвонка до крестца в положении стоя; в норме при максимальном сгибании вперед данное расстояние увеличивается на 5—7 см, при наклоне назад уменьшается на 5—6 см;

• проба Отта — измерение расстояния между остистыми отростками T_I и T_{XII} позвонками в положении стоя и при максимальном сгибании туловища, в норме увеличивается на 4—5 см.

Тест на максимальное разгибание туловища предусматривал его отклонение назад не менее чем на 30° от вертикальной линии при ориентации на расположение остистых отростков поясничных позвонков.

Тесты на боковые наклоны осуществляли при отсутствии сгибания или ротации туловища при положении рук, вытянутых вдоль туловища; измеряли расстояние от пола до кончиков вытянутых пальцев рук. Тест выполняли в обе стороны.

Тесты на ротацию выполняли в положении сидя с фиксированным тазом, при этом пациентом осуществлялся максимально возможный поворот туловища в обе стороны; нормальный показатель — поворот на 40—45°, любую асимметрию считали патологией.

Для определения степени выраженности болевого синдрома применяли визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) боли.

В плановом лечении остеопороза у всех пациентов использовали кальцитонины и бисфосфонаты. Для лечения МТС, сопровождающихся болью, поэтапно применяли следующие методики. Первый этап лечения во всех случаях (n=105)

предусматривал местное и пероральное применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и миорелаксантов центрального действия (тизанидин) в течение 7–14 дней. Одновременно проводили занятия ЛФК и использовали щадящие приемы лечебного массажа. В случае снижения выраженности болевого синдрома в сочетании с увеличением объема выполняемых движений (n=55; 52,4 %) другие виды лечения этим пациентам в дальнейшем не проводили, эти лица составили 1-ю группу наблюдений.

Остальным 50 (47,6 %) пациентам, у которых практически отсутствовал отчетливый результат от использования НПВС и миорелаксантов центрального действия, по окончании первого этапа лечения (через 14 дней) была назначена мягкая мануальная терапия в сочетании с введением ботулотоксина типа А (БТА) в напряженные мышцы — большую поясничную, подвздошно-поясничную, грушевидную. Уточнение мышцы-мишени для инъекции БТА проводили при использовании КТ и/или МРТ. Названные пациенты составили 2-ю группу наблюдений.

У 20 (40 %) представителей 2-й группы наблюдений при МРТ были выявлены протрузии, экструзии и диффузные выбухания межпозвоночных дисков, отчетливо выступающие в качестве причины болевого синдрома и сочетающиеся с изменениями тел позвонков по типу Modic1 (отёк костного мозга). Эти лица были выделены в отдельную 2а подгруппу и им проводили дополнительное лечение в виде локального введения глюкокортикостероидов (ГКС).

В качестве НПВС использовали мелоксикам (Мовалис, Амелотекс, Артрозан, Мелоксикам) — селективный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), регулирующей синтез простогландинов в очаге воспаления. Выбор препарата определялся тем, что он значительно меньше, чем другие НПВС, снижает активность ЦОГ-1, защищающей слизистую оболочку желудка и принимающей участие в регуляции кровотока в почках, что представлялось весьма важным для представителей пожилого и старческого возраста.

В качестве миорелаксанта центрального действия использовали тизанидин (Сирдалуд, Тизалуд, Тизанил, Тизанидин). Основная точка его приложения — спинной мозг. Стимулируя пресинаптические альфа-2-рецепторы, препарат подавляет высвобождение возбуждающих аминокислот, которые стимулируют рецепторы к *N*-метил-*D*-аспартату (*NMDA*-рецепторы). Вследствие этого на уровне промежуточных нейронов спинного мозга происходит подавление полисинаптической передачи возбуждения. Поскольку именно этот механизм отвечает за избыточный мышечный тонус, то при подавлении он снижается. Тизанидин оказывает также центральное умеренно выраженное аналгезирующее действие и эффективен как при остром болезненном мышечном спазме, так и при хронической спастичности спинального и церебрального генеза.

При мануальной терапии использовали основные методики — мобилизацию, постизометрическую релаксацию и манипуляции.

Мобилизация (приведение в движение, «игра сустава») гарантирует выполнение ритмичных пассивных движений суставов в рамках определенного физиологического диапазона и в большинстве случаев выполняется в комплексе с тракциями, то есть вытягиванием.

Постизометрическая релаксация предусматривает поочередное расслабление и напряжение мышц с целью пассивного растяжения многочисленных мышц для уменьшения мышечного тонуса.

Манипуляции предоставляют возможность практически моментального устранения блокирования того или иного движения при помощи безболезненного, короткого, быстрого толчка. Данная методика, по существу, является продолжением мобилизации, усиливающейся в интенсивности.

В процессе отбора пациентов для мануальной терапии учитывали достаточно обширный список абсолютных и относительных противопоказаний к этому виду лечения. Абсолютные противопоказания включают опухолевые, инфекционно-воспалительные, травматические поражения позвоночника, суставов и ряда внутренних органов, дискогенную миелопатию, нарушения процессов свертываемости крови и ряд острых соматических заболеваний. Подобного рода патологии не были отмечены ни у одного пациента. К относительным противопоказаниям относятся острые стадии вертеброгенных синдромов, нестабильность позвоночных сегментов III степени, выраженные аномалии развития позвоночника и ближайшие (до 6 мес) последствия его повреждения, а также возраст старше 65 лет. Однако по причине широкого внедрения в клиническую практику последних лет так называемых «мягкотканых» методик, мануальная терапия не проводится только при

абсолютных противопоказаниях и достаточно часто используется при относительных. В связи с этим, возрастные ограничения не явились препятствием для мануальной терапии, и при отборе больных мы опирались, прежде всего, на клинические проявления заболевания и результаты обследований при тщательно собранном анамнезе с учетом возможных сопутствующих патологий. При работе с пациентами пожилого и старческого возраста в связи с опасностью возникновения переломов костей на фоне остеопороза и согласно клиническим рекомендациям [10] не использовали жесткие, ударные и толчковые приемы. Основными критериями успешности применения мануальной терапии являлись как клинические, так и рентгенологические, КТ/МРТ данные [8].

Используемый БТА в составе целого ряда препаратов (Ксеомин, Ботокс, Диспорт, Релатокс) действует селективно на периферические холинергические нервные окончания, ингибируя выделение ацетилхолина. Внедрение в холинергические нервные окончания происходит в три этапа: связывание молекулы с внешними компонентами мембраны, интернализация токсина путем эндоцитоза и транслокация эндопептидазного домена токсина из эндосомы в цитозоль. В цитозоле эндопептидазный домен молекулы токсина селективно расщепляет *SNAP-25* — важный протеиновый компонент механизма, контролирующего мембранное движение экзовезикул, прекращая, таким образом, выделение ацетилхолина. Конечным эффектом является расслабление инъецированной мышцы. Действие препарата начинается в среднем в течение 4—7 дней после инъекции. Эффект каждой процедуры длится, как правило, 3—4 мес, иногда дольше или меньше. БТА использовали в дозе 100—120 ед при введении препарата в подвздошно-поясничную или большую поясничную мышцу и в дозе 50—75 ед — при введении в грушевидную мышцу. Учитывая отсутствие влияния БТА на костную плотность и преимущественно местное действие препарата без его системного эффекта, дозировка, согласно международным рекомендациям, оставалась максимально высокой.

В качестве комбинированных ГКС использовали сочетания бетаметазона дипропионата в эквиваленте 5 мг бетаметазона и бетаметазона динатрия фосфата в эквиваленте 2 мг бетаметазона (Дипроспан, Бетаспан, Флостерон). Препараты оказывают противовоспалительное, противоаллергическое и иммунодепрессивное действие, а также разнообразное влияние на различные виды обмена веществ. Бетаметазона динатрия фосфат хорошо растворим, после внутримышечного введения быстро подвергается гидролизу и практически сразу абсорбируется из места введения, что обеспечивает быстрый терапевтический эффект. Практически полностью выводится в течение одного дня после введения. Бетаметазона дипропионат, наоборот, медленно абсорбируется из депо, метаболизируется постепенно, чем обусловлено длительное действие препарата. Выводится из организма постепенно, в течение более чем 10 дней. Нашим пациентам инъекции делали в разные «мишени» в зависимости от степени выраженности болевого синдрома, определяемой с помощью ВАШ боли: паравертебрально — при степени выраженности боли до 6 баллов, перирадикулярно — свыше 6 баллов. Введение препарата во всех случаях контролировали при помощи КТ-наведения. Учитывая возможность утяжеления остеопороза на фоне введения стероидов, в каждом отдельном случае клинически обосновывали необходимость такой терапии и дозу препарата снижали вдвое по сравнению со стандартной.

Статистическую обработка полученных результатов производили методами вариационной статистики с применением программ Biostatistica и MS Excel. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку использовали критерий Стьюдента. Для сравнения выделенных подгрупп пациентов между собой по количественным признакам использовали непараметрический дисперсионный анализ по Краскеллу—Уоллису. В случаях выявления статистически значимых различий между группами проводили дополнительный анализ множественных сравнений Z Краскелла—Уоллиса для определения того, какие именно группы статистически значимо отличаются от других. Для сравнения групп по качественному признаку использовали критерий χ^2. Различия считали статистически достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

При мануальном обследовании у всех пациентов были выявлены повышение тонуса мускулатуры нижней части спины, болезненность при пальпации зоны пояснично-крестцового перехода, выраженное ограничение движений в позвоночно-двигательных сегментах нижнего грудного и поясничного отделов позвоночника. Это приводило к невозможности выполнения всех без исключения описанных выше тестов на подвижность позво-

ночника. Такая выраженная симтоматика может быть связана с тем, что, в отличие от лиц молодого возраста, у которых в подавляющем большинстве случаев спондилогенный болевой синдром обусловлен поражением межпозвоночного диска (пролапс, грыжа), у пожилых пациентов наблюдали тенденцию к ассоциации данного болевого синдрома с патологией фасеточных суставов [14]. В случаях поражения данных фасеточных суставов типична боль при разгибании и ротации нижних отделов позвоночника, которая локализуется в области нижней части спины, иррадиирует в ягодицы, усиливается в положении стоя и облегчается при наклоне туловища вперед. При этом фасеточные суставы, как таковые, пальпировать даже у очень худых пациентов обычно не удается, однако достаточно отчетливо определяется мышечное напряжение паравертебрально в проекции пораженного сустава [12], что имело место у наблюдаемых пациентов.

Еще одной причиной болевого синдрома у лиц пожилого возраста, особенно у женщин, могут являться нетравматические, возникающие как следствие остеопороза, компрессионные переломы X–XII грудных и I–II поясничных позвонков, испытывающих наибольшую осевую нагрузку. Действительно, по данным литературы, примерно 66 % женщин, у которых остеопороз осложнился компрессионными переломами позвоночника, страдают от хронической боли в спине, и при этом 26 % испытывают ежедневную боль продолжительностью свыше 10 ч [16]. Как реакция на хроническую перегрузку заднего опорного комплекса, связанную, в том числе, с формирующимся на основе спондилоартроза общим снижением суммарной высоты тел позвонков, повышается тонус мышечных групп, расположенных рядом с пораженным позвоночным сегментом. В наших исследованиях у 65 (95,6 %) женщин, страдавших хроническими болями в спине, в процессе КТ, денситометрии были выявлены отчетливые признаки компрессионных переломов названных позвонков разной степени выраженности (сплющенные, двояковогнутые, клиновидные), связанных с остеопорозом. Аналогичные патологические проявления несколько реже ($p<0,05$) определяли у мужчин — в 24 (64,9 %) наблюдениях.

В процессе обследования у 32 (86,5 %) мужчин и 29 (42,6 %) женщин ($p<0,05$) были выявлены жалобы на расстройства мочеиспускания. Данные расстройства были различными по степени выраженности, как обструктивными, так и ирритативными, вплоть до полной задержки мочи. Но у большинства ($p<0,01$) мужчин ($n=28$; 87,5 %) при этом была выявлена доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), в связи с чем трудно было на стадии диагностики, даже при использовании стандартного комплекса урологических исследований, определить патогенетический «вклад» спондилогенного болевого синдрома в расстройства мочеиспускания. Такая возможность появилась только в процессе анализа результатов как консервативного, так и хирургического лечения, проводимого по поводу ДГПЖ. Нарушения мочеиспускания у пожилых женщин можно было связать, в основном, с урогенитальными климактерическими расстройствами ($n=27$; 93,1 %), хотя у 2 (6,9 %) женщин указанные нарушения могли быть также следствием так называемой вегетативной нейропатии [1, 15, 19] на фоне сахарного диабета 2-го типа.

Результаты КТ и/или МРТ полностью подтверждали предполагаемый патогенез выявленных клинических проявлений. Так, при выявлении наиболее выраженного поражения тел позвонков или фасеточных суставов на уровне Th_{XII}–L_I ($n=40$; 38,1 %) наблюдали отчетливое, ярко выраженное повышение тонуса в подвздошно-поясничных мышцах. Это, в свою очередь, приводило к ограничениям в разгибании бедра и к формированию вынужденной позы в виде сгибания туловища кпереди (*рис. 1*).

Если же при КТ и/или МРТ выявляли дегенеративные изменения и компрессию тел позвонков на уровне L_{III}–S_I ($n=65$; 61,9 %), наиболее выраженный патологический тонус формировался в мышцах-выпрямителях спины и квадратных мышцах поясницы с ограничением сгибания и гиперлордозом в поясничном отделе позвоночника. Почти всегда данный феномен сочетался с кифозом грудного отдела позвоночника, сформировавшимся в результате остеопороза (*рис. 2*).

Кроме того, 13 (12,4 %) пациентов имели симтоматику сдавления седалищного нерва в подгрушевидном пространстве. Это подтверждалось присутствием положительных симптомов Бонне—Бобровниковой (снижение амплитуды движения в тазобедренном суставе и болезненность при пассивном приведении бедра с одновременной ротацией его внутрь) и Виленкина (боль в области задней поверхности бедра и голени, вызываемая перкуссией в области ягодицы в проекции грушевидной мышцы).

Рис. 1. Патологическое сгибание туловища у пациента с сочетанным поражением позвоночника на уровне T_{XII}–L_I и повышенным тонусом подвздошно-поясничных мышц

Рис. 2. Гиперлордоз поясничного и кифоз грудного отделов позвоночника у пациентки с сочетанным поражением на уровне L_{IV}–L_V

Суммарные показатели динамики клинических проявлений сочетанной патологии позвоночника на фоне использования разных методов лечения представлены в *таблице*. Так как разные методы лечения проводили последовательно, в соответствии с принятыми в гериатрии рекомендациями, то результативность лечения, как общую, так и отдельных методов, отслеживали спустя 1,5–2 мес после начала первых терапевтических мер.

Через 1–2 нед терапии с использованием НПВС и миорелаксантов центрального действия только 8 (7,6 %) пациентов из 1-й и 2-й групп отмечали отчетливое снижение болевого синдрома и увеличение объема движений в позвоночнике. Еще 16 (15,2 %) отмечали уменьшение болей, но без изменения объема движений. Таким образом, позитивная динамика за указанный период зафиксирована только в 24 (22,9 %) наблюдениях, что составило 43,6 % пациентов 1-й группы, у которых лечение ограничилось использованием НПВС и миорелаксантов центрального действия. По нашему мнению, это можно объяснить мышечно-тоническим генезом болевого синдрома со стойким укорочением длины мышечных волокон и фасций и, как следствие, недостаточной эффективностью короткого курса НПВС и пероральных миорелаксантов в стандартных дозировках. В дальнейшем, в процессе терапии все же удалось достигнуть значимой позитивной динамики у большего числа пациентов (см. таблицу), не прибегая к активной мануальной терапии, использованию БТА и ГКС.

Через 3–4 нед после начала комплексных терапевтических мер с использованием БТА и ГКС, у 46 (92 %) пациентов 2-й группы отмечали снижение болевого синдрома и у 33 (66 %) — стойкое увеличение объема движений в нижнем грудном и поясничном отделах позвоночника. Уменьшение расстояния от пальцев до пола при выполнении пробы Минора составило в среднем 11,2±1,9 см. Также произошло увеличение расстояния между контрольными точками при проведении тестов Шобера и Отта. Отчетливо увеличились углы разгибания позвоночника. А вот тесты на боковые наклоны и ротацию не показали какой-либо значимой динамики в процессе лечения и по окончании. Это может свидетельствовать о том, что при сочетаниях остеопороза и спондилоартро-

Динамика основных клинических проявлений на фоне лечения

Результат лечения	Группа и вид лечения		
	1-я и 2-я: НПВС и миорелаксанты, *n*=105	2-я: мануальная терапия и БТА, *n*=50	2а: локальные инъекции ГКС, *n*=20
Отчетливое снижение интенсивности боли, *n* (%)	45 (42,9)	38 (76)	18 (90)
Увеличение объема движений в позвоночнике, *n* (%)	10 (9,5)	32 (64)	17 (85)
Уменьшение выраженности гиперкифоза, гиперлордоза, *n* (%)	8 (7,6)	16 (32)	6 (30)
Снижение выраженности изменений по типу Modic I на МРТ, *n* (%)	0	0	5 (25)

за у пациентов пожилого и старческого возраста мышечно-тонический синдром в большей степени представлен в мускулатуре, обеспечивающей наклоны и повороты туловища в стороны. И это при том, что характерной патологической позой для таких больных является так называемая согбенная поза, свидетельствующая о клиновидном разрушении тел позвонков с формированием кифоза. Отсутствие ожидаемого увеличения амплитуды движений у многих (*n*=17; 34 %) пациентов пожилого и старческого возраста (2-я группа), а также уменьшения выраженности гиперлордоза, гиперкифоза (*n*=28; 56 %) связано, вероятнее всего, с фиброзной и/или костной контрактурой в межпозвоночных суставах на фоне выраженных дегенеративных изменений позвоночника при сочетанной его патологии. Также в процессе повторных МРТ и КТ ни в одном случае не наблюдали позитивной динамики дегенеративно-дистрофических изменений по типу протрузий, экструзий. Тем не менее, использование комплексных терапевтических мер оказалось в значительной степени ($p<0,01$) более эффективным, чем лечение только с помощью НПВС, миорелаксантов центрального действия в сочетании с ЛФК и массажем (см. таблицу).

Адекватное лечение заболеваний позвоночника сопровождалось улучшением мочеиспускания у 35 (57,4 %) пациентов, соотношение мужчин и женщин оказалось примерно равным — соответственно 15 (46,9 %) и 17 (58,6 %). Но данная позитивная динамика, в отличие от уменьшения выраженности болевого синдрома и увеличения объема активных движений, развивалась значительно медленней, и только через 3–6 мес после тех или иных лечебных манипуляций можно было с уверенностью констатировать улучшение. Возможно, это связано с длительным восстановлением нервной проводимости на вегетативном уровне. Сколько-нибудь отчетливой зависимости от варианта проводимой терапии выявлено не было, имела значение только выраженность болевого синдрома. При значительном уменьшении болей, до 2–3 баллов по ВАШ, или при полном их прекращении расстройства мочеиспускания регрессировали быстрей.

При полном отсутствии положительной динамики в отношении расстройств мочеиспускания у мужчин (*n*=14; 43,8 %) или при очень незначительном улучшении (*n*=3; 9,4 %), эти пациенты при наличии соответствующих показаний были прооперированы по поводу ДГПЖ. После хирургического вмешательства хороший результат был достигнут у 11 (64,7 %) из 17 пациентов, удовлетворительный — у 4 (23,5 %), отсутствие результата имело место у 2 (11,8 %). Конечно же, трудно однозначно оценить полученные результаты, так как на процесс мочеиспускания влияют многие факторы. Это состояние мочевого пузыря (гипертонус или атония на фоне длительной обструкции, нарушение иннервации), предстательной железы (обструкция на фоне гиперплазии, хронического простатита, гипертонуса мышечных волокон), наружного сфинктера уретры, на который в большей степени влияет состояние нервных волокон и т. д. [2, 3, 20]. Тем не менее, встречающиеся случаи полного отсутствия лечебного эффекта от проведенной хирургической операции наводят на мысль о превалирующей роли спондилогенных мышечно-тонических синдромов в генезе некоторых расстройств мочеиспускания [6]. Об этом же свидетельствуют случаи позитивной динамики указанных нарушений мочеиспускания в процессе успешного лечения спондилогенных мышечно-тонических синдромов.

Таким образом, клинические проявления болевых синдромов, формирующихся на основе сочетанных дегенеративных поражений нижних отделов позвоночника у представителей пожилого и старческого возраста, имеют свои особенности, патогенетически связанные как с фоновой патологией — спондилоартрозом и/или остеопорозом, так и с преимущественным поражением отдель-

ных образований позвоночника. Особое значение имеет патология фасеточных суставов и компрессионные переломы нижнегрудных и поясничных позвонков, связанные с остеопорозом. При этом характерными представляются патологические позы, а именно стойкие кифозы и гиперлордозы, сопровождающие мышечно-тонические хронические боли, локализующиеся в нижней части спины и распространяющиеся на многие мышечные группы нижних конечностей. У значительного числа пациентов имеют место разного рода расстройства мочеиспускания, в той или иной степени патогенетически связанные с болевыми мышечно-тоническими синдромами, формирующимися на основе сочетанных поражений позвоночника.

Наличие отчетливых клинических и денситометрических признаков остеопороза не позволяет использовать в лечении таких пациентов пожилого и старческого возраста целый ряд современных немедикаментозных методик. В то же время, наше исследование не выявило значимого эффекта от стандартной медикаментозной терапии (НПВС и миорелаксанты центрального действия) при болях в нижних отделах спины у рассматриваемого контингента пациентов. Зато достаточно высокую результативность показали мягкие техники мануальной терапии в сочетании с инъекциями БТА в подвздошно-поясничные и грушевидные мышцы. Столь же эффективными, особенно у пациентов с протрузиями или экструзиями позвоночных дисков, оказались локальные инъекции стероидных препаратов на основе бетаметазона динатрия фосфата и бетаметазона дипропионата. Проводимое комплексное лечение позитивно сказывается не только на выраженности болевого синдрома и ограниченном объеме движений в поясничном отделе позвоночника и нижних конечностях, но и на расстройствах мочеиспускания. Полученные результаты позволяют рекомендовать диагностическое обследование пациентов, страдающих МТС, формирующимися на фоне возрастзависимых сочетанных поражений позвоночника, с привлечением широкого круга специалистов, в том числе мануальных терапевтов и урологов. Высокая результативность комплексного лечения спондилогенных болевых синдромов у представителей пожилого и старческого возраста с использованием НПВС, мягких мануальных техник, БТА и локальной стероидной терапии позволяет рекомендовать данные методы лечения в гериатрии.

Выводы

Характерные для лиц пожилого и старческого возраста сочетанные поражения позвоночника, формирующиеся на основе спондилоартроза и остеопороза, имеют свои клинические особенности, связанные, в свою очередь, с дегенеративными возрастзависимыми патологическими изменениями межпозвоночных дисков, фасеточных суставов и тел позвонков. Указанные клинические особенности проявляют себя выраженными и распространенными мышечно-тоническими болевыми синдромами, приводящими к значительным ограничениям объема движений в поясничном отделе позвоночника, к формированию патологических поз.

Часто встречающиеся в пожилом и старческом возрасте расстройства мочеиспускания, непосредственно связанные с доброкачественной гиперплазией предстательной железы у мужчин и патологическим климаксом у женщин, в значительной степени усиливаются сочетанными патологическими процессами в позвоночнике и мышечно-тоническими болевыми синдромами. Это требует проведения дополнительных диагностических мер, направленных на выявление патологии позвоночника и степени участия спондилогенного мышечного спазма в расстройствах мочеиспускания.

Мышечно-тонические болевые синдромы, формирующиеся на основе возрастзависимых сочетанных поражений позвоночника и сопровождающиеся расстройствами мочеиспускания, плохо поддаются стандартным методам лечения с использованием нестероидных противовоспалительных средств и миорелаксантов центрального действия. При этом высокую результативность показали мягкие мануальные техники, местное применение ботулотоксина типа А и глюкокортикостероидных комбинированных препаратов, что позволяет рекомендовать данные лечебные меры у лиц пожилого и старческого возраста.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Аляев Ю.Г., Ищенко А.И., Гаджиева З.К., Чушков Ю.В.* Расстройства мочеиспускания у женщин — междисциплинарная проблема // Клин. нефрол. 2012. № 5–6. С. 57–63.

2. *Беляев А.Р., Рахматуллина Э.Ф.* Клинические варианты нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей при поясничном остеохондрозе // Неврол. вестн. 2007. Т. 39. № 1.С. 110–114.

3. *Гаджиева З.К., Казилов Ю.Б.* Новые возможности комбинированных симптомов нижних мочевыводящих путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы — предпосылки и преимущества // Урология. 2017. № 1. С. 95–102.

4. Годзенко А.А., Бадокин В.В. Локальная терапия миофасциального болевого синдрома // РМЖ: Ревматология. 2007. № 26. С. 1998–2003.

5. Дадашева М.Н., Агафонов Б.В., Шевцова Н.Н. Алгоритм терапии миофасциального болевого синдрома // Трудный пациент. 2013. № 11. С. 47–50.

6. Мякотных В.С., Третьяков В.В., Бальберт А.А. Возрастные аспекты мышечно-тонических и урологических синдромов у мужчин с расстройствами тазовых функций: особенности клинической картины, диагностики, лечения // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 4. С. 563–569.

7. Пилипович А.А. Миофасциальный болевой синдром // Новая аптека. 2011. № 9. С. 68–72.

8. Ситель А.Б. Мануальная терапия: Рук. для врачей. М.: Русь: Издатцентр, 1998.

9. Тардов М.В. Миофасциальный синдром: происхождение, проявления, принципы лечения (обзор литературы) // Трудный пациент. 2014. № 11. С. 36–42.

10. Трэвелл Д.Г., Симонс Д.Г. Миофасциальные боли и дисфункции: Рук. по триггерным точкам (2-е изд.). Т. 2./ Пер. с англ. Б.В.Гусева. М.: Медицина, 2005.

11. Федотова А.В., Вознесенская Т.Г. Баклофен при лечении болей в спине мышечно-тонических и миофасциальных болевых синдромов // Лечение нервных болезней. 2004. № 2. С. 19–22.

12. Хаким А., Клуни Е., Хак И. Справочник по ревматологии / Пер. с англ. Н.И.Татаркиной. М: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

13. Цыкунов М.Б., Иванова Г.Е., Найдин В.Л. и др. Реабилитация больных с травматической болезнью спинного мозга. М.: ОАО «Московские учебники и Картолитография», 2010. С. 304–306.

14. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Егорова В.А. Боль в спине у пожилых — подходы к диагностике и лечению // Клиницист. 2011. № 3. С. 72–77.

15. Южакова Е.В., Смирнова Е.Н. Расстройства мочеиспускания как проявление вегетативной дисфункции у женщин с сахарным диабетом в постменопаузе // Пермский мед. журн. 2015. Т. 32. № 1. С. 30–36.

16. Bianchi M.L., Orsini M.R., Saraifoger S. et al. Quality of life in post-menopausal osteoporosis // Hlth Qual. Life Outcom. 2005. № 3. P. 78–84.

17. Bron C., Dommerholt J.D. Etiology of Myofascial Trigger Points // Curr. Pain Headache Rep. 2012. № 16. P. 439–444.

18. Hagg G.M. Human muscle fibre abnormalities related to occupational load // Europ. J. Appl. Physiol. 2000. № 83. P. 159–165.

19. Lawrence J.M., Lukaez E.S., Liu I.L. et al. Pelvic floor disorders, diabetes and obesity in women: Findings from the Kaiser Permanente Continence Associated Risk Epidemiology Study // Diabetes Care. 2007. № 30. P. 2536–2541.

20. Podnar S. Neurophysiology of the neurogenic lower urinary tract disorders // Clin. Neurophysiol. 2007. Vol. 118. № 7. P. 1423–1437.

Поступила в редакцию 22.11.2018
После доработки 28.01.2019
Принята к публикации 07.02.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 795–803

A. A. Balbert, V. S. Myakotnykh, V. V. Tretyakov

FEATURES OF THE CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PAIN SYNDROMES FORMED ON THE BASIS OF COMBINED LESIONS OF THE SPINE IN THE ELDERLY AND SENILE AGE

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

Based on the long-term observation of 105 representatives of the elderly and senile age, the features of the clinical picture of pain syndromes formed in the elderly and senile age on the basis of combined spinal lesions in osteoporosis and spondylarthrosis are presented, and methods of diagnosis and treatment of such patients are proposed. The main variants of symptoms developing in response to long-term tonic muscle tension in degenerative age-dependent injuries of vertebral bodies, intervertebral discs and facet joints at the level of thoracic and lumbosacral spine are shown. Pathogenetic connections of frequent urination disorders in the elderly and senile age with pathological processes in the spine and muscular-tonic pain syndromes were determined. In pathological muscle hyperactivity, accompanied by pain syndromes, restrictions of movements in the spine and the formation of pathological poses, it is recommended to use in the treatment of soft techniques of manual therapy and botuline toxin therapy, and with distinct structural, anatomical defects of vertebral segments — local corticosteroid therapy.

Key words: *pain syndromes, spine, age, botuline therapy, corticosteroids*

© В. А. Бывальцев, А. А. Калинин, А. К. Оконешникова, 2019
Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 804–811
УДК 616.711.7-001.7-08-053.9

В. А. Бывальцев [1, 2], А. А. Калинин [1, 2], А. К. Оконешникова [1, 2]

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ PRP-ТЕРАПИИ И ФАСЕТОПЛАСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ С ИЗОЛИРОВАННЫМ ПОЯСНИЧНЫМ ФАСЕТ-СИНДРОМОМ: ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

[1] Иркутский государственный медицинский университет, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: byval75vadim@yandex.ru; [2] Дорожная клиническая больница на ст. «Иркутск-Пассажирский», 664005, Иркутск, ул. Боткина, 10

Целью исследования явился сравнительный анализ отдаленных результатов применения PRP-терапии и фасетопластики у пациентов старшей возрастной группы с изолированным поясничным фасет-синдромом. В исследование включены 159 пациентов старше 65 лет с симптоматичными дегенеративными заболеваниями дугоотростчатых суставов, которые были оперированы методикой PRP-терапии и фасетопластики в период 2016–2018 гг. Выполнена независимая последовательная рандомизация (1:1) 144 пациентов с помощью программного обеспечения. Для оценки клинической эффективности использовали визуальную аналоговую шкалу боли (ВАШ), опросник Освестри (ODI), субъективную шкалу удовлетворенности Macnab, наличие осложнений. В результате установлено, что PRP-терапия и фасетопластика являются эффективными способами лечения изолированного поясничного фасет-синдрома у пациентов старшей возрастной группы. В отдаленном послеоперационном периоде зарегистрированы лучшие клинические исходы по данным ВАШ и индексу ODI в группе пациентов, которым выполнена PRP-терапия.

***Ключевые слова:** поясничный отдел позвоночника, дегенеративные заболевания, пожилые пациенты, фасет-синдром, фасетопластика, гиалуроновая кислота, PRP-терапия, отдаленные результаты, проспективное рандомизированное исследование*

Одной из наиболее частых причин хронического болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника у пациентов пожилой и старческой возрастных групп являются дегенеративные заболевания дугоотростчатых суставов (ДС). Частота такой патологии составляет 40—75 %, при этом «золотым» стандартом диагностики истинного изолированного фасет-синдрома (ФС) является положительный клинический результат от блокады параартикулярной области [1—3].

Актуальность хронического болевого синдрома у пациентов данной возрастной популяции обусловлена тем, что происходит активация симпатико-адреналовой системы и повышается риск развития патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, что ассоциируется с уменьшением продолжительности жизни [2, 3].

В настоящее время для консервативной терапии изолированного поясничного ФС активно используют ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), что зачастую требует повторных и длительных курсов лечения [1, 2]. Это, в свою очередь, сопряжено с развитием кардиоваскулярных и желудочно-кишечных осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста [1].

Хрящевая ткань ДС является основным анатомическим элементом, которая подвергается дегенеративно-дистрофическим изменениям [2]. При спондилоартрозе происходит активное высвобождение протеолитических ферментов и замедление процессов естественной репарации суставного хряща [12]. В связи с этим, основополагающей задачей при лечении инволютивных изменений тканей, в частности ДС, является достижение максимальной регенерации зоны дефекта с частичным или полным восстановлением нарушенной функции [5].

Одним из распространенных мини-инвазивных методов хирургического лечения ФС является фасетопластика, которая заключается

во введении в полость ДС протеза синовиальной жидкости, содержащего гиалуроновую кислоту. При этом действие препарата направлено исключительно на улучшение метаболизма окружающих тканей [1].

Другим инновационным подходом считается стимулирование эндогенного потенциала регенерации хрящевой ткани [6]. Для этого применяют метод PRP-терапии (Platelet Rich Plasma — от англ. plasma) — инъекции плазмы, обогащенной тромбоцитами [10, 11]. Факторы роста, содержащиеся в тромбоцитах, отвечают за процессы восстановления гиалинового хряща и синовиальной оболочки: *PDGF* (Platelet-derived growth factor) — фактор роста тромбоцитов, который увеличивает приток иммунных клеток и фибробластов в поврежденные ткани, *IGF* (insulin-like growth factor) — тромбоцитарный инсулиноподобный фактор роста стимулирует выработку коллагена и, тем самым, сокращает время заживления, *VEGF* (vascular endothelial growth factor) — сосудистый эндотелиальный фактор роста [4, 5].

В некоторых случаях открытое декомпрессивно-стабилизирующее хирургическое вмешательство у пациентов пожилого и старческого возраста бывает затруднительным из-за сопутствующих заболеваний разной степени компенсированности [1–3].

В данной статье описаны результаты применения PRP-терапии и фасетопластики, которые можно рассматривать как альтернативу оперативного лечения у лиц пожилого и старческого возраста при изолированном ФС.

Цель исследования — сравнительный анализ отдаленных результатов применения PRP-терапии и фасетопластики у пациентов старшей возрастной группы с изолированным поясничным фасет-синдромом.

Материалы и методы

На базе Центра нейрохирургии Дорожной клинической больницы на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД» выполнено одноцентровое проспективное рандомизированное когортное исследование в период с января 2016 г. по декабрь 2018 г. Во всех случаях осуществлены пункционные тестовые пробы (пункция межпозвонкового диска из переднебокового доступа) с введением 3–5 мл физиологического раствора и водорастворимого йодсодержащего контраста («Ультравист», Германия) и воздействия на область ДС радиочастотным генератором в режиме стимуляции («Cosman RFG-1A», Германия) для диагностирования изолированного ФС.

Исследование одобрено этическим комитетом Иркутского ГМУ (протокол № 17–2 от 08.11.2015 г.) и проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации. Перед началом исследования пациенты предоставили письменное информированное согласие.

159 пациентов (79 мужчин и 80 женщин) 65–85 лет, включенных в исследование, были распределены на группы оперативных вмешательств — PRP-терапии и фасетопластики. Выполнена независимая последовательная рандомизация (1:1) 144 пациентов с помощью программного обеспечения. Схема отбора пациентов для включения в исследование представлена на *рис. 1*.

Критерии включения:

• изолированный ФС, устойчивый к консервативной терапии до 4–6 нед;

• уровень поражения: нижнепоясничный отдел позвоночника L_{IV}–L_V, L_V–S_I;

• возраст пациентов старше 60 лет;

• классы ASA I–III;

• наличие признаков дегенеративного поражения ДС по классификации A. Fujiwara I–III степени [8] и по D. Weishaupt I–III степени [15];

• письменное согласие пациента.

Критерии исключения:

• смешанный корешковый и псевдорадикулярный болевой синдром;

• уровень поражения — верхнепоясничный отдел позвоночника L_I–L_{II}, L_{II}–L_{III}, L_{III}–L_{IV};

• отсутствие признаков дегенеративных изменений в ДС по данным инструментальных методов обследования;

• степень физического статуса ASA выше III класса;

• наличие признаков дегенеративного поражения ДС по классификации A. Fujiwara IV степени [8] и по D. Weishaupt IV степени [15];

• сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (сахарный диабет, сердечно-сосудистая, печеночная или почечная недостаточность).

Обследуемые пациенты подразделены на две репрезентативные группы: 1-я — 71 пациент, прооперированный с помощью инъекции в ДС плазмы, обогащенной тромбоцитами; 2-я — 73 пациента, которым выполняли пункцию ДС с внутрисуставным введением протеза синовиальной жидкости

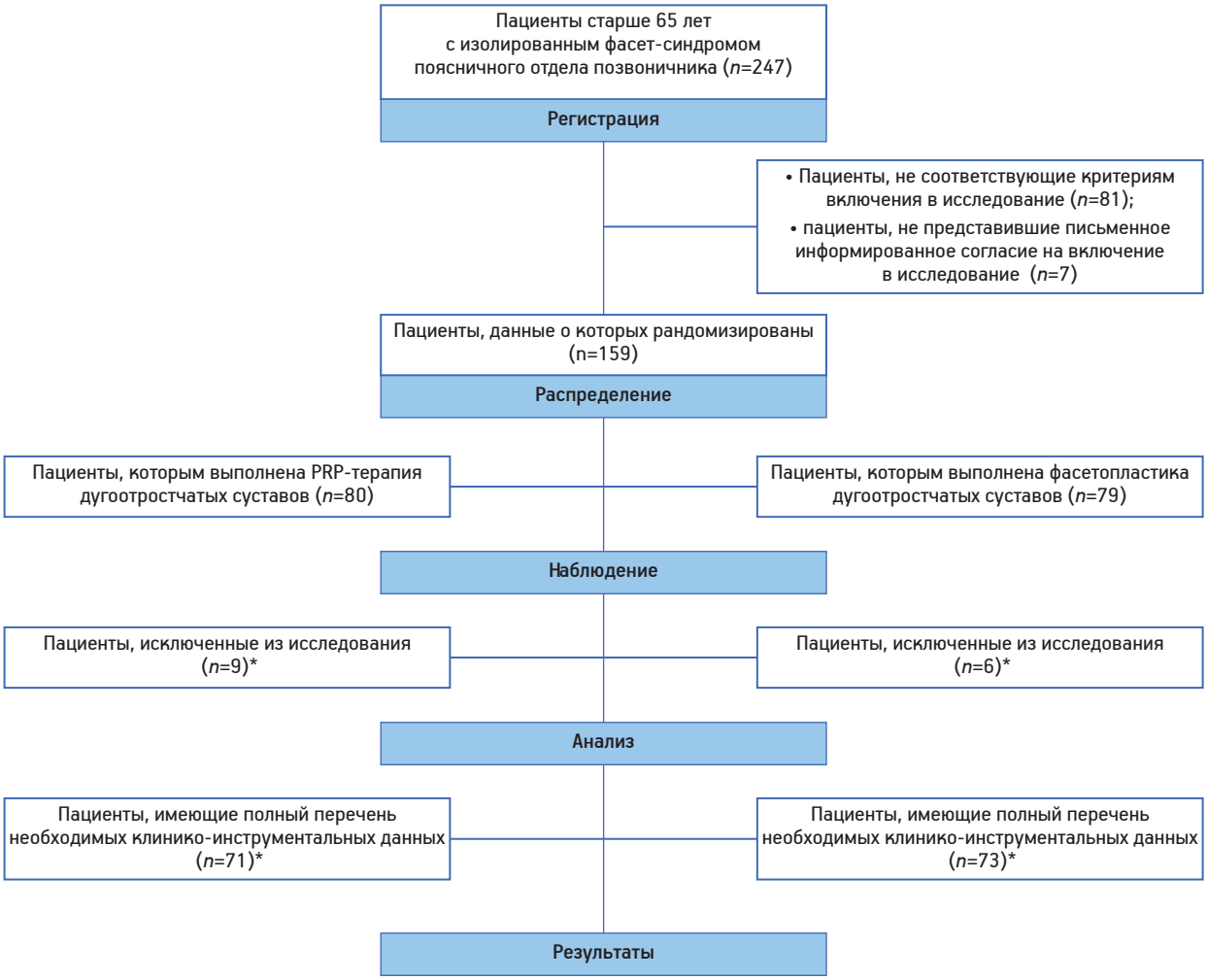


Рис. 1. Отбор пациентов для включения в исследование.

** Связь с респондентом потеряна*

(1% вязкоэластический раствор гиалуроната натрия).

Для сравнительного анализа использовали антропометрические показатели (пол, возраст, ИМТ), клинические данные (уровень болевого синдрома по ВАШ), функциональное состояние по опроснику Освестри (ODI), удовлетворенность проведенной операцией по шкале Macnab, а также наличие периоперационных осложнений. Клинические параметры пациентов изучали в катамнезе 18 (12; 28) мес.

Статистическая обработка результатов произведена с использованием прикладных программ обработки данных баз Microsoft Excel и Statistica 8. Для оценки значимости различий выборочных совокупностей использовали критерии непараметрической статистики, в качестве нижней границы достоверности приняли уровень <0,05. Данные представлены медианой и интерквартильным размахом в виде *Me* (25%; 75%). Использованы критерии непараметрической статистики — Манна—Уитни (*M—U*) для межгруппового сравнения, критерий Вилкоксона (*W*) для зависимых выборок, χ^2 для биноминальных признаков.

Инъекцию плазмы, обогащенной тромбоцитами, и фасетопластику производила нейрохирургическая бригада, владеющая данной методикой и имеющая достаточный опыт их технического выполнения. Все операции выполняли под местной анестезией и контролем электронно-оптического преобразователя (Siemens, Нидерланды) для исключения повреждения сосудисто-нервных образований.

В 1-й группе перед операцией, за 20 мин до хирургического вмешательства, у пациента осуществляли забор периферической крови из медиальной подкожной вены в объеме 20 мл со стерильным раствором цитрата натрия в соотношении 9:1, полученную смесь центрифугировали при факторе разделения 450 г в течение 20 мин. После этого

из слоя полученной плазмы, богатой тромбоцитами, забирали 2 мл для последующего введения в полость ДС (*рис. 2*).

Во 2-й группе осуществляли проекционный доступ к ДС с последующей инъекцией синтетического аналога синовиальной жидкости «ViscoPlus» (Biomedical B. Baumann, Германия), содержащей гиалуронат натрия (*рис. 3*).

Результаты и обсуждение

Общие сведения о пациентах обеих групп представлены *табл. 1*.

У всех пациентов на дооперационном этапе исследовали выраженность дегенеративных изменений ДС по данным МРТ и МСКТ на основании классификации A. Fujiwara [8] и D. Weishaupt [15] (*табл. 2*). Отмечена преимущественно умеренная степень дегенерации ДС в обеих группах.

Параметры оперативных вмешательств и характеристика послеоперационного периода отражены в *табл. 3*.

В ходе исследования отмечено значительное уменьшение интенсивности болевого синдрома у всех пациентов. При изучении интенсивности болевых ощущений по ВАШ в 1-й группе установлено значительное её уменьшение с 68,5 (55; 76) до 16 (8; 18) мм при выписке и до 10 (6; 16) мм в отдаленном послеоперационном периоде ($p<0,001$). Во 2-й группе отмечено снижение с 66 (60; 74) до 15 (5; 20) мм при выписке и до 17 (5; 20) мм в отдаленном послеоперационном периоде ($p<0,001$), *рис. 4*. При сравнительном анализе зарегистрирован меньший уровень болевого синд-

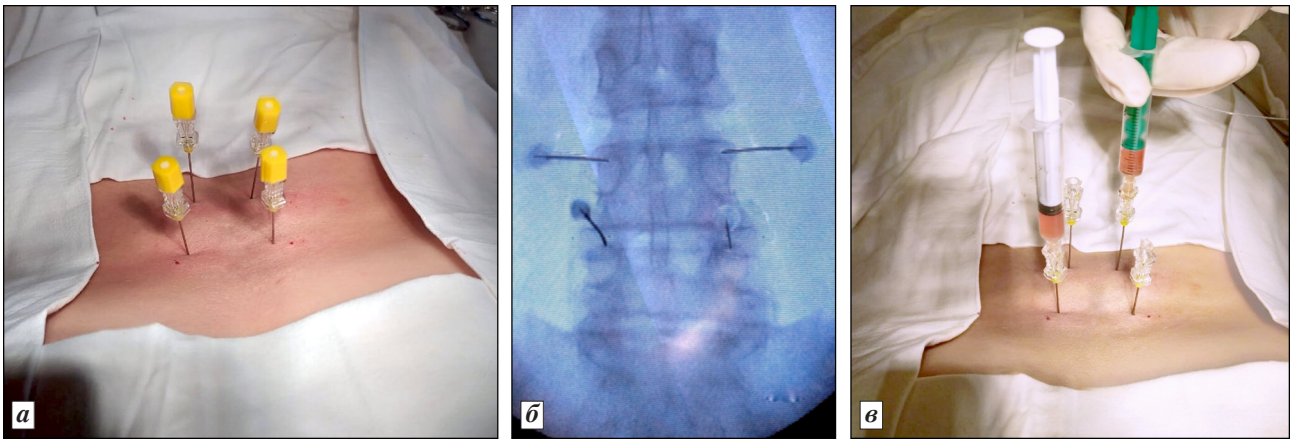


Рис. 2. Интраоперационные фотографии инъекции плазмы:

а — пункция дугоотростчатых суставов с обеих сторон на уровне позвоночно-двигательных сегментов (ПДС) L_{III}–L_{IV}, L_{IV}–L_V; б — рентгенологический контроль с помощью электронно-оптического преобразователя; в — введение плазмы, обогащенной тромбоцитами, через пункционные иглы

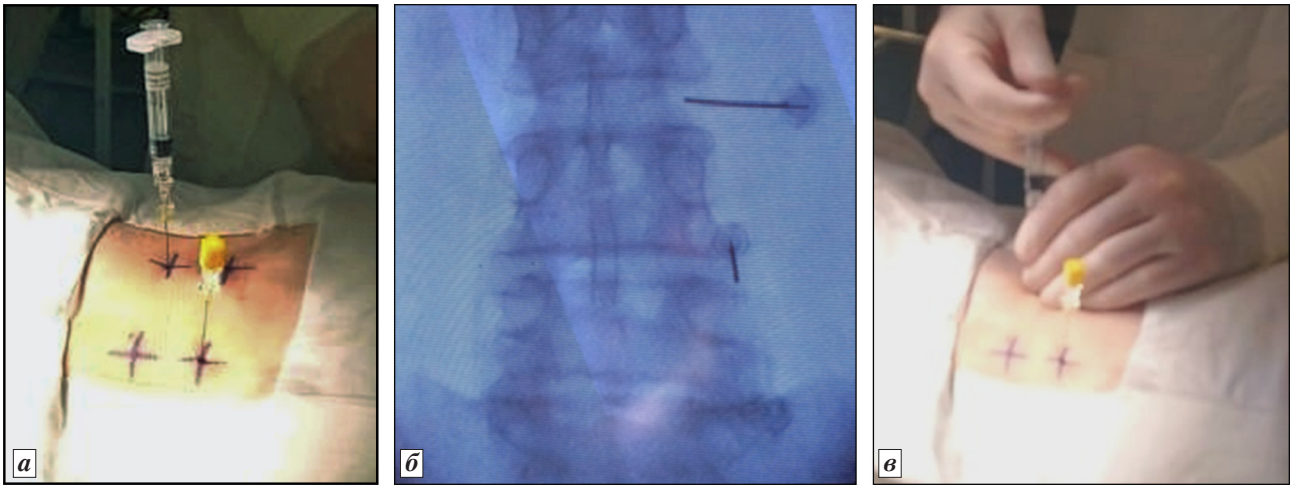


Рис. 3. Интраоперационные фотографии фасетопластики:

а — пункция дугоотростчатого сустава; б — рентгенологический контроль с помощью электронно-оптического преобразователя; в — введение искусственной суставной жидкости

рома по ВАШ в поясничном отделе позвоночника у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й (p=0,01).

При анализе функционального состояния по ODI у пациентов 1-й группы установлена значимая положительная динамика после операции по сравнению с дооперационным значением в среднем с 68 (53; 78) до 10 (6; 20) баллов в раннем и до 6,5 (2; 10) балла в отдаленном послеоперационных периодах (p<0,001). Во 2-й группе установлено значительное улучшение показателя в среднем с 66 (58; 75) до 13 (6; 18) баллов в раннем и до 14 (12; 20) баллов в отдаленном послеоперационных периодах (p<0,001), *рис. 5*. При сравнительном анализе верифицирован лучший функциональный статус по ODI у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й (p=0,02).

Через 18 мес после операции по шкале Macnab пациентами 1-й группы отмечены преимущественно отличные (n=48, 67,6 %) и хорошие (n=20, 28,2 %) результаты лечения, неудовлетворительных результатов не зарегистрировано. Во 2-й группе зарегистрированы отличные (n=18, 24,6 %), хорошие (n=36, 49,3 %) и удовлетворительные (n=19, 26,1 %) результаты лечения, неудовлетворительных результатов не выявлено. При сравнительном анализе верифицирована бóльшая субъективная удовлетворенность проведенной операцией в 1-й группе по сравнению со 2-й (p<0,001).

При сравнительном анализе периоперационных осложнений статистических различий не выявлено — n=7 (9,8 %) в 1-й группе, n=8 (10,9 %) — во 2-й (p=0,56). После PRP-терапии отмечено: инфекция области хирургического вмешательства (n=3), образование подкожной гематомы (n=3), ухудшение клинической симптоматики (n=1). После фасетопластики верифицировано: инфекция области хирургического вмешательства (n=2), образование подкожной гематомы (n=2), ухудшение клинической симптоматики (n=4). Во всех случаях указанные осложнения купированы консервативными мерами с положительным клиническим эффектом.

Хирургическое лечение изолированного поясничного ФС у пациентов пожилого и старческого возраста с дегенеративными заболеваниями ДС является одной из актуальных проблем в современной вертебрологии [1, 2]. На сегодняшний день активно используют консервативную симптоматическую терапию [1]; препараты, состоящие из компонентов хрящевой ткани — глюкозамина и хондроитина сульфата; клеточную терапию, включающую инъекцию плазмы, обогащенной тромбоцитами [9, 12, 13]; минимально-инвазивные пункционные вмешательства — лазерные, радиочастотные и химические денервации [3, 4, 7, 11].

Установлено, что эффективность лечения ФС при спондилоартрозе деструктивными методами составляет 65–75 % вследствие реиннервации суставной капсулы [1]. Применение вышеописанных методик у лиц пожилого и старческого возраста осложняется высоким риском интраоперационных неблагоприятных последствий за счет длительного вынужденного положения и послеоперационного болевого синдрома, обусловленного травмой параартикулярных тканей [2]. Также отмечено, что применение метода PRP-терапии и фасетопластики исключает риск интра- и послеоперационных осложнений в связи с отсутствием деструктивного физического и химического эффекта [3, 6, 10].

Инволютивные процессы организма неизбежно сопряжены с дегенеративно-дистрофическими изменениями в позво-

Таблица 1

Характеристика пациентов обеих групп

Параметр	1-я группа, n=71	2-я группа, n=73	p
Возраст, лет [*Me* (25; 75)]	72 (66; 80)	69 (65; 83)	0,63
Мужчины, n (%)	33 (46,5)	37 (50,7)	0,51
Женщины, n (%)	38 (53,5)	36 (49,3)	
ИМТ, кг/м^2 [*Me* (25; 75)]	24,7 (19,5; 26,6)	24,1 (19,7; 26,1)	0,47

Таблица 2

Степень выраженности артроза дугоотростчатых суставов у пациентов обеих групп, абс. число (%)

Группа	Степень выраженности					
	по классификации A. Fujiwara			по классификации D. Weishapt		
	I	II	III	I	II	III
1-я, n=71	9 (12,7)	40 (56,4)	22 (30,9)	10 (14,1)	38 (53,5)	23 (32,4)
2-я, n=73	10 (13,7)	36 (49,4)	27 (36,9)	11 (15,1)	38 (52)	24 (32,9)

Таблица 3

Техническая характеристика оперативных вмешательств и специфичность послеоперационного периода у пациентов обеих групп

Параметр	1-я группа, *n*=71	2-я группа, *n*=73
Длительность операции, мин [*Me* (25; 75)]	35,5 (30; 55)	38,1 (27; 52)
Время активизации, мин [*Me* (25; 75)]	2 (1,5; 2)	2 (1; 3)
Сроки госпитализации, сут [*Me* (25; 75)]	2 (2; 4)	3 (2; 4)

ночнике, в частности в ДС [2]. В связи с этим, применение методов лечения регенеративной медицины является одним из наиболее обоснованных способов минимально-инвазивного лечения изолированного ФС в поясничном отделе позвоночника у пожилых людей [2, 3, 13]. Кроме этого, установлено, что при развитии дегенеративных изменений в ДС происходит снижение концентрации и молекулярной массы гиалуронатов [6]. Следовательно, внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты с высокой молекулярной массой способствует восстановлению тканей ДС [14].

В современных литературных источниках имеются немногочисленные публикации о результатах применения методик фасетопластики и RPR-терапии ДС при лечении пациентов с изолированным ФС.

Кроме этого, в базе данных PubMed и русскоязычной литературе не обнаружено исследований, посвященных сравнительной оценке клинических исходов использования методов PRP-терапии и фасетопластики ДС у пациентов старшей возрастной группы.

E. Kon и соавт. [11] провели сравнительный анализ эффективности внутрисуставных инъекций плазмы, обогащенной тромбоцитами, и гиалуроновой кислоты при лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Выделено три группы пациентов: в 1-й (*n*=50) выполняли инъекцию плазмы, обогащенной тромбоцитами, во 2-й (*n*=50) — низкомолекулярной гиалуроновой кислоты, в 3-й (*n*=50) — высокомолекулярной гиалуроновой кислоты. В результате выявлено значительное улучшение клинических показателей через 2 мес в 1-й и 2-й группах по сравнению с 3-й ($p<0,005$). Через 6 мес лучшие исходы зарегистрированы в 1-й группе ($p<0,005$). Авторы пришли к выводу, что инъекция аутологичной *PRP* обладает лучшим и более длительным эффектом по сравнению с введением гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленного сустава.

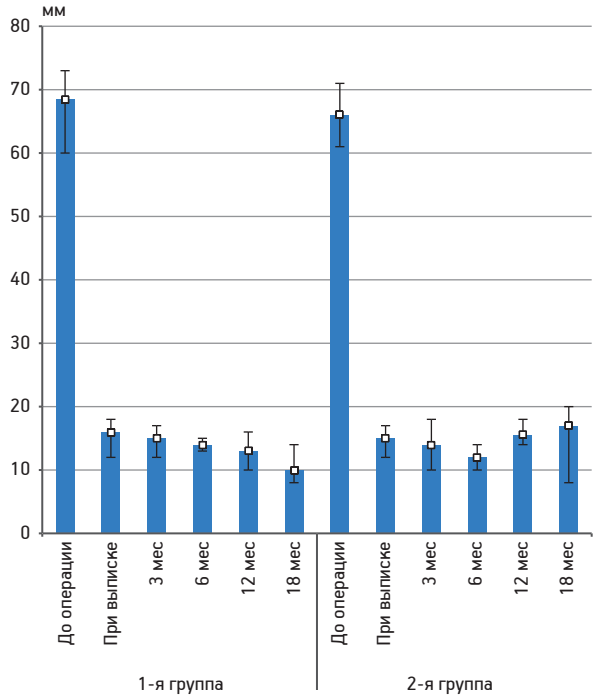


Рис. 4. Уровень болевого синдрома по шкале боли (ВАШ) до операции, в раннем и отдаленном послеоперационном периодах у пациентов обеих групп

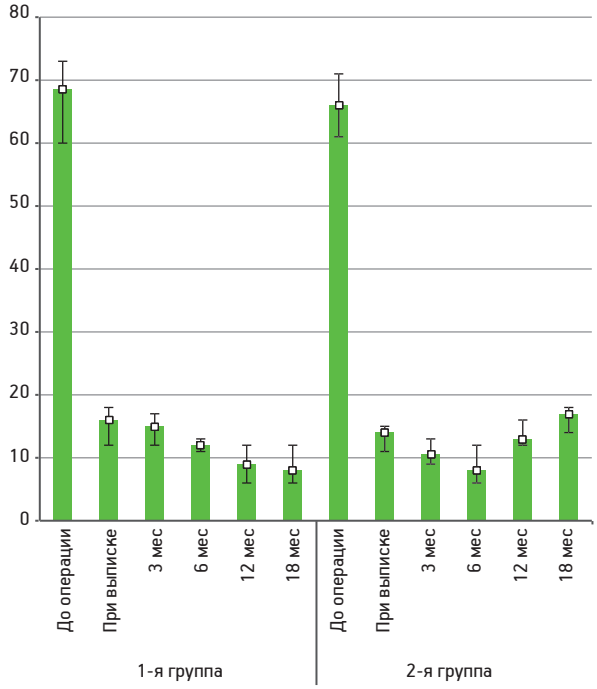


Рис. 5. Функциональный статус по опроснику ODI до операции, в раннем и отдаленном послеоперационном периодах у пациентов обеих групп

Эффективность применения PRP-терапии оценили F. Kirchner и соавт. [10] у 85 пациен-

тов с хроническим болевым синдромом в поясничном отделе позвоночника, обусловленным ФС. В результате, авторы получили значимое снижение болевого синдрома по ВАШ с 8,4±1,1 до 4±2,6 при выписке и до 0,8±1,7 через 6 мес послеоперационного периода (p<0,0001). D. Aufiero и соавт. установили эффективность инъекции PRP в ДС в виде облегчения симптоматики более чем на 50 % у 5 пациентов с поясничным остеохондрозом [6]. D. Samarjit и соавт. в 2015 г. опубликовали клинический случай успешного лечения пациента с хроническим болевым синдромом в поясничном отделе позвоночника, которому была выполнена инъекция плазмы, обогащенной тромбоцитами, в ДС. Авторы пришли к выводу, что данная методика может быть использована в качестве альтернативного лечения ФС [14].

J. Kim и соавт. [9] провели сравнительный анализ результатов у 68 пациентов с поясничным ФС, которые были разделены на две группы: в 1-й проводили внутрисуставную инъекцию со смесью гиалуроновой кислоты 0,6–0,7 мл и 1% лидокаина 0,2 мл; во 2-й — внутрисуставную инъекцию смесью триамцинолона 10 мг и 1 % лидокаина 0,5–1 мл. При динамической оценке клинических результатов по шкале ВАШ и опроснику Освестри через 1, 3 и 6 мес авторы получили хорошие клинические результаты по сравнению с дооперационным периодом без значимых межгрупповых различий.

В проведенной клинической серии (n=144) установлено, что все выполненные операции оказались высокоэффективными по уровню болевого синдрома и функциональному статусу. Результаты применения метода PRP-терапии показали лучший клинический эффект в отдаленном (медиана 18 мес) послеоперационном периоде по сравнению с фасетопластикой. По-нашему мнению, это объясняется свойствами плазмы с содержанием высоких концентраций активированных факторов роста, которые являются пусковым механизмом для естественной регенерации.

Заключение

PRP-терапия и фасетопластика являются эффективными малоинвазивными методами хирургического лечения у пациентов старшей возрастной группы с изолированным фасет-синдромом, обусловленным дегенеративными заболеваниями дугоотростчатых суставов поясничного отдела позвоночника. При этом у пациентов, которым выполняли PRP-терапию, отмечены достоверно лучшие отдаленные клинические результаты по сравнению с группой пациентов после выполнения фасетопластики.

Для более объективного сравнения эффективности указанных хирургических методик необходимы мультицентровые исследования на большем числе пациентов.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Бывальцев В.А., Калинин А.А., Оконешникова А.К.* Анализ клинической эффективности применения метода фасетопластики при лечении фасет-синдрома в поясничном отделе позвоночника у пациентов пожилого и старческого возраста // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 1. С. 84–91.

2. *Бывальцев В.А., Калинин А.А., Оконешникова А.К., Иринцеев А.А.* Дифференцированная хирургическая тактика при дегенеративных заболеваниях поясничного отдела позвоночника с использованием пункционных методик // Сибир. мед. обозрение. 2018. № 5. С. 54–65.

3. *Бывальцев В.А., Калинин А.А., Оконешникова А.К., Пестряков Ю.Я.* Анатомо-физиологические особенности фасеточных суставов. Эволюция фасеточной фиксации при лечении пациентов с дегенеративными заболеваниями пояснично-крестцового отдела позвоночника // Вестн. травматол. и ортопед. 2017. № 3. С. 56–62.

4. *Горбатенко А.И., Костяная Н.О.* Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов // Вестн. травматол. и ортопед. 2016. № 2. С. 40–45.

5. *Медведев В.Л., Опольский А.М., Коган М.И.* Перспективы развития регенеративных технологий. Современные знания об аутоплазме, обогащенной тромбоцитами, и возможности её применения в лечении урологических заболеваний // Кубан. науч. мед. вестн. 2018. Т. 25. № 3. С. 155–161.

6. *Aufiero D., Vincent H., Sampson S. et al.* Regenerative injection treatment in the spine: review and case series with platelet rich plasma // J. Stem. Cells Res. Rev. Rep. 2015. Vol. 2. № 1. P. 1019.

7. *Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al.* Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // Europ. J. Pain. 2006. Vol. 10. № 4. P. 287–333.

8. *Fujiwara A., Lim T. H., An H. S. et al.* The effect of disc degeneration and facet joint osteoarthritis on the segmental flexibility of the lumbar spine // Spine. 2000. Vol. 25. № 23. P. 3036–3044.

9. *Kim J.S., Härtl R., Mayer H.M.* Minimally Invasive Spinal Surgery // Biomed. Res. Int. 2016. Vol. 2. № 50. P. 865–869.

10. *Kirchner F., Anitua E.* Intradiscal and intra-articular facet infiltrations with plasma rich in growth factors reduce pain in patients with chronic low back pain // J. Craniovertebr. Junction Spine. 2016. № 7. P. 250–256.

11. *Kon E., Mandelbaum B., Buda R. et al.* Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis // Arthroscopy. 2011. Vol. 27. № 11. P. 1490–1501.

12. *Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.* Platelet rich plasma: Growth factor enhancementfor bone grafts // Oral Surg. 1998. Vol. 85. P. 638.

13. *Mohammed S., Yu J.* Platelet-rich plasma injections: an emerging therapy for chronic discogenic low back pain // J. Spine Surg. 2018. Vol. 4. № 1. P. 115–122. doi: 10.21037/jss.2018.03.04.

14. Samarjit D., Prithwis B., Priyanka D. Intra-articular Injection of Platelet-rich Plasma in the Management of Chronic Low Back Pain due to Facet Arthropathy: A Case Report with 12 Months Follow-up // J. Recent Adv. Pain. 2015. Vol. 1. № 1. P. 26–27.

15. Weishaupt D., Zanetti M., Boos N., Hodler J. MR imaging and CT in osteoarthritis of the lumbar facet joints // Skeletal Radiol. 1999. Vol. 28. № 4. P. 215–219.

Поступила в редакцию 07.07.2019
После доработки 09.07.2019
Принята к публикации 26.07.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 804–811

V. A. Byvaltsev[1, 2], *A. A. Kalinin*[1, 2], *A. K. Okoneshnikova*[1, 2]

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF PRP THERAPY AND FACETOPLASTY IN OLDER PATIENTS WITH ISOLATED LUMBAR FACET SYNDROME: LONG-TERM RESULTS OF A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

[1] Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk 664003, e-mail: byval75vadim@yandex.ru;
[2] Railway Clinical Hospital on the station of Irkutsk-Passazhirkii, 10 Botkina str., Irkutsk 664005

The aim of the study was to conduct a comparative analysis of the long-term results of applying PRP therapy and facetoplasty in patients of the older age group with an isolated lumbar facet syndrome. The study included 159 patients over the age of 65 with symptomatic degenerative disease of the facet joints, who were operated on using PRP therapy and facethoplasty in the period from 2016 to 2018. Independent sequential randomization (1:1) of 144 patients was performed using software. A visual analogue pain scale (VAS), Oswestry disability index (ODI), Macnab subjective satisfaction scale, and the presence of complications were used to assess clinical efficacy. As a result, it was established that PRP therapy and facetoplasty are effective methods for treating isolated lumbar facet syndrome in older patients. In the late postoperative period, the best clinical outcomes were recorded according to VAS and the ODI index in the group of patients who underwent PRP therapy.

Key words: *lumbar spine, degenerative diseases, elderly patients, facet syndrome, facetoplasty, hyaluronic acid, PRP therapy, long-term results, prospective randomized study*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 617.576/.577-007.681-018-053

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 812–818

Н. А. Щудло, Т. А. Ступина, Т. Н. Варсегова, М. М. Щудло, А. Ю. Кирсанова, В. В. Костин

ВАРИАНТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ КОНТРАКТУРЫ ДЮПЮИТРЕНА И ТКАНЕВОЙ СОСТАВ ЛАДОННОГО АПОНЕВРОЗА У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

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

Для сравнительного анализа клинического течения фасциального фиброматоза и тканевого состава ладонного апоневроза у пациентов разных возрастных групп проанализировано 179 историй болезни и гистологический операционный материал от пациентов с контрактурой Дюпюитрена, прооперированных в период 2014–2018 гг. Пациенты были распределены на возрастные группы: 1-я — лица моложе 50 лет; 2-я — 50–65 лет; 3-я — старше 65 лет. Во всех группах отмечено четыре варианта развития контрактуры — стремительный, быстрый, доброкачественный, отсроченный. Частота контрактур III–IV степени в группах составила 50, 54 и 76 % соответственно. Во 2-й и 3-й группах доля гиперпластической соединительной ткани и адипоцитов в составе апоневроза была снижена, хотя ИМТ по сравнению с 1-й группой — больше (p<0,05). Признаки гиперваскуляризации жировой ткани и периваскулярной воспалительной инфильтрации были наиболее выражены в 1-й группе, в 3-й группе повышена доля сосудов с фиброзом адвентициальной оболочки. Полученные данные могут быть использованы для разработки возраст-ориентированных протоколов лечения и для индивидуально ориентированного прогноза рецидивирования и распространения фасциального фиброматоза.

Ключевые слова: ладонный фасциальный фиброматоз, контрактура Дюпюитрена, соединительная ткань

Контрактура Дюпюитрена (ладонный фасциальный фиброматоз) — доброкачественное фибропролиферативное заболевание с наследственной предрасположенностью [11]. Его первые проявления (подкожные уплотнения) преобразуются в узлы и тяжи, которые приводят к утолщению и укорочению структур ладонной фасции и у некоторых пациентов вызывают формирование сгибательной контрактуры. Прогрессирующий функциональный дефицит создаёт трудности в профессиональной деятельности и снижает качество жизни пациентов [8].

Этиология заболевания не установлена. Доказанные факторы риска — пожилой возраст, экстремальное курение и употребление алкоголя, хроническая травматизация кисти при работе [6] — ведут к развитию хронической тканевой гипоксии. Наследственная предрасположенность предопределяет аномальный аутоиммунный и репаративный ответ на гипоксические повреждения, в результате которого в ладонно-пальцевой фасции происходит неконтролируемая пролиферация фибробластов и миофибробластов, ускоренный синтез и замедленная деградация коллагена [21]. Разнообразные способы лечения контрактуры Дюпюитрена, направленные на разрушение коллагеновых тяжей [5] и удаление очагов фиброматоза [4], улучшают эстетические характеристики и функциональные возможности кисти, но не позволяют предотвратить рецидивирование контрактуры и распространение фиброматоза.

Патогистологические исследования операционного материала от пациентов с контрактурой Дюпюитрена, подвергшихся открытой фасциэктомии, сформировали представления о стадийности, клеточных и молекулярно-биологических механизмах развития заболевания, прогностических критериях и источниках его рецидивирования [3, 12, 14, 18, 19]. Несмотря на то, что фасциальный фиброматоз является возраст-ассоциированной патологией [5], сведения о различиях тканевого состава ладонного апоневроза в зависимости от возраста представлены в единичных публикациях [9].

Цель исследования — сравнительный анализ клинического течения фасциального фиброматоза и тканевого состава ладонного апоневроза у пациентов разных возрастных групп.

Материалы и методы

Проанализировано 179 историй болезни и операционный материал от пациентов 27–83 лет с контрактурой Дюпюитрена, которые были прооперированы в Российском научном центре «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г. А. Илизарова в период 2014–2018 гг. Критерий исключения — множественные травмы и травмы кисти в анамнезе. Исследование проводили в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации 1975 г., пересмотренными в 2013 г., было одобрено этическим комитетом учреждения (протокол № 2 (57) от 19.03.2018). Выделено три группы сравнения: 1-я — пациенты моложе 50 лет (n=22); 2-я —50–65 лет (n=106); 3-я — старше 65 лет (n=51). Пороговые значения возраста определены медико-социальными факторами: развитие контрактуры Дюпюитрена у пациентов моложе 50 лет ассоциировано с высокой наследственной предрасположенностью к фасциальному фиброматозу [7], а возраст старше 65 лет характеризуется развитием гериатрических синдромов [15], что даёт основание предположить снижение интенсивности другого фактора риска заболевания — ручного труда. В качестве критериев сравнения учитывали давность ладонного фасциального фиброматоза (от момента появления участков уплотнения кожи ладони), степень контрактуры Дюпюитрена по классификации R. Tubiana [16], число пальцев с нарушенной функцией, частоту двустороннего поражения, долю пациентов с двусторонним поражением и долю пациентов с двусторонним поражением, заболевших в возрасте менее 50 лет.

Иссечённые во время операции частичной фасциэктомии фрагменты ладонного апоневроза фиксировали в течение 3–5 дней в 4 % формалине и жидкости Буэна, а затем по стандартной методике заливали в парафиновые блоки. На микротоме «Reichert» (Austria) блоки разлагали на продольные и поперечные срезы толщиной 5–7 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону и трёхцветным методом по Массону. Полноцветные изображения микропрепаратов получали с помощью микроскопа «AxioScope.A1» и цифровой камеры «AxioCam» («Carl Zeiss MicroImaging GmbH», Германия). При инструментальном ув. 200 с каждого случая фотографировали 30 полей зрения. С помощью электронной версии тестовой решётки методом точко-счётной планиметрии в программе PhotoFiltre определяли соотношения сосудов, потовых желёз, а также жировой, рыхлой, гиперпластической и плотной соединительной ткани по критериям, сформулированным R. F. Warren (1953) [20]. В жировой ткани в программе ВидеоТесТ Мастер-Морфология 4.0 определяли численную и объемную плотность сосудов, процентные доли сосудов с признаками лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрации и фиброза адвентициальной оболочки.

Статистические исследования цифрового материала проводили в программе Attestat (версия 9.3.1, разработчик И. П. Гайдышев, сертификат Роспатента № 2002611109) и в электронных таблицах Microsoft Excel. Используя тест Шапиро—Уилка, проверяли гипотезу о нормальности распределения. Для большинства выборок гипотеза о нормальности была отклонена, табличные данные представлены в виде медиан и квартилей [Me (Q1; Q3)]. Гипотезы о различиях проверяли с помощью непараметрических критериев Вилкоксона и χ^2, точного критерия Барнарда, а для выборок с нормальным распределением — с помощью критерия Пагуровой с поправкой на неравенство дисперсий.

Результаты и обсуждение

Из 179 пациентов было 168 мужчин (93,85 %) и 11 женщин (6,15 %). Возраст женщин — 61–71 год, 7 из них вошли во 2-ю группу, 4 — в 3-ю. Пациенты моложе 50 лет составили 12,29 % от общей выборки, большинство было 50–65 лет (59,23 %), а старше 65 — 28,49 %. ИМТ у пациентов моложе 50 лет составлял 25,09±3,90 (M±σ), а в старших возрастных группах — 27,34±4,72 и 27,44±4,15 (значимость отличий от 1-й группы 0,05).

Как у мужчин, так и у женщин указания на семейный анамнез и наличие эктопических проявлений фасциального фиброматоза (узелки Гарода, болезнь Пейрони, болезнь Леддерхозе) были единичны. Выделенные возрастные группы значимо не отличались по частоте двустороннего поражения (47–52 %) и числу пальцев с нарушенной функцией.

Возраст на момент начала заболевания существенно варьировал (20–79 лет). 38,55 % пациентов отметили первые проявления ладонного фасциального фиброматоза в возрасте менее 50 лет. В старших возрастных группах доля пациен-

Таблица 1

Основные клинические характеристики пациентов трех групп

Группа	Доля пациентов с началом заболевания в возрасте <50 лет, %	Давность (лет) ладонного фасциального фиброматоза, *Me* ($Q_1 \div Q_3$) [min–max]	Степень контрактуры, *Me* ($Q_1 \div Q_3$)
1-я	100 p_{1-2}=0,00	5 (3÷7) [1–10] p_{1-2}=0,10	2,25 (2÷3) p_{1-2}=0,82
2-я	39,62 p_{2-3}=0,00	6 (4÷10) [1–30] p_{2-3}=0,36	2,5 (2÷3) p_{2-3}=0,00
3-я	3,92 p_{1-3}=0,00	7 (4÷12) [0,5–35] p_{1-3}=0,00	3 (2,5÷3) p_{1-3}=0,07

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: p_{1-2} — сравнение 1-й и 2-й групп; p_{2-3} — сравнение 2-й и 3-й групп; p_{1-3} — сравнение 1-й и 3-й групп; критерий Вилкоксона.

тов с началом заболевания в возрасте менее 50 лет (*табл. 1*) была достоверно меньше (p<0,001).

Давность заболевания по центральной тенденции распределения с возрастом увеличивалась (см. табл. 1): отличия 1-й группы от 2-й на уровне статистической тенденции — p<0,1, отличия 1-й и 3-й групп — достоверны (p<0,001). Максимальная вариативность давности заболевания отмечена в 3-й группе (0,5—35 лет). Давность заболевания менее 2 лет (*рис. 1*) во всех группах встречалась с одинаковой частотой (8—9 %). Наибольшее количество пациентов имели давность заболевания 2—6 лет: в 1-й группе — 59 %; во 2-й — 43 %; в 3-й — 35 % (межгрупповые отличия по этому параметру незначимы).

Частота случаев с давностью заболевания 12 лет и более во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й увеличена (17 и 30 % против 5 %, различия 1-й и 3-й групп по этому параметру на уровне значимости 0,05, другие межгрупповые отличия незначимы). При большой длительности заболевания пациенты отмечают отсутствие динамики фиброматоза на протяжении десятилетия и более с последующим прогрессированием в течение нескольких лет.

Степень контрактуры по центральной тенденции распределения больше в 3-й группе (см. табл. 1) как по сравнению с 1-й группой (p<0,1), так и по сравнению со 2-й (p<0,001). В 1-й группе II степень контрактуры имели $^1/_2$ пациентов (*рис. 2*). Во 2-й и 3-й группах увеличивались доли пациентов с контрактурами более высокой степени: во 2-й группе по сравнению с 1-й статистически незначимо (p>0,5), а в 3-й по сравнению со 2-й и 1-й — достоверно (p<0,05 и p<0,01).

При гистологическом исследовании патологически изменённый апоневроз отличался от нормального меньшим содержанием жировой ткани. В отличие от гиповаскулярной жировой ткани нормального апоневроза, у пациентов с контракту-

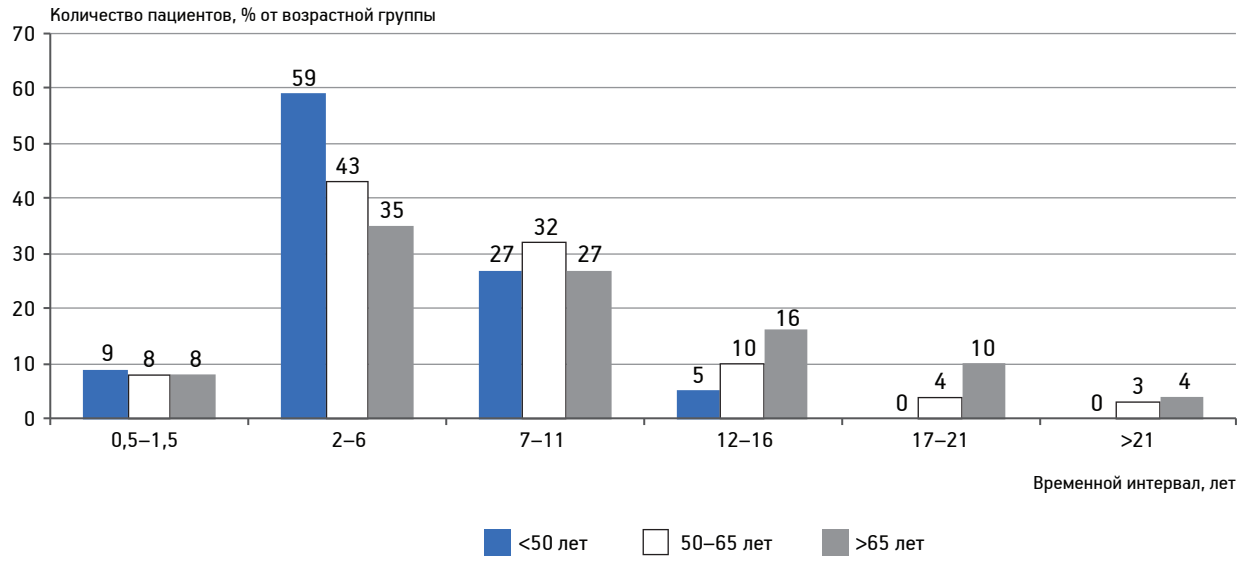


Рис. 1. Распределение пациентов по давности фасциального фиброматоза

рой Дюпюитрена жировая ткань содержала большее число сосудов, в том числе с признаками периваскулярной воспалительной инфильтрации и фиброза (*рис. 3, а*). В участках рыхлой соединительной ткани (см. рис. 3, *б*) встречались фибробласты с признаками повышенной метаболической активности и тесные клеточные пары. У всех пациентов выявлено наличие одного или нескольких очагов гиперпластической соединительной ткани (см. рис. 3, *в*, *г*). Гиперпластическая соединительная ткань у пациентов с контрактурой Дюпюитрена — это фиброзная ткань с большим числом клеток, которые имеют тёмно-окрашенные овоидные ядра и расположены в виде волнистых тяжей и завитков. В плотной соединительной ткани преобладали волокна, для клеток более характерна удлинённая форма ядер. Предсухожильные ленты апоневроза характеризовались утолщенными пучками коллагеновых волокон, в том числе с признаками аномального окрашивания трёхцветным методом Массона (см. рис. 3, *д*) и участками повышенной клеточности (см. рис. 3, *е*).

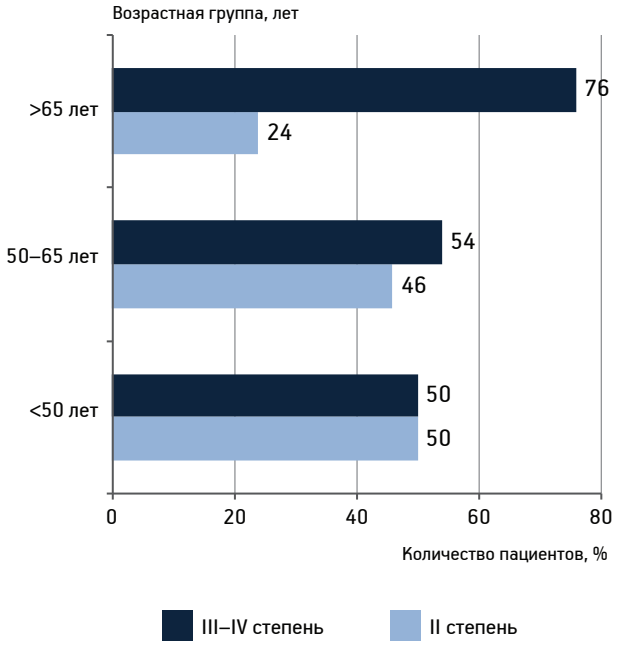


Рис. 2. Распределение пациентов по степени контрактуры Дюпюитрена

При морфометрическом анализе установлено, что доля жировой ткани у пациентов 50 лет и старше снижена по сравнению с более молодыми ($p<0,05$), а содержание плотной и рыхлой соединительной ткани увеличено ($p<0,01$ и $p<0,05$), при этом различия между 2-й и 3-й группой незначимы (*табл. 2*). Содержание гиперпластической соединительной ткани снижается от 1-й группы ко 2-й и от 2-й к 3-й ($p<0,05$). Различия в содержании сосудов и потовых желёз статистически незна-

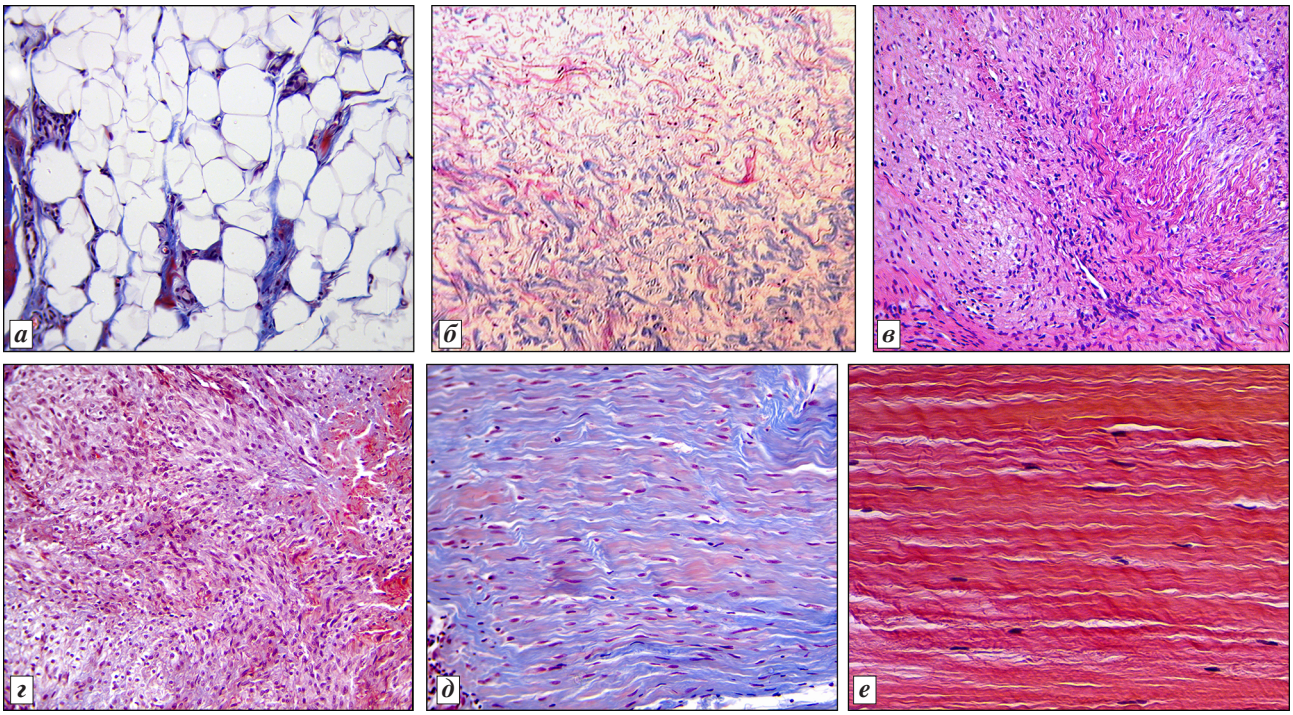


Рис. 3. Фрагменты парафиновых срезов ладонного апоневроза у пациентов с контрактурой Дюпюитрена:

а — жировая ткань; б — рыхлая соединительная ткань; в, г — гиперпластическая соединительная ткань; д, е — плотная соединительная ткань. Окраска трёхцветным методом по Массону (а, б, г, д), гематоксилином и эозином (в), пикрофуксином по Ван-Гизону (е); ув. об. 20, ок. 10

Таблица 2

Тканевой состав ладонного апоневроза, %, *Me* ($Q_1 \div Q_3$)

Группа	Доля ткани в площади срезов			
	жировой	рыхлой соединительной	гиперпластической соединительной	плотной соединительной
1-я	34,71 (26,71÷40,09) p_{1-2}=0,02	4,92 (3,19÷5,54) p_{1-2}=0,04	19,43 (6,73÷27,93) p_{1-2}=0,02	31,43 (22,03÷34,87) p_{1-2}=0,00
2-я	24,49 (17,96÷31,86) p_{2-3}=0,98	7,87 (4,02÷9,15) p_{2-3}=0,79	13,91 (3,51÷16,09) p_{2-3}=0,04	46,93 (31,71÷55,09) p_{2-3}=0,48
3-я	25,04 (18,54÷26,01) p_{1-3}=0,02	8,23 (3,45÷7,03) p_{1-3}=0,12	8,76 (0,85÷11,56) p_{1-3}=0,04	49,38 (35,48÷60,43) p_{1-3}=0,00

Таблица 3

Васкуляризация жировой ткани ладонного апоневроза

Группа	Численная плотность сосудов, *Me* ($Q_1 \div Q_3$)	Объёмная плотность сосудов, *Me* ($Q_1 \div Q_3$)	Доля сосудов с воспалительной инфильтрацией адвентициальной оболочки, %	Доля сосудов с фиброзом адвентициальной оболочки, %
1-я	5,35 (4÷6) p_{1-2}=0,00	3,10 (1,59÷3,43) p_{1-2}=0,00	30,09 p_{1-2}=0,00	7,98 p_{1-2}=0,25
2-я	3,45 (2,5÷4,4) p_{2-3}=0,19	1,46 (0,85÷1,91) p_{2-3}=0,69	14,07 p_{2-3}=0,00	9,2 p_{2-3}=0,02
3-я	4,64 (3,0÷4,7) p_{1-3}=0,19	1,53 (1,13÷1,99) p_{1-3}=0,03	7,65 p_{1-3}=0,00	10,44 p_{1-3}=0,00

чимы (в таблице не представлены). При анализе васкуляризации жировой ткани (*табл. 3*) установлено, что численная плотность сосудов достоверно ниже у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й (ρ<0,001), другие межгрупповые отличия по этому параметру статистически незначимы. Объёмная плотность сосудов снижена у пациентов старших групп по сравнению с 1-й (ρ<0,01 и ρ<0,05), отличия 2-й и 3-й групп статистически незначимы. Во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й снижена доля сосудов с признаками воспалительной инфильтрации адвентициальной оболочки (ρ<0,001), а в наиболее старшей группе возрастает доля сосудов с фиброзом адвентициальной оболочки в сравнении с 1-й и 2-й группами (ρ<0,001и ρ<0,05), различия между 1-й и 2-й группой статистически незначимы.

Выполненное исследование позволяет классифицировать пациентов с контрактурой Дюпюитрена по динамике клинического течения. В каждой выделенной возрастной группе имелись случаи со стремительным течением, при котором от начальных проявлений ладонного фасциального фиброматоза до контрактуры II—III степени проходило 0,5—1,5 года, с быстрым течением (2—6 лет), доброкачественным течением (7—11 лет) и отсроченным развитием контрактуры (через 12 лет и более). Изученная нами когорта отличается высоким процентом контрактур со стремительным течением (8—9 %) во всех возрастных группах. А. М. Волкова [2] отмечала стремительно прогрессирующую контрактуру только у 3 % пациентов 33—34 лет, что, по мнению автора, было обусловлено выраженными нарушениями регионарного кровообращения и низким уровнем мужских половых гормонов. Для выяснения спектра причин стремительного прогрессирования контрактуры Дюпюитрена у пациентов разных возрастных групп необходимы дополнительные исследования.

Изученная нами когорта характеризовалась значительной долей пациентов, заболевших в молодом возрасте (20—49 лет). По данным литературы, дебют ладонного фасциального фиброматоза в возрасте моложе 50 лет ассоциирован с высокой генетической предрасположенностью к болезни Дюпюитрена и её агрессивным течением [7]. В старших возрастных группах доля пациентов с ранним началом фиброматоза уменьшалась: с 39,62 % у пациентов 50—65 лет до 3,92 % у пациентов старше 65 лет, что, вероятно, свидетельствовало об уменьшении фактора наследственной предрасположенности.

По мнению некоторых авторов, повышенная распространённость контрактуры Дюпюитрена в старших возрастных группах связана не с наследственными факторами, а с уменьшением содержания жировой ткани в фасциальных структурах

и подкожной клетчатке кисти и, соответственно, снижением её защитно-амортизационной роли при хронической травматизации [9]. Это согласуется с результатами нашего исследования тканевого состава ладонного апоневроза у пациентов: в старших возрастных содержание жировой ткани было значительно меньшим, чем у пациентов моложе 50 лет, несмотря на то, что ИМТ, напротив, был достоверно бóльшим.

Следует отметить двоякую роль жировой ткани в развитии фиброматоза. Полученные из жировой ткани стволовые клетки обладают ингибирующим влиянием на контрактильные миофибробласты *in vitro* [17], однако сами они являются их потенциальными предшественниками [10]. В нашем исследовании признаки гиперваскуляризации жировой ткани и периваскулярной лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрации наиболее выражены у пациентов моложе 50 лет, а у пациентов старше 65 лет повышена доля сосудов с фиброзом адвентициальной оболочки, что, вероятно, отражает не только возрастные особенности, но и разницу в стадии заболевания.

Периваскулярные воспалительные инфильтраты состояли, главным образом, из лимфоцитов и макрофагов. Подробный иммуногистохимический анализ, выполненный C. Mayerl и соавт. [13], позволил уточнить данные о представительстве различных иммунофенотипов лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, выявить дентритные и тучные клетки, а также гранулоциты в тканях ладонного апоневроза у пациентов с контрактурой Дюпюитрена. Наличие периваскулярной воспалительной инфильтрации свидетельствовало об опосредованной активации иммунных механизмов альтерации сосудов экзогенными и эндогенными механическими, а также ишемическими факторами.

Нами также установлено, что у пациентов старших возрастных групп снижена доля гиперпластической соединительной ткани в патологически изменённом ладонном апоневрозе, что предположительно указывает на меньшую вероятность развития агрессивного рецидивирующего течения фасциального фиброматоза у пациентов старше 50 лет, и особенно старше 65 лет. Разница тканевого состава ладонного апоневроза у пациентов 2-й и 3-й групп обусловлена не только возрастными особенностями, но и значимо повышенной частотой контрактуры III–IV степени у пациентов старше 65 лет. Следует подчеркнуть, что даже у пациентов моложе 50 лет доля контрактур высоких степеней составляет 50 %, что является нерешённой медико-социальной проблемой. Полученные нами данные являются дополнительным свидетельством того, что ожидание «созревания» контрактуры не является оправданным [1]. Поскольку у некоторых пациентов старшей возрастной группы содержание гиперпластической соединительной ткани превышает 12 %, потенциал прогрессирования, рецидивирования и распространения фиброматоза сохраняется.

Заключение

В результате исследований установлено, что во всех выделенных возрастных группах пациентов (моложе 50 лет, 50–65 лет и старше 65 лет) встречаются четыре варианта клинического течения контрактуры Дюпюитрена — стремительный, быстрый, доброкачественный и отсроченный. Наибольшая вариативность длительности заболевания (0,5–35 лет от начальных проявлений ладонного фасциального фиброматоза до развития II–III степени контрактуры) наблюдается у пациентов старше 65 лет. Несмотря на увеличение ИМТ, у пациентов старше 50 лет содержание жировой ткани в ладонном апоневрозе снижается. Данные о содержании жировой и гиперпластической соединительной ткани в операционном материале необходимо учитывать при определении индивидуального прогноза рецидивирования и распространения фасциального фиброматоза.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Вишневский В.А.* Контрактура Дюпюитрена кисти и ее медико-социальная экспертиза // Запорож. мед. журн. 2014. № 1. С. 9–12.

2. *Волкова А.М.* Хирургия кисти. Т. 2. Екатеринбург, 1993.

3. *Alfonso-Rodríguez C.A., Garzón I., Garrido-Gómez J. et al.* Identification of histological patterns in clinically affected and unaffected palm regions in dupuytren's disease // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 11. P. 112457. doi: 10.1371/journal.pone.0112457.

4. *Aykut S., Baydar M., Büyük A.F. et al.* Surgical treatment results for dupuytren's disease // Acta Ortop Bras. 2017. Vol. 25. № 3. P. 71–73. doi: 10.1590/1413–785220172503164827.

5. *Black E.M., Blazar P.E.* Dupuytren disease: an evolving understanding of an age-old disease // J. Amer. Acad. Orthop. Surg. 2011. Vol. 19. № 12. P. 746–457.

6. *Descatha A., Carton M., Mediouni Z. et al.* Association among work exposure, alcohol intake, smoking and Dupuytren's disease in a large cohort study (GAZEL) // Brit. med. J. Open. 2014. Vol. 4. № 1. P. 1–8. doi: 10.1136/bmjopen-2013–004214.

7. *Dolmans G.H., De Bock G.H., Werker P.M.* Dupuytren diathesis and genetic risk // J. Hand Surg. Amer. 2012. Vol. 37. № 10. P. 2106–2111. doi: 10.1016/j.jhsa.2012.07.017.

8. *Engstrand C., Krevers B., Kvist J.* Factors affecting functional recovery after surgery and hand therapy in patients with Dupuytren's disease // J. Hand Ther. 2015. Vol. 28. P. 255–259. doi: 10.1016/j.jht.2014.11.006.

9. Flint M. The genesis of the palmar lesion // In: Mcfarlane R. M., Mcgrouther D. A., Flint M. H. (ed.). Dupuytren's disease: biology and treatment. New York: Churchill Livingstone, 1990.

10. Iqbal S.A., Manning C., Syed F. et al. Identification of mesenchymal stem cells in perinodular fat and skin in Dupuytren's disease: a potential source of myofibroblasts with implications for pathogenesis and therapy // Stem. Cells Dev. 2012. Vol. 21. № 4. P. 609–622. doi: 10.1089/scd.2011.0140.

11. Larsen S., Krogsgaard, D. G., Aagaard L. L. et al. Genetic and environmental influences in Dupuytren's disease: a study of 30,330 Danish twin pairs // J. Hand Surg. Europ. Vol. 2015. Vol. 40. № 2. P. 171–176. doi:10.1177/1753193414535720.

12. Luck J. V. Dupuytren's contracture: a new concept of the pathogenesis correlated with surgical management // J. Bone Joint Surg. Amer. 1959. Vol. 41. № 4. P. 635–664.

13. Mayerl C., Del Frari B., Parson W. et al. Characterisation of the inflammatory response in Dupuytren's disease // J. Plast. Surg. Hand Surg. 2016. Vol. 50. № 3. P. 171–179. doi: 10.3109/2000656X.2016.1140054.

14. Rombouts J. J., Noel H., Legrain Y. et al. Prediction of recurrence in the treatment of Dupuytren's disease: evaluation of a histologic classification // J. Hand Surg. Amer. 1989. Vol. 14. № 4. P. 644–652.

15. Tkacheva O. N., Runikhina N. K., Ostapenko V. S. et al. Prevalence of geriatric syndromes among people aged 65 years and older at four community clinics in Moscow // Clin. Interv. Aging. 2018. Vol. 9. № 13. P. 251–259. doi: 10.2147/CIA.S153389. eCollection 2018.

16. Tubiana R. Dupuytren's disease of the radial side of the hand // Hand Clin. 1999. Vol. 15. № 1. P. 149–159.

17. *Verhoekx J. S., Mudera V., Walbeehm E. T. et al.* Adipose-derived stem cells inhibit the contractile myofibroblast in Dupuytren's disease // Plast. Reconstr. Surg. 2013. Vol. 132. № 5. P. 1139–1148. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182a3bf2b.

18. Verjee L. S., Midwood K., Davidson D. et al. Myofibroblast distribution in Dupuytren's cords: correlation with digital contracture // J. Hand Surg. Amer. 2009. Vol. 34. № 10. P. 1785–1794. doi: 10.1016/j.jhsa.2009.08.005.

19. Wade R., Igali L., Figus A. Skin involvement in Dupuytren's disease // J. Hand Surg. Europ. Vol. 2016. Vol. 41. № 6. P. 600–608. doi: 10.1177/1753193415601353.

20. Warren R. F. The pathology of Dupuytren's contracture // Brit. J. Plast. Surg. 1953. Vol. 6. № 3. P. 224–230.

21. Warwick D., Thomas A., Bayat A. Dupuytren's Disease: Overview of a common connective tissue disease with a focus on emerging treatment options International // J. Rheumatol. 2012. Vol. 7. P. 309–323.

Поступила в редакцию 26.03.2019
После доработки 15.04.2019
Принята к публикации 20.04.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 812–818

N. A. Shchudlo, T. A. Stupina, T. N. Varsegova, M. M. Shchudlo, A. J. Kirsanova, V. V. Kostin

VARIANTS OF CLINICAL COURSE OF DUPUYTREN'S CONTRACTURE AND PALMAR APONEUROSIS TISSUE COMPOSITION IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

G. A. Ilizarov Russian Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics»,
6 M. Ulyanovoi str., Kurgan 640014, e-mail: StupinaSTA@mail.ru

For the purpose of comparative analysis of the clinical course of fascial fibromatosis and tissue composition of the palmar aponeurosis in patients of different age groups case reports and histological surgical material from 179 Dupuytren's contracture patients treated in 2014–2018 were analyzed. Patients were distributed in age groups: the 1st — younger than 50 years, the 2nd — 50–65 years, the 3rd — over 65 years old. In all groups four variants of Dupuytren's contracture clinical course were noted: swift, fast, benign and deffered. The rates of third-fourth levels of contracture in age groups were 50, 54 and 76 % respectively. In groups 2 and 3 the volume per cents of hyperplastic connective tissue and adipocytes in palmar aponeurosis were decreased though body mass indexes were increased in comparison with group 1 (p<0,005). The signs of fat tissue vascularity and perivascular inflammatory infiltration were most pronounced in group 1, in group 3 per cent of vessels with adventitial fibrosis was significantly increased. The obtained data may be used for age-oriented treatment protocols and individual prognosis of fascial fibromatosis recurrence and spread.

Key words: *palmar fascial fibromatosis, Dupuytren's contracture, connective tissue*

© О. Ю. Айдумова, Ю. В. Щукин, 2019
УДК 616-009.17:616.132-037-053.9(048)

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 819–823

О. Ю. Айдумова, Ю. В. Щукин

ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ НА ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

В статье анализируются исследования последних лет, посвященные пожилым пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) и синдромом старческой астении (ССА) и без него. Наличие ССА у пожилого пациента с ОКС ассоциировано с выраженной коморбидностью и длительностью госпитализации, высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе повторного инфаркта миокарда, а также смерти от всех причин как в течение текущей госпитализации, так и в течение одного года после выписки из стационара. Однако данные о влиянии ССА на риск развития кровотечения противоречивы.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, пожилые пациенты, синдром старческой астении, хрупкость

В современном обществе отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни. По оценкам экспертов, к 2050 г. в Европе доля лиц старше 60 лет достигнет 30 % [26]. По данным международных регистров, доля лиц старше 75 лет из всех пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) высокая и варьирует от 40 до 70 % [8]. У пожилых пациентов имеется больше сопутствующих заболеваний и вероятность проведения им реперфузионной терапии ниже по сравнению с более молодыми пациентами. Вместе с тем, инвазивная стратегия может значительно улучшить прогноз пациентов старше 80 лет с ОКС без подъема сегмента *ST* [22]. Также старение приводит к увеличению частоты и длительности госпитализаций, однако возрастных ограничений для реперфузионной терапии, особенно первичного чрескожного коронарного вмешательства, нет. Пожилые пациенты также имеют высокий риск кровотечений и других осложнений, поскольку риск геморрагических осложнений, почечная дисфункция и коморбидность увеличиваются с возрастом. Необходимо подозревать инфаркт миокарда (ИМ) у пожилых пациентов, предъявляющих атипичные жалобы, лечить их согласно рекомендациям и предпринимать меры, снижающие риск кровотечений, — правильное дозирование антитромбоцитарных препаратов, контроль функции почек, оценку сопутствующих заболеваний [1]. Обсервационные исследования продемонстрировали частое назначение избыточных дозировок антитромботических препаратов у пожилых пациентов. Тем не менее, чаще они исключаются из крупных исследований [5, 17].

Следует отметить, что эта возрастная группа довольно неоднородна. Наряду с относительно сохранными пациентами, значительное количество пожилых лиц имеют сочетание гериатрических синдромов, которые ухудшают прогноз. Более чем у половины пациентов старше 75 лет диагностируют самостоятельный гериатрический синдром — синдром старческой астении (ССА) — хрупкость. Он представляет собой состояние здоровья пациента пожилого и старческого возраста, отражающее наличие или отсутствие потребности в уходе [23]. Данный клинический синдром включает сочетание пяти позиций: потеря массы тела (саркопения), доказанное динамометрически снижение силы кисти, выраженная слабость и повышенная утомляемость, снижение скорости передвижения, значительное снижение физической активности. ССА сопровождается уменьшением адаптационного и восстановительного резерва, что приводит к повышению риска развития зависимости от окружающих, а также других неблагоприятных медицинских и функциональных исходов, ограничению способности отвечать на внешние и внутренние стрессорные факторы [13].

Было предложено несколько инструментов для выявления хрупкости у пожилых людей [24]. Чаще всего используемыми являются модели для диагностики ССА, основанные на результатах Исследования здоровья сердечно-сосудистой системы (Cardiovascular Health Study),

и Индекс хрупкости, основанный на данных, полученных в Канадском исследовании здоровья и старения населения (Canadian Study of Health and Aging) [11, 19]. В клиническую практику на основании данных моделей были введены короткие опросники, позволяющие диагностировать ССА в течение 2—5 мин в ходе беседы с медицинской сестрой. Такие тесты имеют разную способность прогнозировать развитие неблагоприятных событий, в том числе и у пациентов с ОКС, но надежность и валидность этих инструментов редко оценивалась [21].

В РФ самым распространенным и наиболее удобным методом выявления ССА является скрининговый опросник «Возраст не помеха», включающий семь вопросов с односложным ответом (да/нет). За каждый положительный ответ начисляется один балл. При наличии трех положительных ответов и более диагностируют ССА (чувствительность и специфичность составили 92,9 и 45,6 % соответственно), при 1 или 2 баллах диагностируют преастению [4].

В литературе данные о распространенности хрупкости у пациентов старше 65 лет с ОКС разнятся, остается неясным вопрос об оценке риска и прогноза пациентов с ССА. Н. Н. Соселия и соавт. оценили частоту встречаемости ССА у пациентов пожилого возраста с ОКС. Так, у 130 пациентов ⩾75 лет, госпитализированных с ОКС [67,7 % женщин, средний возраст 82,7±4,7 года, артериальная гипертензия (АГ) — у 91,5 %, ИМ в анамнезе — у 32,3 %, фибрилляция предсердий — у 32,3 %, сахарный диабет — у 26,9 %, ИМ в настоящую госпитализацию — у 75,4 %, нестабильная стенокардия — у 24,6 %], ССА оценен по скрининговому опроснику «Возраст не помеха», средний балл — 2,9±1,4. 6,2; 19,2; 32,3; 23,8; 6,9 и 3,1 % пациентов имели соответственно 1, 2, 3, 4, 5 и 6 баллов. У 66,1 % пациентов диагностировали ССА, у 25,4 % — предастеническое состояние, у 8,5 % нарушений не выявлено. Пациенты с ССА по сравнению с пациентами без него характеризовались большей частотой АГ и ИМ, диагностированного в настоящую госпитализацию, меньшей СКФ [2].

F. J. Martín-Sánchez и соавт. подчеркивают необходимость диагностики ССА у пациентов с острой кардиальной патологией в течение первых 2 сут с момента госпитализации [16].

Так, в Испании было проведено двойное слепое проспективное исследование, включающее 243 пациента 75 лет и старше с ОКС, находившихся на лечении в стационаре с диагнозом острого ИМ 1-го типа. Наличие онкологических заболеваний, тяжелые когнитивные нарушения, кардиогенный шок являлись критериями исключения. Срок наблюдения за пациентами составил 6 мес. Хрупкость оценивали в первые 48 ч пребывания в стационаре методом опроса с определением Европейского индекса старческой астении (SHARE-FI). С использованием этого индекса были выделены три группы пациентов — хрупкие, нехрупкие и пациенты с промежуточным значением индекса, обозначенные как прехрупкие. Таким образом, 40,2 % (n=94) пациентов были определены как хрупкие, 28,2 % (n=66) — как прехрупкие и у 31,6 % был диагностирован ССА (n=74). На основании этого были выделены две группы пациентов: с ССА — 94 (40,2 %) человека и без него — 140 (59, 8 %). При сравнении пациентов по группам были выявлены следующие достоверные различия. Так, из хрупких пациентов оказалось больше женщин, доля пациентов с сахарным диабетом, с перенесенным ИМ и застойной сердечной недостаточностью была выше. Стратегия лечения пациентов также различалась по группам. В группе хрупких пациентов реже выполняли реваскуляризацию миокарда, реже назначали двойную антиагрегантную терапию и статины, чаще использовали петлевые диуретики. У хрупких пациентов была выявлена более высокая доля неблагоприятных исходов (смерть или ИМ) в текущую госпитализацию. По данным многофакторного анализа, ССА явился независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и повторных госпитализаций в последующие 6 мес, не зависящим от возраста, индекса по шкале GRACE, наличия ХСН и поражения периферических артерий. В данном исследовании также было выявлено отсутствие связи между ССА и развитием крупного кровотечения у пациентов с ОКС, однако малые и средние кровотечения не учитывали. Не учитывали и зависимость исходов в группах пациентов с ИМ 1-го типа от выбранной стратегии лечения [6, 7].

Схожие результаты были получены H. D. White и соавт. в проспективном исследовании у 9 326 пациентов 65 лет и старше с ОКС с подъемом сегмента *ST*. ССА диагностировали на основании индекса хрупкости, согласно которому 72,3 % опрошенных были признаны нехрупкими, 23 % — прехрупкими и лишь 4,7 % — хрупкими. Срок наблюдения составил 30 мес с момента поступления пациентов в стационар. За конечные точки были

приняты смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, повторный ИМ или ОНМК в исследуемый период. Увеличение индекса хрупкости было достоверно ассоциировано с возрастом, числом баллов по шкале GRACE, диабетом, с высокой частотой наступления конечных точек, а также смертью от всех причин. Многофакторный анализ показал, что наличие ССА является независимым предиктором кардиоваскулярной смерти, ИМ, ОНМК. Достоверной связи между наличием ССА и развитием кровотечения у пациентов с ОКС установлено не было [25].

Риск развития геморрагических осложнений у хрупких пациентов старше 75 лет с ОКС был оценен отечественными учеными. Было проведено комплексное гериатрическое обследование 90 пациентов старше 75 лет с ОКС. Наличие ССА определяли по данным опросника «Возраст не помеха». Также всем пациентам были определены риски по шкалам сердечно-сосудистых и геморрагических осложнений GRACE, CRUSADE, TIMI. ССА был диагностирован у 65,7 % пациентов, из которых 74 % имели высокий риск по шкале GRACE, 88,6 % — более 40 баллов по шкале CRUSADE. Пациенты с ССА достоверно чаще были женщинами, имели более высокую частоту артериальной гипертензии, ИМ в анамнезе, ИМ в данную госпитализацию, ОНМК в анамнезе, более высокий уровень тропонина, креатинина. У пациентов с ССА наблюдали более высокий риск развития геморрагических осложнений (по шкале CRUSADE). Также высокий риск последних был ассоциирован с нарушениями двигательной активности, базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел). Пациенты с высоким ишемическим риском (более 140 баллов по шкале GRACE) имели более выраженные нарушения психического статуса и двигательной активности [3].

Еще одно проспективное когортное исследование с участием 342 пациентов было проведено китайскими учеными. Критерии включения — возраст старше 65 лет, наличие ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента *ST* в текущую госпитализацию, согласие на проведение исследования. Всем пациентам проводили комплексную гериатрическую оценку. ССА диагностировали на основании Клинического индекса хрупкости, состоящего из семи категорий вопросов. Качество жизни пациентов исследовали с использованием опросника SF-36. Оценивали данные анамнеза, гериатрического статуса, данные общеклинического и биохимического анализов крови. Срок наблюдения составил в среднем 120 дней. Доля хрупких пациентов составила 43,2 % (n=152), прехрупких — 26,4 % (n=93). Хрупкие пациенты имели более преклонный возраст и тяжелый гериатрический статус, более высокий индекс коморбидности, более низкие показатели гемоглобина, общего белка и альбумина, но более высокий уровень высокочувствительного С-РБ и *IL*-6. В группе пациентов с ССА выявлены достоверно более высокий уровень летальности, в том числе и в период текущей госпитализации, высокая частота развития повторных сердечно-сосудистых катастроф [15].

Прогностическое значение низкого уровня альбумина у пациентов с ССА было оценено также группой японских ученых, которые провели ретроспективное исследование 62 историй болезни пациентов старше 85 лет с ОКС с подъемом сегмента *ST*, проходивших лечение в стационаре. За конечные точки были приняты смерть в период госпитализации и отказ от выписки из стационара. Многофакторный анализ показал, что независимым предиктором наступления конечных точек явились гипоальбуминемия, ССА, низкий ИМТ и высокий уровень тропонина *I* [27].

Оценка гериатрического статуса у пациента, по данным регистра канадской группы ученых, является необходимым элементом для прогноза неблагоприятных исходов. В ретроспективное исследование были включены 183 пациента старше 65 лет с ОКС. ССА, преастеническое состояние и отсутствие ССА определяли по Эдмонтонской шкале астении (от 0 до 17 баллов максимально). Пациенты с более высокими баллами по этой шкале имели более высокий индекс коморбидности (чаще выявляли тяжелую артериальную гипертензию, перенесенный ИМ, ОНМК в анамнезе, застойную сердечную недостаточность), более длительный срок госпитализации, им реже проводили реваскуляризацию миокарда. Наличие ССА по используемой шкале явилось более строгим предиктором госпитальной летальности, чем возраст пациента [12].

Австралийские ученые проанализировали влияние ССА на летальность пациентов 65 лет и старше с ОКС. Данные 3 944 пациентов были внесены в CONCORDANCE регистр с определением индекса хрупкости. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от динамики конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ при поступлении — ОКС с подъемом сегмента *ST* и ОКС без подъема сегмента *ST*. ССА был выявлен у 15 % пациентов с ОКС и подъемом сегмента

ST и у 34 % пациентов с ОКС без подъема сегмента *ST*. В обеих группах госпитальная летальность, повторная госпитализация и смертность от всех причин (но не от сердечно-сосудистых событий) в течение 6 мес после настоящей госпитализации была достоверно выше у пациентов с ССА. Пациентам с ССА реже проводили реваскуляризацию миокарда, реже назначали двойную дезагрегантную терапию [18].

В 2016 г. были опубликованы данные регистра TRIUMPH, в который вошли 338 пациентов старше 65 лет, госпитализированных с диагнозом острого ИМ. Оценивали данные анамнеза, базовые характеристики (возраст, пол), скорость походки через 24–72 ч с момента поступления и через 1 мес после госпитализации. Срок наблюдения составил 12 мес. За конечные точки были приняты смерть от всех причин или повторная госпитализация. У 181 пациента зафиксировали низкую скорость походки (менее 0,8 м/с) что рассматривается авторами как наиболее удобный для использования в клинической практике маркер хрупкости. При использовании регрессионной модели Кокса было выявлено, что низкая скорость ходьбы ассоциирована с увеличением риска общей смертности (почти в 2 раза) и повторных госпитализаций в течение года [9]. Влияние низкого уровня двигательной активности на прогноз у пациентов старческого возраста с ОКС также было продемонстрировано в совместном проспективном исследовании шведских и китайских ученых. В это исследование были включены пациенты старше 80 лет с ОКС, период наблюдения составил 5 лет. Статистический анализ проводили с использованием регрессионной модели Кокса. У пациентов с низким уровнем физической активности долгосрочный прогноз для жизни был достоверно хуже, чем у пациентов с сохраненной двигательной активностью. Низкий уровень двигательной активности явился таким же достоверным предиктором смерти в долгосрочном периоде после госпитализации по поводу ОКС у лиц старше 80 лет, как и возраст, ФК ХСН, ФВ ЛЖ, прием β-адреноблокаторов и клопидогрела [14].

Прогноз для жизни у хрупких пациентов с ОКС в долгосрочной перспективе (более 5 лет после госпитализации по поводу ИМ без подъема сегмента *ST*) был оценен N. Ekerstad и соавт. В проспективное исследование были включены 307 пациентов 75 лет и старше (ССА был выявлен у 48,8 %), госпитализированных с диагнозом ОКС без подъема сегмента *ST*. ССА диагностировали по индексу хрупкости Роквуда, на основании чего обследуемая когорта была поделена на две группы. Смертность от всех причин в течение более 5 лет была выше у пациентов с ССА. При применении регрессионной модели Кокса было выявлено, что хрупкость является независимым предиктором смерти, так же как длительность госпитализации, возраст, индекс коморбидности Чарлсон и ФВ ЛЖ [10].

Доля пожилых пациентов с ОКС в связи с увеличением продолжительности жизни повышается с каждым годом. Необходимо отметить, что пожилые пациенты все-таки представляют собой неоднородную группу. Значительная доля пожилых пациентов имеет сочетание гериатрических синдромов разной степени выраженности. Тяжесть состояния пациента зависит от выраженности гериатрических синдромов. На основании приведенных в статье исследований можно сделать вывод, что распространённость ССА у этих пациентов с ОКС варьирует в диапазоне 30–72 % [2, 3, 6, 7, 10, 15, 18, 25]. Для пожилых пациентов более характерно развитие ОКС без подъема сегмента *ST*. Эти пациенты характеризуются выраженной коморбидностью, высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также высоким риском смерти от всех причин как в течение текущей госпитализации, так и в течение 1 года после выписки из стационара.

Несомненно, наличие ССА у пожилого пациента с ОКС увеличивает риск смерти, повторного ИМ, длительность госпитализации. Данные о влиянии ССА на риск развития кровотечения противоречивы. Однако наличие ССА и отдельных гериатрических синдромов не учитывается при оценке риска наступления неблагоприятного исхода у пациента. Используемые в стационарах шкалы оценки риска учитывают возраст пациента, но без поправки на гериатрический статус. При этом исследования последних лет указывают, что с учетом ССА при оценке риска наступления неблагоприятных событий, прогностическое значение шкал оценки прогноза повышается [20]. Таким образом, имеются предпосылки для создания отдельной шкалы для пациента 65 лет и старше с учетом наличия или отсутствия ССА и выраженности гериатрических синдромов.

При написании работы соблюдены все этические нормы. Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Рекомендации ЕОК* по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST–2017 // Рос. кардиол. журн. 2018. № 23. С. 103–158. doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-103-158.

2. Соселия Н.Н., Багманова Н.Х., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д. Проявления синдрома старческой астении у пациентов старческого возраста и долгожителей с острым коронарным синдромом // Вестн. РУДН (серия «Медицина»). 2018. Т. 22. № 2. С.141–147. doi: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-141-147.

3. Соселия Н.Н., Багманова Н.Х., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д. Ассоциации синдрома старческой астении с ишемическим и геморрагическим риском у пациентов старческого возраста и долгожителей с острым коронарным синдромом // Клин. фармакол. и тер. 2018. № 27. С. 27–32.

4. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 2. С. 236–242.

5. Alegre O., Ariza-Solé A., Vidán M.T. et al. Impact of frailty and other geriatric syndromes on clinical management and outcomes in elderly patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes: rationale and design of the LONGEVO-SCA Registry // Clin. Cardiol. 2016. № 39. P. 373–377.

6. Alonso Salinas G.L., Sanmartin M., PascuaIlzco M. et al. Frailty is an independent prognostic marker in elderly patients with myocardial infarction // Clin. Cardiol. 2017. № 40. P. 925–931. https://doi.org/10.1002/clc.22749.

7. *Alonso Salinas G.L., Sanmartin M., PascuaIlzco M. et al.* The Role of Frailty in Acute Coronary Syndromes in the Elderly // Gerontology. 2018. № 64. P. 422–429. doi: 10.1159/000488390.

8. De Luca L., Olivari Z., Bolognese L. et al. A decade of changes in clinical characteristics and management of elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction admitted in Italian cardiac care units // Open Heart. 2014. №1. P. 110–112.

9. Dodson J.A., Arnold S.V., Gosch K.L. Slow Gait Speed and Risk of Mortality or Hospital Readmission Following Myocardial Infarction in the TRIUMPH Registry // J. Amer. Geriat. Soc. 2016. № 64. P. 596–601. doi:10.1111/jgs.14016.

10. *Ekerstad N., Pettersson S., Ket A. et al.* Frailty as an instrument for evaluation of elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: A follow-up after more than 5 years // Europ. J. Prev. Cardiol. 2018. №25. p.1813–1821. doi: 10.1177/2047487318799438.

11. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2001. №56 A. P.146–156.

12. Graham M.M., Galbraith P.D., O'Neill D. et al. Frailty and Outcome in Elderly Patients With Acute Coronary Syndrome // Canad. J. Cardiol. 2013. № 29. P. 1610–1615.

13. Kuller L.H., Lopez O.L., Mackey R.H. et al. Subclinical cardiovascular disease and death, dementia, and coronary heart disease in patients 80+ years // J. Amer. Coll. Cardiol. 2016. № 67. P. 013–1022.

14. *Li S., Barywani S., Fu M.* Relationship between Physical Inactivity and Long-term Outcome in Patients Aged≥80 Years with Acute Coronary Syndrome // Curr. Med. Sci. 2018. № 38. P. 64–69. doi: 10.1007/s11596-018-1847-8.

15. Lin K., Shu-Yang Zh., Wen-Ling Zh. et al. Is frailty associated with short-term outcomes for elderly patients with acute coronary syndrome? // J. Geriat. Cardiol. 2015. № 12. P. 662–667. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2015.06.010.

16. Martín-Sánchez F.J., Christ M., Miró Ò. et al. Practical approach on frail older patients attended for acute heart failure // Int. J. Cardiol. 2016. № 222. P. 62–71. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.151.

17. Miró Ò., Gil V., Müller C. et al. How does a clinical trial fit into the real world? The RELAX-AHF study population into the EAHFE registry // Clin. Res. Cardiol. 2015. № 104. P. 850–860.

18. Patel A., Goodman S.G., Yan A.T. et al. Frailty and Outcomes After Myocardial Infarction: Insights From the CONCORDANCE Registry // Amer. Heart. Ass. 2018. № 7. P. 1–11. doi: 10.1161/JAHA.118.009859.

19. Rockwood K., Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2007. P. 722–727.

20. *Sanchis J., Ruiz V., Bonanad C. et al.* Prognostic Value of Geriatric Conditions Beyond Age After Acute Coronary Syndrome // Mayo Clin. Proc. 2017. № 92. P. 934–939. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.01.018.

21. Sutton J.L., Gould R.L., Daley S. et al. Psychometric properties of multicomponent tools designed to assess frailty in older adults: a systematic review // BMC Geriat. 2016. № 1. P. 16–55.

22. Tegn N., Abdelnoor M., Aaberge L. et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non–ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial // Lancet. 2016. № 387. P. 1057–1065.

23. Vidán M.T., Blaya-Novakova V., Sánchez E. et al. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with heart failure // Europ. J. Heart Fail. 2016. № 18. P. 869–875. doi.org/10.1002/ejhf.518.

24. Warnier R.M., Van Rossum E., Van Velthuijsen E. et al. Validity, reliability and feasibility of tools to identify frail older patients in inpatient hospital care: a systematic review // J. Nutr. Hlth Aging. 2016. № 20. P. 218–230.

25. *White H.D., Westerhout C.M., Petal A.K.* Frailty is associated with worse outcomes in non-ST-segment elevation acute coronarysyndromes: Insights from the TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGy to medicallY manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial // Europ. Heart J. Acute Cardiovasc. Care. 2016. № 5. P. 231–242. doi: 10.1177/2048872615581502.

26. World Health Organization. World Report on Ageing and Health, 2015.

27. Yasumori S., Jun T., Shintaro N. et al. Impact of hypoalbuminemia, frailty, and body mass index on early prognosis in older patients (≥85 years) with ST-elevation myocardial infarction // J. Cardiol. 2015. № 66. P. 263–268. doi:10.1016/j.jjcc.2014.12.001.

Поступила в редакцию 29.06.2019
После доработки 16.07.2019
Принята к публикации 26.07.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 819–823

O. Yu. Aydumova, Yu. V. Shchukin

THE INFLUENCE OF FRAILTY ON THE PROGNOSIS OF ADVERSE EVENTS DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME (A LITERATURE REVIEW)

Samara State Medical University, 89 Chapaevskay str., Samara 443099, e-mail: volga.rassvet@mail.ru

The article analyses recent studies dedicated to elderly patients with acute coronary syndrome (ACS) with senile asthenia syndrome — frailtyand without it. The presence of frailty in an elderly patient with ACS is associated with marked comorbidity and long-lasting hospitalization, high risk of adverse cardiovascular events, including recurrent myocardial infarction, as well as death from all causes, either during the current hospitalization or within a year after the discharge from the hospital. However, the evidence concerning the influence of frailty on the risk of bleeding is controversial.

***Key words**: acute coronary syndrome, elderly patients, senile asthenia syndrome, frailty*

© А. К. Иорданишвили, 2019
УДК 616.31-009.6:616-053

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 824–828

А. К. Иорданишвили [1, 2]

ВОЗРАСТНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕВАТЕЛЬНОГО АППАРАТА ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 198302, Санкт-Петербург, ул. Маршала Казакова, 14, корп. 3; [2] Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6; e-mail: mdgrey@bk.ru

На основании оценки состояния органов и тканей жевательного аппарата у 275 человек 25–86 лет (69 мужчин и 206 женщин), в том числе у 74 пожилых и старых человек, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника, алкоголизмом, хронической болезнью почек, с применением методов электроодонтометрии, эстезиометрии, электрогустометрии, оценки порогов и функциональной мобильности вкусовых рецепторов языка изучены возрастные физиологические и патофизиологические особенности жевательного аппарата. Установлено, что с возрастом повышаются пороги болевой чувствительности зубов, слизистой оболочки полости рта, языка и вкусовой чувствительности, а также происходит нарушение функциональной мобильности вкусовых рецепторов. Наличие у пожилых и старых людей психосоматической патологии, особенно сахарного диабета 2-го типа, хронической болезни почек, хронического алкоголизма у лиц старших возрастных групп, усугубляет имеющиеся возрастные изменения болевой, вкусовой чувствительности, а также приводит к выраженным нарушениям направленной реакции вкусовых рецепторов. Представленные в статье показатели, характеризующие некоторые возрастные физиологические и патофизиологические особенности жевательного аппарата у пожилых и старых людей, могут являться исходными для изучения степени функциональных расстройств жевательного аппарата, а также использоваться для учёта степени нормализации нарушенных функций в процессе лечения людей старших возрастных групп.

***Ключевые слова:** геронтостоматология, жевательный аппарат, физиологические и патофизиологические особенности, электроодонтометрия, эстезиометрия, электрогустометрия, пороги и функциональная мобильность вкусовых рецепторов языка, сахарный диабет, хронические неспецифические воспалительные заболевания кишечника, алкоголизм, хроническая болезнь почек*

В настоящее время имеется большое число исследований, посвященных геронтостоматологическому изучению начального отдела пищеварительного тракта, которому отводится большая роль в жизнедеятельности человека [3, 4, 11]. В них изложены клинические и структурные признаки старения зубов и тканей полости рта, а также некоторые способы их лечения [1, 2, 5, 9]. В то же время, при проведении диагностических и лечебно-профилактических стоматологических мер врачам необходимо знать выявленные ими клинико-физиологические особенности жевательного аппарата лиц старших возрастных групп, что важно для правильного понимания и интерпретации полученных в ходе специальных исследований объективных данных, а также для назначения адекватной терапии, реабилитационных и профилактических мер [8, 10, 12]. Однако сведения о физиологических и патофизиологических особенностях жевательного аппарата пожилого и старого человека практически не представлены в учебной литературе, а в руководствах для врачей имеются в недостаточном объеме [6, 7, 10, 12], так как исследования в этом направлении практически не проводились.

Цель исследования — изучение возрастных физиологических и патофизиологических особенностей жевательного аппарата взрослого человека с учётом психосоматической патологии.

Материалы и методы

В ходе работы было изучено состояния органов и тканей жевательного аппарата у 275 человек 25—86 лет (69 мужчин и 206 женщин). Распределение обследованных людей представлено на *рис. 1*. Лица молодого и среднего возраста были практически здоровы. У всех людей старших возрастных групп отмечены возрастные изменения органов сердечно-сосудистой системы. При этом 45 лиц пожилого и старческого

возраста страдали сахарным диабетом 2-го типа, 21 — хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника, ХНВЗК (хронический неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), 16 — хроническим алкоголизмом, 20 — хронической болезнью почек, ХБП (ХПН на фоне гемодиализа).

Для изучения возрастных физиологических и патофизиологических особенностей жевательного аппарата взрослого человека с учётом психосоматической патологии были использованы общепринятые методы исследования, методики и устройства (аппараты) для их проведения, разрешенные к применению в медицинской практике и используемые в клинической стоматологии. У всех лиц выполнена оценка чувствительности зубов к постоянному электрическому микротоку (электроодонтометрия) [5], болевой чувствительности слизистой оболочки десны (эстезиометрия) на уровне верхнего правого бокового резца [1], определены пороги вкусовой чувствительности языка (ПВЧЯ) на сладкий, солёный, кислый и горький раздражители [2], а также возбуждения вкусовых анализаторов языка постоянным микротоком (электрогустометрия) и оценена функциональная мобильность вкусовых рецепторов языка (ФМВРЯ) натощак и после еды [1].

На всех этапах исследования проводили статистическую оценку полученного цифрового материала. Исследуемые показатели в работе предоставлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки средней величины. Достоверность различий средних величин независимых выборок подвергали оценке при помощи параметрического критерия Стьюдента при нормальном законе распределения и непараметрического критерия Манна—Уитни при отличии от нормального распределения показателей. Проверку на нормальность распределения оценивали при помощи критерия Шапиро—Уилка. Для статистического сравнения долей с оценкой достоверности различий применяли критерий Пирсона χ^2 с учетом поправки Мантеля—Хэнзеля на правдоподобие. Во всех процедурах статистического анализа считали достигнутый уровень значимости (p), критический уровень значимости при этом был равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования достоверных половых различий в изученных показателях не выявлено

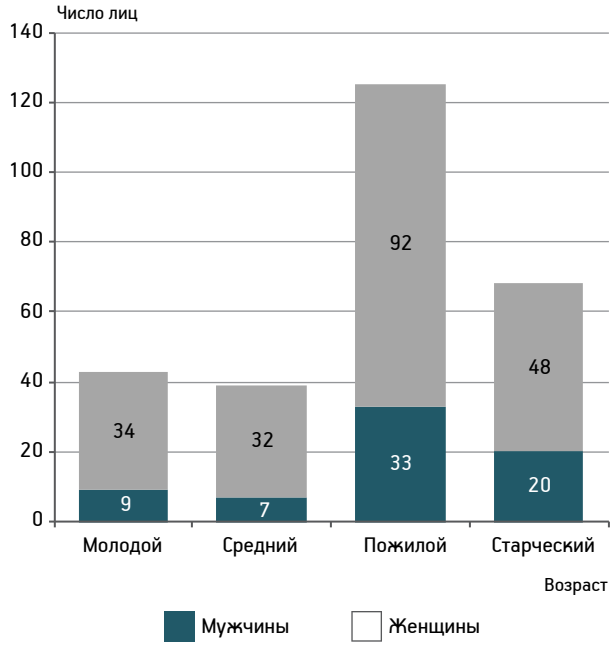


Рис. 1. Распределение обследованных людей по полу и возрасту

($p \geqslant 0{,}05$). Установлено, что в молодом и среднем возрасте показатели электроодонтометрии составляли соответственно 5,25±033 и 5,74±0,47 мкА, а с возрастом порог чувствительности зубов к постоянному микротоку увеличивался на 6—8 мкА, что обусловлено, как правило, наличием у лиц старших возрастных групп воспалительной патологии пародонта (хронического генерализованного пародонтита), что подтверждают результаты ранее проведённых исследований [5]. Наличие у лиц пожилого и старческого возраста ХНВЗК не влияло на показатели электроодонтометрии ($p \geqslant 0{,}05$). При сахарном диабете 2-го типа, а также хроническом алкоголизме и ХБП определена тенденция к повышению показателей электроодонтометрии у лиц старших возрастных групп (*рис. 2*).

Аналогичная динамика показателей отмечена при оценке болевой чувствительности слизистой оболочки полости рта (*рис. 3*). У лиц пожилого и старческого возраста, в том числе страдающих ХНВЗК, показатели эстезиометрии были на 7 мм/г^2 выше, чем у лиц молодого и среднего возраста ($p \leqslant 0{,}01$). Наличие у лиц старших возрастных групп сахарного диабета 2-го типа, хронического алкоголизма, а также ХБП значительно повышало значения эстезиометрии по сравнению с возрастной нормой ($p \leqslant 0{,}01$).

Изучение ПВЧЯ показало, что у лиц старших возрастных групп достоверно снижается чувствительность вкусовых рецепторов языка на все виды

Рис. 2. Средние показатели электроодонтометрии у обследованных людей

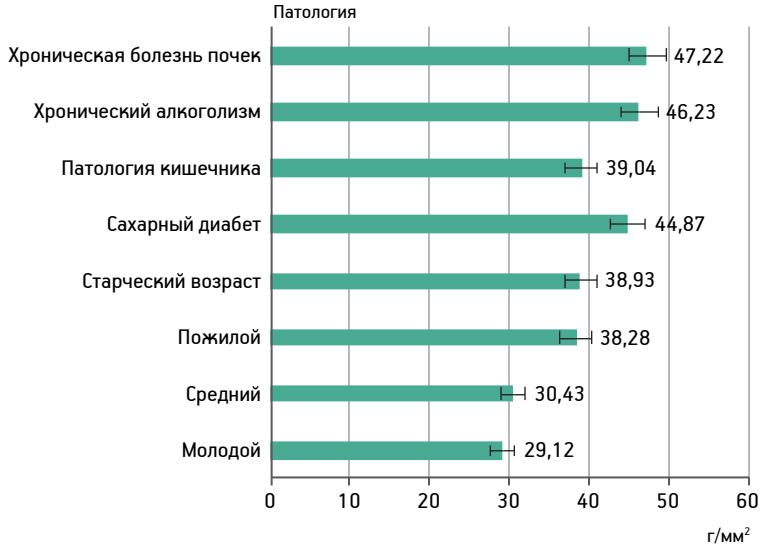


Рис. 3. Средние показатели эстезиометрии слизистой оболочки полости рта у обследованных людей

раздражителей ($p \leqslant 0{,}05$) и выходит за пределы установленной, до данным литературы, нормы (*табл. 1*), хотя достоверных различий с группой пожилых лиц старческого возраста не отмечено ($p \geqslant 0{,}05$). Наличие психосоматической патологии в пожилом и старческом возрасте достоверно повышает ПВЧЯ по сравнению с возрастными особенностями этого показателя (*табл. 2*).

Показатели электрогустометрии с учётом возраста и психосоматических заболеваний коррелировали с показателями ПВЧЯ у обследованных взрослых людей (*рис. 4*).

В ходе изучения ФМВРЯ в молодом и среднем возрасте до еды был отмечен высокий уровень мобилизации вкусовых рецепторов языка (40,21±2,17 из 48 изученных рецепторов), а после еды происходила демобилизация половины из них (22,52±2,12 из 48 рецепторов), что свидетельствовало о довольно высокой мобильности вкусовых рецепторов и адекватной их реакции на приём пищи ($p \leqslant 0{,}01$). Показатель изменения уровня мобилизации вкусовых рецепторов языка в молодом и среднем возрасте в среднем составил –18,27±1,53. С возрастом процессы мобилизации и демобилизации вкусовых рецепторов языка достоверно нарушались. Так, у лиц старших возрастных групп до еды было отмечено 28,32±2,13 функционирующих вкусовых рецепторов из 48 изученных ($p \leqslant 0{,}01$), а после еды происходила демобилизация небольшого их числа, при сохранении большого числа функционирующих вкусовых рецепторов — 24,76±2,48 ($p \leqslant 0{,}01$). Показатель, характеризующий изменения уровня мобилизации вкусовых рецепторов языка, в пожилом и старческом возрасте в среднем составил –3,55±2,21. Аналогичные данные при исследовании ФМВРЯ были получены у лиц старших возрастных групп, страдающих ХНВЗК ($p \geqslant 0{,}05$).

У пожилых и старых людей, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, хроническим алкоголизмом и ХБП, натощак наблюдали практически слабую мобилизацию вкусовых рецепторов языка (число функционирующих сосочков составляло 22,71±1,93), а после приёма пищи у этих пациентов практически не происходила демобилизация вкусовых рецепторов языка, так как число функционирующих из них в этом период исследования составляло в среднем 20,71±2,53. То есть изменение уровня мобилизации вкусовых рецепторов языка у этих пациентов составляло в среднем –1,12±0,95. Это свидетельствовало также о низком уровне их мобилизации до еды и нарушении направленной реакции вкусовых сосочков после еды.

При клиническом обследовании пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, а также хроническим алкоголизмом и ХБП отмечены сухость и гиперемия слизистой оболочки по-

Таблица 1

Возрастные показатели порогов вкусовой чувствительности языка у лиц 25–86 лет, *X±m* (%)

Характер раздражителя	Норма	Возраст			
		молодой	средний	пожилой	старческий
Сладкий	0,25–1,25	0,79±0,12	0,81±0,11	2,02±0,15*	2,11±0,16*
Солёный	0,25–1,25	0,47±0,08	0,51±0,07	1,06±0,09*	1,18±0,12*
Кислый	0,25–1,25	0,66±0,13	0,76±0,12	1,54±0,15*	1,71±0,18*
Горький	0,0001–0,003	0,00011±0,00008	0,00014±0,00006	0,00044±0,00031*	0,00048±0,0006*

* Достоверно по сравнению с аналогичными показателями у лиц среднего возраста, $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Показатели порогов вкусовой чувствительности языка у лиц старших возрастных групп, страдающих психосоматическими заболеваниями, *X±m* (%)

Характер раздражителя	Сахарный диабет	Заболевания кишечника	Хронический алкоголизм	Хроническая болезнь почек
Сладкий	2,53±0,16*	2,21±0,13*	2,50±0,15	2,61±0,16*
Солёный	2,43±0,14*	1,75±0,15*	2,21±0,14	2,55±0,15*
Кислый	2,46±0,15*	1,97±0,11*	2,64±0,13	2,22±0,18*
Горький	0,00065±0,00003*	0,00057±0,00006*	0,00068±0,0004*	0,00071±0,0003*

* Достоверно по сравнению с аналогичными показателями у лиц старческого возраста без выраженной психосоматической патологии, $p \leq 0,05$.

лости рта и языка. Повышение ПВЧЯ у этих пациентов, по-видимому, играет роль в возникновении сухости в полости рта за счёт снижения вкусового слюносекреторного рефлекса, так как качество и интенсивность вкусовых ощущений в значительной мере влияют на количество и качество рефлекторной слюны [2].

Очевидно, что выявленные изменения болевой и вкусовой чувствительности у лиц старших возрастных групп обусловлены не только структурными изменениями эпителия слизистой оболочки полости рта и языка, но и влиянием психосоматической патологии. При рассматриваемых в работе психосоматических заболеваниях всегда отмечается полинейропатия [9], что приводит к нарушению изученных видов чувствительности в полости рта. В литературе отмечены глубокие морфологические изменения в нервном аппарате, происходящие не только при длительно и тяжело протекающей патологии почек [1], но и при хроническом алкоголизме и компенсированном сахарном диабете 2-го типа [2].

Рис. 4. Средние показатели электрогустометрии языка у обследованных людей

Заключение

Применение комплекса объективных методов исследования (электроодонтометрия, эстезиометрия, электрогустометрия, определение порогов и функциональной мобильности вкусовых рецепторов языка) позволило выявить возрастные клинико-физиологические особенности органов и тканей жевательного аппарата, а также уточнить их изменения у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих различной психосоматической патологией. Было установлено, что с возрастом у людей повышаются пороги болевой чувстви-

тельности зубов, слизистой оболочки полости рта и вкусовой чувствительности, а также происходит нарушение функциональной мобильности вкусовых рецепторов языка. Наличие психосоматической патологии, особенно сахарного диабета 2-го типа, хронической болезни почек, хронического алкоголизма у лиц старших возрастных групп усугубляет имеющиеся нарушения болевой, вкусовой чувствительности и приводит к выраженным нарушениям направленной реакции вкусовых рецепторов языка в пожилом и старческом возрасте. Установленные в ходе клинических исследований показатели характеризуют некоторые возрастные физиологические и патофизиологические особенности жевательного аппарата взрослого человека с учётом психосоматической патологии и могут являться исходными для изучения степени функциональных расстройств жевательного аппарата в различные возрастные периоды, а также для учёта степени нормализации нарушенных функций в процессе комплексного лечения и реабилитации взрослого человека с учётом возраста и психосоматической патологии.

Литература

1. *Бельских А.Н., Бельских О.А., Иорданишвили А.К.* Хроническая болезнь почек: особенности стоматологической патологии. СПб.: Нордмедиздат, 2016.

2. *Иорданишвили А.К., Филиппова Е.В., Либих Д.А., Рыжак Г.А.* Клинико-функциональное состояние слизистой оболочки полости рта и языка у людей старших возрастных групп // Институт стоматологии. 2012. № 4. С. 80–81.

3. *Иорданишвили А.К. Самсонов В.В.* Характеристика утраты зубов у людей различных возрастных групп // Экология и развитие общества. 2012. № 3. С. 73–74.

4. *Иорданишвили А.К., Веретенко Е.А., Балин Д.В.* Оценка эффективности стоматологической реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста с полной утратой зубов // Вестн. Рос. ВМА. 2014. № 4. С. 123–126.

5. *Иорданишвили А.К., Мороз П.В., Перемышленко А.С. и др.* Пульпа зуба и патология пародонта: клинико-морфологические параллели // Уральский мед. журн. 2017. № 8. С. 4–7.

6. *Иорданишвили А.К.* Физиология и патофизиология жевательно-речевого аппарата. СПб.: Человек, 2016.

7. *Комаров Ф.И., Шевченко Ю.Л., Иорданишвили А.К.* Долгожительство: ремарки к патологии зубов и пародонта // Пародонтология. 2017. № 2. С. 13–15.

8. *Самсонов В.В., Иорданишвили А.К., Солдатова Л.Н. и др.* Актуальные вопросы геронтостоматологии в России на современном этапе // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 3. С. 540–543.

9. *Тытюк С.Ю., Иорданишвили А.К.* Стоматологическое здоровье при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. СПб.: Нордмедиздат, 2016.

10. *Хавинсон В.Х.* Предисловие // В кн.: Иорданишвили А.К., Солдатова Л.Н., Рыжак Г.А. Диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц у людей пожилого и старческого возраста. СПб.: Нордмедиздат, 2011. С. 6–7.

11. *Banks P.* A prospective 20-year audit of a consultant workload // Brit. orthodont. soc. clin. effective. bull. 2010. Vol. 25. P. 15–18.

12. *Weidlich P.* Association between periodontal diseases and systemic diseases // Braz. Oral. Res. 2008. Vol. 22. Suppl. 1. P. 32–43.

Поступила в редакцию 26.10.2019
После доработки 26.10.2019
Принята к публикации 14.11.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 824–828

A. K. Jordanishvili [1, 2]

AGE-RELATED PHYSIOLOGICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF THE MASTICATORY APPARATUS OF AN ADULT

[1] I. I. Mechnikov North-West State Medical University, 14 korp. 3 Marshal Kazakov str., St. Petersburg 198302;
[2] S. M. Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedev str., St. Petersburg 194044, e-mail: mdgrey@bk.ru

Based on the evaluation of the condition of the organs and tissues of the masticatory apparatus 275 (69 men and 206 women) people aged 25 to 86 years, including the 74 the elderly and old people suffering from diabetes mellitus type 2, chronic nonspecific inflammatory bowel disease, alcoholism, chronic kidney disease using the methods of electrodontometry, estesiometry, electro-gustometry, assessment thresholds and functional mobility of taste receptors of the tongue, studied age-related physiological and pathophysiological features of the masticatory apparatus. It was found that with age, the thresholds of pain sensitivity of teeth, oral mucosa, tongue and taste sensitivity increase, as well as there is a violation of the functional mobility of taste receptors. The presence in the elderly and old people of psychosomatic pathology, especially type 2 diabetes, chronic kidney disease, chronic alcoholism in older age groups exacerbates the existing age-related changes in pain, taste sensitivity, and also leads to severe violations of the directed reaction of taste receptors. Presented in the article indicators characterizing some age physiological and pathophysiological features of the masticatory apparatus of elderly and old people can be used as a starting point for studying the degree of functional disorders of the masticatory apparatus, as well as to take into account the degree of normalization of impaired functions in the treatment of people of older age groups.

Key words: *gerontostomatology, masticatory apparatus, physiological and pathophysiological features, electrogoniometry, estationery, electrogoniometry, thresholds and functional mobility of taste receptors of the tongue, diabetes mellitus, chronic nonspecific inflammatory bowel disease, alcoholism, chronic kidney disease*

© Т. Н. Королькова, И. А. Шепилова, Е. Е. Харитонова, 2019
УДК 612.793.5-053

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 829–836

Т. Н. Королькова, И. А. Шепилова, Е. Е. Харитонова

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ХИМИЧЕСКОГО ПИЛИНГА С РЕТИНОЛОМ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ КОЖИ

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 194291, Санкт-Петербург, пр. Просвещения, 45, e-mail: tnkor@mail.ru

Ретиноиды продолжают оставаться основными средствами для лечения фотостарения, поскольку они способны выравнивать не только морщины, но и уменьшать пигментацию кожи. Ретинол служит резервом, который клетка сама в необходимом количестве превращает в активное вещество, запускающее экспрессию генов, отвечающих за развитие эпителиальной ткани. Поэтому целью исследования было изучение динамики функциональных параметров кожи после пилинга с ретинолом в разных возрастных группах. Под наблюдением находились 58 пациенток, которым проводили лечение химическим пилингом с ретинолом. Пациенток разделили по возрасту на две группы: 1-я — 29 женщин 30–45 лет (38,51±4,34 года); 2-я — 29 женщин 46–60 лет (52,97±5,34 года). До лечения, через 14 и 28 дней после пилинга изучали влагосодержание, кислотно-основное равновесие, пигментацию, степень эритемы, салоотделение и эластичность кожи. Установлено, что пилинг с ретинолом лучше отбеливал кожу у пациенток старшей возрастной группы, хотя их кожа оказалась более чувствительной к компонентам пилинга. При изучении эластичности в старшей возрастной группе пилинг с ретинолом уменьшал растяжимость, значительно повышал тонус, увеличивал показатели вязкости и в большей степени улучшал суммарную упругость кожи. Химический пилинг с ретинолом оказывает лучший эффект на кожу у пациенток 46–60 лет.

***Ключевые слова:** кожа, пилинг с ретинолом, влагосодержание, пигментация, эритема, салоотделение, pH-метрия, эластичность, возрастные группы*

В связи с увеличением численности людей пожилого возраста волнующей для геронтологов стала тема продления активного образа жизни населения, а для косметологов — профилактики и коррекции внешних признаков старения, особенно на открытых участках кожного покрова. Фотостарение, еще его называют солнечной геродермией, развивается вследствие сочетанного воздействия на кожу УФ-лучей [5].

Термин «фотостарение» был впервые введен A. M. Kligman и соавт. в 1986 г. для определения последствий хронического ультрафиолетового воздействия на кожу [6]. Фотостарение опережает хронологическое старение. УФ-излучение индуцирует образование АФК, повреждение ДНК и нарушение клеточного гомеостаза. Это сопровождается нарушением сигнальных путей, активацией каскада воспалительных реакций, развитием иммуносупрессии и ремоделированием внеклеточного матрикса [7].

До сих пор ретиноиды остаются основными средствами для лечения фотостарения [9], их назначают для физиологической регуляции на клеточном уровне. Косметические средства включают в качестве активного вещества ретинол или его эфиры (ретинилпальмитат, ретинилацетат, ретинилпропионат), мишенями служат все живые клетки кожи [1].

Ретиноиды позволяют решать такие возрастные проблемы, как выравнивание морщин и текстуры кожи за счет стимуляции обновления клеток эпидермиса [11]; устранение пигментных пятен за счет активации пролиферации и дифференцировки базальных кератиноцитов, влияния на активность тирозиназы, являющейся ключевым ферментом меланогенеза, и прямого влияния на меланоциты за счет наличия в них внутриклеточных белков, связывающих ретиноевую кислоту [8]. В долгосрочной перспективе ретиноиды повышают влажность кожи, ускоряя обновление эпидермиса, увеличивая синтез гликозаминогликанов и количество натурального увлажняющего фактора [10].

Ретинол не является активным соединением и служит резервом, из которого клетка сама в необходимом ей количестве вырабатывает активное вещество (кислоту). Клетка самостоятельно активирует ретинол — переводит его из формы спирта в форму кислоты. Транс-ретиноевая кислота немедленно связывается со специальными ядерными рецепторами, запуская таким образом и регулируя

экспрессию генов в ядре при развитии эпителиальной ткани, в том числе кожи [4].

Цель работы — изучение динамики функциональных параметров кожи после пилинга с ретинолом в разных возрастных группах.

Материалы и методы

В центре медицинской косметологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова с 2008 по 2018 г. под наблюдением находились 58 пациенток 30—60 лет, которым проводили лечение химическим пилингом с ретинолом. Всех пациенток разделили на две группы: 1-я — 29 женщин 30—45 лет (средний возраст 38,51±4,34 года); 2-я — 29 пациенток 46—60 лет (средний возраст 52,97±5,34 года).

В качестве критериев для включения пациентов в исследование были выбраны женский пол, принадлежность к 1—3-му фототипу по Фицпатрику, наличие показаний для химического пилинга — тусклый цвет кожи лица, выраженная пористость, снижение тургора и тонуса кожи, морщины, наличие гиперпигментации и/или гиперкератоз, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись планируемая беременность, беременность, лактация, онкологические заболевания, дерматозы различного генеза, психические заболевания в анамнезе, нарушение целостности кожных покровов, инфекционные и вирусные поражения кожи, склонность к образованию гипертрофических и келоидных рубцов, индивидуальная непереносимость компонентов исследуемых косметических средств, инсулинозависимый сахарный диабет, лихорадка, прием системных ретиноидов, заболевания печени в стадии обострения, проведение процедур мезотерапии, химических пилингов, использование косметических средств с кератолитиками менее чем за 2 мес до начала исследования, фотодерматит в анамнезе, введение филлеров или препаратов ботулотоксина менее чем за 6 мес до начала исследования, период менее 6 мес после хирургических вмешательств в зоне лица, проведение любых видов удаления волос, диатермокоагуляции или лазерной коагуляции в области лица менее чем за 2 нед до начала исследования, загар менее чем за 2 нед до начала исследования, период солнечной активности (с марта по ноябрь), а также желание прекратить участие в исследовании.

Всем пациенткам проводили обследование по единой схеме, включающей сбор анамнеза, изучение клинических проявлений и функциональных параметров кожи до лечения, через 2 и 4 нед после химического пилинга.

Пациентки 1-й группы имели, в основном, комбинированный тип кожи (62,1 %), ее сниженный тонус (100 %), 2-й фототип (93,1 %); у женщин 2-й группы преобладал комбинированный тип кожи (58,6 %), имелся сниженный тонус кожи (100 %), 2-й фототип (86,2 %). Все обследуемые осуществляли домашний уход за кожей лица и шеи, профессиональный уход за кожей лица и шеи у косметолога регулярно: в 1-й группе — 20,7 %, во 2-й — 24,1 %.

Из сопутствующих заболеваний в 1-й группе отмечены заболевания органов ЖКТ (37,9 %), гинекологические (34,5 %), эндокринной (10,3 %), мочевыделительной (17,2 %) систем. Во 2-й группе имелись сердечно-сосудистые заболевания (37,9 %), мочевыделительной системы (20,7 %), ЖКТ (13,8 %), гинекологические (13,8 %) и опорно-двигательного аппарата (24,1 %).

При анализе состояния морщин и складок у обследованных пациенток среднее число баллов на одну пациентку в 1-й группе составило 11,7, во 2-й — 21 балл. Вредных привычек ни у кого из пациенток не было.

В 1-й группе признаками фотостарения были нарушения пигментации (79 %), телеангиэктазии (59 %), гиперкератоз (10 %) и доброкачественные новообразования кожи (72 %). Во 2-й отмечали нарушения пигментации (100 %), телеангиэктазии (100 %), гиперкератоз (45 %) и доброкачественные новообразования кожи (83 %).

До лечения пилингом, а также через 14 и 28 дней после него у всех пациенток определяли функциональные параметры кожи лица по зонам (лоб, кожа угла глаз, щека) и шеи, поскольку наши предыдущие исследования выявили различия в их значениях, не только связанные с локализацией, но и с возрастом [2, 3]. Исследовали влагосодержание рогового слоя эпидермиса (корнеометрия, прибор «Corneometer CM 825», «Courage&Khazaka», Германия), кислотно-основное равновесие поверхности кожи (pH-метрия, прибор «Cutometer MPA 580, «Courage&Khazaka», Германия), степень выраженности эритемы и пигментации кожи (мексаметрия, прибор «MPA 580» с датчиком «Mexameter MX 18», «Courage&Khazaka», Германия), эластичность кожи (эластометрия, прибор «Cutometer MPA 580», «Courage&Khazaka», Германия), степень выраженности секреции саль-

ных желез (себуметрия, прибор «Sebumeter MPA 580», «Courage&Khazaka», Германия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ для статистического анализа Statistica 10 и встроенных функций пакета Microsoft Office Excel. Анализ соответствия исследуемых показателей нормальному распределению был произведен с помощью критерия согласия Колмогорова—Смирнова. Показатели далее анализировали с помощью параметрических критериев. Для сравнения взаимосвязанных наблюдений использовали *t*-критерий Стьюдента. Для анализа показателей, распределения которых отличались от нормального (себуметрия), применяли непараметрические методы оценки, в частности критерий Вилкоксона для связанных выборок. Результаты описаны с использованием медиан (*Me*), нижних (*Q*1) и верхних (*Q*3) квартилей в качестве меры средних тенденций и изменчивости показателей.

Оценку функциональных параметров кожи производили в помещении диагностической лаборатории кафедры косметологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова. На процедуру измерения пациентки приходили с очищенной кожей, без косметики и макияжа. Перед измерением все пациентки в течение 30 мин находились в помещении, в покое, при температуре около 21 °С и относительной влажности 40—50 %.

Результаты и обсуждение

Содержание меланина в старшей возрастной группе по зонам лица было ниже ($p>0,05$), чем у молодых, на 5—9 %, кроме кожи шеи, где этот показатель во 2-й группе оказался выше ($p>0,05$) на 9 % (*табл. 1*). После пилинга этот показатель снизился практически во всех исследуемых областях, причем в старшей группе в разные сроки значимо на лице, а в младшей возрастной группе значимо в области угла глаза и шеи. Отбеливающий эффект пилинга больше был выражен через 28 дней во 2-й группе на щеке ($p<0,05$) и в 1-й группе — на шее ($p<0,05$). Судя по количеству значимых по эффекту зон воздействия и ми-

Таблица 1

Показатели функциональных параметров кожи у пациенток разных возрастных групп после пилинга с ретинолом, *M±SD*

Показатель			1-я группа	2-я группа	*p*
Меланин,	лоб,	до лечения (у.е. 0–999)	144,07±37,19	137,37±40,78	0,55
		через 14 дней	141,03±35,41	129,55±38,15[1)]*	0,29
		через 28 дней	139,72±31,17	128,93±38,70[1)]*	0,30
	угол глаза,	до лечения	134,64±20,76	134,64±24,78	1,00
		через 14 дней	126,01±26,02[2)]*	127,77±22,54[1)]*	0,80
		через 28 дней	131,96±27,43	129,84±25,59	0,78
	щека,	до лечения	128,02±27,34	116,98±22,35	0,13
		через 14 дней	125,46±23,75	111,78±28,84	0,078
		через 28 дней	122,71±23,98	107,86±19,89[1)]*	0,025
	шея,	до лечения	129,15±19,95	140,20±34,73	0,18
		через 14 дней	124,89±19,30	137,50±38,15	0,15
		через 28 дней	116,81±27,98[1)]*	137,79±37,59	0,033
Эритема,	лоб,	до лечения (у.е. 0–999)	308,46±72,86	246,71±53,59	0,0018
		через 14 дней	302,79±84,46	257,71±53,07	0,034
		через 28 дней	303,22±81,71	267,87±52,61[1)]*	0,084
	угол глаза,	до лечения	305,90±63,29	235,11±58,19	0,0002
		через 14 дней	295,67±75,92	237,68±68,81	0,0082
		через 28 дней	302,29±73,46	227,24±51,84	0,0002
	щека,	до лечения	303,43±63,72	225,88±51,48	0,0000
		через 14 дней	293,04±66,56	231,25±65,42	0,0022
		через 28 дней	297,23±68,45	231,57±65,63	0,0015
	шея,	до лечения	251,06±66,96	256,53±78,42	0,80

Продолжение табл. 1

Показатель			1-я группа	2-я группа	*p*
		через 14 дней	251,32±80,08	246,81±86,19	0,85
		через 28 дней	242,73±75,17	251,30±81,12	0,71
Корнеометрия,	лоб,	до лечения (у.е. 0–120)	63,29±9,73	66,77±15,92	0,36
		через 14 дней	70,90±9,59[2)]*	67,80±10,92	0,30
		через 28 дней	65,28±8,71	65,39±10,81	0,97
	угол глаза,	до лечения	72,58±10,40	76,86±11,91	0,19
		через 14 дней	70,80±7,58	73,46±11,07	0,33
		через 28 дней	71,58±5,93	74,32±10,64	0,27
	щека,	до лечения	51,53±24,15	54,52±15,30	0,61
		через 14 дней	49,52±12,28	55,37±15,99	0,16
		через 28 дней	48,57±13,88	54,30±15,52	0,18
	шея,	до лечения	69,53±7,14	71,21±7,37	0,43
		через 14 дней	66,83±8,84	69,70±9,28	0,28
		через 28 дней	68,83±7,31	69,50±5,76	0,73
pH-метрия,	лоб,	до лечения (у.е. 0–12)	6,83±0,71	6,42±0,88	0,080
		через 14 дней	6,70±0,65	6,55±0,75	0,46
		через 28 дней	6,99±0,42	6,61±0,69[1)]*	0,023
	угол глаза,	до лечения	6,61±0,84	6,23±0,94	0,14
		через 14 дней	6,42±0,85[1)]*	6,27±0,86	0,56
		через 28 дней	6,70±0,48	6,32±0,89	0,068
	щека	до лечения	6,25±0,80	5,68±0,70	0,012
		через 14 дней	6,33±1,03	5,93±0,86[1)]*	0,15
		через 28 дней	6,56±0,52[1)]*	5,95±0,79	0,0025
	шея	до лечения	6,02±0,60	5,47±0,65	0,0041
		через 14 дней	5,84±0,80	5,85±0,76[3)]*	0,97
		через 28 дней	6,16±0,48	5,66±0,84	0,015
*R*0	лоб,	до лечения	0,200±0,096	0,186±0,071	0,58
		через 14 дней	0,173±0,068	0,146±0,046[2)]*	0,11
		через 28 дней	0,180±0,108	0,142±0,059[2)]*	0,14
	угол глаза,	до лечения	0,257±0,071	0,240±0,048	0,36
		через 14 дней	0,238±0,061	0,207±0,040[3)]*	0,040
		через 28 дней	0,225±0,091	0,197±0,069[1)]*	0,23
	щека,	до лечения	0,283±0,094	0,275±0,059	0,75
		через 14 дней	0,239±0,045[1)]*	0,211±0,043[3)]*	0,031
		через 28 дней	0,250±0,102	0,235±0,078	0,57
	шея,	до лечения	0,539±0,118	0,567±0,096	0,37
		через 14 дней	0,484±0,066[1)]*	0,479±0,097[3)]*	0,84
		через 28 дней	0,482±0,097[1)]*	0,475±0,105[2)]*	0,82
*R*2	лоб,	до лечения	0,644±0,125	0,646±0,066	0,96
		через 14 дней	0,631±0,139	0,621±0,093	0,77
		через 28 дней	0,614±0,109	0,654±0,128	0,24
	угол глаза,	до лечения	0,564±0,094	0,584±0,067	0,39
		через 14 дней	0,610±0,092[1)]*	0,562±0,087	0,069
		через 28 дней	0,596±0,092	0,585±0,062	0,64

Продолжение табл. 1

Показатель			1-я группа	2-я группа	*p*
	щека,	до лечения	0,704±0,082	0,675±0,059	0,17
		через 14 дней	0,681±0,064	0,636±0,053[2)]*	0,011
		через 28 дней	0,672±0,112	0,641±0,069	0,26
	шея,	до лечения	0,859±0,055	0,815±0,050	0,0051
		через 14 дней	0,850±0,054	0,796±0,082	0,0095
		через 28 дней	0,833±0,058[1)]*	0,797±0,056	0,034
*R*4	лоб,	до лечения	0,096±0,037	0,105±0,037	0,39
		через 14 дней	0,087±0,038	0,083±0,013[2)]*	0,61
		через 28 дней	0,092±0,027	0,074±0,025[2)]*	0,024
	угол глаза,	до лечения	0,150±0,050	0,142±0,039	0,54
		через 14 дней	0,130±0,034	0,128±0,034	0,87
		через 28 дней	0,129±0,064	0,120±0,046	0,61
	щека,	до лечения	0,121±0,044	0,130±0,038	0,45
		через 14 дней	0,105±0,021[1)]*	0,110±0,029[2)]*	0,53
		через 28 дней	0,110±0,053	0,120±0,051	0,53
	шея,	до лечения	0,107±0,039	0,159±0,042	0,0001
		через 14 дней	0,093±0,035	0,141±0,056[1)]*	0,0008
		через 28 дней	0,113±0,046	0,141±0,065	0,089
*R*6	лоб,	до лечения	0,729±0,156	0,778±0,185	0,32
		через 14 дней	0,669±0,178[1)]*	0,708±0,164	0,44
		через 28 дней	0,653±0,226	0,781±0,230	0,059
	угол глаза,	до лечения	0,613±0,155	0,713±0,165	0,034
		через 14 дней	0,621±0,115	0,766±0,161	0,0007
		через 28 дней	0,659±0,184	0,810±0,155[1)]*	0,0037
	щека,	до лечения	0,431±0,103	0,517±0,081	0,0024
		через 14 дней	0,503±0,096[3)]*	0,542±0,127	0,24
		через 28 дней	0,435±0,088	0,520±0,100	0,0029
	шея,	до лечения	0,401±0,088	0,411±0,075	0,67
		через 14 дней	0,446±0,094	0,498±0,083[3)]*	0,049
		через 28 дней	0,473±0,111[1)]*	0,533±0,110[3)]*	0,07
*R*8	лоб,	до лечения	0,138±0,098	0,122±0,057	0,50
		через 14 дней	0,116±0,075	0,094±0,044[2)]*	0,22
		через 28 дней	0,120±0,106	0,098±0,057	0,40
	угол глаза,	до лечения	0,145±0,048	0,139±0,029	0,62
		через 14 дней	0,148±0,056	0,111±0,033[3)]*	0,0077
		через 28 дней	0,133±0,057	0,115±0,042[2)]*	0,22
	щека,	до лечения	0,200±0,078	0,187±0,046	0,47
		через 14 дней	0,164±0,041[1)]*	0,136±0,033[3)]*	0,012
		через 28 дней	0,171±0,087	0,153±0,057[1)]*	0,43
	шея,	до лечения	0,465±0,116	0,463±0,091	0,94
		через 14 дней	0,413±0,067[1)]*	0,380±0,081[3)]*	0,13
		через 28 дней	0,402±0,087[2)]*	0,376±0,078[3)]*	0,29
*F*0	лоб,	до лечения	0,029±0,011	0,029±0,009	0,81
		через 14 дней	0,025±0,009	0,022±0,006[3)]*	0,17

Окончание табл. 1

Показатель			1-я группа	2-я группа	*p*
		через 28 дней	0,025±0,010[1)*]	0,022±0,009[1)*]	0,40
	угол глаза,	до лечения	0,035±0,007	0,035±0,005	0,68
		через 14 дней	0,033±0,005	0,032±0,005[2)*]	0,58
		через 28 дней	0,031±0,009[1)*]	0,031±0,009	1,00
	щека,	до лечения	0,032±0,009	0,035±0,006	0,19
		через 14 дней	0,030±0,005	0,029±0,006[3)*]	0,28
		через 28 дней	0,029±0,010	0,031±0,008	0,40
	шея,	до лечения	0,057±0,009	0,063±0,010	0,046
		через 14 дней	0,055±0,007	0,059±0,012	0,20
		через 28 дней	0,056±0,008	0,061±0,013	0,12
*F*1	лоб,	до лечения	0,020±0,012	0,019±0,010	0,72
		через 14 дней	0,018±0,009	0,015±0,008[1)*]	0,33
		через 28 дней	0,019±0,012	0,018±0,017	0,90
	угол глаза,	до лечения	0,022±0,010	0,023±0,005	0,93
		через 14 дней	0,021±0,008	0,018±0,005[3)*]	0,061
		через 28 дней	0,019±0,008	0,021±0,015	0,63
	щека,	до лечения	0,030±0,011	0,029±0,007	0,59
		через 14 дней	0,025±0,005[1)*]	0,022±0,006[3)*]	0,068
		через 28 дней	0,026±0,012	0,025±0,011	0,76
	шея,	до лечения	0,053±0,015	0,061±0,015	0,092
		через 14 дней	0,045±0,006[1)*]	0,049±0,011[3)*]	0,15
		через 28 дней	0,045±0,011[1)*]	0,049±0,015[2)*]	0,31

[1)*] $p \leq 0{,}05$; [2)*] $p \leq 0{,}01$; [3)*] $p \leq 0{,}001$ — различие достоверно по сравнению с группой до лечения; *p* — значимость достоверна между возрастными группами.

нимальной абсолютной величине содержания меланина, пилинг с ретинолом лучше отбеливает кожу у пациенток старшей возрастной группы.

Выраженность эритемы во 2-й группе была ниже по зонам лица на 20—26 %, но в области шеи показатели были сопоставимы в обеих группах. В 1-й группе пилинг не усиливал эритему, во 2-й группе эритема увеличивалась в области лба (на 28-й день, $\rho<0{,}05$) и щеки ($\rho>0{,}05$). Как видно из данных табл. 1, кожа пациенток старшей возрастной группы оказалась более чувствительной к пилингу с ретинолом.

Влагосодержание рогового слоя эпидермиса оказалось выше во 2-й группе на 5—8 %. После пилинга показатель увеличился ($\rho<0{,}01$) только у пациентов 1-й группы на 14-й день в области лба, в остальном колебался вокруг исходных значений.

Кислотно-основное равновесие во 2-й группе имело сдвиг в кислую сторону на 6—9 % во всех исследуемых зонах. В 1-й группе на 14-й день после пилинга ρH снижался на 2—3 % (угол глаза, $\rho<0{,}05$), но к 28-у дню становился выше исходных значений на 1—5 % (щека, $\rho<0{,}05$). У пациенток 2-й группы ρH повышался после пилинга на 1—7 % (лоб, $\rho<0{,}05$; щека, $\rho<0{,}05$; шея, $\rho<0{,}001$). Представленные результаты могут свидетельствовать о тенденции к восстановлению барьерных свойств кожи у пациенток старшей группы после пилинга с ретинолом.

При эластометрии оценивали различные показатели. Растяжимость кожи лица (*R*0) была на 3—8 % ниже и на 5 % выше в области шеи у 2-й группы пациенток. После пилинга растяжимость кожи уменьшилась на 12—16 % (щека, $\rho<0{,}05$; шея, $\rho<0{,}05$) у всех пациенток 1-й группы и на 19—30 % (лоб, $\rho<0{,}01$; угол глаза, $\rho<0{,}001$; щека, $\rho<0{,}001$; шея, $\rho<0{,}001$) — 2-й группы.

Упругость кожи (*R*2) между группами по зонам изменялась разнонаправлено. После пилинга в 1-й группе показатели снижались (ухудшались) на 2—5 %, за исключением кожи угла глаза, где упругость повысилась на 8 % (14-й день, $\rho<0{,}05$). Во 2-й группе на 14-й день показатель снизился на 4—6 % (щека, $\rho<0{,}01$), но практически восста-

новился к 28-му дню. Пилинг с ретинолом ухудшал показатель ($R2$) упругости кожи.

Показатель R_4 соответствует «эффекту утомления» кожи, ее тонусу. Во 2-й группе до лечения в зоне лба и щеки тонус кожи пациенток был хуже на 7–9 %, лучше на 5 % — в зоне угла глаза и на 49 % — шеи ($p<0,001$). После пилинга в 1-й группе тонус кожи в целом улучшился на 9–14 % (на 14-й день щека, $p<0,05$), во 2-й группе — на 11–30 % (лоб, $p<0,01$; щека, $p<0,01$; шея, $p<0,05$). Пилинг с ретинолом улучшал тонус кожи, особенно в старшей возрастной группе.

Показатель $R6$ отражает вязкоупругие свойства кожи. При сравнении в 1-й группе у пациенток эластичность кожи была выше на 2–20 % (угол глаза, $p<0,05$; щека, $p<0,01$). После пилинга в 1-й группе эластичность кожи повысилась только в области лба (на 14-й день, $p<0,05$), на других участках кожи эластичность ухудшилась на 8–18 % (щека, $p<0,001$; шея, $p<0,05$). Во 2-й группе эластичность кожи ухудшилась на 1–30 % (угол глаза, $p<0,05$; шея, $p<0,001$). Повышение величины $R6$ соответствует увеличению состояния вязкости. Это исходно наблюдали у пациенток старшей возрастной группы и происходило после лечения ретинолом, за исключением кожи лба в 1-й группе.

Показатель $R8$ также относится к растяжимости кожи, отражая ее способность к возврату в исходное состояние. При сравнении во 2-й группе этот показатель во всех зонах был ниже на 1–12 %. После пилинга в 1-й группе $R8$ снизился на 6–18 % (щека, $p<0,05$; шея, $p<0,01$), во 2-й — на 18–33 % (лоб, $p<0,01$; угол глаза, $p<0,001$; щека, $p<0,001$; шея, $p<0,001$). Пилинг с ретинолом снижал показатели растяжимости кожи ($R0$ и $R8$) через 14 и 28 дней, особенно в старшей возрастной группе.

Показатель $F0$ вычисляется из общей площади кривой всасывания. В двух группах он совпадал в области лба и угла глаза, но в области щеки был на 9 % выше в старшей возрастной группе и на 11 % выше ($p<0,05$) — в области шеи. После пилинга в 1-й группе суммарная упругость улучшилась на 4–14 % (лоб, $p<0,05$; угол глаза, $p<0,05$), во 2-й — на 6–24 % (лоб, $p<0,001$; угол глаза, $p<0,01$; щека, $p<0,001$). По показателю $F0$ пилинг с ретинолом улучшал суммарную упругость кожи, особенно в старшей возрастной группе.

Показатель $F1$ вычисляется из общей площади кривой расслабления. В двух группах до лечения они практически совпадали. В 1-й группе после пилинга он снизился на 10–15 % (щека, $p<0,05$; шея, $p<0,05$), во 2-й — на 20–24 % (лоб, $p<0,05$; угол глаза, $p<0,001$; щека, $p<0,001$; шея, $p<0,001$). По показателю $F1$ пилинг с ретинолом улучшал суммарную упругость кожи, особенно в старшей возрастной группе.

Таблица 2

Салоотделение (0–350) после пилинга с ретинолом (*Me* [*Q*1; *Q*3]), нг/см²

Показатель		1-я группа	2-й группа
Себуметрия, лоб,	до лечения	70 [22; 129]	19 [5; 42]
	14 дней	35 [20; 65] 2)*	17 [5; 28] 1)*
	28 дней	22 [16; 65] 3)*	17 [7; 34]
щека,	до лечения	19 [8; 30]	7 [3; 15]
	14 дней	17 [6; 31]	3 [2; 13] 1)*
	28 дней	14 [6; 24]	4 [2; 25]
шея,	до лечения	4 [3; 20]	2 [1; 7]
	14 дней	8 [1; 11]	2 [1; 7]
	28 дней	5 [2; 11] 2)*	1 [0; 4]

1)* $p\leq0,05$; 2)* $p\leq0,01$; 3)* $p\leq0,001$ — значимость критерия Вилкоксона для зависимых переменных по сравнению с группой до лечения.

Сравнение показателей себуметрии во всех исследованных зонах показало (*табл. 2*), что во 2-й группе салоотделение на 50–73 % ниже, чем в 1-й. После пилинга в 1-й группе салоотделение снизилось в области лба на 69 % ($p<0,001$) и щеки — на 26 %, в области шеи — увеличилось на 25 % ($p<0,01$). Во 2-й группе после пилинга салоотделение снизилось во всех исследуемых зонах на 11–57 % (лоб, $p<0,05$; щека, $p<0,05$). Пилинг с ретинолом снижал салоотделение у пациенток обеих групп, за исключением кожи шеи у пациенток младшей группы.

Заключение

Оценивая клинические характеристики обследуемых групп, можно отметить, что в старшей возрастной группе у пациенток на лице и шее было в 2 раза больше морщин (в баллах), пигментация и телеангиэктазии встречались у всех, на 35 % чаще наблюдали гиперкератоз и на 11 % — новообразования кожи, из сопутствующей патологии преобладали заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата (в состоянии компенсации).

При анализе функциональных параметров кожи старшая возрастная группа отличалась меньшим содержанием меланина и меньшей выражен-

ностью эритемы, сдвигом кислотно-основного равновесия в кислую сторону, снижением суммарной упругости в отдельных зонах и меньшим салоотделением. Все перечисленные признаки подтверждают наличие возрастных изменений кожи у пациенток 2-й группы.

Пилинг с ретинолом лучше отбеливал кожу у пациенток старшей возрастной группы, хотя их кожа оказалась более чувствительной к компонентам пилинга.

При изучении эластичности в старшей возрастной группе пилинг с ретинолом почти в 2 раза уменьшал растяжимость, значительно повышал тонус кожи, возможно за счет увеличения ее вязкости, и в большей степени улучшал суммарную упругость кожи.

Химический пилинг с ретинолом оказывает лучший эффект на кожу пациенток 46—60 лет, что может свидетельствовать о повышении потребности клеток кожи в ретиноидах с возрастом.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Белоусова Т.А., Альбанова В.И., Жучков С.А. и др.* Гистоструктурные проявления дерматотропной активности ретиноевой мази // Рос. журн. кож. и вен. болезней. 2005. № 2. С. 61–66.

2. *Королькова Т.Н., Гома С.Е., Калмыкова Н.В. и др.* Изучение возрастных особенностей элластичности кожи лба и шеи // Клин. дерматол. и венерол. 2017. № 3. Т. 16. С. 110–116.

3. *Королькова Т.Н., Шепилова И.А., Калмыкова Н.В. и др.* Изучение особенностей эластичности кожи щек и периорбитальной зоны у женщин различных возрастных групп // Клин. дерматол. и венерол. 2017. № 1. Т. 16. С. 68–75.

4. *Нельсон Д., Кокс М.* Основы биохимии Ленинджера (в 3-х т.). Т. 1. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012.

5. *Хэбиф Т.П.* Кожные болезни: Диагностика и лечение (2-е изд.). / Под ред. А.А. Кубановой. М.: МЕДпресс-информ, 2007.

6. *Kligman A.M., Grove G.L., Hirose R., Leyden J.J.* Topical tretinoin for photoaged skin // J.Amer. Acad. Dermatol. 1986. Vol. 15. № 4. P. 836–859.

7. *McDaniel D., Farris P., Valacchi G.* Atmospheric skin aging Contributors and inhibitors // J.Cosmetic Dermat. 2018. Vol. 17. № 2. P. 124–137. https://doi.org/10.1111/jocd.12518.

8. *Millan C.G., Vitale M., Dieulangard M.* Evaluation of a new cosmetic combination for melasma treatment in Mexican population // J. Dermatol. Clin. Res. 2016. Vol. 4. № 5. P. 1089. https://www.jscimedcentral.com/Dermatology/ (дата обращения 14.11.2018).

9. *Pompeu Raminelli A.C., Romero V., Semreen M.H. et al.* Nanotechnological Advances for Cutaneous Release of Tretinoin: An Approach to Minimize Side Effects and Improve Therapeutic Efficacy // Curr. Med. Chem. 2018. Vol. 25. № 31. P. 3703–3718. https://doi.org/10.2174/0929867325666180313110917.

10. *Riahi R.R., Bush A.E., Cohen P.R.* Topical Retinoids: Therapeutic Mechanisms in the Treatment of Photodamaged Skin // Amer. J. clin. Dermatol. 2016. Vol. 17. № 3. P. 265–276. https://doi.org/10.1007/s40257–016–0185–5.

11. *Shoo Y., He I, Fisher G.J., et al.* Molecular basis of retinol anti-aging properties in naturally aged human skin in vivo // Int. J. Cosmet. Sci. 2017. Vol. 39. № 1. P. 56–65. https://doi.org/10.1111/ics.12348.

Поступила в редакцию 20.12.2018
После доработки 24.12.2018
Принята к публикации 10.01.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 829–836

T. N. Korolkova, I. A. Shepilova, E. E. Kharitonova

AGE-RELATED FACTORS IN THE IMPACT OF CHEMICAL PEELING WITH RETINOL ON THE FUNCTIONAL PARAMETERS OF THE SKIN

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 45 pr. Prosvescheniya, St. Petersburg 194291,
e-mail: tnkor@mail.ru

Retinoids continue to be the main mean for the treatment of photoaging as they are able to align not only the various wrinkles but also to reduce skin pigmentation. Retinol serves as a reserve turned into an active substance by the cell itself in the required amount that triggers the expression of genes responsible for the development of epithelial tissue. The aim of the research therefore was to study the dynamics of the functional parameters of the skin after peeling with retinol in different age groups. 58 patients who had been treating with chemical peeling with retinol were under observation. All the patients were divided into two groups by age: the 1st group — 29 women from 30 to 45 years (38,51±4,34 years), the 2nd group — 29 women from 46 to 60 years (52,97±5,34 years). We studied the moisture content, acid-base balance, pigmentation, erythema degree, skin salinity and elasticity before treatment, 14 and 28 days after peeling. It was found that peeling with retinol bleached the skin better in the patients of the older age group, although their skin was more sensitive to the components of peeling. In the study of elasticity in the older age group, peeling with retinol reduced the extensibility, significantly increased the tone, viscosity and improved the total elasticity of the skin. Chemical peeling with retinol had the best effect on the skin in patients 46–60 years.

***Key words**: skin, peeling with retinol, moisture content, pigmentation, erythema, salinity, pH-metry, elasticity, age groups*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616.34-002-07-036-053.9(470.23-25)

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 837–842

А. Ю. Барановский[1], Э. А. Кондрашина[1], О. Б. Щукина[2, 3], К. Л. Райхельсон[1], Л. К. Пальгова[1], Н. В. Марченко[1], М. К. Прашнова[1], Е. В. Пазенко[1], В. П. Ковязина[1], А. М. Сегаль[3]

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА (ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ И БОЛЕЗНЬ КРОНА) В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

[1] Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9, e-mail: elalkon@rambler.ru; [2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8; [3] Городская клиническая больница № 31, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Цель исследования — выявление клинических особенностей воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у больных пожилого и старческого возраста в Санкт-Петербурге. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 208 больных старше 60 лет с ВЗК, из них с язвенным колитом (ЯК) — 60%, с болезнью Крона (БК) — 40%. Контрольную группу составили 867 больных до 60 лет, из них ЯК — у 524 (60,4%), БК — у 343 (29,6%). Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания выявлены у 87% больных, бронхолегочные — у 25%, заболевания костей и суставов — у 35%, патология почек и мочевыводящих путей — у 26,5%, печени — у 44%. Дебют и рецидив ВЗК часто (33,6%) сопровождались ухудшением течения соматической патологии (против 8,7% в других возрастных группах больных). От первых признаков заболевания до верификации диагноза ВЗК у больных старшего возраста проходил больший срок, чем у больных молодого и среднего возраста. У больных с ЯК преобладала дистальная локализация патологического процесса (проктит и левосторонний колит), у больных с БК доминировала воспалительная форма заболевания.

***Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, пожилые, диагностика, клинические особенности*

Число пожилых людей в мире неуклонно увеличивается за последние годы в большинстве стран мира, в том числе в РФ и, в частности, в Санкт-Петербурге. Доля населения старшего возраста Санкт-Петербурга от всех жителей по данным «Бюллетеня Правительства СПб, 2016 г.» за последние 10 лет увеличилась с 23,4 до 25,8 % и составила к 2017 г. немногим более 1 362 тыс. человек. Патология органов пищеварения в структуре гериатрической заболеваемости занимает далеко не лидирующую позицию, но все же 45 % пожилых людей имеют различные гастроэнтерологические заболевания [3], в том числе язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК).

Известно, что второй пик дебюта воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) приходится на седьмое десятилетие жизни [10, 25, 28]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных как в западных, так и азиатских странах, в 10—35 % случаев ВЗК впервые диагностируют у пациентов старше 60 лет [8, 9, 12, 15, 21]. При этом чаще всего ЯК и БК манифестируют в возрастной группе 60—70 лет (65 % пациентов), в 70—80 лет дебют ВЗК наблюдают у 25 % больных, а в возрасте старше 80 лет — у 10 %. У гериатрических пациентов ЯК развивается чаще, чем БК, при этом преобладают мужчины [6]. Полноценная статистика и эпидемиологические данные о ВЗК в РФ, а также в Санкт-Петербурге, отсутствуют. Средний возраст 1 779 больных ВЗК, взятых под наблюдение специалистами Городского центра ВЗК Санкт-Петербурга за период 2010—2015 гг., составил 40 лет. 255 (14,3 %) пациентам из них диагноз ВЗК поставлен в возрасте старше 60 лет: из них ЯК — у 96 (15,7 %) человек, БК — у 136 (13,7 %), неклассифицируемый колит — у 23 (13,2 %) [4].

Данные о клинических особенностях ВЗК у пожилых ограничены. Возраст старше 60—65 лет обычно является критерием исключения в большинстве проводимых клинических испытаниях. Между тем именно эта категория больных требует особого внимания. Происходящие в организме системные инволютивные процессы, когнитивные нарушения, коморбидность и связанная с ней полипрагмазия (в среднем пожилой больной ВЗК принимает 6,6 лекарственных средства) изменяют

клиническую картину ВЗК, затрудняя диагностику и лечение [13, 17, 23].

Изучение региональных особенностей диагностики ВЗК у больных старше 60 лет, симптоматики ЯК и БК, лечения больных, профилактики рецидивов заболеваний представляет большую значимость для совершенствования всех аспектов лечебно-диагностической работы с пожилыми больными в Санкт-Петербурге.

Целью нашего исследования было выявление клинических особенностей ВЗК у больных пожилого и старческого возраста в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни и медицинских амбулаторных карт 208 больных старше 60 лет (группа обследования) с диагнозом ВЗК. Контрольную группу составили 867 больных до 60 лет [ЯК — 524 (60,4 %) человека, БК — 343 (29,6 %)].

Из обследованных больных старшего возраста с ВЗК 58 % составили мужчины, 42 % — женщины. ЯК верифицирован у 59,7 % больных (124 случая), БК — у 40,3 % (84 больных), что совпадает с эпидемиологическими данными зарубежных ученых [6]. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания выявлены у 87 % больных, болезни опорно-двигательного аппарата — у 67 %, органов пищеварения, в том числе печени, — у 44 %, бронхолегочные — у 25 %, заболевания костей и суставов — у 35 %, болезни глаз — у 39,9 %, патология почек и мочевыводящих путей — у 26,5 %.

Наши результаты не противоречат западным исследованиям, согласно которым у пожилых больных ВЗК чаще всего наблюдают заболевания сердечно-сосудистой системы, легких и сахарный диабет [17]. Следует заметить, что, по нашим данным, дебют и рецидив ЯК и БК у рассматриваемой категории больных часто сопровождались ухудшением течения соматической патологии (33,1 % по сравнению с 8,7 % в других возрастных группах).

Результаты и обсуждение

Подробное изучение анамнеза больных старшего возраста, страдавших ЯК и БК, показало, что у большинства из них (89,1 %) дебют заболевания произошел за много лет до наступления их гериатрического возраста. Так, у $^1/_4$ больных старшего возраста срок анамнеза заболевания превышал 20 лет, у 44,3 % ЯК или БК возникли не ранее 20, но и не позднее 10 лет назад. У остальных же 19,7 % больных длительность анамнеза составляла 10 лет.

Анализ историй болезни в стационарах города и медицинских карт в амбулаторно-поликлинических медицинских учреждениях Санкт-Петербурга показал, что 67,4 % больных пожилого и старческого возраста с выставленным впоследствии диагнозом ВЗК обращались за медицинской помощью лишь через 6—24 мес, самостоятельно проводя лечение в домашних условиях. 60,8 % больных пожилого и старческого возраста врачи амбулаторно лечили по программам других заболеваний: хронический геморрой, синдром раздраженного кишечника, колит (энтероколит), ишемический колит, кишечный дисбактериоз, колит, ассоциированный с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП-ассоциированный колит).

Западные исследователи отмечают, что постановка диагноза ВЗК у пожилых больных даже в развитых странах занимает больше времени по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста из-за целого ряда причин. К ним относятся нежелание обращаться к врачу, затрудненный доступ к специализированной медицинской помощи, когнитивные нарушения, ограниченная подвижность гериатрических больных [22—24]. Время от момента манифестации заболевания до постановки диагноза БК у пожилых в среднем составляет 6,4 года по сравнению с 2,4 года у молодых людей. Отчасти это связано с диагностическими ошибками; так, по данным S. Katz и соавт. [15], первоначальный неверный диагноз БК был верифицирован у 51 % пожилых больных и у 39 % молодых пациентов. В Азии среднее время между появлением первых симптомов и первым обращением к врачу у пожилых пациентов значительно короче, чем у молодых людей (0,2 года против 0,6 года соответственно; $p<0,001$), но правильный первичный диагноз БК у людей старше 60 лет также устанавливался гораздо реже, чем у лиц более молодого возраста (49 % против 61 % соответственно; $p<0,05$) [17]. Зачастую сложности диагностики ВЗК у пожилых больных могут быть связаны с наличием у них заболеваний, проявления которых сходны с ВЗК (дивертикулит, солитарная язва прямой кишки, НПВП-энтеро- и колопатия, антибиотико-ассоциированная диарея, радиационный колит, микроскопический колит и др.) [5, 13, 29]. Кроме того, пациенты старшего возраста нередко имеют противопоказания к проведению инвазивных диагностических процедур,

сталкиваются с проблемами подготовки к эндоскопическим и рентгенологическим исследованиям кишечника (потеря жидкости и электролитов, недостаточная очистка кишечника), а при их выполнении у пожилых чаще развиваются осложнения (перфорации, контраст-индуцированная нефропатия и др.) [20, 30].

Исследование показало, что в Санкт-Петербурге за последние годы отмечается сокращение времени от появления первых симптомов до начала комплексной терапии ВЗК. Во многом это связано с созданием Городского центра диагностики и лечения больных ВЗК, позволяющего получить специализированную высокопрофессиональную медицинскую помощь. Симптоматическое лечение больных гериатрического возраста до верификации диагноза ВЗК неблагоприятно влияло на последующее течение ЯК и БК, у таких пациентов наблюдали более длительный период индукции ремиссии, формирование гормональной зависимости и стероидорезистентности. Отсутствие адекватного лечения или его задержка могут оказывать негативное влияние на исход болезни, привести к прогрессированию БК в стриктурирующую и/или пенетрирующую форму, стать причиной потребности в хирургическом вмешательстве [22].

Как при впервые развившемся ВЗК, так и в случаях его рецидива у обследованных пожилых больных мы наблюдали слабовыраженные клинические проявления ЯК и БК. Так, признаки кишечного кровотечения были минимальными (небольшие вкрапления в стуле) у 43 (34,9 %) больных ЯК и лишь у 11 (8,5 %) была обнаружена классическая картина кишечного кровотечения. В то же время, манифестное кишечное кровотечение было выявлено у 86,7 % лиц молодого и среднего возраста. Наши результаты согласуются с данными W-C. Lin и соавт. [18], но противоречат исследованию C. Charpentier и соавт. [6], авторы которого, наоборот, считают кишечное кровотечение ведущим симптомом клинической картины ЯК у пожилых больных. Наличие тенезмов было установлено у 17 (13,8 %) больных группы обследования и у 167 (31,8 %) — контрольной. Болевой абдоминальный синдром при ЯК встречался как в случаях дебюта заболевания, так и при его рецидиве соответственно у 14 (11,2 %) и 136 (25,9 %) больных. Интоксикационный синдром различной интенсивности (лихорадка, снижение аппетита, снижение массы тела и другое) наблюдали у 11,8 % у больных ЯК старшего возраста, у более молодых больных — почти в 2 раза чаще (22,9 %). Признаки трофической недостаточности в тяжелых случаях ЯК (дегидратация, анемия, гипокалиемия, гипоальбуминемия и другое), патогенетически прямо связанные с данным заболеванием, наблюдали соответственно у 8,9 и у 22,5 % пациентов. Сходные изменения клинического фенотипа заболевания отмечены и зарубежными исследователями. Так, согласно их наблюдениям, у пожилых больных ЯК реже выявляют диарею, абдоминальную боль, снижение массы тела [6, 23], наряду с более частым развитием запора и субфебрильной температурой тела [18].

У больных пожилого и старческого возраста (группа обследования) локализация ЯК распределялась следующим образом (*табл. 1*): проктит — 68,4 %, левосторонняя — 25,7 %, тотальная — 5,9 %. Это существенно отличается от более молодых больных с ЯК, у которых поражение прямой кишки выявлено в 36,8 %, левосторонняя и тотальные формы — в 34,5 и 28,7 % соответственно.

Имеющие литературные данные противоречивы. Одни авторы утверждают, что для пожилых больных ЯК характерна меньшая распространенность воспалительного процесса (проктит, левосторонний колит) [6, 10], другие же считают, что тотальное поражение у этого контингента встречается даже чаще, чем у молодых больных [23]. По результатам французского эпидемиологического исследования EPIMAD, у пожилых пациентов преобладал левосторонний колит (45 %), а частота проктита и тотального колита существенно не отличалась (29 и 26 % соответственно). При этом локализация заболевания, как правило, оставалась стабильной, и только в 16 % случаев в последующем наблюдали проксимальное распространение воспаления в толстой кишке [9].

Возрастные различия в клинической картине еще более очевидны у пациентов с БК. Так, абдоминальные боли, встречающиеся при БК,

Таблица 1

Локализация язвенного колита у пациентов обеих групп в Санкт-Петербурге и по России в целом, %

Локализация	Возраст больных		
	Россия*	Санкт-Петербург (наши данные)	
	18–79 лет	молодой и средний	пожилой и старческий
Проктит	29	36,5	68,4
Левосторонний колит	38	34,5	25,7
Тотальный колит	33	28,7	5,9

Примечание. Здесь и в табл. 2: * данные исследования ESCAPE (2013 г.).

как правило с частотой 60–80 % и более [2, 7], больных старшего возраста в нашем исследовании беспокоили столь же часто (89,7 %), но сильные («изматывающие») боли встречались достаточно редко (19,1 %). В основном боли в животе носили монотонный, редко (18,4 %) локальный, чаще диффузный характер. Диарея у больных группы обследования встречалась реже, чем в контрольной группе (40,8 против 51,4 %). Важно обратить внимание на такой редкий для дебюта БК симптом, как запор, который у больных старшего возраста вошел в клиническую картину заболевания в 31,6 % случаев против 12 % больных контрольной группы. У всех 26 больных БК с запором этот процесс нарушения функции кишечника беспокоил многие годы, требовал приема слабительных средств, но почти у половины из них усилился в период формирования БК. Зарубежные исследователи также отмечают «стертую» клиническую картину у гериатрических больных, у них реже наблюдают абдоминальные боли, диарею, кишечные кровотечения, перианальные поражения [5, 17, 23]. Нередко на первый план выступают запор, потеря массы тела, субфебрильная температура тела [6, 17]. Эти особенности, безусловно, затрудняют осмысление практикующими врачами клинической ситуации и отрицательно влияют на скорость и правильность постановки диагноза.

У пожилых больных преобладали случаи с воспалительной формой БК (82,4 %), реже — со стенозирующей (14,7 %) и еще реже — с пенетрирующей (2,9 %). В контрольной группе эта структура выглядела по-иному — соответственно 54,8; 29,7; 15,5 %. Эта особенность фенотипа БК у больных гериатрического профиля отмечена и в работах зарубежных исследователей [6, 10, 16, 17]. Локализация патологического процесса при БК (*табл. 2*) у пациентов старшего возраста характеризовалась более частым поражением толстой кишки (колит Крона — 75 %) и меньшей частотой обнаружения илеита (17,6 %). Илеоколит был диагностирован лишь в 7,4 % случаев. Иных локализаций БК выявлено не было. Это принципиально отличает данную категорию больных от лиц более молодого возраста, у которых преобладали случаи терминального илеита (41,7 %), несколько реже — колита (31,7 %), еще реже — илеоколита (21,3 %), другие локализации БК были выявлены у 5,3 %.

Таблица 2

Локализация болезни Крона у пациентов обеих групп в Санкт-Петербурге и по России в целом, %

Локализация	Возраст больных		
	Россия*	Санкт-Петербург (наши данные)	
	18–86 лет	молодой и средний	пожилой и старческий
Терминальный илеит	29	41,7	17,6
Колит	33	31,7	75
Илеоколит	27	21,3	7,4
Тонкая кишка	5	2,9	–
Прочие локализации	6	2,4	–

Наши результаты не противоречат данным других авторов, согласно которым у пожилых пациентов с БК колит и илеоколит встречаются чаще, а изолированное поражение тонкой кишки и верхних отделов ЖКТ — реже, чем в других возрастных группах [5, 6, 16, 17, 23]. Локализация воспалительного процесса и клиническая форма БК у больных гериатрического контингента в дальнейшем редко меняются [24].

Наше исследование показало, что внекишечные проявления ВЗК у больных старшего возраста диагностируют чаще. Так, патология суставов (периферическая или аксиальная артропатия, анкилозирующий спондилит и саркоилеит и другое) в контрольной группе была обнаружена у 24 % больных, а в группе обследования — у 64 %. При этом, если у больных молодого и среднего возраста установить патогенетическую связь патологии суставов с основным заболеванием не представляло особых трудностей, то у больных старшего возраста в нашем исследовании, страдавших в течение многих лет ортопедическими и ревматическими заболеваниями, установить связь их обострения с развитием ВЗК в большинстве случаев не представлялось возможным. Нарушения гемостаза и тромбоэмболические осложнения ЯК и БК (флебит, тромбоз, тромбоэмболия), васкулит, кожные проявления и поражение слизистой оболочки ротовой полости (узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит и другое), а также поражения глаз — иридоциклит, увеит, ирит, эписклерит, кератит — относятся к внекишечным проявлениям ВЗК. Эта неблагоприятная особенность течения ЯК и БК в исследовании была выявлена у 85,7 % больных пожилого и старческого возраста, в то время как в контрольной группе обозначенные внекишечные проявления ВЗК в целом были выявлены только у 42,5 %. Возможно, тромботические осложнения чаще встречаются у пожилых пациентов с ВЗК, они могут быть вызваны сочетанием гиперкоагуляции, связанной с заболеванием, снижением подвижности и обезвоживанием, которые чаще встречаются

у пожилых людей. Данные литературных источников о частоте внекишечных проявлений у пожилых неоднозначны. Некоторые исследователи считают, что она сходна с таковой у молодых [17], другие же — что она меньше [16, 23] или, напротив, чаще [13].

В структуре больных с ЯК преобладали случаи легкого и среднетяжелого течения заболевания (соответственно 50 и 38 %), больные с тяжелыми формами заболевания составили 12 %. Это существенно отличается от структуры больных молодого и среднего возраста в Санкт-Петербурге — соответственно 26,6; 53 и 20,4 % — и, тем более, от контингента больных ЯК (18–79 лет) в среднем по РФ (данные представлены по исследованию ESCAPE) [1] — соответственно 16; 53; 31 %. В группе обследования, как и в контрольной, преобладали случаи с рецидивирующим течением ЯК — соответственно 66,8 и 60,8 %. Больные с непрерывным течением ЯК составили соответственно 33,2 и 39,2 %. Острое начало заболевания установлено у 25,9 % больных контрольной группы и у 15,8 % — группы обследования. В отличие от 11,8 % больных молодого и среднего возраста, у которых отмечено фульминантное начало заболевания, в группе обследования таких больных не было, хотя, по некоторым литературным данным, при дебюте ЯК в пожилом возрасте первая атака заболевания может иметь острое тяжелое течение [23].

У больных старшего возраста с БК в Санкт-Петербурге чаще встречались случаи легкого течения заболевания (62 %), реже — среднетяжелые (28 %) и еще реже — тяжелое течение БК (10 %). У молодых и среднего возраста пациентов преобладали случаи среднетяжелого течения заболевания (48 %), а также легкие формы (33 %). В этой группе больных тяжелые формы заболевания встречались много чаще, чем у контингента старшего возраста (18 %). В целом по России в исследовании ESCAPE получены данные, существенно отличные от количественных показателей структуры данных больных в Санкт-Петербурге: больных с легкими формами БК оказалось 26 %, со среднетяжелыми — 60 %, с тяжелыми — 14 %. Однако следует отметить, что наши результаты соответствуют данным зарубежных авторов, выявивших менее агрессивное течение как ЯК, так и БК у больных пожилого возраста по сравнению с больными молодого и среднего возраста [6, 17, 19].

Предполагается, что развитие ЯК и БК в старшем возрасте в меньшей степени связано с генетическими факторами, так как при анализе семейного анамнеза у гериатрических больных реже обнаруживаются близкие родственники с ВЗК [10]. Большее значение придают роли возрастных изменений иммунной системы и кишечного дисбиоза. При старении происходит снижение числа наивных *Т*-клеток и снижение функции *Т*-клеток памяти, что в совокупности с инволютивными сдвигами кишечной микробиоты способствует развитию различных аутоиммунных заболеваний, включая ВЗК [26, 29, 31].

ВЗК у пожилых отличаются рядом клинических особенностей: маломанифестной симптоматикой, менее агрессивным и относительно стабильным течением, наличием сопутствующей патологии, прогрессирующей с годами и требующей приема различных лекарственных средств, взаимодействия которых необходимо учитывать. Изменение привычной клинической картины ЯК и БК во многих случаях требует более расширенного, чем у лиц молодого и среднего возраста, объема лабораторных и инструментальных исследований, затрудняет и удлиняет процесс дифференциальной диагностики [27, 28]. Система лечебно-диагностической помощи больным старшего возраста с ВЗК прямо связана со знанием врачами гериатрических аспектов ЯК и БК, поэтому необходимо расширение представительства геронтологии в университетских учебных программах, что учтено во многих вузах мира [11, 14].

Заключение

Информация об особенностях клинической картины и течения воспалительных заболеваний кишечника у пожилых людей, полученная в настоящей работе, послужит клиницистам важным аргументом, определяющим показания к проведению целесообразного объема исследований и степень оперативности его выполнения.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Белоусова Е.А.* Заболеваемость, эпидемиологические тенденции и особенности клинического течения воспалительных заболеваний кишечника в мире и в России. I Евразийская конференция по редким заболеваниям и редким лекарствам. М., 21–23 июня 2012 г. Available from: http//www. rareconf2012.org.

2. *Головенко О.В., Хомерики С.Г., Иванова Е.В. и др.* Воспалительные заболевания кишечника. Клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики. Принципы современной терапии. М.: Прима Принт, 2017.

3. *Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В. и др.* Старение. Профессиональный врачебный подход. М.: Эксмо, 2014.

4. *Щукина О.Б., Григорян В.В.* Организация специализированных подразделений — центров ВЗК как путь оптимизации медицинской помощи пациентам с язвенным коли-

том и болезнью Крона // Экспер. клин. гастроэнтерол. 2017. № 146. С. 116–123.

5. Arnott I., Rogler G., Halfvarson J. The Management of Inflammatory Bowel Disease in Elderly: Current Evidence and Future Perspectives // Inflamm. Intest. Dis. 2017. Vol. 2. P. 189–199.

6. Charpentier C., Salleron J., Savoye G. et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study // Gut. 2014. Vol. 63. P. 423–432.

7. Del Val J.H. Old-age inflammatory bowel disease onset: A different problem? // Wld J. Gastroenterol. 2011. Vol. 17. P. 2734–2739.

8. Everhov Å.H., Halfvarson J., Myrelid P. et al. Incidence and Treatment of Patients Diagnosed With Inflammatory Bowel Diseases at 60 Years or Older in Sweden // Gastroenterology. 2018. Vol. 154. P. 518–528.

9. Gower-Rousseau C., Vasseur F., Fumery M. et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD) // Dig. Liver Dis. 2013. Vol. 45. P. 89–94.

10. Gudsoorkar V.S., Abraham B.P. Inflammatory bowel disease in the elderly: hazards of generalizing the evidence // Pract. Gastroenterol. 2015. Vol. 8. P. 26–40.

11. Ha C.Y. Medical management of inflammatory bowel disease in the elderly: Balancing safety and efficacy // Clin. Geriat. Med. 2014. Vol. 30. P. 67–78.

12. Hou J.K., Kramer J.R., Richardson P. et al. The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease among U.S. veterans: a national cohort study // Inflamm. Bowel. Dis. 2013. Vol. 19. P. 1059–1064.

13. John E.S., Katz K., Saxena M. Management of inflammatory bowel disease in the elderly // Curr. Treat. Options. Gastroenterol. 2016. Vol. 14. № 3. P. 285–304.

14. Juneja M., Baidoo L., Schwartz M.B. et al. Geriatric inflammatory bowel disease: Phenotypic presentation, treatment patterns, nutritional status, outcomes, and comorbidity // Dig. Dis. Sci. 2012. Vol. 57. P. 2408–2415.

15. Katz S., Pardi D.S. Inflammatory bowel disease of the elderly: frequently asked questions // Amer. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 106. P. 1889–1897.

16. Lakatos P.L., David G., Pandur T. et al. IBD in the elderly population: results from a population-based study in Western Hungary, 1977–2008 // J. Crohns Colitis. 2011. Vol. 5. P. 5–13.

17. Lin W-C., Chen M-J., Chu C-H. et al. Crohn's Disease: Specific Concerns in the Elderly // Int. J. Geront. 2016. Vol. 10. P. 126–130.

18. Lin W-C., Chen M-J., Chu C-H. et al. Ulcerative Colitis in Elderly People: An Emerging Issue // Int. J. Geront. 2018. P. 1–5.

19. Lobatón T., Ferrante M., Rutgeerts P. et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 42. P. 441–451.

20. Mehran R., Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk // Kidney Int. 2006. Vol. 69. P. 11–15.

21. Ng S.C., Tang W., Ching J.Y. et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study // Gastroenterology. 2013. Vol. 145. P. 158–165.

22. Nguyen V.Q., Jiang D., Hoffman S.N. et al. Impact of diagnostic delay and associated factors on clinical outcomes in a U.S. Inflammatory bowel disease cohort // Inflamm. Bowel. Dis. 2017. Vol. 23. P. 1825–1831.

23. Nimmons D., Limdi J.K. Elderly patients and inflammatory bowel disease // Wld J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. 2016. Vol.7. № 1. P. 51–65.

24. Ruel J., Ruane D., Mehandru S. et al. IBD across the age spectrum – is it the same disease? // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepat. 2014. Vol. 11. P. 88–98.

25. *Sairenji T., Collins K.L., Evans D.V.* An Update on Inflammatory Bowel Disease // Primary Care. 2017. Vol. 44. № 4. P. 673–692.

26. Schiffrin E.J., Morley J.E., Donnet-Hughes A. et al. The inflammatory status of the elderly: the intestinal contribution // Mutat. Res. 2010. Vol. 690. P. 50–56.

27. *Sonnenberg A.* Age distribution of IBD hospitalization // Inflamm. Bowel. Dis. 2010. Vol. 16. № 3. P. 452–457.

28. Taleban S. Challenges in the Diagnosis and Management of Inflammatory Bowel Disease in the Elderly // Curr. Treat. Options Gastroenterol. 2015. Vol. 13. № 3. P. 275–286.

29. Taleban S., Colombel J-F., Mohler M.J. et al. Inflammatory bowel disease and the elderly: a review // J. Crohn's Colitis. 2015. Vol. 9. P. 507–515.

30. Travis A.C., Pievsky D., Saltzman J.R. Endoscopy in the elderly // Amer. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 107. P. 1495–1501.

31. Van Tongeren S.P., Slaets J.P., Harmsen H.J. et al. Fecal microbiota composition and frailty // Appl. Environm. Microbiol. 2005. Vol. 71. P. 6438–6442.

Поступила в редакцию 31.12.2018
После доработки 31.12.2019
Принята к публикации 25.01.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 837–842

A. Yu. Baranovsky[1], E. A. Kondrashina[1], O. B.Shchukina[2, 3], K. L. Raikhelson[1], L. K. Palgova[1], N. V. Marchenko[1], M. K. Prashnova[1], E. V. Pazenko[1], V. P. Kovyazina[1], A. M. Segal[3]

CLINICAL FEATURES OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE) IN GERIATRIC PRACTICE IN SAINT-PETERSBURG

[1] Saint-Petersburg State University, 7–9 University emb., St. Petersburg 199034, e-mail: elalkon@rambler.ru;
[2] I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg 197022;
[3] City Clinical Hospital № 31, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110

Objective — to identify the clinical features of inflammatory bowel disease (IBD) in elderly and senile patients in St. Petersburg. A retrospective analysis of medical charts of 208 patients over 60 years old with inflammatory bowel diseases (IBD) was carried out: 60% of them with ulcerative colitis (UC), 40% with Crohn's disease (CD). The control group consisted of 867 patients aged up to 60 years (UC— 524 patients, 60,4%; CD — 343 patients, 29,6%). Concomitant cardiovascular diseases were detected in 87% of patients, broncho-pulmonary — in 25%, diseases of the bones and joints — in 35%, pathology of the kidneys and urinary tract — in 26,5%, and liver — in 44%. Debut and recurrent IBD were often accompanied (33,6%) by a worsening of somatic pathology (versus 8,7% in other age groups of patients). It's took longer to verify diagnosis of IBD in older patients, than in patients of young and middle ages. Patients with distal localization of the pathological process (proctitis and left-sided colitis) prevailed among patients with UC, the inflammatory form of the disease dominated in patients with CD.

***Key words**: inflammatory bowel disease, elderly, diagnosis, clinical features*

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616-089.5:616.348-07-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 843–848

J. Szeligowska, A. Przybyłkowski, M. Szymańska, G. Niewiński

SAFETY OF PROPOFOL-BASED ANESTHESIA FOR COLONOSCOPY IN OLDER PATIENTS

Medical University of Warsaw, str. Banacha 1a, 02–097 Warsaw, Poland, e-mail: grzegorzniewinski@wp.pl

We retrospectively analyzed whether sedation for colonoscopy in older patients is as safe as in younger patients. This case-control study evaluated 149 consecutive older patients aged ≥65 years and 149 younger patients aged <65 years hospitalized in a tertiary hospital gastroenterology reference center for colonoscopy with propofol sedation. Data on American Society of Anesthesiologists (ASA) class, dose of propofol, dose of intravenous fluids, blood pressure, heart rate, saturation, both before and during anesthesia were collected. Additionally, physician experience, duration of anesthesia, and recovery time were analyzed. The median age was 74,2 years in the older group and 49,4 years in the younger group. Patients were mainly ASA II in both groups. The dose of propofol administered was higher in the younger vs the older group (2,9 vs 2,01 mg/kg, *p*<0,0001). There were no bradyarrhythmias, no hypotension and no decrease in saturation in either group. There were no differences in blood pressure, heart rate, and saturation in older patients, regardless of whether anesthesia was performed by a resident or a specialist. In this setting, colonoscopy under propofol-based sedation in patients ≥65 years was as safe as in younger patients and there was no difference in safety when the anesthetic was administered by a resident or a specialist in anesthesiology. These data suggest that older patients do not need a longer hospital stay because of sedation.

Key words: elderly, sedation, safety, colonoscopy, resident in anesthesiology

According to the World Health Organization (WHO), the lifetime of global population had increased, on average, by 5 years over the 15 years from 2000 to 2015 and is currently 73,8 years for women and 69,1 years for men [23]. In Poland, the average lifetime is 81,6 years for women and 73,8 for men [22]. As medical care is provided to a constantly growing group of seniors, it is necessary to adapt medical treatment and diagnostic tools for elderly patients. Colonoscopy is a frequently performed diagnostic procedure in people >50 years and can be more difficult to perform in patients >65 years due to the presence of diverticula and to prior abdominal surgeries. Patients know that colonoscopy is an important diagnostic tool in colon diseases; however, many are afraid of the pain and discomfort caused by insufflation of the air into the colon and from mesenteric stretch. Some patients require repeated colonoscopies, thus the comfort of the examination is of highest importance [14]. Sedation during colonoscopy facilitates the procedure because patients do not fully feel the colonoscope's displacement especially by the changed parts of the colon and thus do not force the doctor to stop the colonoscopy. Studies demonstrated improved cecal intubation rates in patients examined under sedation [4, 5, 19]. Therefore, colonoscopy under sedation has become widely used in Poland.

The advantages and disadvantages of using analgesics and sedatives during colonoscopy are widely debated, mainly in the aspect of perforation as the side effect of colonoscopy [7]. A safe sedation in the elderly also requires special caution due to cardiovascular, respiratory, and nervous system diseases that are more frequent in this group of patients [14, 20]. The worldwide acknowledged tool to assess the risk of anesthesia is the American Society of Anesthesiologists (ASA) classification, which allows to estimate the risk of preoperative morbidity and mortality [3, 6]. For patients >65 years who are classified in ASA I group, the rate of post-treatment complications is the same as in younger patients. However, the higher the ASA class and the older the patient, the higher the rate of post-treatment complications.

Propofol is mainly recommended and used in endoscopy sedation because its unique pharmacokinetic properties make endoscopy almost painless with a very predictable and rapid recovery process. On the other hand, after use of propofol, the patient might experience: hypoxemia, hypotension, bradycardia, apnea, upper airway obstruction, injection site pain, and propofol infusion syndrome. Hypotension, hypoxia, arrhythmias, and aspiration are common complications of endoscopy under sedation [9]. The aim of this study was to explore whether sedation during colonoscopy is as safe in older patients aged ⩾65 years as in people aged <65 years in a tertiary hospital gastroenterology

reference center. The secondary objective of the study was the comparison of the safety of sedation provided by an anesthesiology specialist vs a non-specialist (resident in anesthesiology).

Materials and methods

This case-control study involved 298 consecutive patients hospitalized from 2 January 2017 to 30 April 2017 in the Department of Gastroenterology and General Medicine, Medical University of Warsaw, Poland. The study group comprised 149 older patients aged ⩾65 years and 149 younger adult patients aged <65 years. All patients had colonoscopy under sedation. The protocol of the study was granted a positive opinion by the local ethics committee.

Patients in both groups were firstly examined by the physician before sedation and colonoscopy. Data on clinical characteristics, including body mass index (BMI) and co-existing diseases were collected from the electronic registry. Electrocardiogram (ECG) and specific blood tests were checked (i.e., hemoglobin, erythrocytes, white blood cells, plaques, electrolytes, creatinine, urea, glucose, thyrotropin, international normalization ratio, and activated partial thromboplastin time), which are routine procedures in our medical center. Just before colonoscopy and sedation, patients were also examined by an anesthesiologist or a resident in anesthesiology who is a physician with at least 2 years of specialization in anesthesiology, who carries out anesthesia of ASA I—III patients under the supervision of an anesthesiologist. In our center, a resident in anesthesiology who independently conducts anesthesia for the procedure is able to call upon the specialist's help if necessary. A nurse trained in anesthesiology was also present during sedation.

Colonoscopies were performed by experienced endoscopists, who were assisted by a nurse also experienced in endoscopy. The main agent used in the present study was propofol, which was administered in fractionated doses. The endoscopist and anesthesiologist cooperated and when colonoscopy was close to the end, the anesthesiologist did not give the next dose of propofol. Blood pressure, saturation, and ECG were monitored and noted on anesthesia monitoring charts during the colonoscopy and sedation, and also for at least 30 minutes after the colonoscopy, when the patient was monitored by a nurse trained in anesthesiology. We did not conduct observation and diagnosis of propofol infusion syndrome as the time of administration of propofol in our study was much shorter than 48 hours (according to the definition of propofol infusion syndrome).

Statistical calculations were performed using Statistica 10 software (StatSoft, Krakow, Poland). Statistical differences were analyzed by chi-squared tests of independence, the Fisher's exact test, the *U* Mann—Whitney test, and Student's two tailed *t*-test whenever appropriate. For all statistical calculations, a p-value of <0.05 was considered to be statistically significant.

Results and discussion

Clinical characteristics of the study population are presented in *tabl. 1*. Diabetes and cardiovascular diseases were more frequent in older vs younger patients, and older patients had higher BMI (p=0,025). There was no significant difference between groups in the number of patients in ASA II (p=0,41); however, more older patients were classified as ASA III (p<0,0001). Endoscopic signs of inflammatory bowel disease were less frequent in older vs younger patients (3,4 *vs* 15,4 %; p<0,001), *tabl. 2*. In contrast, polyps and diverticula were more frequent in older patients (40,3 *vs* 23,5 %; p=0,002 and 47,7 *vs* 24,2 %; p<0,001).

All participants included in the study received propofol for colonoscopy sedation. Fentanyl was administered only to four younger patients and three older patients. The mean dose of the propofol adjusted to body mass was significantly lower in the older group vs the younger group (2,0 *vs* 2,9; p<0,0001), *tabl. 3*. There was no difference between the groups in the volume of fluids given intravenously and no differences in the duration of sedation or the recovery period after sedation. Heart rate before and during sedation (the lowest value) was significantly lower in the older group (p<0,0001 and p<0,01, respectively). There were no bradyarrhythmias, including bradyarrhythmias requiring pharmacological intervention. Systolic blood pressure (SBP) before sedation and the lowest SBP during sedation was significantly higher in older patients (p=0,02 and p=0,05, respectively). Diastolic blood pressure (DBP) before sedation was also higher in older patients (p=0,04) but there was no difference in the lowest DBP value during sedation. Saturation was significantly lower in older vs younger patients (p<0,01).

There was one serious event observed in the older patient group, which was suspected to be due to aspiration, although this was not confirmed. The patient stayed in hospital for observation for a few days, but there were no further sequelae.

Table 1

Clinical characteristics of the study population, *n* (%)

Parameter	Older group, *n*=149	Younger group, *n*=149	*p*
Mean age (range), years	74,2 (65–89)	49,4 (21–64)	–
Female/male	92/57 (61,7/38,3)	92/57 (61,7/38,3)	–
BMI (median IQR), kg/m^2	27,5 (7,5)	26,2 (7,0)	0,025
ASA I	2 (1,3)	36 (24,2)	<0,0001
ASA II	86 (57,7)	93 (62,4)	0,41
ASA III	60 (40,3)	20 (13,4)	<0,0001
ASA IV–V	1 (0,7)	0	
Coronary artery disease	35 (23,5)	64,0 (43)	<0,0001
Atrial fibrillation	22 (14,8)	3 (2,0)	<0,0001
Heart failure	16 (10,7)	1 (0,7)	0,0002
Hypertension	101 (67,8)	54 (36,2)	<0,0001
Diabetes	39 (26,2)	23 (14,4)	0,02

Note. ASA — American Society of Anesthesiology physical status classification, BMI — body mass index, IQR — interquartile range.

Table 2

Endoscopic findings, *n* (%)

Parameter	Older group, *n*=149	Younger group, *n*=149	*p*
Hemorrhoidal disease	26 (17,4)	37 (24,8)	0,12
Inflammatory bowel disease	5 (3,4)	23 (15,4)	<0,001
Tumor	6 (4,0)	2 (1,3)	0,15
Polyps	60 (40,3)	35 (23,5)	0,002
Diverticula	71 (47,7)	36 (24,2)	<0,001

Table 3

Drugs, intravenous fluids used and life parameters during sedation, mean (*SD*)

Parameter	Older group, *n*=149	Younger group, *n*=149	*p*
Dose of the propofol, mg/kg	2,0 (0,8)	2,9 (1,2)	<0,0001
Intravenous fluid, mL/kg	5,1 (2,5)	4,9 (2,5)	0,60
Duration of the sedation, minutes	20,8 (7,8)	20,3 (7,5)	0,06
Mean recovery time, minutes	34,7 (8,8)	35,0 (8,6)	0,7
Heart rate, before sedation	74,2 (15,2)	81,8 (12,2)	<0,0001
Heart rate, lowest during sedation, bpm	66,2 (10,5)	69,7 (11,9)	< 0,01
Systolic blood pressure, before sedation, mmHg	143,5 (20,8)	138,1 (19,2)	0,02
Systolic blood pressure, the lowest during sedation, mmHg	111,1 (20,3)	107,1 (15,6)	0,05
Diastolic blood pressure, before sedation, mmHg	78,1 (13,6)	75,1 (13,5)	0,04
Diastolic blood pressure, lowest during sedation, mmHg	61,5 (12,9)	60,0 (11,8)	0,30
Saturation, before sedation, %	98,4 (1,4)	98,8 (1,2)	0,03
Saturation, lowest during sedation, %	98,2 (1,6)	98,7 (1,5)	<0,01

The safety of sedation in older patients was analyzed in two subgroups: sedation provided by a resident in anesthesiology (*n*=76) or by an anesthesiologist (*n*=73), *tabl. 4*. Residents in anesthesiology appeared to give lower doses of propofol than specialists, but the difference was not significant (1,95 *vs* 2,08 mg/kg; *p*=0,39). There were no significant differences between subgroups for the amount of intravenous fluid given, the duration of sedation, mean recovery time, heart rate before and during sedation, and SBP before and during sedation. Saturation before and during sedation appeared lower in the resident subgroup vs the specialist subgroup, but the difference was not statistically significant. The serious event noted above occurred following sedation by a specialist anesthesiologist.

Table 4

Sedation under resident in anesthesiology and specialist supervision in older patients, mean (*SD*)

Parameter	Resident group, *n*=76	Specialist group, *n*=73	*p*
Dose of the propofol, mg/kg	1,95 (1,0)	2,08 (0,8)	0,39
Intravenous fluid, mL/kg	4,9 (2,3)	5,2 (2,8)	0,49
Duration of the sedation, minutes	21,6 (7,6)	20,0 (8,0)	0,21
Mean recovery time, minutes	33,7 (10,1)	35,6 (7,3)	0,19
Heart rate, before sedation	75,0 (12,6)	73,8 (12,2)	0,54
Heart rate, lowest during sedation, bpm	66,1 (11,2)	66,4 (9,9)	0,88
Systolic blood pressure, before sedation, mmHg	145,5 (21,4)	141,2 (20,1)	0,20
Systolic blood pressure, the lowest during sedation, mmHg	112,3 (20,4)	110,3 (20,1)	0,55
Diastolic blood pressure, before sedation, mmHg	77,4 (14,9)	72,6 (11,5)	0,03
Diastolic blood pressure, lowest during sedation, mmHg	60,7 (12,7)	59,6 (13,4)	0,59
Saturation, before sedation, %	98,2 (1,5)	98,6 (1,4)	0,08
Saturation, lowest during sedation, %	97,9 (1,7)	98,4 (1,5)	0,05

Colonoscopy is the basic diagnostic tool in colon diseases, but because of the pain that may occur during the procedure, patients prefer to have it done with sedation. However, the safety of anesthesia, especially in older patients needs to be considered, and the benefit to risk ratio of anesthesia should be assessed in each case individually.

In the present study, comorbidities that can affect anesthesia were substantially more frequent in older patients. Nevertheless, we did not observe any increase in anesthesia-related complications. Propofol, the preferred agent for colonoscopy sedation [7], was used in both groups, but at a lower dose in older vs younger patients. These results are in line with recommendations on doses of anesthetic agents in older patients [10]. Each patient received prevention of hypoxemia with continuous low—flow supplemental oxygen via nasal or oral route. Saturation before and during sedation was higher in younger than older patients, but was higher than 98 % in both groups, within the reference range and at a safe level. The difference is to be expected based on age-related worsening in respiratory function and comorbidities in older patients [2].

Heart rate before and during sedation was lower in older patients, which may be due to the frequent administration of beta-blockers for the common comorbidities of hypertension, atrial fibrillation, coronary artery disease, and heart failure. Colonoscopy, even without sedation, might also lower heart rate due to an autonomic system response to distension of the colon and anus. In the present study, there was not a single case where atropine administration was required for bradycardia. Wang et al. analyzed the cardiac-pulmonary effect of two dosing methods of propofol and also did not observe bradycardia; however, patients were younger in this study (35—50 years) [18]. In other studies on colonoscopy sedation, significant bradycardia was also infrequent [8, 10].

In our study in the older patients group, SBP before and during sedation was higher than in younger patients. DBP similarly was higher in older patients, which reflects the general epidemiology of arterial hypertension. The possible adverse drug reaction of propofol is hypotension (reduction of SBP<90 mmHg), with routine treatment of hypotension involving fluids resuscitation. In the present study, hypotension was not observed. This observation was verified by intravenous fluid supplementation, which was similar in both groups. In previous studies, hypotension was also rarely observed during colonoscopy under sedation [8, 10, 13, 16].

It is noteworthy that in the present study there were no differences in the duration of sedation and in recovery time between older and younger patients. Duration of hospital stay was therefore comparable in both groups. The serious event that occurred in an older patient, which was suspected to be due to aspiration, resolved without sequelae.

Ma et al. examined the effectiveness and safety of colonoscopy with sedation (midazolam and pethidine) in Asian patients >65 years [15]. Consistent with our findings with propofol, they suggested that colonoscopy performance in older patients is similar to that in younger adults, despite the fact that the older patients had a higher rate of cardiovascular complications. Furthermore, they did not observe differences in colonoscopy duration or cecal intubation between the groups. They noted hypoxia in three (4,3 %) older patients and nine (6,9 %) younger adults (p=NS). All episodes of hypoxia were easily reversible with in-

creases in oxygen concentration or with reversal agents for the respective sedative. They observed hypotension in five (7,1 %) older patients and one (0,8 %) younger adult (p=0,01). The hypotension in all cases responded to a brief administration of intravenous fluids. No additional hospitalizations resulted from these complications. M. A. Karajeh et al. compared colonoscopy diagnostic effectiveness and safety between patients aged >65 years (mean 75 years; n=1 000) and patients aged <65 years (mean 54 years; n=1 000) [12]. They also found that colonoscopy in older patients was safe and effective with a high diagnostic yield. Complications occurred in $^{4}/_{2000}$ (0,4 %) of the study cohort. Two patients from each group (0,2 %) experienced transient tachycardia or bradycardia requiring prolonged electrocardiographic monitoring for 4 hours post procedure. There was no recorded immediate or delayed bleeding, hypoxemia requiring reversal of sedation, significant electrolyte disturbance, or other adverse cardiopulmonary events. There were no perforations and the quality of the bowel preparation was similar in both groups. Terminal ileum intubation was similar in both groups (p<0,2), but detection of colorectal carcinoma was significantly higher in the older patient group (7,1 *vs* 1,3 %; p<0,001).

In the current study, we also analyzed safety of sedation in older patients with regard to the aesthesia provider, specialists or residents in anesthesiology. In 2015, European Society of Gastrointestinal Endoscopy and the European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates published guidelines on the administration of propofol by non-anesthesiologists for gastrointestinal procedures [7]. According to the guidelines, sedation for gastrointestinal endoscopy in patients with ASA >III should be performed by an anesthesiologist. The results of our study indicate that sedation for colonoscopy in older patients within ASA classes I–III is safe if conducted by a resident in anesthesiology. There was only one patient with ASA >III in our study and, in this case, sedation was done by an anesthesiologist.

D. Schilling et al. analyzed the safety of sedation with propofol for interventional endoscopy by trained nurses (nurse-administered propofol sedation [NAPS]) in high-risk elderly patients (aged >80 years) [17]. Despite the differences in the measurement of vital signs during anesthesia in both groups, the authors of the study concluded that NAPS during interventional endoscopy is as safe as midazolam/pethidine sedation even in high-risk patients aged >80 years.

The frequency of perforation during colonoscopy is estimated to be between 0.03 % and 0,80 % for diagnostic colonoscopies and 0,15 to 3 % for therapeutic colonoscopies [21]. Some studies suggest that the risk of perforation could be increased by reducing the patient's pain response and thus feedback to the endoscopist that excessive pressure is being exerted by colonoscope. In our study, no perforation was observed; however, the number of participants would have been too small to detect any differences in perforation rate in relation to the age group. Adeyemo et al. published a study comparing perforation rates during colonoscopy using sedation with or without propofol [1]. Patients who were sedated using fentanyl, midazolam, meperidine, or diazepam were defined as the non-propofol group. It was shown that in all colonoscopies, perforation occurred more often in the group sedated by propofol than in non-propofol group. However, in a meta-analysis by M. Xue et al., propofol sedation did not increase the risk of perforation compared to traditional sedation (similar to the non-propofol group in the previous study) during colonoscopy [24]. T. K. Hsieh et al. analyzed 9 501 colonoscopies and found one case of perforation in the non-anesthetized group (n=2 460) compared with two cases in the anesthetized group (n=7 041) [11].

A limitation of the current study is that it was conducted only in one center and it was tertiary hospital. A second limitation is relatively small study groups.

In conclusion, in our study, colonoscopy sedation with propofol was as safe in older patients with ASA ≤III as in younger patients and there was no difference in safety if sedation was performed by a resident or a specialist. The results of the presented research suggest further investigation and verification of our observations are warranted in controlled clinical trials.

The authors have no conflicts of interests to disclose.

References

1. *Adeyemo A., Bannazadeh M., Riggs T. et al.* Does sedation type affect colonoscopy perforation rates? // Dis. Colon. Rectum. 2014. Vol. 57. № 1. P. 110–114.

2. *Alvis B. D., Hughes C. G.* Physiology Considerations in Geriatric Patients // Anesthesiol. Clin. 2015. Vol. 33. № 3. P. 447–456.

3. *American Society of Anesthesiologists* ASA Physical Status Classification System. https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system.

4. *Bannert C., Reinhart K., Dunkler D. et al.* Sedation in screening colonoscopy: impact on quality indicators and complications // Amer. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 107. № 12. P. 1837–1848.

5. *Baudet J. S., Aguirre-Jaime A.* The sedation increases the acceptance of repeat colonoscopies // Europ. J. Gastroenterol. Hepat. 2012. Vol. 24. № 7. P. 775–780.

6. *Daabiss M.* American Society of Anaesthesiologists physical status classification // Indian J. Anaesth. 2011. Vol. 55. № 2. P. 111–115.

7. *Dumonceau J. M., Riphaus A., Schreiber F. et al.* Non-anesthesiologist administration of propofol for gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates Guideline--Updated June 2015 // Endoscopy. 2015. Vol. 47. № 12. P. 1175–1189.

8. *El Chafic A. H., Eckert G., Rex D. K.* Prospective description of coughing, hemodynamic changes, and oxygen desaturation during endoscopic sedation // Dig. Dis. Sci. 2012. Vol. 57. № 7. P. 1899–1907.

9. *Farrow S. C., Fowkes F. G., Lunn J. N. et al.* Epidemiology in anaesthesia. II: Factors affecting mortality in hospital // Brit. J. Anaesth. 1982. Vol. 54. № 8. P. 811–817.

10. *Friedrich K., Stremmel W., Sieg A.* Endoscopist-administered propofol sedation is safe - a prospective evaluation of 10,000 patients in an outpatient practice // J. Gastrointestin. Liver Dis. 2012. Vol. 21. № 3. P. 259–263.

11. *Hsieh T. K., Hung L., Kang F. C. et al.* Anesthesia does not increase the rate of bowel perforation during colonoscopy: a retrospective study // Acta Anaesthesiol. Taiwan. 2009. Vol. 47. № 4. P. 162–166.

12. *Karajeh M. A., Sanders D. S., Hurlstone D. P.* Colonoscopy in elderly people is a safe procedure with a high diagnostic yield: a prospective comparative study of 2000 patients // Endoscopy. 2006. Vol. 38. № 3. P. 226–230.

13. *Koshy G., Nair S., Norkus E. P. et al.* Propofol versus midazolam and meperidine for conscious sedation in GI endoscopy // Amer. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 95. № 6. P. 1476–1479.

14. *Luning T. H., Keemers-Gels M. E., Barendregt W. B. et al.* Colonoscopic perforations: a review of 30,366 patients // Surg. Endosc. 2007. Vol. 21. № 6. P. 994–997.

15. *Ma W. T., Mahadeva S., Kunanayagam S. et al.* Colonoscopy in elderly Asians: a prospective evaluation in routine clinical practice // J. Dig. Dis. 2007. Vol. 8. № 2. P. 77–81.

16. *Rex D. K., Overley C., Kinser K. et al.* Safety of propofol administered by registered nurses with gastroenterologist supervision in 2000 endoscopic cases // Amer. J. Gastroenterol. 2002. Vol. 97. № 5. P. 1159–1163.

17. *Schilling D., Rosenbaum A., Schweizer S. et al.* Sedation with propofol for interventional endoscopy by trained nurses in high-risk octogenarians: a prospective, randomized, controlled study // Endoscopy. 2009. Vol. 41. № 4. P. 295–298.

18. *Wang J. F., Li B., Yang Y. G. et al.* Target-Controlled Infusion of Propofol in Training Anesthesiology Residents in Colonoscopy Sedation: A Prospective Randomized Crossover Trial // Med. Sci. Monit. 2016. Vol. 22. №. P. 206–210.

19. *Waye J. D.* Colonoscopy // Surg. Clin. North. Amer. 1972. Vol. 52. № 4. P. 1013–1024.

20. *Weizman A. V., Nguyen G. C.* Diverticular disease: epidemiology and management // Canad. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 25. № 7. P. 385–389.

21. *Wernli K. J., Inadomi J. M.* Anesthesia for colonoscopy: too much of a good thing? // J. A.M. A. Intern. Med. 2013. Vol. 173. № 7. P. 556–558.

22. *World Life Expectancy* World Health Rankings. http://www.worldlifeexpectancy.com/country-health-profile/poland.

23. *WHO* World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. http://www.who.int/media-centre/news/releases/2016/health-inequalities-persist/en/.

24. *Xue M., Tian J., Zhang J. et al.* No increased risk of perforation during colonoscopy in patients undergoing propofol versus traditional sedation: A meta-analysis // Indian J. Gastroenterol. 2018. Vol. 37. № 2. P. 86–91.

Поступила в редакцию 20.05.2019
После доработки 23.05.2019
Принята к публикации 04.06.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 843–848

J. Szeligowska, A. Przybyłkowski, M. Szymańska, G. Niewiński

БЕЗОПАСНОСТЬ АНЕСТЕЗИИ НА ОСНОВЕ ПРОПОФОЛА ПРИ КОЛОНОСКОПИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Medical University of Warsaw, str. Banacha 1a, 02–097 Warsaw, Poland, e-mail: grzegorzniewinski@wp.pl

Ретроспективно была проанализирована безопасность обезболивания при колоноскопии у пожилых пациентов по сравнению с таковой у молодых пациентов. Методом случай-контроль оценивали 149 пожилых пациентов старше 65 лет и 149 пациентов младше 65 лет, госпитализированных в стационар гастроэнтерологического центра для колоноскопии с наркозом пропофолом. Были собраны данные о классе по ASA, дозе пропофола, дозе внутривенных жидкостей, кровяном давлении, ЧСС, насыщении как до, так и во время анестезии. Кроме того, были проанализированы степень опытности врача, продолжительность анестезии и время пробуждения после наркоза. Средний возраст составил 74,2 года в старшей группе и 49,4 года — в младшей. Пациенты в обеих группах были в основном II класса по ASA. Доза пропофола была выше в младшей группе по сравнению со старшей (2,9 против 2,01 мг/кг, $p<0,0001$). В обеих группах не наблюдали мерцательную брадиаритмию, гипотензию и слабость. У пожилых пациентов не наблюдали различия в АД, ЧСС и сатурации независимо от того, кто проводил анестезию — врач-интерн или специалист. При этом процедура колоноскопии под наркозом на основе пропофола у пациентов ≥65 лет была такой же безопасной, как и у более молодых пациентов без каких-либо различий, вне зависимости от того, вводил анестетик врач-интерн или специалист по анестезиологии. Эти данные предполагают, что пациенты пожилого возраста не нуждаются в более длительном пребывании в стационаре из-за медикаментозного сна (седации).

Ключевые слова: *пожилые, седация, безопасность, колоноскопия, интерн-анестезиолог*

© А. А. Новрузова, 2019
УДК 616.613-003.7-089-053.9

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 849–852

А. А. Новрузова

МИНИМАЛЬНЫЙ ИНВАЗИВНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ: НАШИ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДА РЕТРОГРАДНОЙ ИНТРАРЕНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Республиканский госпиталь Министерства внутренних дел им. А. Гейдарова, Az 1069, Республика Азербайджан, Баку, пр. Зия Буниядова, 36, e-mail: novruzovaysel80@gmail.com

Цель исследования — изучение места ретроградной интраренальной хирургии при лечении мочекаменной болезни у пожилых людей, особенно при камнях размером более 2 см. Ретроспективно проанализированы результаты у 17 пациентов, подвергшихся гибкой уретероскопической нефролитотрипсии по причине мочекаменной болезни в Госпитале Министерства внутренних дел и частной больнице в 2014–2018 гг. Были исследованы степень послеоперационного отсутствия камней (*SFR*), число осложнений, продолжительность госпитализации и изменения в анализах крови. Резидуальными камнями считали фрагменты размером более 4 мм. Всем 17 пациентам была проведена гибкая уретероскопическая нефролитотрипсия. Средний размер камней в почках был 28,4±3,3 мм. У 3 из 17 пациентов также был камень в ипсилатеральном отделе мочеточника. При контрольном обследовании через 1 мес степень отсутствия камней (*SFR*) составила 82,4%. Продолжительность госпитализации составила в среднем 1,07 дня. У 2 (11,8%) пациентов наблюдали осложнения I и II степени по классификации Клавьена. Метод ретроградной интраренальной хирургии можно считать эффективным и безопасным при лечении мочекаменной болезни, особенно у пациентов с камнями в нижней чашечке, а также в ипсилатеральном отделе мочеточника. У пациентов с камнями размером более 2 см при лечении можно добиться высокой степени показателя *SFR*.

***Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, гибкий уретероскоп, ретроградная интраренальная хирургия*

Мочекаменная болезнь является широко распространенным во всем мире заболеванием, которое встречается с частотой 1,7–14,8% в зависимости от географического положения, расы, возраста и факторов окружающей среды. Число случаев вновь выявленной мочекаменной болезни в год составляет 114–720 [14, 15]. К рискам образования камней относятся рацион питания, нарушения обмена веществ, климат, окружающая среда и генетические факторы.

Лечение мочекаменной болезни кардинально изменилось в течение последних 30 лет. До 1980-х гг. данную патологию лечили только хирургическим путем. В 1980 г. с применением дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) были достигнуты серьезные успехи [4]. В настоящее время в мировом масштабе место открытой хирургии составляет 1–5%, нефролитиаз лечат в основном ДУВЛ, методом ретроградной интраренальной хирургии (РИРХ), перкутанной нефролитотрипсией (ПНЛ) и лапароскопическим методом. Выбор метода лечения зависит от особенностей и расположения камня, общего состояния пациента и выбора хирурга [2].

Недостатки методов ДУВЛ и ПНЛ, в особенности низкая их эффективность у некоторых пациентов и высокая вероятность осложнений, привели к увеличению применения метода РИРХ. Небольшие, но твердые камни <2 см, камни, расположенные в нижней чашечке почки, серьезно влияют на эффективность метода ДУВЛ у пациентов, страдающих ожирением. Хотя метод ПНЛ считается более эффективным при камнях любой твердости и величины, он может вызывать серьезные осложнения, такие как кровотечение, экстравазация, повреждение соседних органов, *AV* фистула [8, 11, 12]. РИРХ можно выполнять как под общей, так и под спинальной анестезией; поскольку пациент находится в литотомическом положении, кардиопульмональных проблем, встречающихся в ПНЛ, не наблюдали; также можно успешно применять у пациентов с геморрагическим диатезом, деформациями позвоночника, аномалиями почек, страдающих ожирением.

Среди различных клинических параметров, влияющих на эффективность лечения данной патологии, наиболее важным является размер камней. Для камней <20 мм РИРХ считается методом лечения, к которому прибегают в первую очередь, а для камней >20 мм — альтернативный метод ле-

чения [16]. Согласно последним исследованиям, гибкая уретерореноскопическая литотрипсия при камнях размером 20 мм имеет более высокую эффективность, чем ДУВЛ, а по сравнению с ПНЛ имеет аналогичную эффективность, но меньший риск осложнений [3].

С усовершенствованием технологии и оборудования, используемых в РИРХ, можно эффективно и с минимальным осложнением применять при камнях >20 мм. Впервые M. Grasso и соавт. применили гибкую уретрореноскопическую литотрипсию у 45 пациентов, имеющих противопоказания к ПНЛ, и поделились результатами [6]. После первого сеанса они достигли 76 %, а после повторного — 91% отсутствия камней (*SFR*). Послеоперационное осложнение составило 2 %. В другом исследовании этих авторов камни группировали по размерам: <1 см, 1–2 см и камни >2 см. Во время контрольного обследования через 3 мес наблюдали 82, 71 и 65 % соответственно отсутствия камней [7]. В проведенном нами исследовании эффект достиг 85,7 % с камнями <3 см и 66,7 % с камнями >3 см.

Первый метаанализ, исследовавший использование РИРХ при крупных камнях, был напечатан O. M. Aboumarzouk и соавт. [1]. В метаанализ были привлечены девять исследований, опубликованных в 1990–2011 гг. В общей сложности исследования охватили 445 пациентов, средний размер камня был 2,5 см. Они отметили, что в среднем после 1,6 сеанса РИРХ отсутствие камней составило 93,7 %. В целом у 10,1 % пациентов наблюдали осложнения, из них у 5,3 % — тяжелые, а у 4,8 % — легкие. Тяжелыми были субкапсулярная гематома, обструктивный пиелонефрит, острый простатит, гематурия, ставшая причиной задержки мочи, а легкими — гематурия и послеоперационная лихорадка, не требующая вмешательства и лечения. При анализе подгруппы степень отсутствия камней (*SFR*) для камней размером 2–3 см составила 95,7 %, вероятность незначительного осложнения — 14,3 %. В этой группе основных осложнений не наблюдали. Для больших камней >3 см степень отсутствия камней составила 84,6 %, а вероятность легких и тяжелых осложнений — 15,4 и 11,5 % соответственно.

H. C. Klingler и соавт. опубликовали сравнительные результаты различных хирургических методов у 35 пациентов с геморрагическим диатезом [9]. Уретерореноскопическая литотрипсия была выполнена у 8 пациентов, у 2 из которых после операции наблюдали слабую гематурию. При контрольном интравенозном пиелографическом обследовании были прослежены нормальные секреторные и экскреторные функции почек. В общей сложности было проведено 59 сеансов ДУВЛ у 24 пациентов. Несмотря на нормальные показатели свертывания накануне операции, наблюдали 33,3 % осложнений: у 4 пациентов — тяжелую тромбоцитопению, у 3 — почечную гематому >1 см. У 1 из 3 пациентов, перенесших ПНЛ, наблюдали грос-гематурию, которая длилась 5 дней.

Еще одно преимущество РИРХ в том, что она более безопасна. В исследовании U. Oguz и соавт. доля интраоперационного осложнения была 30,4 % по классификационной системе Сатавы. Осложнения *Grade* 1, 2*a* и 2*b* были у 15,9; 5,6 и 8,9 % пациентов. *Grade* 3 и более высокое осложнение не наблюдали [13]. В исследовании, охватывающем 279 пациентов, F. Elbir и соавт. отметили, что всего у 3 пациентов температура повысилась в течение 1 сут после операции, и она была откорректирована подходящей антибиотикотерапией [5].

Цель исследования — изучение места ретроградной интраренальной хирургии при лечении мочекаменной болезни у пожилых людей, особенно с камнями размером >2 см.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы результаты у 17 пациентов, перенесших гибкую уретерореноскопическую нефролитотрипсию по причине мочекаменной болезни в Госпитале Министерства внутренних дел и частной больнице в 2014–2018 гг. Выбор метода РИРХ основывался на размерах, твердости и расположении камней согласно КТ, а также на наличии камней в мочеточнике, деформации позвоночника, геморрагического диатеза, наличия единственной почки и желания пациента.

8 (47,1%) из 17 пациентов были мужчины, 9 (52,9 %) — женщины, средний возраст — 66,5±1,5 года, самому пожилому пациенту было 83 года, самому молодому — 61 год. У 14 (82,4 %) пациентов был камень в почке, у 3 (17,6 %) — камень в почке и в ипсилатеральном отделе мочеточника. Пациенты с камнями в почке и мочеточнике были вылечены за один сеанс методом гибкой уретерореноскопии. У 8 (47,1%) пациентов был правосторонний камень, у 8 (47,1%) — левосторонний, у 1 (5,8 %) — двусторонний (*таблица*).

Средний размер почечных камней был 28,4±3,3 мм. Пациенты, перенесшие РИРХ, по размеру камня были разделены на две группы: 1-я — 14 пациентов, у которых размер камня был <30 мм; 2-я — 3 пациента с размером камня >30 мм.

Число камней: у 4 больных был один камень, у 13 — 2 и более. По локализации: у 4 пациентов камень был обнаружен в лоханке, у 6 — в лоханке и нижней чашечке, у 3 — в лоханке и верхней чашечке, у 4 — в нижней чашечке. У 3 из 17 пациентов также был камень в ипсилатеральном отделе мочеточника, в верхней его трети.

У 4 (23,5 %) пациентов был гидронефроз I степени, у 4 (23,5 %) — II, у 2 (11,8 %) — III. У 3 (17,6 %) пациентов перед операцией из-за сужения мочеточника был поставлен стент. У 1 больного была единственная почка. 15 пациентов принимали антикоагулянты.

Показания креатинина перед операцией составили 1,02±0,48, содержание гемоглобина — 14,07±1,74 мг/дл. 10 (58,8 %) пациентов получили эндотрахеальную анестезию, 7 (41,2 %) — региональную. В конце операции всем пациентам был поставлен *JJ* стент.

Были исследованы степень послеоперационного отсутствия камней — *SFR* (состояние, свободное от камней), число осложнений, продолжительность госпитализации и изменения в анализах крови. Резидуальными камнями считали конкременты размером >4 мм.

Предоперационный диагноз был поставлен на основе нативной КТ и УЗИ. Рассчитывали наибольший продольный размер камня. Общий размер камней в почке рассчитывали как сумму наибольших продольных размеров всех камней по отдельности.

У всех пациентов рутинно были взяты общий и биохимический анализы крови, анализы мочи, исследовано функциональное состояние почек. Пациенты с инфекцией мочевыводящих путей были пролечены и после получения отрицательного ответа на культивацию были направлены на операцию.

Операции были выполнены двумя разными хирургами. В качестве гибкого уретероскопа был использован уретероскоп 7 Fr («Karl Storz X2», Tuttlingen, Германия). Всем пациентам вначале был введен 9,5 Фр уретероскоп, выполнена цистоскопия и установлен проводник. Всем пациентам был проведен мочеточниковый кожух. Все операции были выполнены с помощью лазера «Holmium YAG» («Sphinx, Lisa laser Products», Katlenburq-Lindau, Германия). На всех этапах операции, а также после для оценки *SFR* была использована рентгеноскопия. Эффективность операции была установлена через 1 мес методами визуализации.

Распределение пациентов обеих групп по полу, количеству камней, анестезии, осложнению, *SFR*, абс. число (%)

Параметр	1-я группа	2-я группа	Всего
Мужчины	7 (50)	1 (33,3)	8 (47,1)
Женщины	7 (50)	2 (66,7)	9 (52,9)
Количество камней			
1	4 (28,6)	0	4 (23,5)
2 и более	10 (71,4)	3 (100)	13 (76,5)
Сторона			
правая	6 (42,9)	2 (66,7)	8 (47,1)
левая	8 (57,1)	0	8 (47,1)
билатеральная	0	1 (33,4)	1 (5,8)
Анестезия			
общая	8 (52,1)	2 (66,7)	10 (58,8)
спинальная	6 (42,9)	1 (33,3)	7 (41,2)
Осложнение	1 (7,1)	1 (33,3)	2 (11,8)
SFR	12 (85,7)	2 (66,7)	14 (82,4)

Результаты и обсуждение

У 12 (85,7 %) пациентов с размером камня <30 мм и у 2 (66,7 %) с размером камня >30 мм через 1 мес после операции наблюдали полное отсутствие камней. Общая эффективность составила 82,4 % (см. таблицу). У 1 пациента с остаточным камнем размер последнего был >35 мм, а у 2 других камень был в нижней чашечке.

Продолжительность госпитализации составила в среднем 1,07 дня. Было 2 (11,8 %) осложнения I и II степени по шкале Клавьена. У 1 пациента была послеоперационная лихорадка, которая была вылечена жаропонижающими, еще у 1 — сепсис, вылеченный соответствующей антибактериальной терапией. У 4 (23,5 %) пациентов *JJ* стент был преждевременно удален по причине невозможности адаптации к стенту.

У 15 пациентов, принимающих антикоагулянты, мы смогли эффективно и без осложнений вылечить мочекаменную болезнь с помощью РИРХ. В целом геморрагический диатез считается противопоказанием к ДУВЛ и ПНЛ. При помощи метода РИРХ риск кровотечений у этой группы пациентов сводится к минимуму.

Использование мочеточниковых кожухов во время ретроградной интраренальной хирургии все еще обсуждается. Мочеточниковые футляры сохраняют внутрипочечное давление на низком уровне и облегчают выведение измельченных фрагментов. J. Kourambas и соавт. [10] рекомендуют рутинное использование мочеточниковых кожухов. В нашем Центре также обычно ставится мочеточниковый кожух во время всех гибких уретероскопических операций после отправ-

ки направляющей нити в мочеточник. Основным осложнением при использовании мочеточниковых кожухов является повреждение мочеточника и его сужение, но в нашем исследовании не наблюдали интраоперационного повреждения последнего. Однако сужение мочеточника, считающееся осложнением позднего периода, не было исследовано.

Выводы

При камнях до 2 см многими исследованиями уже доказана высокая эффективность и безопасность ретоградной интраренальной хирургии. Но при наличии камней >2 см пока применяют метод перкутанной нефролитотомии. Но предполагается, что в будущем с развитием технологии, появлением более мощных лазеров ретоградная интраренальная хирургия будет приоритетным методом. Последний является наиболее рекомендуемым пациентам с единственной почкой, геморрагическим диатезом, деформациями позвоночника, кистами почек, абсцессом почек, а также камнем >2 см. Несмотря на то. что финансовая сторона не была рассмотрена в нашем исследовании, мы можем сказать, что ретроградная интраренальная хирургия является более экономичным методом, чем перкутанная нефролитотрипсия.

Конфликт интересов отсутствует. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. *Aboumarzouk O.M., Monga M., Kata S.G.* Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for stones >2 cm: systematic review and meta-analysis // J. Endourol. 2012. Vol. 26. № 10. P. 1257–1263.
2. *Argyropoulos A.N., Tolley D.A.* Evaluation of outcome followin lithotripsy // Curr. Opin. Urol. 2010. Vol. 20. № 2. P. 154–158.
3. *Bas O., Bakirtas H., Sener N.C. et al.* Comparison of shock wave lithotripsy,flexible ureterorenoscopy and percutaneous nephrolithotripsy on moderate size renal pelvis stones // Urolothiasis. 2014. Vol. 42. № 2. P. 115–120.
4. *Chaussy C., Schmiedt E., Jocham D.* First clinical experience with extracorporelly induced destruction of kidney stones by shock waves // J. Urol. 1982. Vol. 127. № 3. P. 417–420.
5. *Elbir F., Başıbüyük I., Topaktaş R. et al.* Flexible ureterorenoscopy results: Analysis of 279 cases // Turk. J. Urol. 2015. Vol. 41. № 3. P. 113–118. doi:10.5152/tud.2015.81488.
6. *Grasso M., Conlin M., Bagley D.* Retrograde ureteropyeloscopic treatment of 2 cm or greater upper urinary tract and minor staghorn calculi // J. Urol. 1998. Vol. 160. № 2. P. 346–351.
7. *Grasso M., Ficazzola M.* Retrograde ureteropyeloscopy for lower pole caliceal calculi // J. Urol. 1999. Vol. 162. № 6. P. 1904–1908.
8. *Jorge G.* Percutaneous Renal Surgery // EUT Congress News — EAU Congress, 12 march, 2016, Munich, Germany.
9. *Klingler H.C., Kramer G., Lodde M.* Stone treatment and coagulopathy // Europ. Urol. 2003. Vol. 43. № 1. P. 75–79.
10. *Kourambas J., Byrne R., Preminger G.* Does a uretral acces sheath facilitate ureteroscopy? // J. Urol. 2001. Vol. 165. P. 789–793.
11. *Krishna S., Reddy A., Basha S.* Outcome and complications of percutaneous nephrolithotomy as primary versus secondary procedure for renal calculi // Int. Braz. J. Urol. 2016. Vol. 42. № 2. P. 262–269.
12. *Michel M.S., Trojan L., Rassweiler J.J.* Complications in percutaneous nephrolithotomy // Europ. Urol. 2007. Vol. 51. № 4. P. 899–906.
13. *Oguz U., Resorlu B., Ozyuvali E. et al.* Categorizing intraoperative complications of retrograde intrarenal surgery // Urol. Int. 2014. Vol. 92. № 2. P. 164–168.
14. *Romero V., Akpinar H., Assimos D.G.* Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors // Rev. Urol. 2010. Vol. 12. № 2–3. P. 86–96.
15. *Turney B., Reynard J., Noble J. et al.* Trends in urological stone disease // BJU Int. 2012. Vol. 109. № 7. P. 1082–1087.
16. *Türk C., Petrik A., Sarica K. et al.* UAU guidelines on interventional treatment of urolithiasis // Europ. Urol. 2016. Vol. 69. № 3. P. 475–482.

Поступила в редакцию 20.05.2019
После доработки 08.06.2019
Принята к публикации 19.06.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 849–852

A. A. Novruzova

MINIMALLY INVASIVE APPROACH TO THE TREATMENT OF UROLITHIASIS IN THE ELDERLY: OUR OUTCOMES USING THE RETROGRADE INTRARENAL SURGERY METHOD

A. Heydarov Hospital of the Ministry of Internal Affairs, 36 Ziya Bunyadov av., Baku Az 1069, Azerbaijan Republic,
e-mail: novruzovaysel80@gmail.com

The aim of research was to study the place of retrograde intrarenal surgery in the treatment of kidney stones, especially those larger than 2 cm in the enderly. In the work, threre were studied retrospectively the medical histories of 17 patients who underwent flexible ureterorenoscopic lithotripsy for renal stones during the period 2014–2018 in the Hospital of the Ministry of Internal Affairs and private clinic. In the postoperative period, there were studied the following indicators: stone free rate (*SFR*), complications rate, duration of hospital stay and changes of blood tests. Residual fragments are considered to be stones larger than 4 mm. In 17 patients, flexible ureterorenoscopic lithotripsy was conducted because of kidney stones. The average size of kidney stones is 28,4±3,3 mm. In 3 patients out of 17 the ipsilateral urinary stones were also found along with kidney stones. In a control examination a month later, the stone free in patients with kidney stones was 82,4%. The duration of hospital stay was 1,07 days on the average. In 2 patients (11,8%) there were complications of the 1st and 2nd degrees, according to Clavien classification. In the treatment of patients with kidney stones, especially those in the lower pole, and with ipsilateral urinary stones, the RIRS method can be considered the most effective. Even in patients with kidney stones more than 2 cm, the higher stone free rate can be achieved.

***Key words**: urolithiasis disease, flexible uretorenoscopy, retrograde intrarenal surgery*

© М. А. Степчук, 2019
УДК 314.4:364.26-053.9(470.325)

Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 5. С. 853–859

М. А. Степчук

ОТЛИЧИЯ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ СТАРШЕ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА ПО ПОЛУ И ВОЗРАСТУ В СЕЛЬСКОЙ И ГОРОДСКОЙ МЕСТНОСТИ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

Медицинский информационно-аналитический центр, 308002, Белгород, пр. Б. Хмельницкого, 133в, e-mail: m.stepchuk@mail.ru

В статье показано снижение на 7,5% численности населения трудоспособного возраста и увеличение на 17,1% — старше трудоспособного возраста за счёт высокого уровня смертности и снижения рождаемости в 2017 г. по сравнению с 2010 г. в структуре всего населения (мужчины и женщины) Белгородской обл. Стандартизированный коэффициент смертности населения в городской местности был на 21% ниже, чем в сельской. Общий коэффициент смертности всего населения городской местности в группе старше трудоспособного возраста ниже на 19,5%, чем у сельской, в том числе у городских мужчин — на 9,5%, у женщин — на 25% соответственно. В структуре смертности населения старше трудоспособного возраста в 2017 г. преобладали классы болезней системы кровообращения, новообразования, внешние причины. Приведены причины высокого уровня смертности населения региона — воздействие отрицательных социально-экономических факторов, образа жизни, заболеваемости, факторов окружающей среды, что требует более активной реализации мер по их коррекции и снижению преждевременной смертности населения, в том числе старше трудоспособного возраста, что будет способствовать реализации пенсионной реформы.

Ключевые слова: коэффициенты, причины и структура смертности населения старше трудоспособного возраста

За последнее столетие во всех странах мира значительно изменилась численность и возрастной состав населения. Эти изменения стали проявляться ещё во 2-й половине XIX в. Они характеризовались увеличением доли пожилых людей и уменьшением — младших возрастных групп. Общее число людей старше 60 лет в мире увеличилось с 200 млн в 1950 г. до 350 млн в 1975 г., а в 2000 г. — до 600 млн. По прогнозу ООН, оно достигнет более 1,1 млрд к 2025 г. По оценке и прогнозам ООН, характерными для старших возрастных групп будут два явления: чем старше возрастная группа, тем быстрее увеличивается её численность и тем большую долю в ней составляют женщины. В настоящее время анализ положения людей старших возрастных групп по социально-демографическим и экономическим характеристикам в РФ свидетельствует о наличии трёх наиболее общих проблем — ухудшение здоровья, малообеспеченность и одиночество [9].

По данным ВОЗ, здоровье населения зависит от образа жизни на 49–53 %, от внешней среды — на 17–20 %, от генетической предрасположенности к определенной патологии — на 18–20 %, от эффективности функционирования системы здравоохранения — на 8–10 %. В той или иной степени эти факторы влияют и на уровень смертности населения. В 90-е гг. XX в. высокий уровень смертности населения, отмеченного в России в период реформ, пытались объяснить многие авторы [3, 4, 7, 13, 15, 17–20, 24]. Некоторые ученые это объясняли дальнейшим развитием негативных тенденций советского периода [3]; компенсаторным характером увеличения смертности как следствия снижения ее в ходе антиалкогольной кампании середины 80-х гг. [4]; алкоголизацией населения [13]; социальным стрессом [18]; факторами несбалансированного питания и неблагополучной экологической обстановкой [24]. В последние десятилетия многие авторы пришли к выводу, что уровень смертности определяется совокупностью биологических, экономических, социальных и культурных факторов при доминирующем влиянии социально-экономических. На фоне продолжающегося старения населения увеличивается число хронических неинфекционных заболеваний, и в первую очередь — болезней системы кровообращения [8, 11, 16, 21].

Сам процесс старения организма приравнивается к многофакторному заболеванию, в развитие

которого вовлечены как отрицательные факторы внешней среды, так и снижение функций систем организма. Так, к разным заболеваниям предрасполагают некоторые гены, варианты которых (гены слабого звена) могут приводить к тяжелой хронической патологии и, соответственно, к преждевременной смерти [2]. Снижение ферментативных систем организма приводит к накоплению метаболитов (в том числе лекарственных), что ведёт к развитию патологических состояний. Этому способствует также снижение функции тимуса [10]. В группе старше 80 лет выявлены иммунные маркеры риска ускорения старения, свидетельствующие о наличии длительных хронических заболеваний, в том числе сахарного диабета 2-го типа [12]. Преждевременному старению способствует также нарушение регуляторных процессов, обеспечивающих гомеостаз. Так, при прогрессирующем сахарном диабете 2-го типа в сыворотке крови снижалась концентрация магния, кальция, цинка, железа, кислорода и отмечалось повышение содержания меди [15].

В этой связи своевременная коррекция не только внешних, но и внутренних факторов позволяет предупредить развитие целого ряда заболеваний, преждевременного старения и смерти. Это важно, так как пожилые люди представляют общественную ценность, поэтому целесообразно сохранять и поддерживать их жизненный потенциал, для чего необходимо совершенствовать гериатрическую помощь [1, 5]. В этой связи изучение структуры населения по полу и возрасту, его заболеваемости, причин и уровня смертности, их отличия в городской и сельской местности крайне актуально, тем более в период реализации новой пенсионной реформы в России.

Цель исследования — изучение смертности населения старше трудоспособного возраста Белгородской обл., отличия уровня смертности мужчин и женщин в городской и сельской местности, структуры причин смертности и факторов, влияющих на её уровень, для разработки мер по развитию гериатрической помощи населению региона и снижению смертности.

Материалы и методы

Для исследования были использованы данные за 2010 и 2017 гг.: статистические сборники Росстата [23], Белгородского ОГКУЗ «МИАЦ» [22], доклады управления Роспотребнадзора по Белгородской обл. [14], литературные источники. Для анализа применяли математический (метод стандартизации), статистический (первичной обработки данных, группировка, сводка, расчёт показателей, их анализ, в том числе сравнительный и логический, и т. д.) методы.

Результаты и обсуждение

Исследование возрастной структуры населения Белгородской обл. в 2017 г. в сравнении с 2010 г. показало, что численность населения старше трудоспособного возраста (мужчины 60 лет и старше, женщины — 55 лет и старше) увеличилась на 17,1 % и составила 421 963 человека (2010 г. — 360 201), а их доля в общей численности населения увеличилась на 3,7 % и составила 27,2 % (2010 г. — 23,5 %) в РФ, 2017 г. — 25 %. Численность трудоспособного населения (мужчины + женщины) уменьшилась на 7,5 % и составила 872 415 человек (2010г. — 943 548), а их доля в структуре уменьшилась на 5,5 %.

Установлено, что в структуре населения старше трудоспособного возраста в 2017 г. в сравнении с 2010 г. произошли следующие изменения в возрастных группах:

- доля пожилого населения (мужчины 60—74 лет, женщины 55—74 лет) уменьшилась на 1,5 % и составила 72,4 % от численности населения старше трудоспособного возраста (2010 г. — 73,9 %), в том числе в городской местности доля мужчин и женщин снизилась на 2,5 и 3 %, а в сельской — на 1,1 и 0,9 % соответственно (*табл. 1*);
- доля лиц старческого возраста (75—89 лет) увеличилась на 1,1 % и составила 26,1 % (2010 г. — 25 %), в том числе в городской местности доля мужчин и женщин — на 2,3 и 0,6 %, в сельской — на 2,6 и 0,5 % соответственно;
- доля долгожителей (90 лет и старше) увеличилась на 0,4 % и составила 1,5 % (2010 г. — 1,1 %), в том числе в городской местности доля мужчин и женщин — на 0,2 и 0,5 % соответственно, а в сельской — поровну, по 0,4 %.

Как видно из данных табл. 1, доля трудоспособного населения (мужчины + женщины) уменьшилась на 5,5 %, а доля населения старше трудоспособного возраста увеличилась на 3,7 %, при этом отмечается увеличение численности жителей старших возрастных групп (старческого возраста и долгожителей) и доли женщин в их структуре, что коррелируется с общей тенденцией демографической ситуации в странах мира.

РФ по ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) отстает от ряда государств с более развитой экономикой и высоким уровнем жизни [6]. Вместе с тем, в последние годы отмечено увеличение среднего срока жизни граждан РФ. Изучение ОПЖ населения области в 2017 г. в сравнении с 2010 г. показало, что она увеличилась на 2,4 года (3,3 %) и в 2017 г. составила 73,67 года (в РФ, 2017 г. — 72,9 года), у мужчин области она увеличилась на 2,3 года и составила 68,3 года, у женщин — на 1,73 года и составила 78,2 года, а разница ОПЖ между мужчинами и женщинами уменьшилась на 0,54 года и составила 9,9 года. При этом у городских жителей ОПЖ на 1,4 года (у мужчин — на 1,4 года, у женщин — на 1 год) выше, чем у сельских жителей, и составила 73,8 года, у сельских — 72,4 года.

Таким образом, в области в 2017 г. в сравнении с 2010 г. на фоне снижения на 7,5 % численности трудоспособного населения отмечено увеличение на 17,1 % численности жителей старше трудоспособного возраста, в том числе численность мужчин в городской местности увеличилась на 32,2 %, в сельской — на 9,2 %; количество женщин в городской местности увеличилось на 24,1 %, в сельской — на 1,7 %. ОПЖ населения увеличилась на 2,4 года. Эти особенности должны учитываться при формировании программы развития гериатрической помощи в регионе.

При демографическом анализе современного состояния и тенденции изменения здоровья населения в контексте общей медико-демографической ситуации традиционно внимание акцентируется на количественных потерях населения (уровне смертности). По определению ВОЗ, уровень смертности до 9‰ считается низким, 9–15‰ — средним, свыше 15‰ — высоким. Смертность населения области относится к среднему уровню. Общий коэффициент смертности (ОКС) в 2017 г. в сравнении с 2010 г. снизился на 6,3 % и составил 13,5 % на 1 тыс. населения (2010 г. — 14,4 %) в РФ, 2017 г. — 12,4 %. ОКС у сельских жителей снизился на 10,9 % и составил 1 690,5 на 100 тыс. соответствующего населения (высокий уровень), и он выше, чем у городских жителей, на 43,2 % (у городских снизился на 2,4 % и составил 1 180,4 — это средний уровень).

Для установления истинных отличий в уровне смертности городского и сельского населения был использован метод стандартизации. Для этого рассчитаны коэффициенты смертности (КС) городского и сельского населения по основным агрегированным (укрупненным) возрастным группам за 2017 г. За стандарт взята агрегированная возрастная структура населения Белгородской обл. обоих полов в 2017 г. (*табл. 2*). Затем был рассчитан стандартизованный КС (СКС), который составил у городского населения 12,23‰

Таблица 1

Доля мужского и женского населения по основным возрастным группам в общей структуре городского и сельского населения Белгородской обл., 2010 г. и 2017 г., %

Возрастная группа	Население в 2010 г.					Население в 2017 г.					Прирост/убыль 2017 г. к 2010 г., %				
	всё население	мужчины		женщины		всё население	мужчины		женщины		всё население	мужчины		женщины	
		город	село	город	село		город	село	город	село		город	село	город	село
Моложе трудоспособного возраста	14,8	16,4	17,0	13,1	13,8	16,6	18,8	18,0	15,0	15,0	1,8	2,4	1,0	1,9	1,2
Трудоспособного возраста	61,7	70,7	64,3	59,5	48,5	56,2	64,6	61,7	51,8	45,7	–5,5	–6,1	–2,6	–7,7	–2,8
Старше трудоспособного возраста, в том числе	23,5	12,9	18,7	27,4	37,7	27,2	16,6	20,3	33,2	39,3	3,7	3,7	1,6	5,8	1,6
пожилого (ж — 55–74 года, м — 60–74 года)	73,9	79,8	71,5	78,3	65,3	72,4	77,3	70,4	75,3	64,4	–1,5	–2,5	–1,1	–3,0	–0,9
старческого (75–89 лет)	25,0	19,6	27,9	20,7	32,7	26,1	21,9	28,5	23,3	33,2	1,1	2,3	0,6	2,6	0,5
долгожители (90 лет и старше)	1,1	0,6	0,6	1,0	2,0	1,5	0,8	1,1	1,4	2,4	0,4	0,2	0,5	0,4	0,4
Все население	100,0	30,4	15,4	36,2	18,0	100,0	30,7	15,4	36,6	17,3	1,5	0,3	0,0	0,4	–0,7

Таблица 2

Коэффициенты смертности по основным агрегированным возрастным группам городского и сельского населения Белгородской обл. в 2017 г., число умерших на 1 тыс. населения данной возрастной группы

Возрастная группа	Городское население			Сельское население			Стандартное население, %
	абс. число	число умерших, абс. число	коэффициент смертности	абс. число	число умерших, абс. число	коэффициент смертности	
Моложе трудоспособного возраста	175 031	66	0,37	83 456	53	0,63	0,17
Трудоспособного возраста	602 121	2 280	3,78	270 294	1 395	5,16	0,56
Старше трудоспособного возраста	267 827	9 980	37,26	154 136	7 136	46,29	0,27
пожилого возраста	203 250	3 868	19,0	102 115	2 156	21,11	0,72
старческого возраста	61 219	5 005	81,75	48 902	3 926	80,28	0,26
долгожители	3 358	1 107	329,66	3 119	1 054	337,92	0,02

(0,37 · 0,17+3,78·0,56+37,26·0,27), и он на 21 % ниже СКС сельского населения, который составил 15,47‰ (0,63·0,17+5,16·0,56+46,29·0,27). Таким образом, приведенные к единому стандарту показатели смертности подтверждают, что у городского населения более низкий уровень смертности.

Как видно из данных табл. 2, КС у городского населения также ниже, чем у сельских жителей, во всех основных агрегированных возрастных группах: в возрастной группе моложе трудоспособного возраста — на 41,27 % и составил 0,37 на 1 тыс. населения данной возрастной группы; в группе трудоспособного возраста — на 26,75 % и составил 3,78; в группе старше трудоспособного возраста — на 19,51 % и составил 37,26.

В результате исследования также установлено, что имеет место разница КС у мужчин и женщин, в сельской и городской местности области (*табл. 3*). В 2017 г. в сравнении с 2010 г. КС уменьшился во всех возрастных группах — как у мужчин, так и у женщин. Однако у мужчин в городе он ниже, в том числе у мужчин старше трудоспособного населения — на 9,45 %, трудоспособного — на 22,5 % и моложе трудоспособного — на 17,4 %, чем у сельских мужчин. ОКС у женщин в городе также ниже, в том числе у женщин моложе трудоспособного возраста — на 61,1 %, трудоспособного — на 24,96 %, старше трудоспособного — на 28,8 %, чем у сельских жительниц.

Таким образом, несмотря на снижение в 2017 г. в сравнении с 2010 г. ОКС населения области на 6,3 %, он остаётся выше на 8,9 % среднего показателя в РФ. Стандартизованный показатель смертности городского населения на 21 % ниже сельского населения. ОКС у мужчин и женщин в городе и селе уменьшился во всех возрастных группах. У городских мужчин старше трудоспособного возраста ОКС ниже на 9,45 %, чем у сельских, у городских женщин — ниже на 24,96 %, чем у сельских.

Результаты изучения причин смертности показали, что в Белгородской обл. развита промышленность и сельское хозяйство, горнорудная и химическая отрасли, градостроение, которые создают высокую техногенную нагрузку на окружающую среду. Так, по данным Роспотребнадзора, выбросы в атмосферу от постоянных источников в 2017 г. составляли 116 тыс. тонн в год, от автотранспорта — 174,9. Превышение предельно допустимых концентраций вредных и токсических веществ составили: 2,3 % — в пробах воздуха; в пробах водопроводной воды — 3,2 % превышение по микробиологическим показателям и 19,2 % — по санитарно-химическим; в пробах почвы — 6,4 и 0,98 %, соответственно. В 14,3 % квартир нет воды, в 19,9 % — канализации, в 0,9 % — отопления. 6,9–34,4 % рабочих мест не соответствует санитарным нормам по физическим факторам, на рабочих местах отмечено воздействие вредных факторов от 3 до 15 %. Значительная часть населения области ведёт нездоровый образ жизни: распространённость ожирения у взрослых составила 28,4 %, употребление алкоголя — 5,1 л на 1 душу населения в год (в пересчёте на чистый спирт), распространённость хронического алкоголизма — 35,4 на 100 тыс. населения, наркомании — 2,3; потребление табака — 21 % от взрослого населения и 9,7 % — детей подросткового возраста. Многие жители пренебрегают физической культурой. Кроме отрицательных факторов окружающей среды, имеют место социально-экономические: в об-

ласти в 2017 г. зарегистрировано 4 % безработных; среднедушевой денежный доход у 8 % жителей (124,4 тыс. чел) ниже прожиточного минимума, а у 19 % населения доход от 8,3 тыс. до 15 тыс. руб./мес. Все эти отрицательные факторы (прямо или косвенно) влияют на здоровье населения и уровень смертности [11].

Заболеваемость населения области старше трудоспособного возраста в 2017 г. по сравнению с 2010 г. выросла: болезни системы кровообращения — на 48,9 %, эндокринной системы — на 14,9 %, травмы, отравления — на 10,4 %, новообразования — на 5,6 %. В структуре общей заболеваемости первое место занимали нарушения системы кровообращения — 32,8 % от всех случаев заболеваний (сельского населения — 39,6 %); второе — костно-мышечной системы — 11,9 % (сельского — 10,5 %); третье — органов дыхания — 9,5 % (сельского — 9 %). Профилактика данных патологий требует приоритета.

Более полное представление о состоянии здоровья населения, мерах органов здравоохранения по оздоровлению населения, межведомственных мероприятиях по оздоровлению среды обитания, улучшению благосостояния населения, его питания, образования и ряде других даёт структура причин смертности населения региона [8].

В структуре причин смертности всего населения области в 2017 г. первое место занимали болезни системы кровообращения, новообразования, внешние причины: болезни системы кровообращения — 53,7 % от всех причин (2010 г. — 67,9 %), их доля в сравнении с 2010 г. снизилась на 14,2 %; новообразования — 14,5 % (2010 г. — 13,8 %), их доля увеличилась — на 0,7 %; внешние причины — 4,9 % (2010 г. — 7 %), снижение их доли — на 2,1 %.

ОКС от основных причин смерти у мужчин и женщин, в городской и сельской местности области показаны в *табл. 4*. Количество смертей от болезней системы кровообращения у мужчин в городе снизилось на 9,8 %, у мужчин в селе — на 27 %; у городских женщин — на 24,6 %, у сельских жительниц, наоборот, увеличилось на 89,5 %; от новообразований — у мужчин в городе увеличилось на 0,4 %, у мужчин в селе — на 6,2 %; у городских женщин снизилось на 9,7 %, у сельских — на 0,3 %; от внешних причин — у мужчин в городе уменьшилось на 32,6 %, у мужчин в селе — на 28,7 %; у городских женщин снизилось на 15,8 %, у сельских — на 69,1 %.

Наряду с этим, в последние годы зарегистрировано увеличение количества смертей от болезней органов дыхания на 36,3 % (у мужчин в городе — на 21,7 %, в селе — на 46,9 %; у женщин в городе — на 33,3 %, в селе — на 77,8 %) и от болезней органов пищеварения — на 15,3 % (у мужчин в городе — на 10,3 %, у мужчин в селе — на 26 %; у сельских женщин увеличилось на 52,6 %, у городских жительниц, наоборот, снизилось на 0,7 %). Эти изменения не-

Таблица 3

Коэффициенты смертности по основным агрегированным возрастным группам мужского и женского населения городской и сельской местности Белгородской обл., 2010 г. и 2017 г., на 100 тыс. населения данной возрастной группы

Возрастная группа	2010 г.				2017 г.				Прирост/убыль 2017 г. к 2010 г., %			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	город	село	город	село	город	село	город	село	город	село	город	село
Моложе трудоспособного возраста	68,3	82,2	51,3	71,2	47,9	58,0	27,0	69,4	–29,9	–29,5	–47,4	–2,5
Трудоспособного возраста	713,5	932,4	186,8	239,3	602,6	777.7	144,1	202,5	–15,6	–16,6	–22,9	–15,4
Старше трудоспособного возраста	6403,3	7110,9	3544,0	4579,6	5493,2	6066,0	2981,4	3972,8	–14,2	–14,7	–15,9	–13.3
Пожилого возраста	4624,0	5032,8	1540,0	1877,8	3769,3	3780,6	1096,5	1276,6	–18,5	–24,9	–28,8	–32,0
Старческого возраста	12971,9	12063,4	9849,1	8569,1	8422,8	8396,7	8077,3	7883,4	–35,1	–30,4	–18,0	–8,0
Долгожители	28254,8	23897,0	30800,8	27456,6	87164,2	93307,8	19456,8	21802,8	>3,1	>3,9	–36,8	–20,6

Таблица 4

Общие коэффициенты смертности от основных причин в городской и сельской местности Белгородской обл., 2010 г. и 2017 г., на 100 тыс. населения

Причина смерти	2010 г.					2017 г.					2017 г. к 2010 г., %				
	всё население	мужчины		женщины		всё население	мужчины		женщины		всё население	мужчины		женщины	
		город	село	город	село		город	село	город	село		город	село	город	село
Болезни системы кровообращения	974,0	765,6	1209,7	804,4	446,1	716,3	691,0	882,8	606,6	845,3	–26,5	–9,8	–27,0	–24,6	89,5
Новообразования	199,4	252,2	244,0	163,9	143,3	196,5	253,1	259,1	148,1	142,9	–1,5	0,4	6,2	–9,7	–0,3
Внешние	101,2	158,7	201,1	34,9	49,7	71,1	107,0	143,4	29,4	31,3	–29,8	–32,6	–28,7	–15,8	–69,1
Болезни органов дыхания	31,1	44,3	64,8	11,1	18,9	42,4	53,9	95,2	14,8	33,6	36,3	21,7	46,9	33,3	77,8
Болезни органов пищеварения	39,9	58,2	51,6	27,8	23,2	46,0	64,2	65,0	27,6	35,4	15,3	10,3	26,0	–0,7	52,6

обходимо учитывать при организации медицинской помощи населению региона и совершенствовании гериатрической помощи.

Выводы

Исследовав структуру населения области и лиц старше трудоспособного возраста по полу и возрасту, их заболеваемости и смертности в сельской и городской местности, факторы, влияющие на здоровье и уровень его смертности, можно сделать следующие выводы:

• напряжённую демографическую ситуацию в регионе обусловливает то, что на фоне снижения на 7,5 % количества населения трудоспособного возраста, увеличения на 17,1 % старше трудоспособного имеет место снижение на 10,1 % рождаемости при уровне смертности населения, превышающем на 8,9 % средний показатель в РФ;

• стандартизованный показатель смертности всего городского населения (мужчины + женщины) на 21 % ниже, чем у сельских жителей;

• общий коэффициент смертности у городских мужчин старше трудоспособного возраста ниже на 9,5 %, чем у сельских, а у городских женщин — ниже на 24,96 %, чем у сельских жительниц;

• в структуре причин смерти населения преобладали заболевания системы кровообращения (53,7 %), новообразования (14,5 %), внешние причины (4,9 %);

• установлено наличие в области следующих основных отрицательных факторов, влияющих на здоровье населения и уровень смертности: социально-экономические, состояние окружающей среды, равнодушное (чаще пренебрежительное) отношение части населения к своему здоровью.

Это требует более активной реализации мер коррекции как внешних, так и внутренних отрицательных факторов, что позволит предупредить развитие целого ряда заболеваний, процессы преждевременного старения и смерти и будет способствовать реализации пенсионной реформы.

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., Глотов О.С., Баранова Е.В.* Геномика старения и предиктивная медицина // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 3. С. 329–338.

3. *Вишневский А.Г.* Подъем смертности в 90-е годы: факт или артефакт? // Население и общество (информ. бюл.). ЦЦЭЧИНХПРАН, 2000. № 45.

4. *Вишневский А.Г., Андреев Е.М.* Демографические перспективы России // Население России 2001. М.: Книжный дом «Университет», 2002.

5. *Доброхлеб В.Г.* Ресурсный потенциал пожилого населения России // Социол. исследования. 2008. № 8. С. 55–61.

6. *Ермаков С.П., Мешалкин Л.Д.* Типология продолжительности жизни: статистические модели взаимосвязи между структурой смертности и показателями ожидаемой продолжительности жизни. М.: ИСПИРАН, 2000.

7. *Здоровье* населения России в социальном контексте 90-х годов: проблемы и перспективы / Под ред. В.И.Стародубова и др. М.: Медицина, 2003.

8. *Какорина Е.П., Роговина А.Г.* Особенности возрастной структуры смертности населения России // Пробл. соц. гигиены, здравоохр. и истории медицины. 2001. № 3. С. 8–24.

9. *Лавлинская Л.И.* К вопросу о старении населения России и Воронежской области // Систем. анал. и упр. в биомед. системах. 2004. Т. 3. № 3. С. 182–183.

10. Линькова Н.С., Полякова В.О., Трофимов А.В., Севастьянов Н.Н., Кветной И.М. Влияние пептидов эпифиза на функцию тимуса при его старении // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 543–546.

11. Максимова Т.М. Особенности заболеваемости групп населения, различающихся по уровню подушевого дохода // Сов. здравоохр. 1991. № 7. С. 26–29.

12. Мирошниченко И.В., Столпников В.Н., Сорокина Е.А., Левашова Т.В. Ускоренное иммуностарение при сахарном диабете 2-го типа // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 3. С. 452–456.

13. Немцов А.В. Алкогольные психозы и смерти при отравлении алкоголем в областях России (1991–1999 годы) // Здравоохр. РФ. 2002. № 6. С. 35–40.

14. Олезнева Е.Е. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Белгородской области в 2017 году. Управление Роспотребнадзора по Белгородской области. Белгород, 2018.

15. Политика по контролю кризисной смертности в России в переходный период / Под ред. В.М.Школьникова и др. М., 2000.

16. 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.

17. Рыбаковский Л.Л., Иванова А.Е., Захарова О.Д., Демченко Т.А. Демографическое будущее России // Народонаселение. 2002. № 1. С. 33–49.

18. Реймерс Н.Ф. Надежды на выживание человечества. Концептуальная экология. М., 1982. С. 272.

19. Семёнова В.Г. Демографический кризис в России с позиций обратного эпидемиологического перехода: Дис. докт. эконом. наук. М.: ЦСП, 2005.

20. Стародубов В.И., Иванова А.Е. Медико-демографическая ситуация в России: проблемы и перспективы // Вестн. СПбГМА им. И.И.Мечникова. 2003. № 3. С. 83–87.

21. 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.

22. Степчук М.А. Основные показатели состояния здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности за 2010, 2017. Белгород: МИАЦ, 2011, 2018.

23. Таранова О.С. Статистический бюллетень. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Белгородской области. Белгород, 2010, 2017.

24. Штемберг А.С. Социальный стресс и психологическое состояние населения России. Часть 1. Общественно-политические процессы, формирующие социальный стресс // Пространство и время. 2014. № 15. С. 187–195.

Поступила в редакцию 21.08.2019
После доработки 21.08.2019
Принята к публикации 26.08.2019

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 5. P. 853–859

M. A. Stepchuk

AGE AND SEX DIFFERENCES IN MORTALITY OF THE POPULATION OLDER THAN THE WORKING AGE IN RURAL AND URBAN AREAS OF THE BELGOROD REGION

Medical Research and Information Center, 133v B. Khmelnytskyi pr., Belgorod 308002,
e-mail: m.stepchuk@mail.ru

The article presents the change in 2017 in comparison with 2010 in the number of main age groups, in the structure of the entire population (men + women) of the Belgorod region — a decrease of 7,5% in the working-age population and an increase of 17,1% — over of working age, due to the high mortality rate and lower fertility. It is shown that the standardized mortality rate in urban areas is 21% lower than in rural areas. The overall mortality rate for the entire population of urban areas in the age group older than working age is lower by 19,5% than in rural, including: for urban men — 9,5%, urban women — 25%, respectively. In the structure of mortality of the population over working age in 2017, the following classes of diseases prevailed: circulatory system, neoplasm, external causes. The reasons for the high mortality rate in the region are given: the impact of negative socio-economic factors, environmental factors, lifestyle, morbidity, which requires more active measures to correct them and reduce premature mortality, including over working age, which will contribute to the implementation pension reform.

***Key words**: coefficients, causes and structure of mortality of the population over working age*

КОНКУРС НА ЛУЧШУЮ РАБОТУ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ РОССИИ ПО ГЕРОНТОЛОГИИ В 2020 г.

Президиум Правления Геронтологического общества РАН объявляет прием работ на конкурс на лучшую работу молодых ученых по геронтологии в 2020 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 2020 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 2021 г.

Ревимайт

Диетический спред, восполняющий дефицит микроэлементов, витаминов группы B и Fe. Оказывает иммуномодулирующее и антиоксидантное действие.

Рекомендуется при похудении, анемии, повышенных физических и эмоциональных нагрузках.

МОСКОВСКИЙ ОФИС
Москва, 1-я улица Ямского поля, д. 24
7 (495) 640-0614 (доб. 1)
1@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

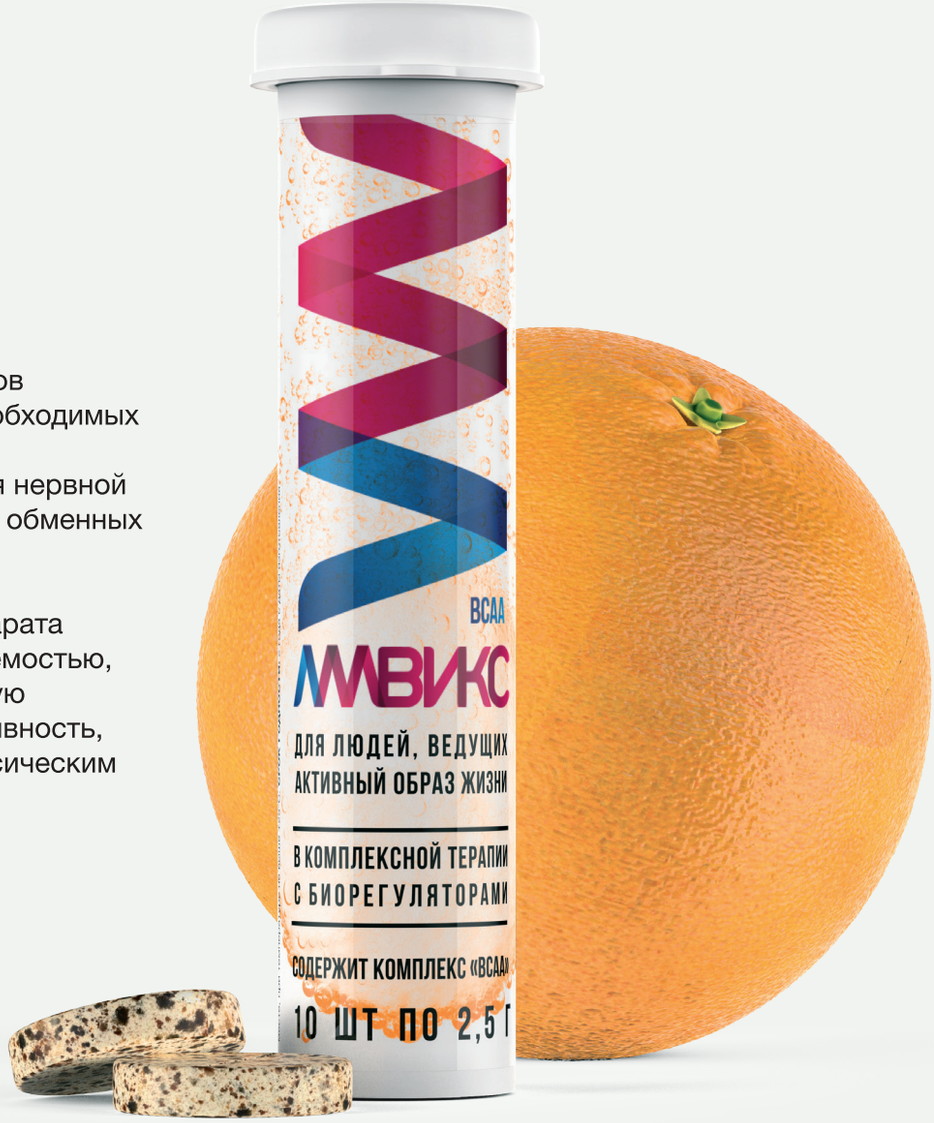
PEPTIDES
ПЕПТИДНАЯ КОМПАНИЯ № 1

www.peptidesco.com

Амвикс

Источник витаминов и аминокислот, необходимых для нормального функционирования нервной системы и течения обменных процессов.

Компоненты препарата борются с утомляемостью, повышают мозговую и физическую активность, обладают антитоксическим действием.



МОСКОВСКИЙ ОФИС
Москва, 1-я улица Ямского поля, д. 24
7 (495) 640-0614 (доб. 1)
1@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