



Кальций Комплекс — новая формула активного долголетия.

Компания Peptides — флагман научных разработок в области антивозрастных технологий, пептидной и непептидной биорегуляции.

Арсенал компании включает более 300 уникальных препаратов, разработанных для сохранения жизненной активности и поддержания здоровья. Эти инновационные решения, не имеющие аналогов в России и за рубежом, направлены на профилактику старения и восстановление естественных процессов обновления организма.



PEPTIDES
ПЕПТИДНАЯ КОМПАНИЯ № 1

www.peptides1.com



УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ ADVANCES IN GERONTOLOGY



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

ADVANCES in GERONTOLOGY

V o l u m e 3 8, № 1

Editorial Board:

Ryzhak G. A. (St. Petersburg) — Editor-in-Chief
Kvetnoy I.M. (St. Petersburg) — Deputy Editor-in-Chief
Popovich I. G. (St. Petersburg) — Coordinating Editor

Editorial Advisory Board:

Biology of aging

Arutjunyan A. V. (St. Petersburg) — Section editor
Franceschi C. (Bologna, Italy)
Golubev A. G. (St. Petersburg)
Imyanitov E. N. (St. Petersburg)
Khokhlov A. N. (Moscow)
Kolossova N. G. (Novosibirsk)
Koltover V. K. (Chernogolovka)
Korneva E. A. (St. Petersburg)
Linkova N. S. (St. Petersburg)
Moskalev A. A. (Syktyvkar)
Vijg J. (San Antonio, USA)

Interventions in aging

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

Demography of aging

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

Social and behavior gerontology

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

Clinical gerontology

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

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 • 2025

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 3 8, № 1

Редакционная коллегия:

Рыжак Г. А. (Санкт-Петербург) — главный редактор
Кветной И. М. (Санкт-Петербург) — заместитель главного редактора
Попович И. Г. (Санкт-Петербург) — ответственный секретарь

Редакционный совет:

Биология старения

Арутюнян А. В. (Санкт-Петербург) —
ответственный редактор
Вийг Я. (Сан-Антонио, США)
Голубев А. Г. (Санкт-Петербург)
Имянитов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Колосова Н. Г. (Новосибирск)
Кольтовер В. К. (Черноголовка)
Корнева Е. А. (Санкт-Петербург)
Линькова Н. С. (Санкт-Петербург)
Москалев А. А. (Сыктывкар)
Хохлов А. Н. (Москва)
Франчески К. (Болонья, Италия)

Профилактика старения

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

Демография старения

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

Социальная и поведенческая геронтология

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

Клиническая геронтология

Арьев А. Л. (Санкт-Петербург) — ответственный редактор
Баллюзек М. Ф. (Санкт-Петербург)
Барбагалло М. (Италия, Палермо)
Бенберин В. В. (Астана, Казахстан)
Воробьев П. А. (Москва)
Ильницкий А. Н. (Полоцк, Белоруссия)
Кабанов М. Ю. (Санкт-Петербург)
Козлов К. Л. (Санкт-Петербург)
Кучинотта Д. (Болонья, Италия)
Медведев Д. С. (Санкт-Петербург)
Медведев Н. В. (Курск)
Моисеенко В. М. (Санкт-Петербург)
Один В. И. (Санкт-Петербург)
Прощаев К. И. (Москва)
Пушкин А. С. (Санкт-Петербург)
Розов Р. А. (Санкт-Петербург)
Соловьев А. Г. (Архангельск)
Татарина О. В. (Якутск)
Ткачева О. Н. (Москва)
Трофимова С. В. (Санкт-Петербург)
Шабров А. В. (Санкт-Петербург)

Выходит с 1997 г.

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

Издатель: Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

Успехи геронтологии. 2025. Т. 38, № 1. 162 с., ил.

**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 Г.А. РЫЖАК

Заведующая редакцией О.В. Комарова

Корректор Н.Ю. Крамер

Адрес редакции: 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3,
АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»
Тел. (812) 230 0049;
e-mail: mmv_ag@mail.ru; galina@gerontology.ru

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

Подписано в печать 30.04.2025 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Усл. печ. л. 20,25.

Отпечатано с готовых диапозитивов в типографии издательства «Левша. Санкт-Петербург».
194356, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 38, кв. 486.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Тарасов С.В., Шабров А.В., Бордовский Г.А., Финагентов А.В. Реализация геронтологического подхода к информационно-просветительской поддержке граждан старшего поколения	10	Tarasov S.V., Shabrov A.V., Bordovsky G.A., Finagentov A.V. Implementation of the gerontological approach to informational and educational support of senior citizens
Мырзалиев Н.К., Олжаев С.Т., Манишарипова А.Т., Краснов Г.С., Аджибайев Б.Ж., Гехаев А.У., Шостак Е.Е., Ленкин С.Г. Анализ синдрома старческой астении в онкологии: обзор и определение набора гериатрических тестов для онкологического стационара	20	Myrzaliyev N.K., Olzhayev S.T., Mansharipova A.T., Krasnov G.S., Adjibayev B.J., Gekhaev A.U., Shostak E.E., Lenkin S.G. Analysis of frailty syndrome in oncology: A review and selection of geriatric assessment tools for oncology inpatient care
Бобунов Д.Н., Билык Е.О., Дударь Я.О., Завьялова Т.П., Ваганова Е.В., Долба А.В., Гебекова Д.М., Проценко А.Р. Способ лечения ожирения у пациентов пожилого и старческого возраста (1-й этап)	28	Bobunov D.N., Bilyk E.O., Dudar Ya.O., Zavyalova T.P., Vaganova E.V., Dolba A.V., Gebekova D.M., Protsenko A.R. Method of treating obesity in elderly and senile patients (1 st stage)
Барсуков А.В., Борисова Е.В., Васильева И.А., Глуховской Д.В., Кузнецов М.В., Сараев Г.Б. Вазоспастическая стенокардия: текущие представления о патогенезе, диагностике, лечении (обзор литературы)	36	Barsukov A.V., Borisova E.V., Vasilyeva I.A., Glukhovskoy D.V., Kuznetsov M.V., Saraev G.B. Vasospastic angina: current concepts about pathogenesis, diagnosis, treatment (<i>literature review</i>)
Корнеева Е.Г., Кирилочев О.О., Соловьев А.Г., Голубева Е.Ю. Опыт применения обновленных критериев STOPP/START в геронтопсихиатрической практике	46	Korneeva E.G., Kirilochev O.O., Soloviev A.G., Golubeva E.Yu. Experience of applying updated STOPP/START criteria in gerontopsychiatric practice
Керимханов К.А., Малышев М.Е., Орлова Е.А., Солдатова Л.Н., Беделов Н.Н., Иорданишвили А.К. Пептидная биорегуляция при протезном стоматите у пожилых людей	58	Kerimkhanov K.A., Malyshev M.E., Orlova E.A., Soldatova L.N., Bedelov N.N., Iordanishvili A.K. Peptide bioregulation in prosthetic stomatitis among the elder people
Маркова А.С., Богова О.Т., Мирзаев К.Б., Потопов В.Н., Пузин С.С., Пузин С.Н., Сычев Д.А. Особенности клинико-лабораторных показателей у пациентов старческого возраста при остром коронарном синдроме	64	Markova A.S., Bogova O.T., Mirzaev K.B., Potapov V.N., Puzin S.S., Puzin S.N., Sychev D.A. Features of clinical and laboratory parameters in elderly patients with acute coronary syndrome
Мустафин Р.Н. Влияние ретроэлементов на взаимосвязь старения с нейродегенеративными заболеваниями	71	Mustafin R.N. Influence of retroelements on the relationship between aging and neurodegenerative diseases
Трофимова А.А., Гржибовский А.М., Попов В.В., Макеева С.С. Нарушения физического статуса и патология органа зрения у пожилых	81	Trofimova A.A., Grjibovskiy A.M., Popov V.V., Makeeva S.S. Associations of impaired physical status and visual pathology in the elderly
Сергеева В.А., Булгакова С.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: принципы терапии пожилых пациентов	87	Sergeeva V.A., Bulgakova S.V. Chronic obstructive pulmonary disease: principles of treatment in elderly patients
Первышин Н.А., Булгакова С.В., Галкин Р.А., Лебедев П.А., Долгих Ю.А. Структура сахароснижающей терапии коморбидного пожилого пациента с сахарным диабетом 2-го типа по данным амбулаторного специализированного регистра	96	Pervyshin N.A., Bulgakova S.V., Galkin R.A., Lebedev P.A., Dolgikh Yu.A. The structure of hypoglycemic therapy in a comorbid elderly patient with type 2 diabetes mellitus according to the outpatient specialized registry
Медведев Д.С., Добрынин Д.В., Мальцев С.Б., Полякова В.О., Козлов К.Л., Шевченко С.Б. Влияние физической активности на биомаркеры старения в норме и при патологии (аналитический обзор)	105	Medvedev D.S., Dobrynin D.V., Maltsev S.B., Polyakova V.O., Kozlov K.L., Shevchenko S.B. The effect of physical activity on biomarkers of aging in normal and pathological conditions (<i>analytical review</i>)
Семёнова Г.И., Еркмайшвили И.В., Лысенко А.В., Лысенко Д.С., Дмитренко Л.М. Сохранение когнитивных способностей людей пожилого возраста средствами физической культуры	112	Semenova G.I., Erkomaishvili I.V., Lysenko A.V., Lysenko D.S., Dmitrenko L.M. Preservation of elderly people cognitive abilities by means of physical culture
Пчелин И.Ю., Лукьянец К.Ю., Миронова Е.С., Косова А.Д., Белова Ю.И., Айрапетян С.А. Инфламэйджинг и метаболический синдром: молекулярные механизмы	118	Pchelin I.Yu., Lukianets K.Yu., Mironova E.S., Kosova A.D., Belova Yu.I., Ayrapetyan S.A. Inflammaging and metabolic syndrome: molecular mechanisms

<p><i>Нестеров Ю.В.</i> Возрастные и стресс-индуцированные изменения уровня серотонина и активности моноаминоксидазы в легочной ткани в эксперименте</p>	126	<p><i>Nesterov Yu.V.</i> Age-related and stress-induced changes in serotonin levels and lung monoamine oxidase activity in the experiment</p>
<p><i>Филатова О.В., Мамышев Д.Д., Ромашко Е.И., Воронина И.Ю., Шишкина Н.А., Куцева Е.В., Халимов Р.И., Щербakov Д.Н.</i> Влияние фитокомпозиции с ноотропными свойствами на качество жизни и психоэмоциональное состояние лиц среднего и раннего пожилого возраста</p>	131	<p><i>Filatova O.V., Mamyshev D.D., Romashko E.I., Voronina I.Yu., Shishkina N.A., Kutseva E.V., Khalimov R.I., Sherbakov D.N.</i> Influence of phytocomposition with nootropic properties on the quality of life and psychoemotional state of middle-age and early elderly people</p>
<p><i>Медведев Д.С., Троцюк Д.В., Добрынин Д.В., Козлов К.Л., Шевченко С.Б., Полякова В.О.</i> Паттерны физиологических реакций на стандартизированную кардиореспираторную нагрузку как маркеры возрастобусловленных изменений</p>	138	<p><i>Medvedev D.S., Trotsyuk D.V., Dobrynin D.V., Kozlov K.L., Shevchenko S.B., Polyakova V.O.</i> Patterns of physiological reactions to standardized cardiorespiratory load as markers of age-related changes</p>
<p><i>Белоглазов В.А., Яцков И.А., Кумельский Е.Д., Тесленко М.А.</i> Опыт применения концентрата полифенолов винограда у пожилых пациентов с бронхиальной астмой в постковидном периоде</p>	145	<p><i>Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Kumelskiy E.D., Teslenko M.A.</i> Experience of using grape polyphenol concentrate in elderly patients with bronchial asthma in the post-COVID period</p>
<p><i>Таяутина Т.В., Лысенко А.В., Казарян Т.М., Модебадзе Е.В., Каплуновская М.А.</i> Влияние артериальной гипертензии на стимуляцию ангиогенеза и выраженность системного воспаления у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких</p>	150	<p><i>Tayutina T.V., Lysenko A.V., Kazaryan T.M., Modebadze E.V., Kaplunovskaya M.A.</i> The effect of arterial hypertension on the stimulation of angiogenesis and the severity of systemic inflammation in elderly patients with chronic obstructive lung disease</p>
<p><i>Сурмач М.Ю., Корнейко П.Л.</i> Предикторы самовосприятия качества жизни лиц 60 лет и старше, проживающих в Гродненской области</p>	156	<p><i>Surmach M.Yu., Korneiko P.L.</i> Predictors of self-perception of the quality of life of people aged 60 years and older living in the Grodno region</p>

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Невыполнение данных требований удлинит допечатную подготовку текста

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

За редакционно-издательскую подготовку статей, принятых в печать, взимается оплата в размере 15 000 рублей. В стоимость публикации входит редакторская обработка и предпечатная подготовка статей и рисунков. Аспиранты и студенты (в случае, если они единственные авторы статьи) освобождаются от оплаты за публикацию. Все статьи, опубликованные в журнале «Успехи геронтологии», имеют свободный доступ на сайте <http://www.gersociety.ru/information/uspexi/>.

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

1. Статью направлять в редакцию в электронном виде по e-mail: mpmv_ag@mail.ru; galina@gerontology.ru.
2. Статья может быть подана на русском или английском языке. На английском языке статьи могут подавать: а) зарубежные авторы; б) коллектив авторов, в состав которого входит, как минимум, один зарубежный автор.
3. Размер статьи не должен превышать 12 стр., включая список литературы и резюме, обзора — 20 стр. Объем обзорных и общетеоретических статей согласовывается с редакцией журнала. Формат текста: шрифт Times New Roman, кегль 12, интервал 1,5, поля обычные (верхнее и нижнее 2 см, правое 3, левое 1,5 см). Список литературы к статье не должен превышать $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{8}$ объема статьи. В передовых статьях и обзорах цитируется не более 70 источников.
4. В статье и списке литературы не должны упоминаться неопубликованные работы, учебники, авторефераты диссертаций и тезисы конференций местного значения. Библиография, как правило, должна содержать литературу преимущественно за последние 5–7 лет.
5. На первой странице должны быть: 1) инициалы и фамилия 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, должность, ученая степень, звание (если есть), адрес электронной почты.
6. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных исторических введений и повторов. При представлении в печать научных экспериментальных работ должны, руководствуясь «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», указывать вид, число использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления. Работы, в которых вышеупомянутые данные не приводятся, а также работы, при выполнении которых болезненные процедуры проводились без анестезии, к публикации не принимаются.
7. Статья должна быть тщательным образом проверена автором: химические формулы, таблицы, дозировки, цитаты. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректур авторам не высылаются, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
8. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным (до 7 рисунков). Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими. Файлы рисунков, диаграмм и схем предоставляются вместе со статьей отдельными файлами в редактируемом формате. Файлы фотографий предоставляются в исходном формате без маркировки. В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски (или импрегнации) препарата. Если рисунок дан в виде монтажа, фрагменты которого обозначены буквами, обязательно должна быть общая подпись к нему и пояснения к отдельным фрагментам. Рисунки должны быть также внедрены в текст статьи (в самый конец текста, один за другим, каждый со своей подписью).
9. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.
10. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.
11. Фамилии отечественных авторов в тексте пишут обязательно с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, в квадратных скобках должны стоять не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.
12. В соответствии с ГОСТ 7.0.5-2008, список литературы должен быть оформлен следующим образом:
 - а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (на первом месте фамилия, затем инициалы); сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных; работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов;
 - б) если цитируется несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке;
 - в) в статьях, написанных более чем четырьмя авторами, указывают фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.»; при четырех авторах указывают всех;
 - г) для периодических и продолжающихся изданий необходимо указать: автора(-ов), полное название статьи, две косые линейки (/), источник в стандартном сокращении, место издания, год, том (при необходимости), номер (выпуск), страницы (обозначаются буквой С.) от и до; все элементы выходных данных отделяют друг от друга точкой;
 - д) при ссылке на монографию или сборники необходимо указать название публикации, номер издания (если он есть), место и год издания;
 - е) в монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после названия книги через двоеточие указывают, с какого языка сделан перевод;
 - ж) если заглавие источника состоит из нескольких 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.
13. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее основное содержание работы, на русском и английском языках. Объем резюме не должен превышать 250–300 слов по рекомендации Гост Р 7.0.7-2021. 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.
14. 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) ссылка на регистрацию клинических исследований; д) конфликт интересов.
 15. В сопроводительном письме авторами могут быть предложены два возможных рецензента с указанием ФИО, должности, научного звания, места работы и адреса электронной почты рецензента.
 16. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования присланных статей, а также, с согласия автора, помещения статей в виде рефератов или аннотаций; для связи с авторами редакция использует электронную почту.
 17. При публикации тезисов докладов для конференций и форумов присланные тексты не высылаются на согласование авторам. В тезисах можно давать ссылки на гранты. Благодарности в тезисах не публикуются, таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы не допускаются. Объем тезисов — не более одной страницы.
 18. Публикация статьи в журнале не влечет никаких финансовых отчислений автору.
 19. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются; оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.
 20. Примеры оформления статей — на сайте Геронтологического общества при РАН (www.gersociety.ru), где размещены полные электронные версии журнала в свободном доступе.

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

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

С.В. Тарасов¹, А.В. Шабров², Г.А. Бордовский¹, А.В. Финагентов¹

РЕАЛИЗАЦИЯ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ИНФОРМАЦИОННО-ПРОСВЕТИТЕЛЬСКОЙ ПОДДЕРЖКЕ ГРАЖДАН СТАРШЕГО ПОКОЛЕНИЯ

¹ Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, 191186, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48, e-mail: iriot@herzen.spb.ru; ² Институт экспериментальной медицины, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

В работе обосновано использование геронтологического подхода в процессе информационно-просветительской поддержки оказания комплексной помощи гражданам старшего поколения в рамках формирования Национального проекта «Продолжительная и активная жизнь» и региональной программы Санкт-Петербурга «Серебряный возраст». Представлены предложения по разработке межведомственной программы информационно-просветительской поддержки пожилых граждан, способствующей повышению информационной доступности, востребованности и эффективности услуг социального профиля за счет активного сотрудничества пожилых граждан — получателей услуг — с персоналом государственных учреждений, их предоставляющих, внедрения инновационных информационных, образовательных и геронтологических технологий, привлечения к поддержке пожилых граждан общественных организаций, коммерческих структур и добровольческих центров. Рассмотрены структура и состав программы, алгоритм ее реализации, организация пилотного проекта на территории Санкт-Петербурга с использованием опыта, наработок и творческого потенциала учреждений социальной сферы, научных и образовательных центров региона.

Ключевые слова: геронтологический подход, комплексная помощь, социальная адаптация, информационная доступность услуг, просветительские программы

Продление периода активного долголетия граждан определено приоритетной социальной задачей органов государственной власти на ближайшее десятилетие. Механизмы её решения будут апробированы в рамках действующих национальных проектов «Демография» [2], «Здравоохранение» [1] и разрабатываемых по поручению президента России В.В. Путина новых национальных проектов «Продолжительная и активная жизнь» и «Семья» [4]. В Санкт-Петербурге по инициативе губернатора А.Д. Беглова сегодня формируется уникальная целевая программа «Серебряный возраст», базовыми направлениями которой определе-

ны здоровье, спорт, образование и досуг. Основное отличие этой программы от ранее реализуемых проектов — комплексность и межведомственный геронтологический подход к формированию пакетов услуг.

Организация информационно-просветительской поддержки призвана обеспечить активное сотрудничество граждан старшего поколения с персоналом учреждений социальной сферы при получении услуг Комплексной помощи [6, 11, 16], в первую очередь в процессе психофизиологического обследования граждан, предусматривающего «скрининговое исследование» (проводится на базе учреждений социальной сферы) [9] и «комплексную гериатрическую оценку» (проводится специалистами гериатрами на базе учреждений здравоохранения) для формирования персональных пакетов услуг. Решение этой задачи на уровне регионов с учётом реализации комплексного подхода к оказанию социальной помощи [14, 15] обеспечивается за счет включения в состав национальных проектов и целевых государственных программ специальных мер по информированию пожилых граждан и их родственников о принципах, особенностях и алгоритмах оказания услуг в составе Комплексной помощи, просветительских программ, способствующих их социальной адаптации и активному участию в жизни современного общества.

Постановка задачи разработки Программы информационно- просветительской поддержки пожилых граждан

Формирование интегральной системы информационно-просветительской поддержки пожилых граждан [25] является важной составляющей системной поддержки оказания Комплексной помощи ведомствами, структурами и организациями.

Она направлена на повышение информационной доступности всех видов услуг и социальную адаптацию пожилых граждан в процессе их получения. Подготовка межведомственной региональной Программы информационно-просветительской поддержки оказания Комплексной помощи пожилым гражданам предусматривает определение целей, постановку задач, формулировку требований к её организации, а также выделение научных приоритетов с учётом особенностей использования геронтологического подхода.

Цели программы — обеспечение в масштабах региона 100% информационной доступности и осознанной востребованности услуг Комплексной помощи, содействие внедрению и тиражированию инновационных геронтологических технологий и форматов в практику ведомственных учреждений, работающих с пожилыми гражданами.

Основные функциональные направления информационно-просветительской поддержки пожилых граждан показаны на рис. 1.

При определении задач Программы важно обеспечить взаимодополнение информационной и просветительской составляющих в составе информационно-просветительской поддержки пожилых граждан, преемственность информационных и просветительских мероприятий и проектов, реализуемых отдельными ведомствами, согласованное планирование развития и координацию действий социальных учреждений и структур [7].

Информационная составляющая [21] включает проекты по информированию пожилых граждан об условиях и порядке оказания услуг в составе Комплексной помощи, возможностях и условиях

получения дополнительных услуг социального профиля, не входящих в состав Комплексной помощи.

Просветительская составляющая [8] включает проекты и мероприятия, стимулирующие активное участие пожилых граждан в получении услуг за счёт разъяснения, убеждения и мотивации, обеспечивающие их социальную и психологическую адаптацию к изменениям современного общества, интеграцию в информационное пространство, способствующие организации взаимодействия с персоналом учреждений, предоставляющих услуги.

Выделим характерные особенности мероприятий и проектов в составе Программы, обусловленные использованием геронтологического подхода.

Информационные проекты должны быть ориентированы на широкие контент-группы, локализованные по месту проживания пожилых граждан, либо реализовываться в привязке к ведомственным программам, таким как «Диспансеризация населения». При их формировании необходимо обеспечивать взаимодополнение очного и электронных форматов представления информации, научное обоснование состава тематических информационных модулей [14, 24, 31] в привязке к «геронтологическому статусу» участников локализованных контент-групп.

Просветительские проекты и мероприятия должны формироваться для узких контент-групп, локализованных с учётом уровня социальной и психологической адаптации, возрастных, интеллектуальных особенностей включённых в них пожилых граждан.

Внедрение «единых геронтологических стандартов» призвано способствовать интеграции

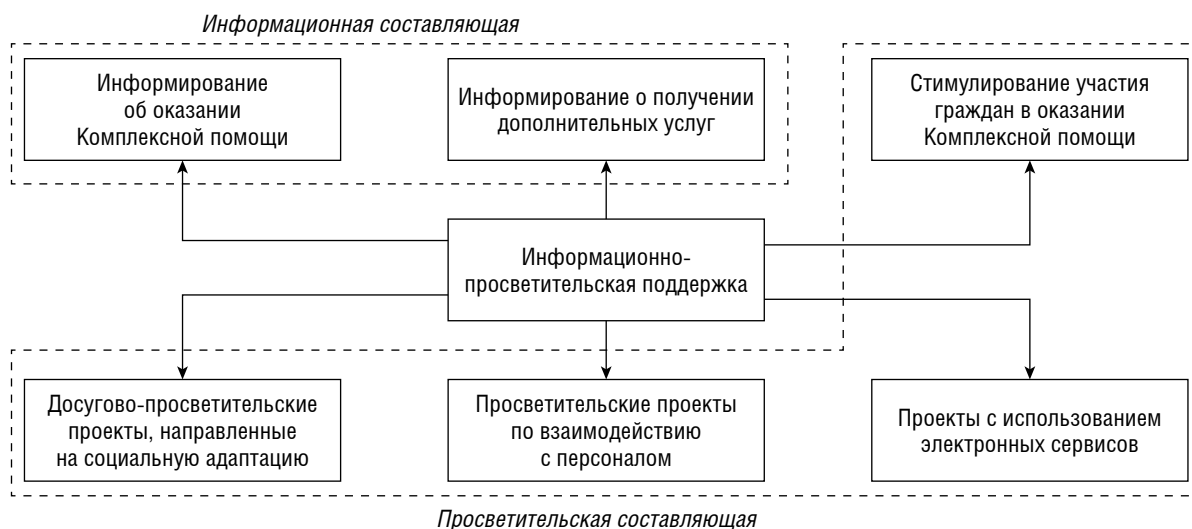


Рис. 1. Основные функциональные направления информационно-просветительской поддержки граждан старшего поколения

в состав Программы ведомственных мероприятий и проектов.

Анализ перечисленных особенностей позволяет выделить научные приоритеты и спланировать базовые меры, обеспечивающие системное единство и целостность информационно-просветительской поддержки пожилых граждан, разработать «Алгоритм интеграции» в состав Программы ведомственных информационных и просветительских проектов и сформировать «Систему научно-методической поддержки» взаимодействия участвующих в Программе ведомственных структур.

Эффективность информационных и просветительских мероприятий и проектов в составе Программы зависит от формирования контент-групп. На рис. 2 представлены основные виды услуг (функциональные модули) в составе Комплексной помощи пожилым гражданам [10] в привязке к локализованным по возрасту категориям граждан.

Следует отметить, что персональные пакеты услуг для выделенных контент-групп должны включать услуги из нескольких функциональных модулей, что оказывает влияние на состав и форматы информационно-просветительской поддержки в рамках мероприятий и проектов.

Предпосылками успешной реализации Программы являются: решение на региональном уровне вопросов нормативного регулирования взаимодействия ведомств и структур в процессе оказания Комплексной помощи [16, 22, 27], активное привлечение к информированию пожилых граждан региональных СМИ (печатных и электронных), повышение компьютерной грамотности пожилых граждан, расширение использования ими инфор-

мационных электронных баз и сервисов, привлечение на безвозмездной основе к информационной поддержке оказания Комплексной помощи коммерческих структур, общественных и ветеранских организаций, религиозных конфессий, создание на региональном уровне структур, поддерживающих реализацию Программы, — экспертных, координационных и научно-методических, при непосредственном участии органов государственной власти, взаимодействующих с научным и профессиональным сообществом геронтологов [3].

Структура и состав Программы

Рассмотрим основные категории проектов, входящих в состав Программы.

Целевые проекты с привлечением региональных печатных и электронных СМИ до настоящего времени не реализовывались в Санкт-Петербурге. В перспективе они могут рассматриваться как базисные для Программы с учётом высокого информационного потенциала СМИ: ТВ-каналов — «Пятый канал», «78 События», «СПБ ТВ», «СПБ КТВ», радиотрансляционной сети, периодических печатных изданий, таких как «Петербургский дневник», «Санкт-Петербургские ведомости», «Вечерний Санкт-Петербург», «Социальное обозрение. Здравоохранение». К сожалению, использование ресурсов электронных СМИ и интернета до настоящего времени ограничивается низким уровнем технической подготовки большинства пожилых граждан (порядка 70%), а также их недостаточным доверием к представляемой в этом формате информации. Реализация проектов с привлечением региональных СМИ актуальна и обоснована



Рис. 2. Основные виды услуг пожилым гражданам в составе Комплексной помощи и целевая аудитория их получателей

не только технически, но и экономически, так как их значительная часть уже пользуется финансовой поддержкой бюджета города, поэтому размещение в них социально значимых материалов не потребует дополнительных затрат и может обеспечить 100% информационную доступность услуг Комплексной помощи пожилым гражданам.

Проекты, реализуемые отдельными ведомствами, имеют, как правило, высокую практическую ориентированность и востребованность с учётом их привязки к узкому спектру услуг социального профиля — медицинских, социальных, психологических, образовательных, культурно-досуговых, а также мер по профессиональной адаптации пожилых граждан в связи с выходом на пенсию и изменением состояния здоровья. Отдельные ведомственные структуры — Центр организации социального обслуживания (Комитет по социальной политике), Городской центр медицинской профилактики и Городская гериатрическая служба (Комитет по здравоохранению), Библиотечная система Санкт-Петербурга (Комитет по культуре) — накопили значительный опыт по реализации просветительских проектов, который может быть востребован при формировании Программы. Мероприятия по информационно-просветительной поддержке пожилых граждан сегодня реализуются на площадках порядка 170 подразделений социальных служб, более 120 учреждений здравоохранения, до 100 общедоступных публичных библиотек, порядка 200 культурных центров. В то же время, дальнейшее исключительное использование ведомственной модели бесперспективно в силу селективности предоставляемой информации, ограничения по количеству её получателей для отдельных проектов (как правило, не более 3–5 тыс. человек) и вследствие разобщенности и несогласованности информационных проектов и мероприятий, низкой суммарной информационной доступности, не превышающей, по оценкам специалистов, 300–400 тыс. пожилых граждан.

Партнерские проекты, предусматривающие сотрудничество органов государственной власти с общественными и ветеранскими организациями, религиозными конфессиями [20], имеют хорошие перспективы развития с точки зрения повышения информационной доступности услуг. Это обусловлено высоким информационным и техническим потенциалом структур-партнёров — массовостью и мотивированностью участия в их работе на постоянной основе пожилых граждан. Представляется перспективным привлечение к ре-

ализации Программы в Санкт-Петербурге общественных организаций ветеранов и пенсионеров, сотрудничество с партийным проектом «Старшее поколение» партии «Единая Россия», Санкт-Петербургской епархией Русской православной церкви. Взаимодействие с этими структурами позволяет обеспечить проведение регулярных массовых просветительских мероприятий в очном и дистанционном формате с привлечением до 500 тыс. социально активных пожилых граждан.

Опыт организации добровольческой деятельности в Санкт-Петербурге показывает потенциально высокую эффективность проектов, предусматривающих сотрудничество учреждений социальной сферы, в рамках Федеральной программы «Обучение служением», с волонтерскими и добровольческими центрами [23], сформированными на базе ведущих вузов города. Привлечение профессионально ориентированных студентов-добровольцев, в частности обучающихся по специальностям «Врачебное дело», «Гериатрия», «Клиническая психология», «Информационные технологии», представляет особый интерес в рамках совершенствования работы учреждений здравоохранения, для которых привлечение неквалифицированных сторонних лиц ограничивается ведомственными нормативными документами.

Проекты по информированию пожилых граждан с участием социально ответственных коммерческих организаций могут рассматриваться как перспективные для Санкт-Петербурга. Представляет интерес привлечение системообразующих структур с государственным участием, ориентированных на массовое оказание населению сервисных и финансовых услуг, включая выплату пенсий и пособий, таких как Почта России (300 отделений), Сбербанк (220 отделений), ВТБ (78 отделений), Банк Санкт-Петербург, а также Единый центр, специализирующийся на приёме коммунальных платежей (ЕЦКП). Услугами этих организаций на регулярной основе пользуются до 80% пожилых петербуржцев, поэтому размещение информационных табло (видеомониторов) в их офисах обеспечит широкое предоставление и регулярную актуализацию информации по оказанию Комплексной помощи.

Проекты, предусматривающие использование форматов социальной рекламы, целесообразно выделять отдельную группу. В частности, перспективным представляется размещение клиповой информации на билбордах у остановок общественного транспорта (до 200 точек) и на электронных носителях в салонах автобусов, троллейбусов и метро

(до 800 носителей). Отличительными особенностями предоставления информации в формате социальной рекламы являются лаконичность, простота и четкость изложения, репрезентативность, массовая доступность. Использование динамических электронных носителей позволяет оперативно актуализировать информационные блоки, ориентированные на пожилых граждан и их родственников.

Реализуемый с 2022 г. правительством Санкт-Петербурга (Комитет по информатизации и связи) проект формирования государственной региональной электронной системы информирования граждан [28] предусматривает презентацию единого комплекса информации по ведомственным и корпоративным мероприятиям, реализуемым в процессе оказания Комплексной помощи пожилым гражданам. Его отличительными особенностями являются удобство и комплексность представления информационных материалов, межведомственный подход к решению задач информационной поддержки в масштабах региона. В то же время, массовое использование формируемого массива данных обусловлено решением проблемы устранения «цифрового неравенства пожилых граждан».

Подготовка к реализации Программы

Разработка Программы на основе геронтологического подхода и её согласование в масштабах региона — задача сложная и масштабная, требующая опережающего решения нормативных, организационных, технических, научных, финансовых и административных проблем. На рис. 3 представлен алгоритм реализации Программы, включающий подготовительную стадию, разработку технического задания и формирование проектов.

Для пояснения принципов формирования проектов в составе Программы выделим и проанализируем основные функциональные модули, предусматривающие действия по решению проблем на подготовительной стадии, реализуемой в рамках Пилотного проекта.

Нормативное обеспечение реализации Программы

Решение вопросов нормативного обеспечения использования геронтологического подхода для информационно-просветительской поддержки пожилых граждан в ходе оказания Комплексной помощи включает несколько этапов.

Критический анализ действующих нормативных и законодательных актов федерального и регионального уровня, регламентирующих принципы, алгоритмы и форматы предоставления пожилым гражданам информационных и просветительских услуг, позволяет выявить факторы, препятствующие организации информационного взаимодействия структур и учреждений в процессе оказания Комплексной помощи.

Сравнительный анализ ведомственных документов, регламентирующих деятельность государственных учреждений в процессе информационно-просветительской поддержки оказания услуг пожилым гражданам, в рамках реализации действующих целевых региональных программ и текущей профильной деятельности направлен на выработку геронтологического подхода к нормативному обеспечению информационно-просветительской поддержки Комплексной помощи.

Подготовка пакета предложений (на основе результатов анализа) по нормативному обеспечению внедрения геронтологического подхода при ока-

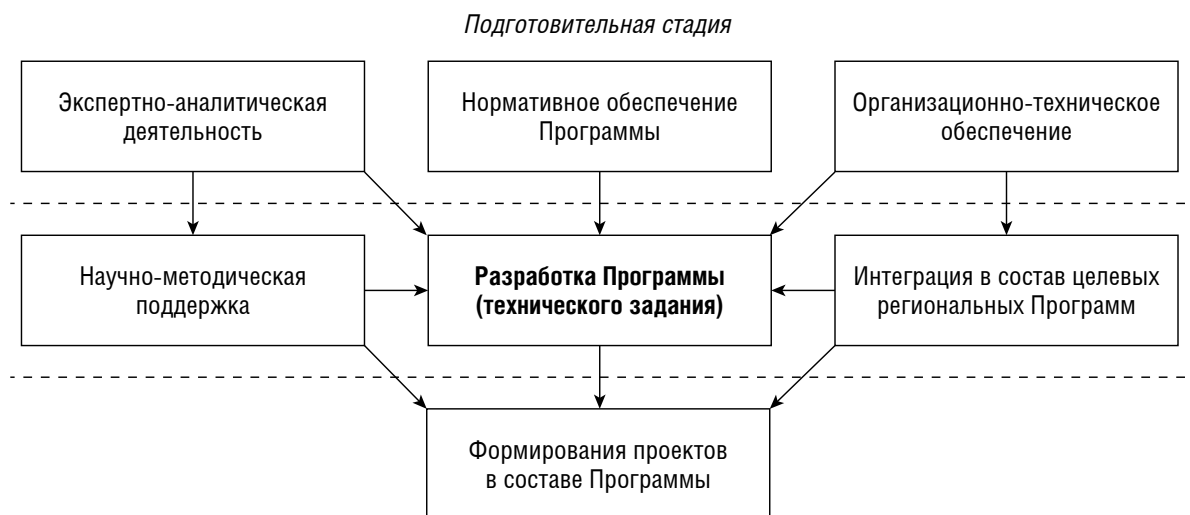


Рис. 3. Алгоритм реализации Программы

зании Комплексной помощи пожилым гражданам в части информационно-просветительской поддержки должна предусматривать модернизацию действующих и разработку дополнительных нормативных актов и документов, включая «Регламент взаимодействия структур, участвующих в оказании Комплексной помощи пожилым гражданам в части информационно-просветительской поддержки» и «Положение о непрерывной информационно-просветительской поддержке пожилых граждан в процессе оказания Комплексной помощи».

Экспертно-аналитическая деятельность

Реализация комплекса экспертно-аналитических мероприятий призвана обеспечить независимую вневедомственную научно обоснованную оценку текущей ситуации с информационно-просветительской поддержкой и перспектив ее совершенствования в контексте решения стратегической задачи — создания в России системы Комплексной помощи пожилым гражданам.

Позиционирование локализованных социальных и возрастных контент-групп пожилых граждан с учётом их геронтологического статуса, востребованности и используемых форматов оказания отдельных видов услуг в составе Комплексной помощи направлено на повышение эффективности информационно-просветительской поддержки.

Социально-психологические исследования по функциональному наполнению тематических модулей в составе курсов просветительской поддержки обеспечивают их адаптацию для восприятия локализованными целевыми группами на стадии реализации Пилотного проекта. Они проводятся с привлечением учреждений социальной сферы и общественных организаций-партнёров.

Экспертный анализ ситуации с предоставлением ведомственными структурами информационных и просветительских услуг пожилым гражданам в рамках действующих целевых программ и текущей профильной деятельности (форматы, объёмы, оценка эффективности, алгоритмы) позволяет разработать рекомендации по модернизации используемых моделей и практик с учётом внедрения геронтологического подхода, интеграции ведомственных проектов в составе Программы. При этом необходимо критически оценивать варианты использования и совершенствования алгоритмов, методик, технологий и практик информационной и просветительской поддержки пожилых граждан, уже реализуемых на уровне ведомств и регионов, а также возможности привлечения зарубежного опыта.

Отдельным важным направлением работы является структурный и функциональный анализ рынка коммерческих услуг социального профиля, предоставляемых пожилым гражданам государственными и негосударственными структурами, с позиции формирования комплекса мер по их информационно-просветительскому сопровождению для их возможной интеграции в состав Программы.

Организационно-технические мероприятия

Перечислим наиболее важные организационно-технические мероприятия, в совокупности формирующие базис для реализации рассмотренных выше категорий проектов в составе Программы.

Создание на региональном уровне межведомственных структур организационно-технического и научно-методического сопровождения Программы, включая Общественный совет, Экспертный совет, Информационно-просветительский центр. При создании Общественного совета по Программе может быть использован опыт деятельности межрегиональной общественной организации Общественный совет по проблемам граждан старшего поколения, ветеранов и инвалидов [29], работающей в Санкт-Петербурге с 2012 г. (председатель — академик РАО Г.А. Бордовский), а также опыт функционирования с 2018 по 2020 г. Межведомственной комиссии по проблемам оказания комплексной медико-социальной помощи гражданам с частичной утратой способности к самообслуживанию [30] (руководитель в те годы — член-корреспондент РАН В.Н. Анисимов). Функции Экспертного совета по Программе могут быть возложены на Экспертный совет по проблемам совершенствования комплексной помощи гражданам старших возрастных групп по профилю «Геронтология/гериатрия» при вице-губернаторе Санкт-Петербурга профессоре О.Н. Эргашеве [33] (работает с 2022 г.). Подготовка к созданию Информационно-просветительского центра по профилю «Геронтология» на базе РГПУ им. А.И. Герцена проведена в 2024 г. Институтом развития информационных и образовательных технологий в области геронтологии [26] (работает с 2023 г.).

Разработка и апробация механизмов и структур, обеспечивающих мониторинг реализации Программы и контроль проведения отдельных мероприятий и проектов в её составе, динамическое отслеживание эффективности и обоснованности организационных и технических решений на уровне локализованных территорий и контент-групп,

ведомственных учреждений, оценку результатов привлечения к сотрудничеству общественных организаций, добровольческих центров, коммерческих структур и региональных СМИ, использования информационных технологий и инновационных практик.

Формирование на портале «Госуслуги Санкт-Петербурга» единой информационной платформы предоставления пожилым гражданам услуг в составе Комплексной помощи [28] (при координации Комитетом по информатизации и связи Санкт-Петербурга) за счет интеграции информационных ресурсов структур, участвующих в реализации Программы (в первую очередь Комитетов по здравоохранению, социальной политике, культуре, молодежной политике, труду и занятости населения).

Создание публичного мультимедийного Фонда геронтологических материалов и публикаций [12, 13] на базе РГПУ им. А.И. Герцена во взаимодействии с Геронтологическим обществом при Российской академии наук и при поддержке правительства города, консолидирующего электронные и печатные научные материалы по геронтологии, доступные для использования специалистами учреждений и структур, реализующих функцию просветительской поддержки оказания Комплексной помощи пожилым гражданам.

Задачи, форматы и основные составляющие Пилотного проекта

Задачей реализации Пилотного проекта [32] является проведение комплекса подготовительных исследований, обеспечивающих разработку и апробацию на региональном уровне инновационных алгоритмов и практик, которые будут использоваться

при формировании Технического задания на создание типизированной системы информационно-просветительской поддержки оказания Комплексной помощи пожилым гражданам.

Выбор форматов реализации Пилотного проекта (планируемые сроки реализации — 8–12 мес) обусловлен необходимостью приоритетной разработки технологий информационно-просветительской поддержки оказания Комплексной помощи для выделенной категории «гериатрические пациенты».

Мероприятия в составе информационной составляющей проводятся на территории двух–трех административных районов города (Опытная зона) в привязке к базовым учреждениям здравоохранения и социального обслуживания, ориентированным на предоставление гериатрической помощи гражданам 70–80 лет. Планируемый охват мероприятиями целевой аудитории — до 300 тыс. человек. Структура и содержание мероприятий в составе просветительской составляющей [31] разрабатываются в контексте решения задачи обеспечения активного участия пожилых граждан в получении услуг гериатрической медико-социальной помощи, в первую очередь — на амбулаторном уровне, непосредственно на территории проживания. Планируемый охват мероприятиями — до 2 тыс. человек.

Основные составляющие Пилотного проекта, предлагаемого к реализации на территории Санкт-Петербурга, показаны на рис. 4. Кратко поясним представленные на рисунке блоки.

Разработка стандартизованного набора из четырех информационных тематических модулей для пожилых граждан (в печатном и электронном форматах) позволяет позиционировать возможности,

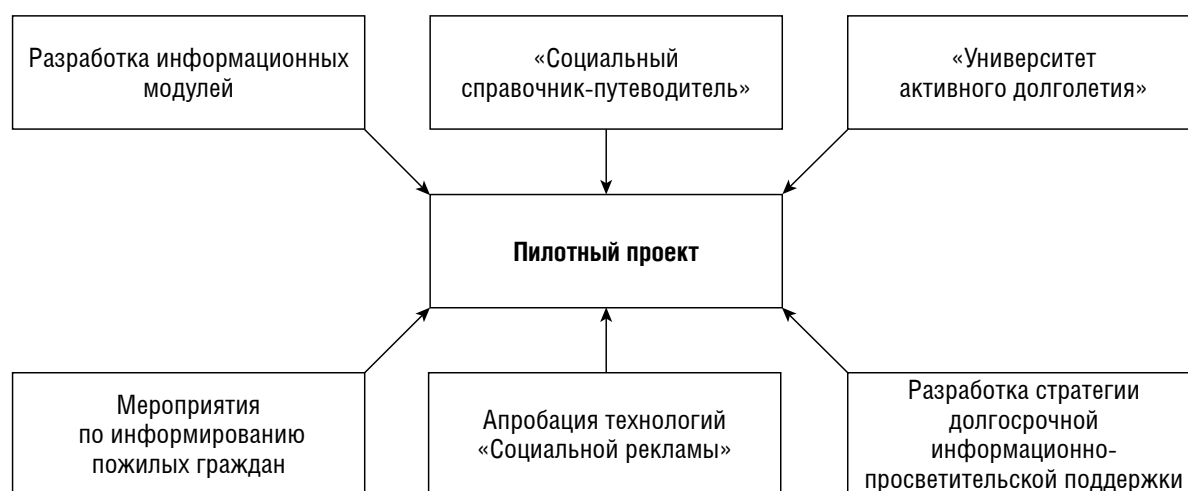


Рис. 4. Составляющие Пилотного проекта

базовые параметры, используемые социальными учреждениями и организациями технологии предоставления основных видов услуг в составе Комплексной геронтологической помощи.

Базовой составляющей, обеспечивающей информационную доступность услуг в составе Комплексной помощи пожилым гражданам, является формирование мультидисциплинарного комплекса информационных материалов в формате «Социального справочника-путеводителя пожилого жителя Санкт-Петербурга», включающего разделы базовой и ситуативной информации. В Справочнике даны условия и порядок оценки психофизиологического состояния пожилых граждан, формирования, в соответствии с нуждаемостью, персональных пакетов услуг Комплексной помощи, особенности организации работы Городской гериатрической службы [5] и учреждений социальной сферы.

Апробация и структурирование комплекса мер по информированию пожилых граждан об особенностях оказания Комплексной помощи проводятся в масштабах локальной Опытной зоны, охватывающей два—три района Санкт-Петербурга, с использованием форматов социальной рекламы, размещением стандартных информационных материалов в учреждениях социальной сферы — районных МФЦ, отделениях КЦСОН, амбулаторно-поликлинических учреждениях здравоохранения, библиотеках и культурно-досуговых центрах.

Апробация структуры и функционального наполнения лекционно-дискуссионного образовательного курса для пожилых граждан, включающего стандартный набор информационных модулей, реализуется в формате межведомственного просветительского проекта «Университет активного долголетия». Структура курса должна предусматривать в первую очередь тематические занятия по направлениям, связанным с гериатрической помощью [5]: организация оказания и основные виды, структура и принципы функционирования Городской гериатрической службы, особенности профилактики и реабилитации по основным видам возрастассоциированных инвалидизирующих заболеваний, основы геронтопсихологического сопровождения пациентов, организация предоставления социально-медицинских услуг и долговременного ухода, привлечение к оказанию поддержки пожилых граждан их родственников, представителей общественных организаций и квалифицированных добровольцев [17–19], использование технологий дистанционного медико-социального сопровождения.

Основным результатом Пилотного проекта должна стать разработка на основе проведения комплекса мер в Опытной зоне стратегии долгосрочной информационно-просветительской поддержки оказания Комплексной помощи пожилым гражданам в масштабах региона (системы).

Заключение

Анализ представленных в настоящей публикации материалов показывает, что использование геронтологического подхода для информационно-просветительской поддержки пожилых граждан научно обосновано и позволяет обеспечить системное единство предоставления услуг в составе Комплексной помощи.

Принципиально важно, что создание Системы информационно-просветительской поддержки оказания Комплексной помощи в рамках реализации Национального проекта «Продолжительная активная жизнь» и региональной целевой программы Санкт-Петербурга «Серебряный возраст» может быть обеспечено без существенного увеличения бюджетного финансирования за счёт интеграции ведомственных проектов, использования организационных и информационных ресурсов общественных организаций, привлечения на безвозмездной основе ресурсов социально ориентированных коммерческих структур. При этом информационная доступность услуг Комплексной помощи пожилым гражданам может быть увеличена в 5–6 раз.

Разработка региональной межведомственной Программы информационно-просветительской поддержки, базирующейся на геронтологическом подходе, призвана в сжатые сроки (до 2 лет) сформировать у большинства пожилых жителей Санкт-Петербурга (до 80%) осознанное восприятие и понимание факта, что активное личное участие в процессе предоставления Комплексной помощи является жизненной необходимостью, способствует повышению качества повседневной жизни за счёт социальной и психологической адаптации пожилого человека к реалиям современного технологического общества.

Реализация Программы на основе использования геронтологического подхода предусматривает привлечение к экспертно-аналитической деятельности и научно-методическому сопровождению информационно-просветительской поддержки оказания Комплексной помощи гражданам старшего поколения учёных-геронтологов, входящих в состав Геронтологического общества при Российской академии наук, а также специалистов ведущих

исследовательских и образовательных центров Санкт-Петербурга. Поддержка Программы правительством города, высокий научный, организационный и технический потенциал региона, использование наработок петербургских учёных позволяют сформировать в сжатые сроки типизированную региональную модель оказания пожилым людям Комплексной геронтологической помощи, одной из важнейших компонентов системной поддержки которой является информационно-просветительская составляющая.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 26.12.2017 г. № 1640 (в ред. 01.03.2018 г.) «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»».
2. Поручения председателя Правительства Российской Федерации Д.А. Медведева от 22.05.2018 г. № ДМ-П13-2858 «О разработке Национального проекта «Демография» и Федерального проекта «Старшее поколение»».
3. Постановление Президиума Российской академии наук (по результатам обсуждения проблем демографии и старения) от 17.05.2022 № 129.
4. Поручения президента России В.В. Путина от 30.03.2024 № Пр-616 по посланию Федеральному собранию Российской Федерации от 29.02.2024 г.
5. Анисимов В.Н., Бордовский Г.А., Финагентов А.В., Шабров А.В. Государственная поддержка граждан старшего поколения: какая гериатрия нужна современной России? // Успехи геронтол. 2020. Т. 33, № 4. С. 625–645.
6. Анисимов В.Н., Редько А.А., Финагентов А.В. и др. Создание региональной системы оказания комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения: опыт Санкт-Петербурга // Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 5. С. 809–824.
7. Анисимов В.Н., Редько А.А., Финагентов А.В. и др. Системная поддержка повышения качества жизни граждан старшего поколения в России: проблемы и перспективы // Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 5. С. 825–837.
8. Анисимов В.Н., Эргашев О.Н., Богданов С.И. и др. Образовательные технологии для государственной социальной поддержки пожилых людей: концептуальное обоснование // Человек и образование 2021. № 2. С. 173–184.
9. Анисимов В.Н., Финагентов А.В., Хавинсон В.Х., Эргашев О.Н. Интегральная оценка биопсихосоциального статуса граждан старшего поколения и реализация составляющих системной поддержки // Успехи геронтол. 2021. Т. 34, № 4. С. 499–506.
10. Анисимов В.Н., Эргашев О.Н., Финагентов А.В. и др. Структура и основные этапы процесса долговременной государственной поддержки граждан старшего поколения // Успехи геронтол. 2022. Т. 35, № 1. С. 10–24.
11. Анисимов В.Н., Бордовский Г.А., Финагентов А.В., Шабров А.В. Инновационная концепция профилактики старения для современной России // Успехи геронтол. 2022. Т. 35. № 3. С. 324–332.
12. Бахтияров Р.Ш., Финагентов А.В. Создание фонда геронтологических публикаций и материалов — одна из приоритетных задач ГО РАН на предстоящий 2024 г. // Вестн. Геронтологического общ-ва при РАН 2024. № 1–2 (262–263). С. 6–7.
13. Бахтияров Р. Ш., Анисимов В.Н. Создание фонда геронтологических публикаций и материалов: живая связь поколений // Успехи геронтол. 2024. Т. 37. № 3. С. 296–297.
14. Гиль А.Ю., Милова Е.А., Халтурина А.А. Профилактика старения для всех. М.: Учитель, 2015.
15. Деев А.И. Как москвичам жить до(а)-льше // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 6. С. 878–886.
16. Комплексный уход за пожилыми людьми (1СОР): механизм реализации концепции. Рекомендации для систем и служб. Женева: ВОЗ, 2020.
17. Методические рекомендации по реализации Модуля «Обучение служением» в образовательных организациях высшего образования Российской Федерации: Современное издание Минобрнауки, Ассоциации волонтерских центров и ВШЭ. М., 2023.
18. Нам Т.А., Смирнов М.В. Социально-значимые технологии в профессиональном образовании на примере «Обучение служением» // Вопр. методики преподавания в вузе. 2024. Т. 13. № 1. С. 99–115.
19. Обучение служением: ключевые результаты исследований зарубежного опыта. Доклад НЧУ ВШЭ и Ассоциации волонтерских центров. М.: Дом Высшей школы экономики, 2023.
20. Парафенюк А. Участие русской православной церкви в оказании комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области // Успехи геронтол. 2024. Т. 37, № 3. С. 305–306.
21. Поваженко А.А., Финагентов А.В. Стратегия информационного обеспечения новых национальных проектов «Продолжительная активная жизнь» и «Семья» // Успехи геронтол. 2024. Т. 37, № 3. С. 307.
22. Ржаненков А.Н., Егоров А.Б. Представление подготовленных Экспертным советом при вице-губернаторе Санкт-Петербурга концепции и проекта закона «Об оказании комплексной геронтологической помощи ГСП» // Успехи геронтол. 2024. Т. 37, № 3. С. 308.
23. Смирнов М.В. Роль университетского «Добро. Центра» в развитии технологии «Обучение служением» // В сб.: Тезисы победителей конкурсов студенческих исследовательских работ по проблематике формирования толерантной среды в Санкт-Петербурге в 2024 г. СПб.: Комитет по науке и высшей школы, 2024. С. 151–158.
24. Тарасов С.В., Эргашев О.Н., Бордовский Г.А., Финагентов А.В. Стратегии образовательной поддержки в оказании комплексной помощи пожилым гражданам // Человек и образование. 2022. № 3. С. 185–196.
25. Тарасов С.В., Эргашев О.Н., Бордовский Г.А., Финагентов А.В. Концепция создания и развития региональной межведомственной системы информационно-образовательной поддержки пожилых граждан // Человек и образование. 2023. № 1. С. 9–23.
26. Тарасов С.В., Бордовский Г.А., Финагентов А.В. Создание института развития информационных и образовательных технологий в области геронтологии в структуре РГПУ им. А.И. Герцена и формирование системы комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения в Санкт-Петербурге // Успехи геронтол. 2023. Т. 36. № 3. С. 435–436.
27. Татарина О.В., Дьячковский А.П., Охлопков М.Е. и др. Формирование региональной нормативной базы гериатрической службы в Республике Саха (Якутия) // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 6 (Прилож.). С. 75.
28. Токарева Л.С., Супрун А.С. Информатизация в сфере комплексной поддержки граждан старшего поколения в Санкт-Петербурге // Успехи геронтол. 2024. Т. 37. № 3. С. 312–313.
29. Финагентов А.В. Государство и общество: стратегическое партнерство в интересах граждан старшего поколения // Социальная жизнь Северо-Запада России. 2018. № 1. С. 45–48.
30. Финагентов А.В. Межведомственная комиссия — эффективная форма взаимодействия государственных и общественных структур, ученых и специалистов // Вестн.

Геронтологического общ-ва РАН. 2019. № 7–8 (217–218). С. 4–7.

31. *Цели образования* в интересах устойчивого развития. Задачи обучения. Париж: ЮНЕСКО, 2017.

32. *Шабров А.В.* Представление задач, параметров и составляющих пилотного проекта по Санкт-Петербургу, сформированного в 2023 г. Экспертным советом для включения в состав Федеральной научно-технической програм-

мы «Геронтология» // Успехи геронтол. 2024. Т. 37, № 3. С. 314–315.

33. *Эргашев О.Н.* Приоритеты органов государственной власти в области формирования научной компоненты Национального проекта «Продолжительная и активная жизнь» и перспективные направления деятельности Экспертного совета // Успехи геронтол. 2024. Т. 37. № 3. С. 315–316.

Поступила в редакцию 19.12.2024

После доработки 09.01.2025

Принята к публикации 16.01.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 1. P. 10–19

S.V. Tarasov¹, A.V. Shabrov², G.A. Bordovsky¹, A.V. Finagentov¹

IMPLEMENTATION OF THE GERONTOLOGICAL APPROACH TO INFORMATIONAL AND EDUCATIONAL SUPPORT OF SENIOR CITIZENS

¹ A.I. Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika River emb., St. Petersburg 191186, e-mail: iriot@herzen.spb.ru; ² Institute of Experimental Medicine, 12 Acad. Pavlov str., St. Petersburg 197022

The publication substantiates the use of the gerontological approach in the process of information and educational support for the provision of comprehensive assistance to senior citizens within the framework of the formation of the national project 'Long and Active Life' and the regional program of Saint-Petersburg «Silver Age». Suggestions to the development of an interdepartmental program of information and educational support for senior citizens, which would contribute to increasing the information accessibility, demand and effectiveness of social services through active cooperation between senior citizens — recipients of services with the staff of government agencies providing them, the introduction of innovative information, educational and geronto-technologies, and the involvement of public organizations, commercial structures and volunteer centers in supporting senior citizens. The structure and plot of the program are considered, as well as, the algorithm for its implementation, the organization of a pilot project in the territory of Saint-Petersburg, using the experience, developments and creative potential of social institutions, scientific and educational centers of the region.

Key words: *gerontological approach, comprehensive assistance, social adaptation, informational accessibility of services, educational programs*

Н.К. Мырзалиев¹, С.Т. Олжаев¹, А.Т. Маншарипова², Г.С. Краснов³,
Б.Ж. Аджибаев^{1,2}, А.У. Гехаев^{4,5}, Е.Е. Шостак⁶, С.Г. Ленкин⁷

АНАЛИЗ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ В ОНКОЛОГИИ: ОБЗОР И ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАБОРА ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ТЕСТОВ ДЛЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

¹ Алматинская региональная многопрофильная клиника, Республика Казахстан, 050010, Алматы, ул. Розы Баглановой, 69а, e-mail: nurkanat.myrzaliev@gmail.com; ² Казахстанско-Российский медицинский университет, Республика Казахстан, 050000, Алматы, пр. Абылай Хана, 51/53; ³ ТОО «Диджитал Доктор Казахстан», Республика Казахстан, 050046, Алматы, ул. Мынбаева, 53; ⁴ Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова, Чеченская Республика, 364907, Грозный, ул. А. Шерипова, 32; ⁵ Республиканский онкологический диспансер, Чеченская Республика, 364029, Грозный, Байсангуровский р-н, ул. Леонова, 81; ⁶ Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 116, стр. 1, оф. 321; ⁷ ООО «Платный КВД», 105064, Москва, Большой Казённый пер., 8, стр. 2

Более 60 % пациентов, у которых впервые диагностировано онкозаболевание, находятся в возрасте 65 лет и старше. Данная статья представляет анализ влияния комплексной гериатрической оценки (КГО) на результаты лечения онкологических заболеваний у пожилых пациентов. Цель работы — анализ взаимосвязи КГО, синдрома старческой астении (ССА) и результатов лечения онкологических заболеваний у пожилых пациентов. Был проведен анализ литературы без применения фильтров по дате и языку. Была выявлена связь показателей ССА и выживаемости, смертности и иных исходов у онкогериатрических пациентов. Проанализированы меры оценок исходов у пациентов с ССА. Выделены комбинации элементов КГО, которые применимы для оценки онкогериатрических пациентов. Выявлена польза КГО в онкогериатрической практике. Дальнейшие исследования в этой области представляют важный вклад в развитие онкогериатрической медицины и повышение эффективности лечения пациентов пожилого возраста с раком.

Ключевые слова: синдром старческой астении, онкология, гериатрия, онкогериатрия

В 2030 г. каждый шестой человек в мире будет в возрасте 60 лет и старше. В это время доля населения 60 лет и старше увеличится с 1 млрд в 2020 г. до 1,4 млрд [2]. Ожидается, что в период 2020—2050 гг. число людей 80 лет и старше утроится и достигнет 426 млн. Более 60% пациентов, у которых впервые диагностировано онкозаболевание, находятся в возрасте 65 лет и старше [13], что делает эту группу населения наиболее распространенной в онкологической практике.

Для того, чтобы оптимизировать менеджмент пациентов, было проведено множество исследо-

ваний, в которых оценивали влияние комплексной гериатрической оценки (КГО) на исходы лечения пациентов. Например, исследования показали, что КГО обеспечивает более точное определение функционального возраста у пожилых пациентов с раком по сравнению с хронологическим возрастом или только медицинским статусом [28]. Также было показано, что КГО предсказывает риск тяжелой токсичности химиотерапии у пожилых людей [22, 27]. Наличие нарушений слуха, выявленных с помощью КГО, позволяет прогнозировать токсичность III—V степени у пожилых пациентов, получающих химиотерапию [33]. У пожилых людей также более высокая распространенность депрессии, тревоги и когнитивных нарушений по сравнению с более молодыми пациентами, что связано с занижением репортируемых симптомов и несоблюдением режима лечения [5, 8, 15, 16]. У пожилых пациентов больше сопутствующих заболеваний, что подвергает их повышенному риску побочных эффектов и госпитализаций, которые приводят к несоблюдению режима лечения [36].

С учетом всего вышесказанного, сформировалось понимание того, что необходимо выделить пул элементов КГО, которые целесообразно применять для оценки статуса онкопациентов. В данной работе были выделены следующие разделы:

- прогностическая ценность КГО в отношении исходов распространенных онкологических заболеваний в Республике Казахстан;
- гериатрические факторы, влияющие на прогноз выживаемости;

- КГО и оценка токсичности терапии;
- выбор элементов КГО для использования в онкогериатрической практике;
- онкогериатрические пациенты в отделении интенсивной терапии (выбор элементов КГО для использования в онкогериатрической практике).

Прогностическая ценность комплексной гериатрической оценки в отношении исходов распространенных онкологических заболеваний в Республике Казахстан

В Казахстане на первом месте среди онкологических заболеваний находится рак молочной железы (13,2%), на втором — рак легкого (10%), на третьем — колоректальный рак (9,3%) [1]. Ежегодно от рака в стране умирают свыше 13 тыс. человек [1].

Колоректальный рак. Несмотря на тенденцию к увеличению заболеваемости колоректальным раком у молодых пациентов [45], заболевание чаще встречается у пожилых людей. Примерно 40% пациентов с колоректальным раком в развитых странах находятся в возрасте не менее 75 лет [9, 35], и известно, что заболеваемость данной патологией увеличивается с возрастом [44].

В метаанализ S. Chen и соавт. были включены 10 когортных исследований с участием 35 546 пациентов, из которых 4 100 (11,5%) имели синдром старческой астении (ССА) [20]. Обобщенные результаты показали, что пациенты с ССА имели худшую общую выживаемость по сравнению с теми, у кого не было ССА на момент начала исследования (ОР 2,21; 95% ДИ 1,43–3,41) [45]. Результаты оставались согласованными для исследований, где происходила коррекция по возрасту (ОР 2,20; $p < 0,001$) или включающих только старших пациентов с раком (ОР 2,28; $p = 0,002$) [20].

В исследовании E. Abdelfatah и соавт. [3] были проанализированы 411 пациентов, средний возраст которых на момент операции был 75,1 года. Средний балл RAI-A составил 37, а 29,9% пациентов были с ССА. У пациентов с ССА наблюдали значительно более высокий уровень общих осложнений (30,1% против 14,6%; $p < 0,001$). У них также были значительно более высокие показатели послеоперационной госпитализации на срок более 30 дней и послеоперационного делирия [3]. Никаких различий в смертности не наблюдали [3].

Согласно систематическому обзору M.R. Mogno-Sarmona и соавт. [39], ССА у пожилых пациентов с раком толстой кишки является фактором риска послеоперационных осложнений и смертности в краткосрочной (30 дней), среднесрочной

(3–6 мес) и долгосрочной (1 год) перспективе, ОШ 3,67 (95% ДИ 1,53–8,79), ОШ 8,73 (95% ДИ 4,03–18,94) и ОШ 3,99 (95% ДИ 2,12–7,52) соответственно [35]. ССА также оказывал влияние на выживаемость с обобщенным отношением рисков (ОтнР) 2,99 (95% ДИ 1,70–5,2), а также на общие и тяжелые послеоперационные осложнения с ОШ 2,34 (95% ДИ 1,75–3,15) и 2,43 (95% ДИ 1,72–3,43) соответственно [39].

Рак легкого. Некоторые авторы определяют пожилых пациентов в гериатрической онкологии как «старых», когда их клинический статус начинает мешать принятию онкологических решений [23, 37]. Фактически, менее 0,5% смертей, связанных с раком легкого, происходят в возрасте моложе 40 лет, а самые высокие показатели заболеваемости приходятся на пожилых людей. В младших возрастных группах существенных половых различий нет: и мужчины, и женщины имеют 0,03% вероятность развития рака легкого в возрасте до 39 лет. Уровень заболеваемости резко увеличивается в возрасте 45–49 лет и достигает пика в возрастной группе 85–89 лет для мужчин и 80–84 года для женщин. Средний возраст постановки диагноза в США составляет 70 лет, и у 68% пациентов болезнь диагностируют после 65 лет [48]; 14% случаев рака легкого диагностируют у пациентов старше 80 лет [41].

В систематическом обзоре K. Komici и соавт. [30] было проанализировано 16 статей с участием 4 183 пациентов. Распространенность ССА при раке легкого составила 45% (95% ДИ 28–61). У пациентов с раком легкого ССА был связан с увеличением риска смерти, ОтнР 3,01 (95% ДИ 1,77–5,10) [30].

Для первичного рака легкого также было показано влияние ССА [46]. При обследовании 1 667 пациентов с первичным раком легкого, 297 (17,8%) имели статус ССА по индексу FI-LAB (индекс на основе лабораторных исследований) на момент диагностики. При общей смертности от всех причин у 61,1% пациентов (1 018/1 667) был выявлен более высокий общий риск смерти у пациентов с ССА, ОтнР 1,616 (95% ДИ 1,349–1,936) при медиане наблюдения в 650 дней [46]. При обследовании пациентов с немелкоклеточным раком легких ССА был связан с более низкой трехлетней общей выживаемостью (37,3% против 74,7%; $p = 0,003$) и трехлетней накопительной смертностью от не-опухолей (36,7% против 12,5%; $p = 0,02$) [25].

Рак молочной железы (РМЖ) остается наиболее распространенным типом рака и является

основной причиной смерти женщин моложе 60 лет и второй причиной — женщин старше 60 лет [44]. По оценкам, в США более $1/3$ (30–40%) новых случаев инвазивной протоковой карциномы регистрируют у пациентов старше 70 лет, тогда как половина случаев смерти от РМЖ приходится на эту возрастную группу [19, 21]. Вероятность диагноза РМЖ наиболее высока у женщин 70 лет (4,1%), тогда как уровень смертности увеличивается с возрастом, достигая 1% у женщин старше 80 лет [21, 47]. Действительно, у пожилых пациентов старше 85 лет заболеваемость РМЖ примерно в 3 раза выше, а уровень смертности в 13 раз выше, чем у более молодых людей [19, 49].

В метаанализе S. Wang и соавт. [50] были включены 24 исследования с участием 13 510 пациентов. Распространенность ССА у пациентов с РМЖ в отдельных исследованиях варьировала от 5 до 71%. Общая распространенность ССА составила 43% (95% ДИ 36–50). Анализ подгрупп показал, что терапевтический метод, шкалы ССА, возраст, регионы, годы публикации и качество исследования были связаны с распространенностью ССА у пациентов с РМЖ, а также, что ССА может быть характерен для более молодых пациентов и обладать прогностической ценностью [50].

В исследовании J.A. Bennett и соавт. [11] у 2 411 женщин со средним возрастом 75 лет на момент постановки диагноза РМЖ, 49,5% были отнесены к категории крепких, 29,4% — к преастеничным, 21,1% — к пациентам с ССА [11]. Меньшее количество женщин с ССА по сравнению с крепкими женщинами перенесли операцию по сохранению груди (52,8% против 61,5%) и лучевую терапию (43,5% против 51,8%) [51]. В многофакторном анализе степень ССА не была связана со смертностью, специфичной для РМЖ (пациенты с ССА по сравнению с крепкими пациентами, $OR\ 1,47$; 95% ДИ 0,97–2,24) [51]. Однако в этом же исследовании С.Н. Yап и соавт. [51] у женщин с ССА и РМЖ риск смертности от всех причин был выше, чем у крепких женщин с РМЖ ($OR\ 2,32$; 95% ДИ 1,84–2,92) [51].

Гериатрические факторы, влияющие на прогноз выживаемости

ССА у выживших после рака связан с повышенным риском неблагоприятных событий, включая госпитализацию, возникновение новых хронических заболеваний и смертность. В когорте из более чем 27 000 взрослых людей 45 лет и старше, проживающих в общественных местах, J.X. Moore

и соавт. [38] сообщили, что ССА является посредником между раковым анамнезом и госпитализацией по поводу внебольничного сепсиса. J.C. Brown и соавт. [17] оценили связь между преастенией, астенией и смертностью у 416 выживших от рака пожилых взрослых (медианный возраст — 72,2 года). Смертность различалась в зависимости от степени ССА, с медианным выживанием 13,9 года у крепких выживших (53,6% от общего числа), 9,5 лет — у преастеничных (37,3% от общего числа), 2,5 года — у выживших с ССА (9,1% от общего числа) [17].

В исследовании W.P. Vensken и соавт. пациенты с раком легких имели самый высокий уровень множественных коморбидных состояний, множественности и ССА [12]. После коррекции на возраст, пол (только для рака толстой кишки и легких) и стадию была обнаружена положительная ассоциация между всеми этими показателями и более высоким риском смерти. У пациентов с РМЖ, страдающих от пяти сопутствующих заболеваний и более, скорректированное OR_{TP} составило 1,63 (95% ДИ 1,38–1,93), а у тех, кто имел умеренную астению, скорректированное OR_{TP} было равно 3,38 (95% ДИ 2,12–5,41) [12]. При этом прогноз при раке легкого был хуже, чем для РМЖ, рака предстательной железы или колоректального рака [12].

Сопутствующие заболевания, измеренные с помощью индекса коморбидности Чарлсон ($p=0,001$), индекса Лоутона–Броди ($p=0,011$); неудача в выполнении анастомоза ($p=0,024$); поражение лимфатических узлов ($p=0,005$); отдаленные метастазы ($p<0,001$); высокая стадия TNM ($p=0,004$); дефект анастомоза ($p=0,013$) были значимыми унивариатными предикторами плохого прогноза по результатам [6]. Мультиинтеративный анализ долгосрочного выживания, с коррекцией на возраст, астению, сопутствующие заболевания и стадию TNM, показал, что сопутствующие заболевания ($OR_{TP}\ 1,30$; 95% ДИ 1,10–1,54) и стадия TNM ($OR_{TP}\ 2,06$; 95% ДИ 1,16–3,67) были единственными независимыми факторами риска для выживания через 5 лет. ССА связан с плохими краткосрочными послеоперационными результатами, но, кажется, не влияет на долгосрочное выживание у пожилых пациентов с раком толстой кишки [6]. Сопутствующие заболевания и стадия опухоли являются хорошими предикторами долгосрочного выживания [6].

Некоторыми исследованиями [14, 42] подтверждается «парадокс выживания пациентов с ожирением». В исследовании выживаемости пациен-

тов с метастазами только наличие фактора ожирения снижало смертность. Этот фактор был независимо связан с риском смерти в течение 6 мес у пациентов с метастазами (скорректированное $OR_{95\% ДИ}$ 0,17; 0,03–0,92) [39]. Также многоцентровое проспективное когортное исследование, проведенное с участием 6 662 женщин старше 75 лет, проживающих в обществе, подтвердило парадокс выживаемости при ожирении [14]. Риск смерти за 5 лет наблюдения у астеничных женщин (ССА определен методом Фрида) по сравнению с нехрупкими женщинами с нормальной массой тела снизился с увеличением ИМТ после коррекции на возраст, кардиоваскулярные препараты, госпитализацию за последние 12 мес и функциональный статус [14].

Комплексная гериатрическая оценка и оценка токсичности терапии

Многочисленные исследования показали, что уровень приверженности к пероральной химиотерапии у онкологических больных колеблет-

ся от 46 до 80% в общей популяции пациентов [26, 43, 52]. У пожилых людей несоблюдению режима лечения способствует несколько факторов. Например, пожилые люди реже, чем молодые, задают вопросы о методах лечения рака [32]. В исследовании К.Р. Loh и соавт. [32] было отмечено, что 41 поставщик медицинских услуг полагает, что получатели медицинских услуг могли быть лучше осведомлены о том, как принимать лекарства [10]. Усугубляют ситуацию когнитивные нарушения, которые присутствуют примерно у 25–47% пожилых пациентов с раком [30, 46], потеря слуха, которой страдают до 25% пожилых пациентов с раком [11]. У пожилых пациентов часто возникают трудности с транспортировкой, что приводит к пропуску посещений врача или невыполнению предписаний [14, 24].

А. Hurria и соавт. [27] проводили исследование факторов, влияющих на токсичность химиотерапии. В результате была сформирована модель и шкала токсичности (табл. 1) [27]. Средний возраст обследуемой выборки ($n=250$) составлял 73 года

Таблица 1

Шкала токсичности А. Hurria (Prediction Model and Scoring Algorithm for Chemotherapy Toxicity) [27]

Переменная	Значение/ответ	Счет
Возраст пациента	≥72 лет	2
	<72 лет	0
Тип рака	Рак ЖКТ или мочеполовой системы	2
	Другие типы рака	0
Планируемая доза химиотерапии	Стандартная доза	2
	Доза снижена заранее	0
Планируемое количество химиотерапевтических препаратов	Полихимиотерапия	2
	Монохимиотерапия	0
Гемоглобин, г/дл	<11 (мужчины), <10 (женщины)	3
	≥11 (мужчины), ≥10 (женщины)	0
Клиренс креатинина (предлагается измерение по Джелиф), мл/мин	<34	3
	≥34	0
Как Ваш слух (при необходимости с помощью слухового аппарата)?	Плохой или пациент совсем глухой	2
	Отлично или хорошо	0
Количество падений за последние 6 мес	≥1	3
	Нет падений	0
Может ли пациент самостоятельно принимать лекарства?	С некоторой помощью / невозможно	1
	Без помощи	0
Ограничивает ли Ваше здоровье возможность пройти один квартал?	Несколько ограничивает / ограничивает	2
	Не ограничивает / пациент может пройти квартал	0
В течение последних 4 нед как часто Ваше физическое здоровье или эмоциональные проблемы мешали Вашей общественной деятельности (например, посещениям друзей, родственников и т. д.)?	Некоторое время / часто / всё время	1
	Немного ограничивали / почти не ограничивали / не ограничивали	0

(65–94 года, стандартное отклонение — 5,8). Риск токсичности повышался с увеличением показателя риска (36,7% — низкий риск, 62,4% — средний, 70,2% — высокий; $p < 0,001$) [27]. При этом отмечено, что не было никакой связи между индексом Карновского и токсичностью химиотерапии ($\rho = 0,25$), и индекс фактически не работал [27]. Привычными данными онкологического здоровья считают показатели по шкале функционального состояния Карновского (KPS) [34] или показатели функционального состояния по шкале ECOG [53], которые применяют у пациентов с раком для прогнозирования токсичности лечения и выживаемости независимо от возраста [7, 40]. Однако исследователи отмечают, что нельзя утверждать, что они являются достоверными предикторами токсичности, особенно у пожилых взрослых, поскольку эти инструменты были валидированы на более молодых взрослых и не учитывают разнообразие состояний здоровья в старшей популяции пациентов с раком [27].

Общий балл риска варьирует от 0 (самый низкий риск токсичности) до 19 (самый высокий риск токсичности). В зависимости от оценки риска, когорта была разделена на три категории: низкий риск (0–5 баллов), средний (6–9 баллов) и высокий (10–19 баллов) [27]. Данная шкала позволяет определить риск развития токсичности III–V стадии по СТСАЕ и определить, какой группе пациентов нужен больший контроль за нежелательными явлениями.

Выбор элементов комплексной гериатрической оценки для использования в онкогериатрической практике

Выбор набора тестов для КГО в рамках практики и решения исследовательских задач также представляет собой вызов для врачей и исследователей. В зависимости от числа включенных доменов КГО, частота ССА составляла 23–97% [29]. В исследовании J. Kenig и соавт. были выделены компоненты КГО, которые обладали прогностической ценностью на небольшой выборке пациентов [29]:

- активности повседневной жизни (ADL);
- инструментальные активности повседневной жизни (IADL);
- тест на ориентацию—память—концентрацию Блесса (BOMC);
- тест рисования часов (CDT-test);
- краткая шкала оценки психического статуса (MMSE);

- индекс коморбидности Чарлсон (CCS);
- кумулятивная шкала оценки болезней для гериатров (CIRS-G);
- гериатрическая шкала депрессии (GDS-15);
- тест «Встань и иди» (TUG);
- краткая шкала оценки питания (MNA);
- тест ECOG-PS;
- периперационная оценка Американского общества анестезиологов (ASA).

Авторы выделили следующие комбинации тестов, которые имели прогностическую ценность [29]: 1) базовый набор + MNA + TUG + CCS + полипрагмазия (>4 или >5 препаратов в день); 2) базовый набор + MNA + TUG + CCS + полипрагмазия (>4 или >5 препаратов в день) + SSS; 3) базовый набор + MNA + TUG + CIRS-G + полипрагмазия (>5 препаратов в день); 4) базовый набор + MNA + TUG + CIRS-G + полипрагмазия (>4 или >5 препаратов в день) + SSS; 5) PACE (с индексом Сатарариано 2+).

Базовый набор включал ADL/IADL, GDS-15 и BOMC/CDT в соответствии с определением, сформулированным Международным обществом гериатрической онкологии (SIOG), которое утверждает, что гериатрическая оценка для пожилых пациентов с раком должна включать, по меньшей мере, оценку функционального состояния, настроения и когнитивных функций.

В общем и целом эти наборы тестов для КГО соотносятся с описанными выше исследованиями, где использовали эти клинические тесты и шкалы, несмотря на гетерогенность в выборе способа определения ССА.

Онкогериатрические пациенты в отделении интенсивной терапии

В двух ретроспективных когортных исследованиях [4, 31] на основе RWD-реестра взрослых пациентов (возраст ≥ 16 лет) Общества интенсивной терапии Австралии и Новой Зеландии были выявлены пациенты с поздними стадиями солидного и гематологического рака и с документально подтвержденным применением шкалы клинической слабости (CFS).

Для плановых хирургических пациентов [31] ССА был связан с более низкой выживаемостью (ОтнР 1,72; 95% ДИ 1,59–1,86) и смертностью в начале наблюдения, до 10 мес (ОтнР 1,39; 95% ДИ 1,03–1,86), но эта связь затем стабилизировалась и ее прогностическая способность в дальнейшем уменьшалась со временем до 4 лет (ОтнР 1,96; 95% ДИ 0,73–5,28). ССА был связан с анало-

Классификация Clavien–Dindo

Категория	Описание
I	Включает незначительные осложнения, такие как инфекции раны, которые могут быть скорректированы без госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии
II	Требует фармакологического лечения препаратами, отличными от тех, которые допускаются для осложнений I категории. Это может включать вмешательства, такие как переливание крови или полное парентеральное питание
III	Требует более значительных вмешательств, таких как хирургические, эндоскопические или радиологические процедуры
IIIa	Вмешательства проводят без общего наркоза
IIIb	Вмешательства проводят с общим наркозом
IV	Включает жизнеугрожающие осложнения, требующие лечения в отделении интенсивной терапии
IVa	Дисфункция одного органа
IVb	Дисфункция нескольких органов
V	Смерть пациента

гичными эффектами при стратификации по возрасту и у выживших после госпитализации [31].

Для пациентов с метастатическим раком в исследовании M. Alamgeer и соавт. [4] общая выживаемость через 4 года была ниже у пациентов с астенией по сравнению с крепкими пациентами (29,5% против 10,9%; $p < 0,0001$). ССА был ассоциирован с более короткими периодами выживания через 4 года (скорректированное ОгнР 1,52; 95% ДИ 1,43–1,60), и этот эффект наблюдали во всех подтипах рака. ССА был связан с более короткими периодами выживания у пациентов младше 65 лет (ОгнР 1,66; 95% ДИ 1,51–1,83) и 65 лет и старше (ОгнР 1,40; 95% ДИ 1,38–1,56), но его влияние было сильнее у пациентов младше 65 лет ($p < 0,0001$). ССА также ассоциировался с более короткими периодами выживания у пациентов, переживших госпитализацию (ОгнР 1,49; 95% ДИ 1,40–1,59) [4].

Элементы КГО, связанные с пребыванием в отделении интенсивной терапии. Для менеджмента пациента необходимы следующие клинические тесты [18]: Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) и Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC).

Конечные точки, связанные с пребыванием в отделении интенсивной терапии. В исследованиях, изучающих объем КГО у пациентов отделений интенсивной терапии, предлагается учитывать следующие показатели при гериатрической оценке:

- часы, проведенные на ИВЛ;
- продолжительность госпитализации;
- наличие периоперационных осложнений;
- стоимость лечения в стационаре.

Также стоит отметить, что для исходов разных классов для онкогериатрических пациентов, пребывающих в отделении интенсивной терапии, используют в том числе классификацию морбидности хирургических осложнений Clavien–Dindo (табл. 2). Эту таблицу можно использовать для оценки исходов и ввиду её частого использования в исследованиях, касающихся онкогериатрии. Её применение может быть важным фактором и причиной включения статей по данной тематике в метаанализы и систематические обзоры.

Заключение

В данной статье проанализированы взаимосвязи комплексной гериатрической оценки и результатов лечения онкологических заболеваний. Обсуждены современные методы применения комплексной гериатрической оценки в онкогериатрии и обозначены основные выводы, сделанные в ходе метаанализов и систематических обзоров исследований за последние 10–15 лет. Это позволяет не только определить направления будущих исследований в области онкогериатрии, но и акцентировать внимание на влиянии комплексной гериатрической оценки на управление пациентами в отделениях интенсивной терапии.

Исследования подчеркивают необходимость интеграции гериатрических аспектов в онкологическую практику для оптимизации результатов лечения у пожилых пациентов. Этот подход позволяет персонализировать терапию, учитывая особенности здоровья и потребности каждого пациента. Кроме того, он открывает перспективы для разработки новых методов оценки и вмешательств, направленных

на улучшение качества жизни и выживаемости пожилых онкологических больных.

Продолжение исследований в этой области имеет важное значение для развития онкогериатрической медицины и повышения эффективности лечения у пожилых пациентов с раком. Следует обратить внимание на интеграцию полученных данных в клиническую практику для оптимизации ухода за онкологическими пациентами в условиях интенсивной терапии.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Онкологическая помощь в Казахстане в 2023 году // Казахстанский фармацевтический вестн. 2024. https://pharmnewskz.com/ru/article/onkologicheskaya-pomosch-v-kazahstane-v-2023-godu_22427 (дата обращения 09.07.2024).
2. Старение и здоровье. ВОЗ, 2022. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (дата обращения 26.04.2024).
3. *Abdelfatah E., Ramos-Santillan V., Cherkassky L. et al.* High risk, high reward: frailty in colorectal cancer surgery is associated with worse postoperative outcomes but equivalent long-term oncologic outcomes // *Ann. Surg. Oncol.* 2023. Vol. 30, № 4. P. 2035–2045.
4. *Alamgeer M., Ling R.R., Ueno R. et al.* Frailty and long-term survival among patients in Australian intensive care units with metastatic cancer (FRAIL-CANCER study): a retrospective registry-based cohort study // *Lancet Hlthy Longev.* 2023. Vol. 4, № 12. P. 675–684.
5. *Albain K.S., Crowley J.J., LeBlanc M. et al.* Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience // *J. clin. Oncol. Off. J. Amer. Soc. clin. Oncol.* 1991. Vol. 9. P. 1618–1626.
6. *Artiles-Armas M., Roque-Castellano C., Fariña-Castro R. et al.* Impact of frailty on 5-year survival in patients older than 70 years undergoing colorectal surgery for cancer // *Wld J. Surg. Oncol.* 2021. Vol. 19, № 1. P. 106.
7. *Audisio R.A., Pope D., Ramesh H.S.J. et al.* Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2008. Vol. 65, № 2. P. 156–163.
8. *Bender C.M., Gentry A.L., Brufsky A.M. et al.* Influence of patient and treatment factors on adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer // *Oncol. Nurs. Forum.* 2014. Vol. 41, № 3. P. 274–285.
9. *Benitez Majano S., Di Girolamo C., Rachet B. et al.* Surgical treatment and survival from colorectal cancer in Denmark, England, Norway, and Sweden: a population-based study // *Lancet Oncol.* 2019. Vol. 20, № 1. P. 74–87.
10. *Bennett J.A., Cameron L.D., Whitehead L.C. et al.* Differences between older and younger cancer survivors in seeking cancer information and using complementary/alternative medicine // *J. Gen. intern. Med.* 2009. Vol. 24, № 10. P. 1089–1094.
11. *Bennett J.A., Winters-Stone K.M., Dobek J. et al.* Frailty in older breast cancer survivors: age, prevalence, and associated factors // *Oncol. Nurs. Forum.* 2013. Vol. 40, № 3. P. E126–134.
12. *Bensken W.P., Schiltz N.K., Warner D.F. et al.* Comparing the association between multiple chronic conditions, multimorbidity, frailty, and survival among older patients with cancer // *J. Geriat. Oncol.* 2022. Vol. 13, № 8. P. 1244–1252.
13. *Berger N.A., Savvides P., Koroukian S.N. et al.* Cancer in the elderly // *Trans. Amer. clin. Climatol. Ass.* 2006. Vol. 117. P. 147–155.
14. *Boutin E., Natella P.-A., Schott A.-M. et al.* Interrelations between body mass index, frailty, and clinical adverse events in older community-dwelling women: The EPIDOS cohort study // *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* 2018. Vol. 37, № 5. P. 1638–1644.
15. *Broderick J.E., Schwartz J.E., Vikingstad G. et al.* The accuracy of pain and fatigue items across different reporting periods // *Pain.* 2008. Vol. 139, № 1. P. 146–157.
16. *Brody E.M., Kleban M.H.* Physical and mental health symptoms of older people: who do they tell? // *J. Amer. Geriat. Soc.* 1981. Vol. 29, № 10. P. 442–449.
17. *Brown J.C., Harhay M.O., Harhay M.N.* The Prognostic Importance of Frailty Among Cancer Survivors // *J. Amer. Geriat. Soc.* 2015. Vol. 63, № 12. P. 2538–2543.
18. *Brunker L.B., Boncyk C.S., Rengel K.F. et al.* Elderly Patients and Management in Intensive Care Units (ICU): Clinical Challenges // *Clin. Interv. Aging.* 2023. Vol. 18. P. 93–112.
19. *Cancer Statistics Review, 1975–2015* — Previous Version — SEER Cancer Statistics Review. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/index.html (дата обращения 09.07.2024).
20. *Chen S., Ma T., Cui W. et al.* Frailty and long-term survival of patients with colorectal cancer: a meta-analysis // *Aging Clin. Exp. Res.* 2022. Vol. 34, № 7. P. 1485–1494.
21. *DeSantis C.E., Ma J., Gaudet M.M. et al.* Breast cancer statistics, 2019 // *CA. Cancer J. Clin.* 2019. Vol. 69, № 6. P. 438–451.
22. *Extermann M., Boler I., Reich R.R. et al.* Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score // *Cancer.* 2012. Vol. 118, № 13. P. 3377–3386.
23. *Extermann M.* Measuring comorbidity in older cancer patients // *Europ. J. Cancer.* 2000. Vol. 36, № 4. P. 453–471.
24. *Fitzpatrick A.L., Powe N.R., Cooper L.S. et al.* Barriers to Health Care Access Among the Elderly and Who Perceives Them // *Amer. J. Publ. Hlth.* 2004. Vol. 94, № 10. P. 1788–1794.
25. *Franco I., Chen Y.-H., Chipidza F. et al.* Use of frailty to predict survival in elderly patients with early stage non-small-cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy // *J. geriat. Oncol.* 2018. Vol. 9, № 2. P. 130–137.
26. *Greer J.A., Amoyal N., Nisotel L. et al.* A Systematic Review of Adherence to Oral Antineoplastic Therapies // *Oncologist.* 2016. Vol. 21, № 3. P. 354–376.
27. *Hurria A., Mohile S., Gajra A. et al.* Validation of a prediction tool for chemotherapy toxicity in older adults with cancer // *J. clin. Oncol.* 2016. Vol. 34, № 20. P. 2366–2371.
28. *Hurria A., Togawa K., Mohile S.G. et al.* Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study // *J. clin. Oncol. Off. J. Amer. Soc. clin. Oncol.* 2011. Vol. 29, № 25. P. 3457–3465.
29. *Kenig J., Olszewska U., Zychiewicz B. et al.* Cumulative deficit model of geriatric assessment to predict the postoperative outcomes of older patients with solid abdominal cancer // *J. Geriat. Oncol.* 2015. Vol. 6, № 5. P. 370–379.
30. *Komici K., Bencivenga L., Navani N. et al.* Frailty in patients with lung cancer: A systematic review and meta-analysis // *Chest.* 2022. Vol. 162, № 2. P. 485–497.
31. *Ling R.R., Ueno R., Alamgeer M. et al.* FRailty in Australian patients admitted to Intensive care unit after elective CANCER-related SURGery: a retrospective multicentre cohort study (FRAIL-CANCER-SURG study) // *Brit. J. Anaesth.* 2024. Vol. 132, № 4. P. 695–706.
32. *Loh K.P., McHugh C., Mohile S.G. et al.* Using information technology in the assessment and monitoring of geriatric oncology patients // *Curr. Oncol. Rep.* 2018. Vol. 20, № 3. P. 25.
33. *Loh K.P., Pandya C., Zittel J. et al.* Associations of sleep disturbance with physical function and cognition in older adults with cancer // *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Ass. Support. Care Cancer.* 2017. Vol. 25, № 10. P. 3161–3169.
34. *MacLeod C.M.* Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia Univ. Press, 1949. P. 205.
35. *Maeda H., Endo H., Ichihara N. et al.* Association of day of the week with mortality after elective right hemicolectomy for colon cancer: Case analysis from the National Clinical Database // *Ann. Gastroenterol. Surg.* 2021. Vol. 5, № 3. P. 331–337.

36. Maggiore R.J., Gross C.P., Hurria A. Polypharmacy in Older Adults with Cancer // *Oncologist*. 2010. Vol. 15, № 5. P. 507–522.
37. Mehta H.J., Ross C., Silvestri G.A. et al. Evaluation and treatment of high-risk patients with early-stage lung cancer // *Clin. Chest Med*. 2011. Vol. 32, № 4. P. 783–797.
38. Moore J.X., Akinyemiju T., Bartolucci A. et al. Mediating Effects of Frailty Indicators on the Risk of Sepsis After Cancer // *J. Intensive Care Med*. 2020. Vol. 35, № 7. P. 708–719.
39. Moreno-Carmona M.R., Serra-Prat M., Riera S.A. et al. Effect of frailty on postoperative complications, mortality, and survival in older patients with non-metastatic colon cancer: A systematic review and meta-analysis // *J. Geriatr. Oncol*. 2024. Vol. 15, № 2. P. 101639.
40. Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma // *J. clin. Oncol. Off. J. Amer. Soc. clin. Oncol*. 2004. Vol. 22, № 3. P. 454–463.
41. Owonikoko T.K., Ragin C.C., Belani C.P. et al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database // *J. clin. Oncol. Off. J. Amer. Soc. Clin. Oncol*. 2007. Vol. 25, № 35. P. 5570–5577.
42. Pamoukdjian F., Aparicio F., Canoui-Poitrine F. et al. Obesity survival paradox in cancer patients: Results from the physical frailty in older adult cancer patients (PF-EC) study // *Clin. Nutr. Edinb. Scotl*. 2019. Vol. 38, № 6. P. 2806–2812.
43. Puts M.T.E., Tapscott B., Fitch M. et al. A systematic review of factors influencing older adults' decision to accept or decline cancer treatment // *Cancer Treat. Rev*. 2015. Vol. 41, № 2. P. 197–215.
44. Siegel R.L., Miller K.D., Goding Sauer A. et al. Colorectal cancer statistics, 2020 // *CA. Cancer J. Clin*. 2020. Vol. 70, № 3. P. 145–164.
45. Siegel R.L., Wagle N.S., Cercek A. et al. Colorectal cancer statistics, 2023 // *CA. Cancer J. Clin*. 2023. Vol. 73, № 3. P. 233–254.
46. Stillel C.S., Bender C. M., Dunbar-Jacob J. et al. The impact of cognitive function on medication management: three studies // *Health Psychol. Off. J. Div. Health Psychol. Amer. Psychol. Ass*. 2010. Vol. 29, № 1. P. 50–55.
47. VanderWalde A., Hurria A. Early breast cancer in the older woman // *Clin. Geriatr. Med*. 2012. Vol. 28, № 1. P. 73–91.
48. Venuta F., Diso D., Onorati I. et al. Lung cancer in elderly patients // *J. Thorac. Dis*. 2016. Vol. 8, Suppl. 11. P. S908–S914.
49. Wang K., She Q., Li M. et al. Prognostic significance of frailty status in patients with primary lung cancer // *BMC Geriatr*. 2023. Vol. 23, № 1. P. 46. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-03765-w>
50. Wang S., Yang T., Qiang W. et al. The prevalence of frailty among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis // *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Ass. Support. Care Cancer*. 2022. Vol. 30, № 4. P. 2993–3006.
51. Yan C.H., Coleman C., Nabulsi N.A. et al. Associations between frailty and cancer-specific mortality among older women with breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat*. 2021. Vol. 189, № 3. P. 769–779.
52. Ziller V., Kalder M., Albert U.-S. et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer // *Ann. Oncol. Off. J. Europ. Soc. Med. Oncol*. 2009. Vol. 20, № 3. P. 431–436.
53. Zubrod C.G., Schneiderman M., Frei E. et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide // *J. Chronic Dis*. 1960. Vol. 11, № 1. P. 7–33.

Поступила в редакцию 22.11.2024

После доработки 22.11.2024

Принята к публикации 29.11.2024

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 1. P. 20–27

N.K. Myrzaliyev¹, S.T. Olzhayev¹, A.T. Mansharipova², G.S. Krasnov³,
B.J. Adjibayev^{1,2}, A.U. Gekhaev^{4,5}, E.E. Shostak⁶, S.G. Lenkin⁷

ANALYSIS OF FRAILTY SYNDROME IN ONCOLOGY: A REVIEW AND SELECTION OF GERIATRIC ASSESSMENT TOOLS FOR ONCOLOGY INPATIENT CARE

¹ Almaty Regional Multidisciplinary Clinic, 69a R. Baglanova str., Almaty 050010, Kazakhstan, e-mail: nurkanat.myrzaliev@gmail.com; ² Kazakh-Russian Medical University, 51/53 Abylai Khan Ave., Almaty 050000, Kazakhstan; ³ «Digital Doctor Kazakhstan» LLP, 53 Mynbaeva, Almaty 050046, Kazakhstan; ⁴ Kadyrov Chechen State University, 32 l/s A. Sheripova str., Grozny 364907, Chechen Republic; ⁵ Republican Oncology Dispensary, 81 Leonova str., Grozny 364029, Baysangurovsky district, Chechen Republic; ⁶ Research Medical Centre «Gerontology», 116, b.1, of. 321 Volokolamskoe highway, Moscow 125371; ⁷ Medical center «Paid KVD», 8 build. 2 Bolshoy Kazenny lane, Moscow 105064

More than 60% of patients diagnosed with cancer for the first time are aged 65 and older. This article presents an analysis of the impact of comprehensive geriatric assessment (CGA) on treatment outcomes for elderly cancer patients. The aim of this article was to analyze the relationship between CGA, the frailty, and treatment outcomes in older adults with cancer. A literature analysis was conducted without date or language filters. A correlation was identified between frailty indicators and survival, mortality, and other outcomes in oncogeriatric patients. An analysis of outcome assessment measures in patients with frailty was performed. Combinations of CGA elements applicable to oncogeriatric patients were identified. The utility of CGA in oncogeriatric practice was evaluated. Further research in this area represents a significant contribution to the development of oncogeriatric medicine and the enhancement of treatment effectiveness for older adults with cancer.

Key words: frailty syndrome, oncology, geriatrics, oncogeriatrics

*Д.Н. Бобунов, Е.О. Билык, Я.О. Дударь, Т.П. Завьялова,
Е.В. Ваганова, А.В. Долба, Д.М. Гебекова, А.Р. Проценко*

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА (1-Й ЭТАП)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, ул. Кирочная, 41,
Санкт-Петербург, 191015, e-mail: bobunovdn@gmail.com

Цель работы — оценка эффективности способа лечения ожирения у пациентов пожилого и старческого возраста. Пациентам предлагали две программы питания: одна — на основе полученных данных (инсулинорезистентность, дискинезия желчевыводящих путей, сахарный диабет 2-го типа и так далее) и окончательном диагнозе в связи с сопутствующим заболеванием, вторая — на основе его вкусовых предпочтений. Особенность разработки диетологической программы заключалась в подготовке меню на основе показателей безжировой массы тела, а не общей массы, полученной по результатам биоимпедансометрии. Соотношение белков, жиров и углеводов (в граммах на 1 кг безжировой массы тела) — 1:1:2(3). На основе стресс-эхо и лактатного тестирования для пациента разрабатывали программу дозированной аэробной физической нагрузки. Тренировки проводили 3–4 раза в неделю после последнего приема пищи, время тренировки — 90 мин с должной ЧСС (не выше аэробного порога). На фоне использования предложенной методики наблюдали статистически значимое снижение общей массы тела, жировой массы тела, общей воды по результатам биоимпедансометрии, а также статистически значимое снижение показателей крови — АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы, глюкозы, инсулина, лептина, повышение уровня витамина D. Таким образом, подбор персонализированного рациона питания в сочетании с дозированной аэробной физической нагрузкой и регулярным контролем сердечного ритма с помощью мониторов позволил не только снизить массу тела, но и улучшить показатели здоровья (снизить массу тела за счет жировой ткани, инсулинорезистентность, уровень АД, трансаминаз печени, глюкозы, повысить уровень витамина D), а также увеличить эффективность лечебных мер при ожирении, предотвратив прогрессирование осложнений.

Ключевые слова: ожирение, инсулинорезистентность, лечебная физкультура, пожилой возраст, реабилитация, аэробная нагрузка

Инвалидизация, потеря способности к самообслуживанию, зависимость от посторонней помощи являются прямыми последствиями малоподвижного образа жизни и ожирения. Ожирение и избыточная масса тела, частота которых в высокоразви-

тых странах достигает 30%, во многом определяют структуру заболеваемости и смертности [3, 5, 12, 17, 26, 28, 31, 35].

Физиологическое старение связано с изменениями состава тела, а именно с прогрессирующей потерей мышечной массы и перераспределением жировой ткани [1, 2, 4, 22]. Такие изменения способствуют развитию различных патологических состояний — саркопении, ожирения и саркопенического ожирения и представляют угрозу здоровому старению [8, 10, 11, 16, 18, 19, 32]. Существует ряд негативных взаимно обусловленных метаболических, гормональных и клеточных механизмов и факторов образа жизни [14, 15, 21, 30, 33, 35, 36]. Например, возрастная потеря мышечной массы приводит к снижению основного обмена, что, в свою очередь, приводит к увеличению жировой массы.

Жировая ткань является активным эндокринным органом [6, 7, 13, 18, 29], производящим гормоны и цитокины, участвующие в системном воспалении, окислительном стрессе, митохондриальной дисфункции, лептино- и инсулинорезистентности [9, 20, 27]. Эктопическая жировая инфильтрация скелетных мышц (миостеатоз) снижает эффективность мышечного сокращения и ухудшает мышечную силу [27].

Регулярные физические упражнения приводят к снижению риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 30–50% [2, 7, 15, 25, 28, 30]. В основе этого позитивного влияния лежит несколько механизмов. Так, при регулярных аэробных нагрузках изменяется композиционный состав тела за счет уменьшения количества висцеральной жировой ткани, улучшаются липидный профиль, углеводный обмен и функция эндотелия, снижается АД [3, 4, 6–12, 22–27, 34, 35, 37].

Избыточная масса тела и ожирение у лиц пожилого возраста имеют определенное протективное значение, показатели общей смертности и смерт-

ности от сердечно-сосудистых заболеваний выше у пожилых людей с дефицитом массы тела. Этот феномен известен как «парадокс ожирения» [27]. Именно поэтому в пожилом возрасте основной целью является поддержание мышечной массы и сохранение мышечной силы на фоне стабилизации объема жировой ткани. Очевидно, что физическая активность помогает не только увеличить продолжительность жизни, но и позволяет отсрочить манифестацию хронических заболеваний, определяющих качество жизни лиц старших возрастных групп [16, 23, 24, 34].

Цель работы — оценка эффективности способа лечения ожирения у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное (стратифицированная рандомизация) контролируемое исследование, в которое включен анализ наблюдений за 2 720 пациентами с диагнозами избыточной массы тела и ожирения (Е67.0 Другие виды избыточности питания, Е.66.0 Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов, по МКБ-10), проходивших лечение в 2016—2024 гг. в государственных и частных лечебно-профилактических учреждениях Санкт-Петербурга, из них 1 690 женщин и 1 030 мужчин. Средний возраст мужчин составил $70,67 \pm 6,51$ года, женщин — $70,27 \pm 5,52$ года, длительность заболевания — 1–15 лет. Продолжительность первого этапа восстановительного лечения составила 3 мес.

Критерии включения: возраст ≥ 60 лет, отсутствие тяжелых нарушений когнитивных функций и деменции, отсутствие противопоказаний к анализу состава тела биоимпедансным методом, ВИА (кардиостимулятор, металлические имплантаты).

У всех участников исследования проводили сбор жалоб, анамнеза, антропометрических данных (рост, масса тела, ИМТ, окружность талии, бедер, запястья). Состав тела анализировали с помощью ВИА на аппарате «АИСТ» («Диамант», Россия).

Оценивали такие параметры, как масса тела, ИМТ, масса жировой ткани, активная клеточная масса, безжировая масса, общая вода.

Критерии исключения: ИБС (стенокардия I–IV ФК), гипертоническая болезнь II и III степени, деменция, постинсультная спастичность, онкологические заболевания, тяжелый остеопороз.

Клинические параметры оценивали по показателям:

- общей массы тела, жировой массы тела, общей жидкости по результатам биоимпедансометрии;
- АД;
- клинического анализа крови, АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы (гамма-ГТ), общего белка, тестостерона общего, тестостерона свободного, дегидротестостерона, эстрадиола, пролактина, кортизола, инсулина, глюкозы, гликированного гемоглобина, лептина, витамина D, ТТГ, Т₄-свободного, антител к тиреопероксидазе, железа в сыворотке, ферритина;
- УЗИ брюшной полости и почек.

Все пациенты были распределены на две группы — основную и сравнения (табл. 1, 2). Им было выполнено мультидисциплинарное диагностическое обследование: расспрос, консультация терапевта, кардиолога, врача лечебной физкультуры (ЛФК) и спортивной медицины, диетолога, эндокринолога, физическая стресс-эхо-КГ (по показаниям) для допуска к занятиям спортом. Стресс-эхо-КГ проводили на велоэргометре или тредмиле. Выполняли ступенчатую нагрузку (время ступени — 2 мин).

Пациенты группы сравнения ($n=1\ 360$) получали стандартную комплексную, медикаментозную терапию, диету (при отсутствии противопоказаний). Диетотерапию применяли в три этапа продолжительностью 21 день каждый, чередуя семидневные низкокалорийные однообразные пищевые рационы, энергетическая ценность которых составляла 600–700 ккал/сут, с 14-дневными разнообразными, более калорийными рационами, энергетическая ценность которых не превышала

Таблица 1

Характеристика пациентов основной группы, $M \pm SD$

Показатель	Всего, $n=1\ 360$	Женщины		Мужчины	
		60–74 года, $n=810$	75 лет и старше, $n=50$	60–74 года, $n=477$	75 лет и старше, $n=23$
Возраст, лет	$70,6 \pm 6,2^*$	$64,2 \pm 2,7$	$79,1 \pm 3,1$	$64,9 \pm 4,2$	$77,1 \pm 1,8$
Рост, см	$169,1 \pm 2,8$	$162,4 \pm 4,3$	$161,9 \pm 2,4$	$177,4 \pm 2,8^*$	$174,8 \pm 3,7$
Масса тела, кг	$90,4 \pm 11,3$	$83,6 \pm 12,5$	$87,2 \pm 11,9^*$	$96,4 \pm 16,1$	$94,5 \pm 13,2$
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$33,3 \pm 2,6$	$33,7 \pm 5,8$	$32,6 \pm 4,3$	$34,3 \pm 5,1$	$32,8 \pm 3$

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p < 0,001$.

Характеристика пациентов группы сравнения, M±SD

Показатель	Всего, n=1 360	Женщины		Мужчины	
		60–74 года, n=796	75 лет и старше, n=34	60–74 года, n=498	75 лет и старше, n=32
Возраст, лет	68,6±5,8	63,9±3,5	78,9±2,4*	63,8±5,1	76,9±1,2
Рост, см	166,9±4,6	163,1±2,9	160,7±3,7	177,5±4,1	174,3±2,5
Масса тела, кг	91,5±10,6*	84,6±13,1	88,1±10,3	98,1±15,2	95,3±12,8
ИМТ, кг/м ²	33,6±3,1	33,2±2,7	33,8±3,9	33,6±4,2	33,9±4,2

1 000–1 400 ккал/сут. Расчет пищевого рациона проводили на 1 кг должной массы тела, при этом в первые 7 дней каждого этапа вводили по 0,4–0,6 г/кг белков и жиров, 1,6–1,8 г/кг углеводов энергетической ценностью 11–15 ккал/кг, последующие 14 дней каждого этапа вводили белков и жиров по 0,7–0,9 г/кг, углеводов по 2,9–3,4 г/кг энергетической ценностью 20–25 ккал/кг. В период семидневных низкокалорийных рационов ежедневно проводили сеансы общего массажа, ходьбы не менее 1,5–2 ч в день, через 1 день проводили очистку кишечника, а в периоды 14-дневных рационов — массаж не более двух раз в неделю, продолжая ежедневную ходьбу не менее 1,5–2 ч в день. Также проводили консультацию и занятия с фитнес-инструктором в тренажерном зале без контроля ЧСС во время занятий. Также пациенты посещали групповые занятия (upper body, lower body, pump, йога, пилатес, танцы) и бассейн в фитнес-зале. Для контроля ЧСС использовали групповой мониторинг сердечного ритма с выводом результатов ЧСС на экран для каждого пациента. Определение аэробного и анаэробного порога вели по формуле (60 лет и более): $MЧСС = (220 - \text{возраст}) \cdot 0,87$. Норму пульса при аэробной нагрузке вычисляли как 60–70% от максимального значения.

Пациентам основной группы (n=1 360) дополнительно к традиционному обследованию была проведена лактат-проба (5-минутный нагрузочный тест с построением лактатной кривой) для выявления аэробной и анаэробной зоны, а также зоны перетренированности.

Категориальные переменные были представлены в виде чисел (n). Различия между сравниваемыми группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Полученный в результате исследования цифровой материал был обработан на ПК с использованием специализированного пакета для статистического анализа Statistica for Windows 10. Для описания характера распределения количественных признаков определяли средние величины, стандарт-

ное отклонение. Статистическую значимость различий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента при нормальном распределении. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

На основе полученных данных в результате мультидисциплинарного диагностического обследования пациентам были предложены две программы питания: первая — на основе полученных данных (инсулинрезистентность, дискинезия желчевыводящих путей, сахарный диабет 2-го типа и так далее), вторая — на основе его вкусовых предпочтений. Пациент заполнял дневник питания для оценки нутриционного статуса и пищевого поведения, указывал стоп-лист продуктов и любимые продукты. Особенность разработки диетологической программы заключалась в подготовке меню на основе показателей безжировой массы тела, а не общей массы, полученной по результатам ВИА. Соотношение белков, жиров и углеводов (в граммах на 1 кг безжировой массы) — 1:1:2(3). Также было введено два коэффициента для подготовки программы питания: коэффициент качества продуктов питания — +15% к БЖУ, коэффициент погрешности питания — +10% к БЖУ. При необходимости пациенту проводили коррекцию программы питания ежемесячно. Всего пациенты получали 14–30 вариантов меню на каждый день. Динамическое наблюдение вели два врача (диетолог, терапевт). Пациентам звонили каждые 5 дней для профилактики жалоб и осложнений на программе. Сам пациент ежедневно заполнял дневник массы тела и отправлял диетологу каждые 5 дней.

На основе стресс-эхо и лактатного тестирования пациенту разрабатывали программу дозированной аэробной физической нагрузки. Тренировки проводили 3–4 раза в неделю после последнего приема пищи, время тренировки — 90 мин с должной ЧСС (не выше аэробного порога). Контроль ЧСС вели при помощи нагрудного монитора сердечного ритма (Polar H10) с передачей данных на смартфон (программа beat) для оценки аэробной

зоны. В качестве тренировки предлагали несколько вариантов: прогулка, беговая дорожка, эллипсоидный тренажер, велотренажер. При множественных артрозах крупных суставов нижних конечностей и болевом синдроме пациентам предлагали выполнять нагрузки на ручном велотренажере и комплекс ЛФК по методике Д.Н. Бобунова на верхнюю часть тела [2]. 254 пациента группы сравнения и 175 пациентов основной группы прекратили программу досрочно.

Также пациентам была назначена медикаментозная терапия (по показаниям):

- витамин D — 10 000 Ед утром после еды 90 дней;
- Омега-3 — 3 000 мг утром после еды 90 дней;
- урсодезоксихолевая кислота — первые 2 нед 250 мг утром и вечером, далее 500 мг на ночь после еды курсом 2 мес (курс — 1 раз в 4 мес) при переносимости;
- L-карнитин — по 2,5 г утром и вечером (5 г/сут) ежедневно, до конца программы;
- тиоктовая кислота — 600 мг внутривенно капельно медленно с интервалом 24–48 ч № 10 (повторение курса через 2 мес);
- Адметионин — 400 мг внутривенно капельно медленно № 10;
- для купирования железодефицитной анемии: Феринжект/Ликферр — 200 мг для в/в капельных инъекций № 5 с интервалом 7 дней; аскорбиновая кислота — 1 000 мг 20 дней; фолиевая кислота (В₉) — 5 мг/сут 30 дней.

Результаты и обсуждение

Исследования отечественных и зарубежных авторов показывают, что диагностические методы оценки ожирения, состава тела, мышечной массы и силы, а также значения, используемые для выявления сопутствующих заболеваний, значительно различаются. Отсутствие общепринятых стандартов затрудняет оценку распространенности патологии состава тела и не позволяет разработать стратегии профилактики и лечения ожирения. Анализ результатов, полученных в исследовании, с данными более ранних работ подтверждает методологические пробелы в этой области.

По результатам исследования И.А. Лапик и соавт. [16], на фоне диетотерапии у пациентов пожилого возраста с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени наблюдали статистически значимое снижение уровня глюкозы, общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, а также жировой массы, общей жидкости и площади вис-

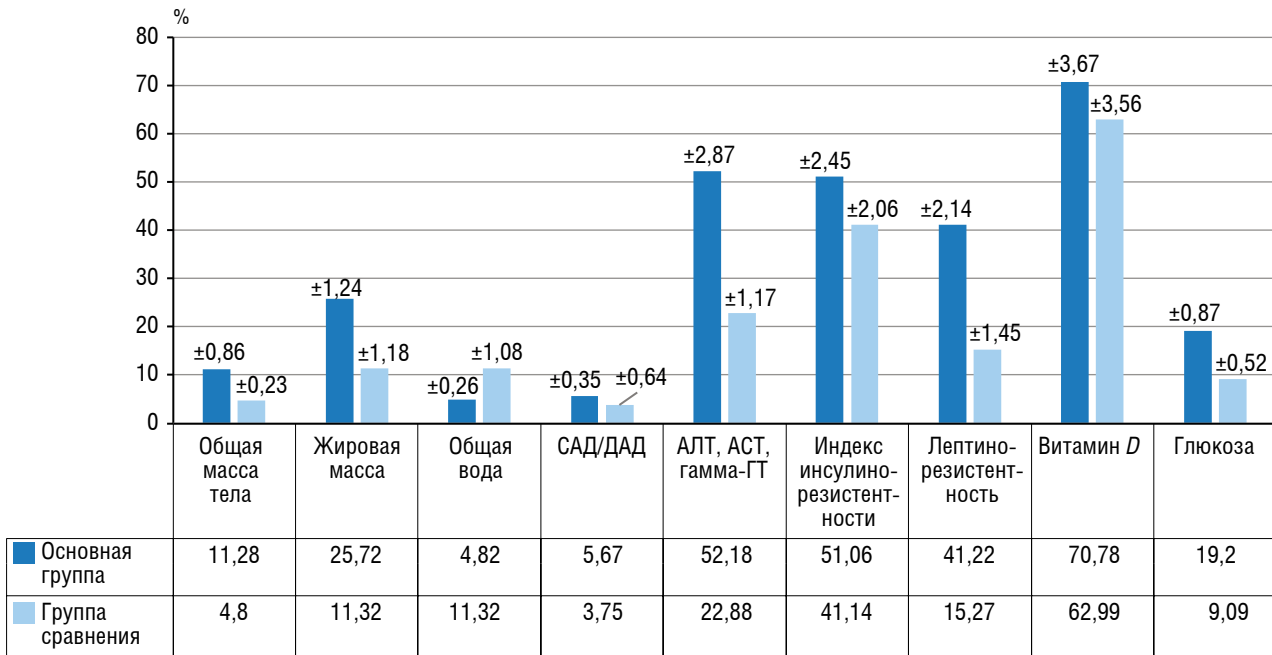
церального жира. Однако применение стандартной диеты с пониженной энергетической ценностью приводит к незначительному подъему уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и статистически значимому снижению мышечной массы тела. Таким образом, при назначении диетотерапии пациентам пожилого возраста с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени рекомендован подбор специализированных рационов, что позволит не только предотвратить снижение мышечной массы и повышение мочевой кислоты, но и улучшить эффективность лечебных мер при ожирении, предотвратив развитие и прогрессирование его осложнений.

По данным А.В. Шведько [26], масса тела не имела статистически значимых различий между двумя экспериментальными группами после окончания эксперимента. Однако участники аэробной группы имели намного большую потерю массы тела, среднее (M) ± стандартное отклонение (SD) 8,3±3,8 кг, по сравнению с участниками группы с повседневной физической активностью умеренной интенсивности — 7,9±4,2 кг. Также были выявлены статистически значимые постэкспериментальные изменения между группами по уровню общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП. Статистически значимых различий между группами в уровне липидов или липопротеинов в сыворотке крови не было обнаружено (диапазон значений p 0,62–0,93). Уровень общего холестерина ($p=0,86$) и показатели ДАД в покое (мм рт. ст.) статистически значимо не изменились после окончания эксперимента ($p=0,50$).

В результате комплексного обследования пациентов были выделены основные функциональные нарушения (рисунок):

- увеличение общей массы тела по ВИА (100%);
- увеличение жировой массы по ВИА (100%);
- увеличение общей воды по ВИА (100%);
- артериальная гипертензия (62,4%);
- увеличение уровня АЛТ, АСТ, гамма-ГТ (43,8%);
- инсулинорезистентность (66,4%);
- лептинорезистентность (55,2%);
- дефицит витамина D (89,5%);
- увеличение глюкозы в крови (36,2%);
- дискинезия желчевыводящих путей (42,8%);
- диффузные изменения печени и поджелудочной железы (88,3%);
- железодефицитная анемия (36,2%).

Для выявления функционального состояния после 1-го этапа лечения и оценки эффективности



Показатели снижения клинических проявлений ожирения у пациентов основной и группы сравнения ($p \leq 0,05$), %

реабилитационных мер выполняли мультидисциплинарное диагностическое обследование пациентов обеих групп: опрос, консультация терапевта, кардиолога, врача ЛФК и спортивной медицины, диетолога, эндокринолога. Динамика клинических показателей в группе сравнения представлена в табл. 3.

Общая масса тела по ВИА за 3 мес в основной группе снизилась на 10,2 кг (11,28%), а в группе сравнения — всего на 4,4 кг (4,8%). Жировая масса по ВИА в основной группе снизилась на 9,1 кг (25,72%), в группе сравнения — на 4,1 кг (11,32%). Показатель общей воды по ВИА снизился на 1,9 л (4,82%), в группе сравнения — на 4,1 л (11,32%). Интенсивные неконтролируемые физические нагрузки (силовые тренировки в фитнес-центрах) в анаэробной зоне приводили к значительному снижению показателя общей воды за счет потоотделения и частоты дыхания, при этом показатели жировой массы снижались гораздо медленнее. Показатели САД в основной группе снизались на 7,7 мм рт. ст. (5,67%), ДАД — на 3,2 мм рт. ст. (3,75%), в группе сравнения САД снизилось на 1,5 мм рт. ст. (1,11%), ДАД — на 1,7 мм рт. ст. (1,97%). АД пациенты измеряли утром самостоятельно тонометром без вертикализации тела на протяжении всего исследования и вносили данные в дневник. Показатели трансаминаз печени (АЛТ, АСТ, гамма-ГТ) в среднем в основной группе снизались на 15,5 Ед/л (52,18%), в группе сравнения — всего на 6,57 Ед/л (22,88%). Применение

внутривенно капельных инфузий в основной группе дало положительный результат в отличие от группы сравнения, где использовали таблетированные формы и диету с увеличенным количеством белка. Уровень глюкозы в основной группе снизился на 1,1 ммоль/л (19,2%), в группе сравнения — на 0,5 ммоль/л (9,09%). Уровень инсулина в основной группе снизился на 9,6 мМЕ/л (51,06%), в группе сравнения — на 7,9 мМЕ/л (41,14%). Благодаря регулярной физической нагрузке индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) снизился в обеих группах до нормальных значений, однако в основной группе это произошло уже после первого месяца динамического наблюдения благодаря комбинации в/в капельных инъекций тиоктовой кислоты и аэробных тренировок. Уровень лептина в основной группе снизился на 9,4 нг/мл (41,22%), в группе сравнения — на 3,3 нг/мл (15,27%). Уровень витамина D в основной группе увеличился на 29,8 нг/мл (70,78%), в группе сравнения — на 22,3 нг/мл (62,99%).

Динамика показателей здоровья у пациентов пожилого и старческого возраста основной группы относительно группы сравнения была следующая (см. рисунок):

- общая масса тела по ВИА снизилась на 6,48% больше, чем в группе сравнения;
- жировая масса по ВИА — на 14,4% больше;
- общая вода по ВИА — на 6,5% меньше;
- САД/ДАД — на 1,92% больше;
- АЛТ, АСТ, гамма-ГТ — на 29,3% больше;

Результаты лечения пациентов с ожирением в основной и группе сравнения, $M \pm SD$

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	через 3 мес	до лечения	через 3 мес
Общая масса по ВИА, кг	90,4±11,3*	80,2±2,7*	91,5±10,6*	87,1±3,2*
Жировая масса по ВИА, кг	35,4±2,1*	26,3±3,6*	36,2±1,8*	32,1±2,7*
Общая вода по ВИА, л	39,4±1,6*	37,5±1,6*	38,7±2,1*	35,6±1,3*
САД / ДАД, мм рт. ст.	135,6±2,9 / 85,3±1,6*	127,9±2,1 / 82,1±1,4*	134,3±2,9 / 86,2±2,7*	132,8±3,8 / 84,5±1,2*
АЛТ (0–35), ед/л	31,5±2,9	15,4±3,9	29,4±4,8	23,5±2,5
АСТ (0–35), ед/л	32,2±3,1	14,8±1,2	33,4±1,6	26,8±1,9
Гамма-глутамилтранспептидаза (4–38), ед/л	25,5±2,3	12,4±3,3	23,4±3,9	16,1±1,5
Глюкоза (4,1–6,1), ммоль/л	5,7±0,3	4,6±0,4	5,5±0,8	5,0±0,6
Инсулин (2,6–24,9), мМЕ/л	18,8±2,4*	9,2±1,6*	19,2±2,6*	11,3±3,7*
Лептин (3,7–11,1), нг/мл	22,8±1,3*	13,4±0,9*	21,6±1,8*	18,3±1,9*
25-ОН витамин D, нг/мл	12,3±2,8*	42,1±2,5*	13,1±2,3*	35,4±3,1*
Индекс НОМА	4,8±0,3*	2,1±0,7*	4,7±0,4*	2,4±0,5*

* $p \leq 0,05$.

- уровень инсулина — на 9,92% больше;
- уровень лептина — на 25,95% больше;
- уровень витамина D увеличился на 7,79%;
- уровень глюкозы в крови снизился на 0,17% больше.

Методологические ограничения. К ограничениям исследования можно отнести размер выборки. В ходе анализа не проводили предварительного расчета мощности исследования, так как выборка пациентов была сильно ограничена именно назначенными режимами питания. Также к ограничениям можно отнести отсутствие доступных или надежных данных, так как в исследовании не указаны основные причины выбывания из программы досрочно. Также не вели отчет регистрации нежелательных явлений. В работах зарубежных и отечественных авторов не было найдено предварительных исследований по вопросу проведения лактатных тестирований у людей пожилого и старческого возраста. Ранее не проводили анализ эффективности стандартных режимов диетотерапии в данной популяции, хотя проблема коморбидных пациентов пожилого и старческого возраста крайне актуальна, и интерес к этой теме будет только возрастать по мере увеличения средней продолжительности жизни. Одним из недостатков исследования явилась невозможность оценить распространенность саркопенического типа ожирения ввиду отсутствия данных о мышечной силе и функциональности, входящих в современные критерии диагностики.

Для оценки состава тела использовали метод биоимпедансометрии, хорошо зарекомендовав-

ший себя в исследовательской практике. Однако для анализа потери мышечной ткани золотым стандартом является проведение МРТ/КТ, поскольку колебания баланса жидкости в теле могут влиять на результаты биоимпедансометрии. Использование аппарата «Диамант АИСТ» (Россия) для определения состава тела не позволяет установить потерю мышечной массы. При анализе не учитывали лекарственную терапию. Обследуемые пациенты не получали фармакотерапии по поводу ожирения, но они продолжали прием препаратов, назначенных для лечения сопутствующих заболеваний. При необходимости проводили коррекцию терапии для достижения ее максимальной эффективности. С одной стороны, приведенный факт снижает исследовательскую значимость полученных данных, с другой — максимально приближает результаты к реальной клинической практике. В исследование не вошли результаты анализов липидограммы, синдрома ночного апноэ сна, а также не учитывали проводимую менопаузальную заместительную гормональную терапию у женщин и заместительную гормональную терапию возрастного дефицита андрогенов у мужчин.

Выводы

На фоне использования предложенной методики лечения избыточной массы тела и ожирения у пациентов пожилого возраста наблюдали статистически значимое снижение общей массы тела, жировой массы тела, общей воды по результатам

биоимпедансометрии, показателей крови — АЛТ, АСТ, гамма-ГТ, глюкозы, инсулина, лептина, повышение уровня витамина D.

Таким образом, подбор пациентам старшего возраста с ожирением персонализированного рациона питания в сочетании с дозированной аэробной физической нагрузкой по предложенной методике и регулярным контролем с помощью мониторов сердечного ритма позволит улучшить показатели здоровья — снизить массу тела за счет жировой ткани, а также инсулинорезистентность, уровень АД, трансаминаз печени, глюкозы, повысить уровень витамина D, а также увеличить эффективность лечебных мер при ожирении, предотвратив прогрессирование осложнений.

Важным достоинством данного метода лечения является возможность применения его как средства вторичной профилактики ожирения, особенно при противопоказаниях к применению гипогликемических препаратов. Методика может быть рекомендована для применения в фитнес-центрах, атлетических залах, группах здоровья и врачебно-физкультурных диспансерах.

В настоящее время проблема большой распространенности ожирения и связанных с ним метаболических нарушений стала проблемой мировых масштабов. Кроме того, распространенность ожирения также неуклонно растет у пациентов старших возрастных групп. Ожирение и старение являются факторами риска развития коморбидной патологии. Кроме того, наличие последней ведет к ускорению естественных темпов старения, индивидуальной жизнеспособности и смертности. Результаты исследования подтверждают ценность и необходимость создания подобных методик для профилактики ожирения и связанных с ним сопутствующих состояний.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Анисимова Е.А., Кустова Ю.В., Анисимов Д.И. Антропометрические параметры субъектов мужского пола зрелого возраста Саратовского региона // В сб.: Гигиена, окружающая среда и риски здоровью в современных условиях: Материалы XIII Всерос. науч.-практич. интернет-конф. молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с междунар. участием (26–27 апреля 2023 г.). Саратов, 2023. С. 14–18.
2. Бобунов Д.Н. Лечебная физкультура при дорсопатиях шейного и грудного отделов позвоночника: Учеб. пособие. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018.
3. Ботвинева Л.А., Корягина Ю.В. Физическая нагрузка и соматотропный гормон // Рос. журн. спортивной науки: мед., физиол., тренировка. 2022. № 3. С. 6–11.
4. Бишаева А.А., Малков А.А. Физическая культура: Учебник. М.: Кно-Рус, 2020.
5. Васильева Л.В., Иншакова К.Ю., Гостева Е.В. и др. Сравнение когнитивных функций и качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью в зависимости от наличия синдрома обструктивного апноэ сна // Врач. 2023. Т. 34. № 5. С. 74–78.
6. Васильева В.А., Марченкова Л.А., Еремушкин М.А. и др. Эффективность нового комплекса медицинской реабилитации в коррекции дефицита мышечной силы и двигательных нарушений у пациентов с ожирением // Вестн. восстановительной мед. 2021. Т. 20. № 4. С. 115–125.
7. Глибка А.А., Мазурин Н.В., Трошина Е.А. и др. Индекс массы тела как возможный предиктор развития эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа // Ожирение и метаболизм. 2024. № 1. С. 42–57.
8. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. и др. Ожирение: Клинические рекомендации // Consilium medicum. 2021. Т. 23. № 4. С. 311–325
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // Сахарный диабет. 2023. № 26. С. 104–123.
10. Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В., Кочина А.С. Влияние физической активности на пролактин и гормоны щитовидной железы // Академия мед. и спорта. 2021 № 3 (2). С. 25–29.
11. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Оценка уровня физической активности у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в Российской Федерации (ФАКТОР-РФ): обоснование и дизайн исследования // Проф. мед. 2020. Т. 23. № 3. С. 7–19.
12. Колотуша А.В. Загадка злоупотребления жирами более образованными людьми в России: профессиональный и гендерный аспект // Государственное управление (электрон. вестн.). 2021. № 89. С. 79–93.
13. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Захарова Н.О. Что первично: старческая астения или саркопения? Обзор литературы // Успехи геронтол. 2021. Т. 34. № 6. С. 848–856.
14. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В. Саркопеническое ожирение — актуальная проблема современной гериатрии // Рос. журн. гериат. мед. 2022. № 4. С. 228–235.
15. Кустова Ю.В., Челнокова Н.О., Анисимов Д.И. и др. Корреляты биоимпедансо- и антропометрических параметров у женщин // Морфология. 2020. Т. 157. № 2–3. С. 117–118.
16. Лапик И.А., Чехонина Ю.Г., Короткова Т.Н. и др. Эффективность диетотерапии у пожилых с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени // Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2021. № 10. С. 119–125.
17. Маркина Н.Ю., Кислякова М.В. Клинические нормы. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. С. 272.
18. Миклишанская С.В., Мазур Н.А., Чигинева В.В. и др. Характеристика изменений сердца у больных с избыточной массой и ожирением // Леч. врач. 2023. Т. 26. № 10. С. 71–77.
19. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. Структурные и воспалительные изменения в процессе прогрессирования хронической болезни почек при избыточной массе тела и ожирении // Sci. Heritage. 2020. № 54-2 (54). С. 38–48.
20. Первышин Н.А., Булгакова С.В., Комарова М.В. и др. Анализ темпа прогрессирования хронической болезни почек у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // Успехи геронтол. 2023. Т. 36. № 3. С. 368–374.
21. Сабиров И.С., Мамедова К.М., Султанова М.С. и др. Ожирение и новая коронавирусная инфекция (COVID-19): взаимовлияние двух пандемий // Sci. Heritage. 2021. № 63-2 (63). С. 30–38.
22. Старостина Е.Г., Ананян М.В. Синдром пищевых эксцессов: эпидемиологические, клинико-патогенетические и терапевтические аспекты // Сахарный диабет. 2024. Т. 27. № 1. С. 81–92.
23. Столяров Д.В. Влияние физической культуры и спорта на организм человека // Аллея науки. 2021. № 12. С. 24–27.

24. Филинюк П.Ю., Шишкин А.Н., Пчелин И.Ю. и др. Некоторые особенности коррекции дисфункции жировой ткани // *Juvenis Scientia*. 2023. Т. 9. № 6. С. 6–17.
25. Шарашкина Н.В., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. и др. Комплексная гериатрическая оценка — основной инструмент работы врача-гериатра // *Рос. журн. гериат. мед.* 2022. № 122. С. 210–227.
26. Шведько А.В. Борьба с лишним весом: основные стратегии похудения // *Наука и спорт. Современ. тенденции*. 2021. № 4. С. 114–123.
27. Ahn H., Kim D.W., Ko Y. et al. Updated systematic review and meta-analysis on diagnostic issues and the prognostic impact of myosteatosis: A new paradigm beyond sarcopenia // *Ageing Res. Rev.* 2021. Vol. 1. P. 70–73.
28. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022 // *Diabet. Care*. 2022. Vol. 45. P. 17–38.
29. Bae C.Y., Piao M., Kim M. et al. Biological age and lifestyle in the diagnosis of metabolic syndrome: the NHIS health screening data, 2014–2015 // *Sci. Rep.* 2022. Vol. 11. P. 444.
30. Bahat G., Kilic C., Ozkok S. et al. Associations of sarcopenic obesity versus sarcopenia alone with functionality // *Clin. Nutr.* 2021. Vol. 40 (5). P. 2851–2859.
31. Chou H.H., Lai T.J., Yen C.H. et al. Sarcopenic obesity tendency and nutritional status is related to the risk of sarcopenia, frailty, depression and quality of life in patients with dementia // *Int. J. Environm. Res. Publ. Hlth.* 2022. Vol. 19 (5). P. 249–266.
32. Donini L.M., Busetto L., Bischoff S.C. et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement // *Obes. Facts.* 2022. Vol. 15 (3). P. 321–335.
33. Geng S., Chen X., Shi Z. et al. Association of anthropometric indices with the development of multimorbidity in middle-aged and older adults: A retrospective cohort study // *PloS One*. 2022. Vol. 17. P. 217–223.
34. Kumari M., Khanna A. Prevalence of sarcopenic obesity in various comorbidities, diagnostic markers, and therapeutic approaches: A review // *Ann. Geriat. Med. Res.* 2022. Vol. 26 (4). P. 296–308.
35. Li Z., Zhang W., Duan Y. et al. Progress in biological age research // *Front. Publ. Hlth.* 2023. Vol. 12. P. 107–124.
36. Nagayama D., Sugiura T., Choi S.Y. et al. Various obesity indices and arterial function evaluated with CAVI — Is waist circumference adequate to define metabolic syndrome? // *Vasc. Hlth Risk Manag.* 2022. Vol. 12. P. 721–733.
37. Teraz K., Kalc M., Peskar M. et al. Sarcopenia, obesity, and their association with selected behavioral factors in active older adults // *Front. Physiol.* 2023. Vol. 14. P. 112–115.

Поступила в редакцию 28.08.2024

После доработки 31.10.2024

Принята к публикации 11.11.2024

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 1. P. 28–35

D.N. Bobunov, E.O. Bilyk, Ya.O. Dudar, T.P. Zavyalova, E.V. Vaganova,
A.V. Dolba, D.M. Gebekova, A.R. Protsenko

METHOD OF TREATING OBESITY IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS (1ST STAGE)

I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015,
e-mail: bobunovdn@gmail.com.

The aim of the work is to evaluate the efficiency of the method of treating obesity in elderly and senile patients. The patients were offered 2 nutrition programs, one based on the obtained data (insulin resistance, biliary dyskinesia, type 2 diabetes, etc.) and the final diagnosis in connection with the concomitant disease, and the second based on their taste preferences. The peculiarity of the development of the dietary program was to prepare a menu based on lean body mass, and not the total mass obtained from the results of bioimpedancemetry. The ratio of proteins, fats and carbohydrates (in grams per kg of lean body mass is 1:1:2(3). Based on stress echo and lactate testing, a program of dosed aerobic physical activity was developed for the patient. Training was carried out 3–4 times a week after the last meal, the training time was 90 minutes with the required heart rate (not higher than aerobic threshold). Against the background of using the proposed technique, a reliable decrease in total body mass, body fat mass, total water was observed according to the results of bioimpedancemetry. Also, a reliable decrease in blood parameters: ALT, AST, gamma-GT, glucose, insulin, leptin, an increase in the level of vitamin D. Thus, the selection of a personalized diet in combination with dosed aerobic physical activity and regular monitoring using heart rate monitors will not only reduce weight, but also improve health indicators (reduce weight due to adipose tissue, reduce insulin resistance, increase vitamin D levels, reduce blood pressure, liver transaminases, glucose), and also increase the effectiveness of therapeutic measures for obesity, preventing the progression of complications.

Key words: obesity, insulin resistance, exercise therapy, old age, rehabilitation, aerobic exercise

А.В. Барсуков^{1,2}, Е.В. Борисова^{2,3}, И.А. Васильева¹,
Д.В. Глуховской¹, М.В. Кузнецов², Г.Б. Сараев⁴

ВАЗОСПАСТИЧЕСКАЯ СТЕНОКАРДИЯ: ТЕКУЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИИ (обзор литературы)

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, e-mail: avbarsukov@yandex.ru; ² АО «КардиоКлиника», 196105, Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, 25; ³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁴ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

В обзоре рассмотрены факторы риска, триггеры, диагностические подходы и лечебно-профилактические стратегии при вазоспастической стенокардии (ВСС). Транзиторный коронарospазм играет важную роль в патогенезе стабильной стенокардии и острого коронарного синдрома. Среди факторов патогенеза ВСС наиболее актуальны симпатовагусный дисбаланс, дисфункция эндотелия, гиперконтрактильность гладкомышечных клеток коронарных артерий, интрасосудистое и периваскулярное воспаление, генетическая предрасположенность. В обзоре приведены диагностические критерии ВСС, базирующиеся на клинических проявлениях, электрокардиографических данных и ангиографической документации коронарного спазма. Описаны показания и противопоказания для интракоронарного введения средств-провокаторов вазоспазма. Раскрыты текущие представления о традиционных и инновационных (в том числе интервенционных) подходах к лечению и профилактике ВСС. Отмечена недостаточная изученность проблемы ВСС у пациентов пожилого и старческого возраста. Названы факторы, оказывающие наиболее неблагоприятное влияние на качество жизни и прогноз у пациентов с рецидивирующим коронарным спазмом.

Ключевые слова: вазоспастическая стенокардия, коронарный спазм, триггер, клиническая картина, электрокардиография, коронарная ангиография, провокационный тест, лечение, профилактика, прогноз, пожилой возраст

Актуализация проблемы. Современный взгляд на дефиницию, патогенез коронарного вазоспазма

Медико-социальная значимость коронарного вазоспазма определяется значительным ухудшением качества жизни и повышенным риском фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий у пациентов с вазоспастической стенокардией (ВСС) [32, 41]. Истинная распространенность транзиторного коронарного вазоспазма

в общей популяции неизвестна. Вместе с тем, сообщается, что у пациентов, описывающих на догоспитальном этапе боли ангинозного характера, частота документального подтверждения коронарного вазоспазма составляет 19–24% у жителей стран Азии и 7,5% — у западных европейцев [31]. Выполненные в последнее десятилетие исследования внесли вклад в расширение представлений о сущности коронарного вазоспазма. В настоящем обзоре литературы освещены современные факты о патофизиологии, диагностике, лечении и прогнозе этого патологического состояния.

Преходящий вазоспазм занимает особое место в структуре ИБС. В основе ВСС лежит транзиторная и обратимая констрикция коронарного русла, приводящая к ишемии миокарда. Первые описания ВСС, сопровождавшиеся электрокардиографическим контролем, принадлежат М. Prinzmetal и соавт. [28, 29]. У включенных в анализ пациентов ангинозный синдром и ЭКГ-изменения регрессировали при сублингвальном приеме нитроглицерина. Эту стенокардию М. Prinzmetal назвал вариантной (как альтернативу классической стенокардии физического усилия, ранее описанной У. Геберденом). Позднее, в экспериментальных моделях было отчетливо продемонстрировано, что вариантная стенокардия является функциональным расстройством, обусловленным преходящей гипертонической окклюзией крупных венечных артерий. Внезапность приступов стенокардии без явных провоцирующих факторов послужила основанием для появления термина «спонтанная стенокардия». В начале 1970-х гг. были опубликованы работы, документально подтверждавшие с помощью коронарной ангиографии спазм эпикардальной артерии, индуцированный метахолином или физическим усилием [41]. В последующем, по мере расширения

применения коронарной ангиографии, рентгеноэндоваскулярные хирурги всё чаще стали регистрировать случаи симптомного коронароспазма (КС), что привело к появлению и укоренению термина «вазоспастическая стенокардия», фактически заменившему ранее использовавшиеся термины «вариантная стенокардия» и «спонтанная стенокардия».

Также стало очевидным, что вазоспазм может наблюдаться как в неизмененных, так и пораженных атеросклерозом коронарных артериях. При ВСС транзиторная обструкция может возникать на уровне как эпикардиальных артерий, так и микроваскулярного русла [27]. Эпикардиальный КС может иметь фокальный или диффузный характер с вовлечением, соответственно, одной или множества артерий. По мнению современных экспертов, для описания этого патологического состояния наиболее рационально использовать понятия «фокальный/диффузный эпикардиальный коронарный вазоспазм» или «микроваскулярный коронарный вазоспазм», позволяющие с позиции ангиографии лучше охарактеризовать морфофункциональные особенности коронарного русла [31].

Эпикардиальный КС ассоциирован преимущественно с мужским полом и развитием инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий, а микрососудистый — преимущественно с женским полом, стенокардией напряжения и покоя, диастолической дисфункцией ЛЖ [21, 25]. Примечательно, что пациенты с документально подтвержденным эпикардиальным и микрососудистым вазоспазмом, как правило, старше по сравнению с пациентами, у которых интракоронарные провокационные тесты не выявили транзиторную коронарную обструкцию [32]. ВСС — это проблема преимущественно мужчин среднего, пожилого возраста и женщин в постменопаузе. ВСС редко диагностируют у молодых мужчин и женщин, не достигших менопаузы [41].

Триггерами ВСС считают табакокурение, эмоциональный стресс, холодное воздействие, острые респираторные заболевания, гипервентиляцию, манёвр Вальсальвы, алкоголь, дефицит магния, активацию тромбоцитов, некоторые лекарственные препараты (холиномиметики, психостимуляторы, алкалоиды спорыньи, неселективные бета-блокаторы, общие анестетики, центральные психостимуляторы, химиопрепараты в онкологии), перипроцедуральную манипуляцию в коронарной артерии [41]. В последние годы уделяется большое внимание депрессии как фактору риска ишемии миокарда, реализующейся в различных клинических фенотипах с вовлечением макро- и микроваскулярного коронарного русла [3].

В метаанализе ряда исследований, основанных на 96 901 случае госпитализаций, обусловленных синдромом КС, было показано, что 60,3% пациентов имели артериальную гипертензию, 37,8% — дислипидемию, 20,7% — ХОБЛ, 18,2% — сахарный диабет [12]. Обширная коморбидность — свидетельство наибольшей актуализации проблемы КС у лиц старших возрастных групп (средний возраст включённых в анализ пациентов составил $56 \pm 14,2$ года). Пациенты с ВСС чаще, чем общая популяция, страдают мигренью или синдромом Рейно [26].

Патофизиология КС мозаична. В основе вазоспастических реакций лежит нарушенная ауторегуляция тонуса коронарных артерий. Доказана роль следующих патогенетических факторов в развитии ВСС: повышенный симпатический или вагусный тонус, дисфункция эндотелия, оксидативный стресс, вялотекущее асептическое воспаление в сосудистой стенке, гиперактивность периваскулярной жировой ткани, гиперконтрактильность гладкомышечных клеток сосудов, циркадные вариации ряда гормонов с их предутренним пиком активности (катехоламинов, кортизола, вазопрессина, мелатонина, гормона роста и инсулина), генетическая предрасположенность [33, 41].

Диагностика коронарного вазоспазма

В большинстве случаев КС манифестирует стенокардией в покое (чаще в ранние утренние часы), однако симптомы преходящей ишемии могут быть связанными и с резко выраженной физической активностью (например, после бега) [4]. Боль (или дискомфорт) в грудной клетке, как правило, имеет пролонгированный характер, в части случаев сопровождаясь аритмией, холодным потом, тошнотой, рвотой и даже обмороком.

Диагноз КС базируется на трех составляющих: 1) типичной клинической картине; 2) признаках транзиторной ишемии на ЭКГ во время приступа стенокардии; 3) демонстрации спонтанного или спровоцированного коронарного вазоспазма при ангиографии [6]. Ниже приведены усовершенствованные диагностические критерии ВСС [40].

ЭКГ-картина, обусловленная КС, достаточно вариабельна вопреки традиционным представлениям о монофазном подъёме сегмента ST, сопровождающем приступ ВСС (что в целом достаточно типично для тяжёлого спазма крупной эпикардиальной артерии). По данным современных авторов, КС может сопровождаться появлением высоких симметричных зубцов T, элевации сегмента ST

Диагностические критерии вазоспастической стенокардии

Чувствительная к нитратам стенокардия во время спонтанного эпизода в сочетании хотя бы с одним из следующих признаков:

- стенокардия покоя, особенно между ночными и ранними утренними часами;
- выраженная вариабельность толерантности к физической нагрузке на протяжении суток (с наименьшей в утренние часы);
- гипервентиляция, способная привести к приступу стенокардии;
- блокаторы кальциевых каналов (но не бета-блокаторы) подавляют приступы стенокардии

Транзиторные ишемические изменения (по данным ЭКГ) во время спонтанного эпизода, включающие любые из следующих хотя бы в двух смежных отведениях:

- подъём сегмента ST $\geq 0,1$ мВ;
- депрессия сегмента ST $\geq 0,1$ мВ;
- новые отрицательные волны U

Спазм коронарной артерии: транзиторная тотальная или субтотальная окклюзия коронарной артерии (констрикция диаметра $>90\%$) со стенокардией и ишемическими ЭКГ-изменениями, возникшая как спонтанно, так и в ответ на провокационные стимулы (ацетилхолин, эргометрин, гипервентиляция)

$\geq 0,1$ мВ, депрессии сегмента ST $\geq 0,1$ мВ, отрицательных U-волн, исчезновением зубца S, проминированием (своеобразной рельефностью) зубца R [41]. В пользу спазма ствола левой коронарной артерии может указывать депрессия сегмента ST в отведениях I, II, III, aVF, V₃–V₆ с элевацией ST в aVR [1, 14]. Во время приступа ВСС может возникать желудочковая (экстрасистолия, тахикардия, фибрилляция), суправентрикулярная (экстрасистолия, фибрилляция или трепетание предсердий) аритмия, атриовентрикулярная блокада, асистолия [2, 11].

Документация КС в условиях специализированной рентгенооперационной с применением инвазивных фармакологических провокационных тестов в настоящее время считается золотым стандартом диагностики этого патологического состояния. Подчеркивается превосходство интракоронарного введения ацетилхолина и эргоновина над другими агентами. Международная группа по изучению коронарных вазомоторных расстройств (COVADIS) и Японское общество кровообращения (JCS) представили рекомендации по применению интервенционных провокационных тестов в интересах выявления КС [6, 15]. Ограничением для изучения проблемы коронарного вазоспазма в нашей стране служит фактическая недоступность фармакологических препаратов для провокации вазоспазма.

По представлению экспертов COVADIS (2017), провокационные интракоронарные тесты

на вазоспазм рекомендуется проводить при подозрении на ВСС в анамнезе без документально подтверждённых спонтанных эпизодов, особенно если имели место: острый коронарный синдром без значимых изменений в коронарных артериях; необъяснимая остановка сердца; необъяснимое синкопальное состояние, которому предшествовала боль в грудной клетке; рецидивирующая стенокардия в покое после ангиографически успешного чрескожного коронарного вмешательства (класс рекомендаций I). По представлению JCS (2014), проведение провокационных тестов необходимо при наличии основанного на симптомах подозрения на ВСС у пациентов с недиагностированным до этого КС при неинвазивной оценке (класс рекомендаций I). Противопоказаниями к выполнению интракоронарных тестов с ацетилхолином или эргометрином, по мнению экспертов COVADIS (2017), считаются текущий острый коронарный синдром; тяжёлая фиксированная многососудистая ИБС с поражением главного ствола левой коронарной артерии; тяжёлая дисфункция миокарда; отсутствие каких-либо симптомов, указывающих на ВСС (класс рекомендаций III), КС [6]. Эксперты JCS (2014) считают противопоказаниями к проведению интракоронарных провокационных тестов на вазоспазм: ургентную коронарную ангиографию в связи с острым коронарным синдромом; потенциально высокий риск жизнеугрожающих осложнений, индуцированных КС (у пациентов с обструктивным поражением главного ствола левой коронарной артерии или многососудистым обструктивным поражением коронарных артерий); тяжёлую кардиальную дисфункцию или сердечную недостаточность; отсутствие каких-либо симптомов, указывающих на ВСС (класс рекомендаций III) [15].

Современная инвазивная оценка коронарной функции позволяет дифференцировать различные подтипы ишемии миокарда без обструкции коронарных артерий. Так, для микроваскулярного подтипа характерно возникновение стенокардии во время инфузии или болюса ацетилхолина с типичными ишемическими изменениями сегмента ST и констрикцией эпикардиальных коронарных артерий с редукцией их диаметра менее чем на 90% от исходного. Для эпикардиального подтипа характерно уменьшение диаметра коронарных артерий более чем на 90% в любом эпикардиальном сегменте (в сочетании с симптомами ишемии и отклонением сегмента ST на ЭКГ) после интракоронарного введения ацетилхолина по сравнению с исходным состоянием покоя после интракоронарного введения глицерилтринитрата (нитроглицерина)

[40]. Ответ на интракоронарное введение ацетилхолина в определённой мере является возрастзависимым: пожилые лица чаще реагируют транзиторной коронарной обструкцией, чем молодые субъекты [41].

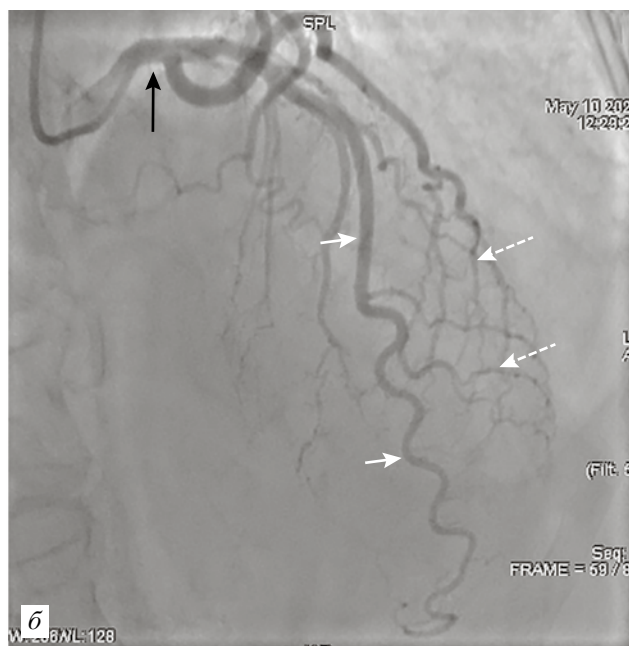
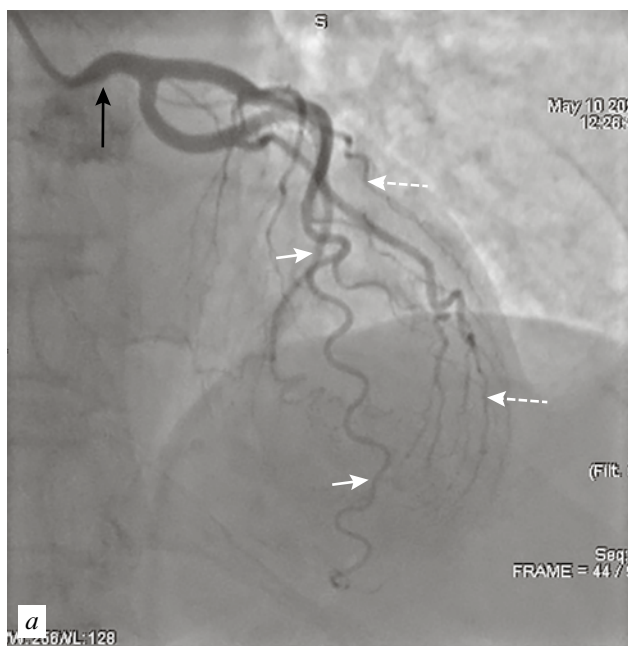
На рисунке показаны фрагменты коронарной ангиографии пациентки Ш. (68 лет) с клинической картиной, позволявшей предположить наличие коронарного вазоспазма на догоспитальном этапе и отсутствие атеросклеротического поражения коронарного русла. На фрагменте *а* визуализируется выраженный спазм в средней и дистальной трети (белые стрелки) передней межжелудочковой артерии (ее диаметр в этом сегменте составляет не более 1,5 мм, что нехарактерно для нормальной передней межжелудочковой артерии), также обращает на себя внимание обеднение микроциркуляторного русла диагональной, маргинальной, огибающей артерий (пунктирные стрелки). В данном случае спазм может быть вызван интракоронарным введением контрастного вещества, но также может иметь и самостоятельную природу. После интракоронарного введения 200 мкг изосорбида динитрата (см. фрагмент *б*) отмечено значимое расширение диаметра артерии до 2–2,25 мм (+50%) в магистральных участках (белые стрелки) и контрастирование микроциркуляторного русла диагональной, маргинальной и огибающей артерий (пунктирные стрелки). Представленные ангиограммы выполнены с одинаковым фокусным расстоянием и увеличением флет-детектора. В качестве эталонного

участка ангиограммы может быть использован главный ствол левой коронарной артерии (черные стрелки), который не изменяет диаметр после введения изосорбида динитрата в связи с эластическим типом артерии.

Лечение и профилактика вазоспастической стенокардии, обусловленной спазмом эпикардиальных коронарных артерий

Некоторые общие меры считаются полезными у пациентов с КС. Текущие рекомендации указывают на важность контроля кардиоваскулярных факторов риска и модификации образа жизни — отказа от курения (!), поддержания регулярной физической активности, избегания психоэмоционального стресса, переохлаждения [19, 21, 40].

В качестве промежуточной стратегии на этапе полного отказа от курения традиционных сигарет в интересах меньшего воздействия на организм человека никотина могут использоваться альтернативные источники доставки никотина. Влияние последних также нельзя считать абсолютно безопасным. Вместе с тем, современные метаанализы, оценивающие результаты рандомизированных клинических, обсервационных и экспериментальных исследований, свидетельствуют о меньшем влиянии на состояние сосудистой артериальной стенки (по показателям оксидативного стресса, воспаления, дисфункции эндотелия и сосудистой жёсткости), менее выраженном симпатизирующем действии при использовании электронных систем



Коронарные ангиограммы пациентки Ш. (68 лет) с догоспитальной клинической картиной коронарного вазоспазма: непосредственно перед (*а*) и после (*б*) интракоронарного введения нитропрепарата, интерпретация приведена в тексте (архив АО «КардиоКлиника»)

нагревания табака по сравнению с традиционным курением сигарет [5, 7, 10, 13, 23, 24].

Поскольку некоторые лекарственные препараты могут провоцировать вазоспазм, их необходимо избегать у соответствующих пациентов. Так, не-селективные бета-блокаторы способны усугублять КС за счёт блокады опосредованной β_2 -адренорецепторами вазодилатации и обнажения тем самым опосредованных α_1 -адренорецепторами вазоконстрикторных эффектов. Суматриптан, агонист рецепторов серотонина, противопоказан лицам с ВСС ввиду его способности прямо провоцировать коронарный вазоспазм [37].

При наличии атеросклероза или повреждения эндотелия, пациентам с диагностированным КС показано назначение статинов и аспирина [40]. Вместе с тем, применительно к пациентам без обструкции коронарного русла, следует более сдержанно отнестись к назначению аспирина. Данный препарат, являющийся ингибитором синтеза простаглицлина, в высоких дозах может усиливать проявления КС и поэтому его следует заменить аналогичным препаратом с другим механизмом действия или использовать в малых дозах с осторожностью у больных ВСС [22].

Сублингвальное назначение нитроглицерина или изосорбида динитрата остается лучшим вариантом купирования острых приступов КС. Долгосрочная терапия первой линии для профилактики КС, локализуемого в эпикардальных артериях или в микроциркуляторном русле, состоит из блокаторов кальциевых каналов (БКК, или антагонистов кальция) и нитратов пролонгированного действия [19, 40].

БКК рассматривают как первую линию антиангинальной терапии у пациентов с КС. Они действуют посредством подавления кальциевого тока внутрь сосудистых гладкомышечных клеток, что приводит к ослаблению вазоконстрикции и усилению вазодилатации за счёт стимуляции продукции оксида азота. В арсенале практической медицины находится значительное количество препаратов данного класса. Имеются данные нерандомизированных исследований о пользе антагонистов кальция для профилактики и лечения коронарного вазоспазма. Показано, что недигидропиридиновые БКК (в частности верапамил и, особенно, дилтиазем) оказывают более мощный эффект по сравнению с дигидропиридиновыми препаратами. По мнению экспертов АНА/АСС 2023, предпочтительно применение верапамила по 40 мг дважды в день с последующей титрацией дозы [40].

Для плановой терапии целесообразно применять недигидропиридиновые БКК замедленного высвобождения (верапамил 120–240 мг/сут, дилтиазем 180–360 мг/сут), дигидропиридины второго и третьего поколения (ретардные формы нифедипина в дозе 30–60 мг/сут, амлодипин 5–10 мг/сут). Считается, что эти стандартные дозы БКК позволяют предупреждать приступы ВСС у 80–90% пациентов [40].

В метаанализе нескольких обсервационных исследований было продемонстрировано преимущество бенидипина относительно других БКК [17]. Системный метаанализ шести исследований J. Singh и соавт. показал явную клиническую пользу ретардных форм дилтиазема, нифедипина, амлодипина у пациентов с ВСС, однако наличие определённых побочных эффектов у части из них потребовало поиска альтернативных подходов к лечению [36].

В качестве второй линии антиангинальной терапии эксперты рассматривают применение пролонгированных нитратов (например, изосорбид мононитрат 10 мг 2 раза в день) [40]. Вместе с тем, имеются данные о том, что регулярное назначение нитратов может привести к увеличению образования реактивных форм кислорода, эндотелиальной дисфункции и развитию толерантности к ним, что ставит под сомнение концепцию длительного применения этих препаратов [38].

У пациентов с КС, получавших терапию БКК, добавление нитратов не приводило к снижению риска смерти от любых причин, инфаркта миокарда, реваскуляризации и повторной коронарной ангиографии. Сообщается о синергизме антивазоспастического действия при комбинировании дигидропиридинового и недигидропиридинового БКК, что выражается в уменьшении тяжести симптоматики. Вместе с тем, нет данных о прогностическом значении такой комбинации [33].

Третья линия медикаментозной профилактики и терапии КС, по представлению экспертов, может состоять в замене пролонгированного нитропрепарата на никорандил (например, в дозе 5 мг 2 раза в день) [40].

Применение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) также считается полезным, поскольку имеются доказательства относительного снижения частоты встречаемости кардиоваскулярных событий при долговременном наблюдении за пациентами с эпикардальным вазоспазмом [9]. Так, по данным крупнокортного исследования, пятилетнее применение ингибиторов

РААС относительно отсутствия этих препаратов в схемах лечения у пациентов с подтвержденным КС и ангиографическими стенозами, не превышавшими 70% по диаметру, сопровождалось относительным снижением частоты рецидивов стенокардии (8,7% versus 14,1%, $p=0,027$), смерти от любых причин (0% versus 1,3%, $p=0,045$), больших сердечно-сосудистых событий (1% versus 4,1%, $p=0,026$) [9]. Примечательно, что у пациентов 60 лет и старше польза ингибиторов РААС в отношении пятилетнего риска возникновения больших сердечно-сосудистых событий оказалась более выраженной по сравнению с лицами моложе 60 лет (относительный риск 0,382 и 0,900 соответственно) [9].

Результаты нескольких исследований были противоречивыми, хотя позволили предположить пользу терапии статинами у пациентов с КС без значимых органических стенозов коронарных артерий с учётом имеющегося у препаратов этого класса свойства улучшать эндотелиальную функцию. Благодаря плейотропным эффектам статины способны усиливать NO-активность, снижать гиперативность гладкомышечных клеток, ослаблять сосудистое воспаление. В частности, показано, что статины блокируют активацию Rho-ассоциированной протеинкиназы, тем самым улучшая функцию эндотелия сосудов, усиливая активность NO и ингибируя воспаление и чувствительность к Ca^{2+} гладких мышц коронарных артерий [35]. Вместе с тем, по данным S.R. Kim и соавт., назначение в небольшой выборке пациентов высоких доз статинов не отразилось на увеличении продолжительности ремиссий между симптомами коронарного вазоспазма у пациентов с ВСС и неизменными коронарными артериями [18]. Влияние статинов на смертность у пациентов с ВСС пока остаётся предметом дискуссий. В проспективном трёхлетнем наблюдении за 1713 пациентами с ВСС и отсутствием атеросклеротической обструкции коронарного русла применение статинов относительно плацебо не ассоциировалось со снижением риска возникновения комбинированной конечной точки (сердечная смерть, острый коронарный синдром, жизнеугрожающая аритмия) [34].

Метаанализ пяти когортных исследований показал, что применение статинов у больных ВСС не сопровождалось снижением риска инсульта. В то же время, субгрупповой анализ обнаружил большую эффективность статинов в снижении риска сердечно-сосудистых событий у пациентов без тяжёлых коронарных стенозов по сравнению с тяжёлым атеросклеротическим поражением коронарного русла [30].

В метаанализе 10 исследований (9 333 пациента без выраженного стенозирования коронарных артерий и с доказанным КС, в том числе 4 345 пациентов, получавших статины, и 4 988 пациентов, не получавших статины; средний период наблюдения >4 лет) было отмечено, что статины имеют значительный эффект в аспекте снижения риска больших сердечно-сосудистых событий — сердечной смерти, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии (относительный риск развития сердечно-сосудистых событий 0,70; 95% ДИ 0,49–0,99). Авторы метаанализа показали, что статины демонстрировали свои прогностические эффекты тем лучше, чем дольше их применяли [42].

Представления о применении бета-блокаторов у пациентов с КС носят противоречивый характер. В целом известно, что неселективные бета-блокаторы могут усилить предрасположенность к КС. Y. Tamura и соавт. привели описание развития мультисосудистого КС у экс-курительщика 68 лет без атеросклеротического поражения коронарного русла на фоне применения бисопролола; перевод пациента на антагонист кальция сопровождался отсутствием рецидивов ВСС при последующем длительном наблюдении [37]. Вместе с тем, сообщается о том, что высокоселективный β_1 -блокатор небиволол (со свойствами увеличивать высвобождение оксида азота эндотелиоцитами) приводил к незначительному расширению коронарных артерий после 12-недельного курса применения у пациентов с артериальной гипертензией и документально подтверждённым КС (средний возраст — 63 года). Назначение дилтиазема этим пациентам сопровождалось большей коронаровасодилатирующей активностью [20].

Определённые антивазоспастические свойства описаны у ранолазина, молсидомина, никорандила, пиоглиазона, антагониста рецепторов эндотелина (бозентана), стимулятора растворимой гуанилатциклазы (риоцигуата), поэтому их следует задействовать в качестве препаратов второй линии, если удовлетворительный контроль симптомов не достигается средствами первой линии [33]. С учётом многообещающего (полученного в пилотных исследованиях) эффекта интракоронарного назначения ингибитора Rho-ассоциированной протеинкиназы фасудила, в настоящее время активно разрабатываются пероральные формы этого препарата. В будущих клинических исследованиях следует учитывать местоположение КС (фокального или диффузного, эпикардального или микрососуди-

стого), чтобы развивать селективные лечебные подходы при этой патологии [33].

Рефрактерные к традиционному лечению формы ВСС указывают на возможность наличия генетической предрасположенности к КС, а следовательно, на специфические механизмы коронарного вазоспазма, которые потенциально можно учесть при назначении таргетной терапии, активно разрабатываемой в настоящее время. Основанная на генетических особенностях персонализированная терапия, пока не доступная в реальной клинической практике, в перспективе может оказаться эффективной при некоторых формах КС [27].

Блокада левого звёздчатого ганглия также может применяться для временного регресса клинической картины ВСС, и если в конкретном случае таковая оказывается действительно эффективной, то для закрепления результата в последующем выполняется двусторонняя торакоскопическая симпатэктомия [8]. В очень редких случаях для устранения тяжёлого рефрактерного к медикаментозному лечению КС применяют аутотрансплантацию сердца, однако развивающаяся в последующем вегетативная реиннервация (варьирующая по темпам возникновения от пациента к пациенту) снижает эффективность этого метода лечения [39].

Прогноз

ВСС у пациентов без атеросклеротической обструкции эпикардального коронарного русла значительно ухудшает качество жизни, в меньшей степени отражаясь на её продолжительности. Вместе с тем, показано, что пациенты с развитием КС в ответ на введение провокационного агента характеризуются более высокой частотой общей летальности по сравнению с лицами с отрицательным результатом теста (32,4% versus 4,7%) в течение трехлетнего наблюдения [25]. В исследованиях, изучавших прогноз у пациентов с КС, получены противоречивые результаты, которые могли быть обусловлены различиями в дизайне и изучаемых популяциях (или субпопуляциях). Основные доступные данные получены в группах лиц со стенокардией без обструктивных изменений в коронарных артериях. В целом эти исследования продемонстрировали относительно благоприятный прогноз в аспекте общей смертности при наблюдении в течение 10 лет за пациентами, получавшими медикаментозную терапию, при этом ежегодная частота общей и сердечно-сосудистой летальности у них составила 1 и 0,1% соответственно [32].

Вместе с тем, установлено, что пожилой возраст у пациентов с ВСС оказался ведущим фактором,

неблагоприятно влияющим на общую и сердечно-сосудистую смертность при долговременном наблюдении [32]. Анализ национальной базы данных США за период 2002–2015 гг. показал не только двухкратное увеличение количества госпитализаций в связи со стенокардией Принцметала, но и повышение внутриспитальной летальности (0,24% в 2002 г. и 0,85% в 2015 г.). Независимыми предикторами внутриспитальной смертности явились возраст 65 лет и старше, гемодинамически значимый мультисосудистый коронарный атеросклероз, ХСН, ХБП, хроническая болезнь печени, вновь развившийся (в период КС) инфаркт миокарда [12].

Появились доказательства того, что провокационные тесты на вазоспазм у пациентов со стенокардией и инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий могут служить инструментом для риск-стратификации в отношении внезапной сердечной смерти. Сердечно-сосудистая заболеваемость в значительной мере ассоциирована с типом КС. Отмечено, что у пациентов с фокальным эпикардальным КС риск несмертельных кардиальных событий превышает таковой у лиц с диффузным эпикардальным КС [18]. По данным долговременных обсервационных исследований, пациенты с эпикардальным КС находятся в группе риска по возникновению нефатального инфаркта миокарда и повторной коронарной ангиографии, при этом субъекты с микроваскулярным КС редко достигают твёрдых конечных точек, хотя испытывают рецидивирующие симптомы заболевания [32]. Примечательно, что ежегодная частота повторной коронароангиографии у больных с эпикардальным КС сопоставима с таковой у пациентов с обструктивной ИБС (2,5 и 3% соответственно) [32]. Существование гемодинамически значимого атеросклероза и вазоспазма в эпикардальных артериях ассоциируется с восьмикратным увеличением частоты больших сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, неотложное чрескожное коронарное вмешательство, нестабильная стенокардия) [16].

Проблема коронарного вазоспазма у пожилых

Фактически, отсутствуют данные о заболеваемости ВСС, терапевтической стратегии при этой форме ИБС у пациентов пожилого и старческого возраста. Это обусловлено тем, что случаи ВСС в старших возрастных группах считаются очень редкими [43]. Из повседневной клинической практики известно, что ВСС при относительно неизме-

ненных коронарных артериях действительно чаще наблюдают у молодых и средневозрастных пациентов, нежели у лиц пожилого возраста, для которых в большей мере характерно атеросклеротическое поражение коронарного русла [44]. Имеются указания на встречаемость периоперационной ВСС у пожилых больных с факторами риска (табакокурение, артериальная гипертензия, сахарный диабет), которым выполняли некардиохирургические вмешательства (абдоминальные, торакальные) с применением ингаляционной анестезии в сочетании с эпидуральной анестезией на фоне вазопрессорных препаратов [45]. Сообщается о случаях коронарного вазоспазма у лиц старческого возраста с миокардиальным мостом [43]. Отмечено, что ВСС у пожилых лиц протекает на фоне имеющихся кардиальных и внесердечных коморбидных состояний [46]. В пожилой популяции мужчины чаще страдают ВСС, чем женщины. У мужчин 65 лет и старше с ВСС относительно женщин аналогичного возраста отмечен более высокий уровень высокочувствительного С-РБ и у них значительно в большей мере распространено табакокурение, которые оказались предикторами коронарного вазоспазма [47]. Наличие стенозирующего коронарного атеросклероза у пожилых лиц (наряду с принадлежностью к мужскому полу, табакокурением) ассоциировано с повышением вероятности положительного теста на коронарный вазоспазм в ходе интракоронарного введения ацетилхолина [48].

Применительно к профилактике коронарного вазоспазма у пожилых следует сделать акцент на БКК, в целом широко применяемом классе кардиоваскулярных средств у лиц старших возрастных групп. БКК, традиционно используемые в качестве терапии первой линии у пациентов с ВСС, могут иметь особенности в аспекте их переносимости в пожилой субпопуляции [44]. Пациенты пожилого и старческого возраста хуже переносят БКК первого поколения (включая верапамил), которые имеют более быстрое начало действия, чем второго или третьего поколения. Побочные эффекты, включая периферические отеки, головную боль, приливы и гипотензию, приводящую к головокружению, возникают сравнительно часто из-за резкой периферической артериальной вазодилатации. Последняя способствует экстравазации жидкости по мере повышения капиллярного давления. Этот побочный эффект встречается реже при использовании недигидропиридиновых БКК. Периферические отеки, связанные с использованием БКК, не обусловлены задержкой жидко-

сти и почти не поддаются лечению диуретиками. Побочные эффекты верапамила со стороны сердечно-сосудистой системы часто включают синусовую брадикардию и атриовентрикулярную блокаду различной степени. Более того, верапамил может вызывать декомпенсацию сердечной недостаточности у пациентов с дисфункцией ЛЖ. Таким образом, верапамила следует избегать при наличии систолической сердечной недостаточности. Очевидно, что пульсурежающие БКК, включая верапамил, не следует назначать пациентам с брадикардией, дисфункцией синусового узла или атриовентрикулярной блокадой. Пациентам с синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта верапамил противопоказан в связи с повышением риска возникновения фатальной желудочковой тахикардии. Как уже отмечалось выше, вторая линия фармакотерапии и профилактики коронарного вазоспазма представлена главным образом нитропрепаратами. Следует особо указать на необходимость осторожного применения этого класса препаратов у пожилых пациентов с ВСС с учетом известных рисков ортостатической гипотензии и ассоциированных с ней осложнений, а также указаний на отсутствие улучшения общего прогноза и повышение риска повторных госпитализаций в связи с кардиоваскулярными и иными событиями (в большей мере применимо для нитратов короткого действия) [49].

Заключение

Коронарный вазоспазм — нередкая причина стенокардии у пациентов преимущественно старших возрастных групп. К настоящему времени триггеры, патофизиология, фенотипы коронароспазма исследованы достаточно подробно. В мировой медицине разработаны и широко апробированы интервенционные диагностические протоколы с провоцирующими агентами, предложены некоторые новые подходы к лечению. Установлена возможность улучшить качество жизни, а ряде случаев благоприятно повлиять и на прогноз при назначении различных фармакотерапевтических схем у этих пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Профилактика и терапия вазоспастической стенокардии у лиц пожилого возраста требует дальнейшего изучения. Очевидна потребность в проведении крупных отечественных исследований, направленных на уточнение популяционной специфики коронарного вазоспазма, и поиск оптимальных подходов к его профилактике и лечению. На фоне непрерывного увеличения количества интракоронарных вмешательств, для повседневной

клинической практики сохраняется актуальность регистрации на российском фармацевтическом рынке препаратов (в частности, ацетилхолина) для проведения провокационных проб на вазоспазм.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Барбараш О.Л., Поликутина О.М., Тавлуева Е.В., Барбараш Н.А. Поражение ствола левой коронарной артерии: взгляд кардиолога // Креатив. кардиол. 2015. № 2. С. 5–20. <https://doi.org/10.15275/kreatkard.2015.02.01>
2. Барсуков А.В., Кузнецов М.В., Борисова Е.В. Коронарный спазм и вазоспастическая стенокардия // Клини. патофизиол. 2023. Т. 29, № 1. С. 3–27.
3. Парцерняк А.С., Крюков Е.В., Цыган В.Н. и др. Особенности метаболических нарушений и расстройств депрессивного спектра у пациентов, страдающих полиморбидной сердечно-сосудистой патологией // Вестн. Рос. ВМА. 2021. Т. 23, № 4. С. 9–18. <https://doi.org/10.17816/brmma63705>
4. Сердюков Д.Ю., Барсуков А.В., Балабанов А.С. и др. Случай атипичной формы синдрома такоубо у молодого мужчины // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2017. № 5. С. 78–85.
5. Benowitz N.L., Burbank A.D. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use // Trends Cardiovasc. Med. 2016. Vol. 26. P. 515–523. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2016.03.001>
6. Beltrame J.F., Crea F., Kaski J.C. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina // Europ. Heart J. 2017. Vol. P. 2565–2568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv351>
7. Biondi-Zoccai G., Sciarretta S., Bullen C. et al. Acute effects of heat-not-burn, electronic vaping, and traditional tobacco combustion cigarettes: the sapienza university of rome-vascular assessment of proatherosclerotic effects of smoking (SUR-VAPES) 2 Randomized Trial // J. Amer. Heart Ass. 2019. Vol. 8. P. e010455. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010455>
8. Cardona-Guarache R., Pozen J., Jahangiri A. et al. Thoracic sympathectomy for severe refractory multivessel coronary artery spasm // Amer. J. Cardiol. 2016. Vol. 117. P. 159–161. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.018>
9. Choi B.G., Jeon S.Y., Rha S.W. et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on long-term clinical outcomes of patients with coronary artery spasm // J. Amer. Heart Ass. 2016. Vol. 5. P. e003217. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003217>
10. Damay V.A., Setiawan S., Lesmana R. et al. How electronic cigarette affects the vascular system // J. Smok. Cessat. 2022. Vol. 2022. P. 3216580. <https://doi.org/10.1155/2022/3216580>
11. De Luna A.B., Cygankiewicz I., Baranchuk A. et al. Prinzmetal angina: ECG changes and clinical considerations: a consensus paper // Ann. Noninvas. Electrocardiol. 2014. Vol. 19. P. 442–453. <https://doi.org/10.1111/anec.12194>
12. Elbadawi A., Elgendy I.Y., Naqvi S.Y. et al. Temporal trends and outcomes of hospitalizations with Prinzmetal angina: perspectives from a national database // Amer. J. Med. 2019. Vol. 132. P. 1053–1061. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.04.005>
13. Hartmann-Boyce J., McRobbie H., Lindson N. et al. Electronic cigarettes for smoking cessation // Cochrane Database Syst Rev. 2021. Vol. 4. P. CD010216.
14. Hung M.J., Hu P., Hung M.Y. Coronary artery spasm: review and update // Int. J. Med. Sci. 2014. Vol. 11. P. 1161–1171. <https://doi.org/10.7150/ijms.9623>
15. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013) // Circ. J. 2014. Vol. 78. P. 2779–2801. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-66-0098>
16. Kim H.L., Jo S.H. Current evidence on long-term prognostic factors in vasospastic angina // J. clin. Med. 2021. Vol. 10. P. 4270. <https://doi.org/10.3390/jcm10184270>
17. Kim S.E., Jo S.H., Han S.H. et al. Comparison of calcium-channel blockers for long-term clinical outcomes in patients with vasospastic angina // Korean J. Int. Med. 2021. Vol. 36. P. 124–134. <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.308>
18. Kim S.R., Choi K.H., Song Y.B. et al. Effect of sarpogrelate and high-dose statin on the reduction of coronary spasm in vasospastic angina: A two by two factorial, pilot randomized study // Clin. Cardiol. 2019. Vol. 42. P. 899–907. <https://doi.org/10.1002/clc.23239>
19. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // Europ. Heart J. 2020. Vol. 41. P. 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
20. Kook H., Hong S.J., Yang K.S. et al. Comparison of nebivolol versus diltiazem in improving coronary artery spasm and quality of life in patients with hypertension and vasospastic angina: A prospective, randomized, double-blind pilot study // PLoS One. 2020. Vol. 15. P. e0239039. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239039>
21. Lanza G.A., Shimokawa H. Management of coronary artery spasm // Europ. Cardiol. 2023. Vol. 18. P. e38. <https://doi.org/10.15420/ecr.2022.47>
22. Lin Y., Chen Y., Yuan J. Impact of aspirin use on clinical outcomes in patients with vasospastic angina: a systematic review and meta-analysis // Brit. med. J. Open. 2021. Vol. 11. P. e048719. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-048719>
23. Malt L., Thompson K., Mason E. et al. The product science of electrically heated tobacco products: a narrative review of the scientific literature // F1000Res. 2022. №11. P. 121. <https://doi.org/10.12688/f1000research.74718.1>
24. Middlekauff H.R. Cardiovascular impact of electronic-cigarette use // Trends Cardiovasc. Med. 2020. Vol. 30. P. 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.04.006>
25. Montone R.A., Niccoli G., Russo M. Clinical, angiographic and echocardiographic correlates of epicardial and microvascular spasm in patients with myocardial ischaemia and non-obstructive coronary arteries // Clin. Res. Cardiol. 2020. Vol. 109. P. 435–443. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01523-w>
26. Nakamura Y., Shinozaki N., Hirasawa M. et al. Prevalence of migraine and Raynaud's phenomenon in Japanese patients with vasospastic angina // Jpn Circ. J. 2000. Vol. 64. P. 239–242. <https://doi.org/10.1253/cj.64.239>
27. Ong P., Safdar B., Seitz A. et al. Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in the clinic // Cardiovasc. Res. 2020. Vol. 116. P. 841–855. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz339>
28. Prinzmetal M., Massumi R.A. The anterior chest wall syndrome: chest pain resembling pain of cardiac origin // J.A.M.A. 1955. Vol. 159. P. 177–184.
29. Prinzmetal M., Kenamer R., Merliss R. et al. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report // Amer. J. Med. 1959. Vol. 27. P. 375–388. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(59\)90003-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(59)90003-8)
30. Qilin L., Yanbin Z., Dayong D. et al. Effect of statins on clinical outcomes in patients with coronary artery spasm: A meta-analysis // Clin. Ther. 2022. Vol. 44. P. 971–981. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.05.007>
31. Rehan R., Weaver J., Yong A. Coronary vasospastic angina: a review of the pathogenesis, diagnosis, and management // Life. 2022. № 12. P. 1124. <https://doi.org/10.3390/life12081124>
32. Seitz A., Gardezy J., Pirozzolo G. et al. Long-term follow-up in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries undergoing intracoronary acetylcholine testing // JACC Cardiovasc. Intervent. 2020. Vol. 13. P. 1865–1876. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.05.009>
33. Seitz A., Martínez Pereyra V., Sechtem U., Ong P. Update on coronary artery spasm 2022 — A narrative review // Int. J. Cardiol. 2022. Vol. 359. P. 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.04.011>
34. Seo W.W., Jo S.H., Kim S.E. et al. Clinical impact of statin therapy on vasospastic angina: data from a Korea nation-wide cohort study // Heart Vessels. 2020. Vol. 35. P. 1051–1059. <https://doi.org/10.1007/s00380-020-01579-z>
35. Shimokawa H., Takeshita A. Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005. Vol. 25. P. 1767–1775.

36. Singh J., Elton A., Kwa M. Comparison of various calcium antagonist on vasospastic angina: a systematic review // *Open Heart*. 2023. Vol. 10. P. e002179. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2022-002179>
37. Tamura Y., Sakata K., Kawashiri M.A., Yamagishi M. Multi-vessel coronary vasospasm after beta-blocker administration // *Intern. Med.* 2018. Vol. 57. P. 3219–3220. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1165-18>
38. Tandon V., Mosebach C.M., Kumar M., Joshi S. Refractory vasospastic angina: when typical medications don't work // *Cureus*. 2019. № 11. P. e4134. <https://doi.org/10.7759/cureus.4134>
39. Tran M.V., Marceau E., Liu Y. et al. Coronary artery vasospasm requiring cardiac autotransplantation yet controlled with tobacco // *JACC Case Rep.* 2021. № 3. P. 1177–1181. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2021.03.018>
40. Virani S.S., Newby L.K., Arnold S.V. et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // *Circulation*. 2023. Vol. 148. P. e9–e119. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001168>
41. Yasue H., Mizuno Y., Harada E. Coronary artery spasm — clinical features, pathogenesis and treatment // *Proc. Jpn Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2019. Vol. 95. P. 53–66. <https://doi.org/10.2183/pjab.95.005>
42. Zhao T.J., Luo D., Jiang X., Tang F., Jiang H. Effect of statins on major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery spasm: A meta-analysis of the Asia Region // *Cardiovasc. Ther.* 2023. Vol. 2023. P. 8807278. <https://doi.org/10.1155/2023/8807278>
43. Kurisu S., Fujiwara H. A Super-elderly case of suspected new-onset vasospastic angina complicated by myocardial bridge // *Intern. Med.* 2024. Vol. 63. P. 1377–1380. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2413-23>
44. Humbert X., Roule V., Milliez P., Alexandre J. Verapamil and vasospastic angina: underuse in the elderly population // *J. Geriatr. Cardiol.* 2017. Vol. 14 (7). P. 430–435. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2017.07.004>
45. Koshiba K., Hoka S. Clinical characteristics of perioperative coronary spasm: reviews of 115 case reports in Japan // *J. Anesth.* 2001. Vol. 15. P. 93–99. <https://doi.org/10.1007/s005400170034>
46. Marzilli M. Angina due to vasospasm in an elderly patient with heart failure // *Europ. Heart J. Suppl.* 2019. Vol. 21 (Suppl. G). P. G16–G19. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz195>
47. Hung M.Y., Hsu K.H., Hung M.J. et al. Interactions among gender, age, hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm // *Europ. J. clin. Invest.* 2010. Vol. 40 (12). P. 1094–1103. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02360.x>
48. Matsumoto T., Saito Y., Saito K. et al. Relation between cancer and vasospastic angina // *Adv. Ther.* 2021. Vol. 38 (8). P. 4344–4353. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01854-z>
49. Kim C.H., Park T.K., Cho S.W. et al. Impact of different nitrate therapies on long-term clinical outcomes of patients with vasospastic angina: A propensity score-matched analysis // *Int. J. Cardiol.* 2018. Vol. 252. P. 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.031>

Поступила в редакцию 14.11.2024

После доработки 09.12.2024

Принята к публикации 23.12.2024

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 1. P. 36–45

A.V. Barsukov^{1,2}, E.V. Borisova^{2,3}, I.A. Vasilyeva¹,
D.V. Glukhovskoy¹, M.V. Kuznetsov², G.B. Sarav⁴

VASOSPASTIC ANGINA: CURRENT CONCEPTS ABOUT PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, TREATMENT (*literature review*)

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Academician Lebedev str., St. Petersburg 194044, e-mail: avbarsukov@yandex.ru; ² «KardioKlinika», 25 Kuznetsovskaya str., St. Petersburg 196105; ³ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015; ⁴ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo ave., St. Petersburg 197110

The review examines risk factors, triggers, diagnostic approaches, treatment and preventive strategies for vasospastic angina (VSA). Transient coronary spasm plays an important role in the pathogenesis of stable angina and acute coronary syndromes. Among the factors in the pathogenesis of VSA, the most relevant are sympatho-vagal imbalance, endothelial dysfunction, hypercontractility of smooth muscle cells of the coronary arteries, intravascular and perivascular inflammation, and genetic predisposition. The review provides diagnostic criteria for VSA based on clinical manifestations, electrocardiographic data and angiographic documentation of coronary spasm. Indications and contraindications for intracoronary administration of vasospasm provoking agents are described. Current ideas about traditional and innovative (including interventional) approaches to the treatment and prevention of VSA are revealed. Insufficient study of the problem of VSA in elderly and senile patients has been noted. The factors that have the most adverse impact on the quality of life and prognosis in patients with recurrent coronary spasm are identified.

Key words: vasospastic angina, coronary spasm, trigger, clinical picture, electrocardiography, coronary angiography, provocative test, treatment, prevention, prognosis, old age

Е.Г. Корнеева^{1,2}, О.О. Кирилочев^{1,2}, А.Г. Соловьев³, Е.Ю. Голубева⁴

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОБНОВЛЕННЫХ КРИТЕРИЕВ STOPP/START В ГЕРОНТОПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ Астраханский государственный медицинский университет, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121, e-mail: kirilochev@gmail.com; ² Областная клиническая психиатрическая больница, 414004, Астрахань, Началовское шоссе, 15; ³ Северный государственный медицинский университет, 163069, Архангельск, Троицкий пр., 51; ⁴ Северный (Арктический) федеральный университет им. М.В. Ломоносова, 163002, Архангельск, наб. Северной Двины, 17

Цель исследования — оценка частоты полипрагмазии, назначения потенциально нереконмендованных лекарственных препаратов (STOPP-критерии) и назначения потенциально показанного лечения (START-критерии) у 56 пожилых пациентов психиатрического стационара. Анализ распространенности проводили с использованием критериев STOPP/START версии 3, степень антихолинергической нагрузки — с помощью шкалы Anticholinergic Cognitive Burden Scale. Полипрагмазию наблюдали у 67,86 % больных, зафиксировано 75 назначений потенциально нереконмендованных лекарственных препаратов и 156 назначений потенциально показанного лечения. Наибольшая частота отмечена для критериев STOPP, посвященных применению лекарственных препаратов с антихолинергическими свойствами. Медиана балла антихолинергической нагрузки составила 2,5 [0; 6]. Среди критериев START с наибольшей частотой обнаружены причастные к рекомендациям по фармакотерапии сопутствующей соматической патологии — преимущественно к назначению статинов и антиагрегантов у пациентов с заболеваниями сосудов. Продемонстрирована умеренная частота встречаемости критериев STOPP и высокая — критериев START. Применение обновленных критериев STOPP/START в условиях оказания психиатрической медицинской помощи должно способствовать повышению эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии.

Ключевые слова: пациенты пожилого и старческого возраста, психические заболевания, полипрагмазия, потенциально нереконмендованные лекарственные препараты, неблагоприятные лекарственные реакции, STOPP/START-критерии, метод глобальных триггеров

Рациональная фармакотерапия пациентов пожилого и старческого возраста психиатрического профиля продолжает оставаться одной из сложнейших задач современной психиатрии. Данное утверждение основывается на нескольких важнейших особенностях, характерных для обсуждаемой группы пациентов, к которым относятся возраст, суще-

ственно влияющий на фармакокинетику и фармакодинамику применяемых лекарственных препаратов, фармакологическая характеристика используемых средств биологической терапии, психосоматическая коморбидность, длительность курсового лечения, полипрагмазия.

Возрастассоциированные физиологические изменения в виде снижения функции элиминирующих органов и чувствительности некоторых рецепторов могут оказать существенное влияние на безопасность фармакотерапии и повысить риски развития неблагоприятных лекарственных реакций. Гипоперфузия тканей, увеличение объема распределения, гипопропротеинемия, снижение СКФ, уменьшение передачи нервных импульсов в парасимпатической нервной системе, увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера — ведущие физиологические факторы старения, которые необходимо учитывать при назначении лекарственной терапии [15].

В то же время, длительно текущее психическое заболевание в совокупности с высокой частотой сопутствующей соматической патологии у пациентов старше 65 лет может явиться причиной не только полипрагмазии, но и назначения потенциально нереконмендованных лекарственных препаратов в данной возрастной категории [14]. Концепция аудита фармакотерапии на предмет подобных назначений существует более 30 лет и, учитывая появление новых лекарственных препаратов и непрерывную актуализацию данных проводимых клинических исследований, требует регулярного обновления. Ведущие ограничительные перечни обсуждаемого направления практически синхронно были обновлены в 2023 г. в виде критериев STOPP/START (Screening Tool of Older People's Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment), состо-

ящих из 133 STOPP-критериев для выявления назначения потенциально нерекомендованных лекарственных препаратов пожилым пациентам и 57 START-критериев — лекарственных препаратов, целесообразность назначения которых пациентам 65 лет и старше следует рассмотреть [23], а также FORTA [24] и Beers [10].

Несмотря на доказанную эффективность внедрения подобных инструментов, их авторитетность и универсальность применения вне зависимости от профиля оказания медицинской помощи, количество исследований, посвященных изучению назначения потенциально нерекомендованных лекарственных препаратов пациентам пожилого и старческого возраста в условиях стационарной психиатрической помощи, крайне мало [9]. Ввиду высокой частоты неблагоприятных лекарственных реакций у пожилых пациентов психиатрического профиля, а также с учетом факта их прогнозируемости и, следовательно, предотвратимости, изучение структуры применения потенциально нерекомендованных лекарственных препаратов представляется перспективной задачей. Данный подход подтверждается значимым влиянием указанного инструмента на снижение полипрагмазии, нерационального назначения лекарственных препаратов, нежелательных побочных реакций, стоимости лечения и количества падений у пациентов старших возрастных групп [20].

На основании вышеуказанного была сформулирована цель исследования — оценка частоты полипрагмазии, назначения потенциально нерекомендованных лекарственных препаратов (STOPP-критерии) и назначения потенциально показанного лечения (START-критерии) у пациентов 65 лет и старше при оказании стационарной психиатрической медицинской помощи.

Материалы и методы

В 2023 г. было проведено кросс-секционное фармакоэпидемиологическое исследование, в которое были включены 56 пациентов 65–88 лет, средний возраст — $73,77 \pm 7,45$ года, госпитализированных в общепсихиатрическое отделение в Астрахани, из них 35 (62,5%) мужчин, 21 (37,5%) женщина. Нозологическая характеристика изучаемой группы пациентов представлена в табл. 1.

Диапазон числа назначенных лекарственных средств одному пациенту — 1–17, среднее число — $6,11 (\pm 3,07)$. Сплошной выборкой отобраны 56 медицинских карт, включающих объективные, инструментальные и лабораторные данные пациента. Из исследования исключали пациентов в случае оказания психиатрической медицинской помощи в отделении принудительного лечения специализированного типа, отделении стационарных судебно-психиатрических экспертиз для лиц, содержащихся под стражей.

Сбор данных о пациенте и назначенной ему фармакотерапии проводили на 3-й день госпитализации после установления клинического диагноза врачом-психиатром, получения первичных лабораторных данных, а также осмотров невролога и терапевта. Данный подход объясняется минимизацией вероятности невключения лекарственных препаратов, назначаемых не только лечащим врачом, но и другими специалистами в связи с сопутствующей патологией.

Применена методология STOPP/START, представляющая собой группированный по системам органов и тканей перечень критериев, связанных с назначением потенциально нерекомендованных лекарственных препаратов (133 STOPP-критерия) и назначением потенциально

Таблица 1

Частота встречаемости основных диагнозов у пожилых пациентов психиатрического стационара, абс. число (%)

Основной диагноз	Количество нозологических единиц
F20 Шизофрения	18 (32,14)
F02 Деменция при других болезнях, классифицированных в других рубриках	13 (23,21)
F06 Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью	12 (21,43)
F01 Сосудистая деменция	11 (19,64)
F00 Деменция при болезни Альцгеймера	1 (1,79)
F07 Расстройства личности и поведения, обусловленные болезнью, повреждением или дисфункцией головного мозга	1 (1,79)
<i>Всего</i>	56 (100)

показанного лечения (57 START-критериев) пожилым пациентам, которая отражает наиболее распространенные и значимые взаимодействия лекарственных средств как с другими препаратами, так и с заболеваниями, уточнение целесообразности приема лекарственных препаратов и потенциальных пропусков их назначения [5, 23]. Потенциально не рекомендованные лекарственные препараты, по заявлению разработчиков применяемого инструмента, представляют собой назначения, которых при возможности следует избегать для минимизации риска развития неблагоприятных лекарственных реакций у пожилых лиц. Неназначение потенциально показанного лечения — другой критически значимый аспект некорректного назначения лекарственных препаратов, являющийся недостаточным лечением, несмотря на наличие утвержденных показаний.

Для фиксации отдельных критериев STOPP, посвященных выявлению назначения лекарственных препаратов с высоким антихолинергическим потенциалом и полноценной оценке антихолинергической нагрузки у пожилых пациентов, использована валидированная шкала Anticholinergic Cognitive Burden Scale [26]. Для подсчета СКФ, используемой в некоторых критериях STOPP/START для оценки элиминирующей функции почек, применена рекомендованная в качестве стандарта формула The New 2021 CKD-EPI Equation Without Race [16]. Оценка потенциальных неблагоприятных исходов ненадлежащего назначения и возможных пропусков применения лекарственных препаратов была реализована методологией поиска глобальных триггеров нежелательных событий для пациентов пси-

хиатрического профиля «Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting», заключающейся в ретроспективном анализе медицинской документации на предмет осложнений, связанных с лечением [13]. Сбор данных осуществляли два исследователя — врач-психиатр и врач клинический фармаколог. Статистическую обработку данных осуществляли методом описательной статистики с использованием критерия Колмогорова—Смирнова—Лиллиефорса для оценки нормальности распределения и описания результатов при помощи значений среднего и стандартного отклонения или медианы и интерквартильного размаха, а также непараметрического критерия χ^2 Пирсона с помощью программного обеспечения Analyst Soft Inc. Stat Plus Pro, версия 7.6.5.0.

Результаты и обсуждение

Оценка наличия полипрагмазии у пожилых пациентов психиатрического стационара продемонстрировала следующее: 38 (67,86%) человек получали пять лекарственных препаратов и более, 18 (32,14%) — менее пяти лекарственных средств. Почти у $1/4$ пациентов — 13 (23,21%) — наблюдали антипсихотическую полипрагмазию.

Структуру лекарственных назначений изучали с помощью анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ) ВОЗ (табл. 2).

Дифференциация лекарственных препаратов по фармакологическим группам показала, что больше всего было назначено антипсихотических лекарственных средств (12; 14,81%), лекарственных средств из группы «Психостимуляторы, средства, применяемые при синдроме дефицита внимания с гиперак-

Таблица 2

Структура лекарственных назначений пожилым пациентам психиатрического стационара в соответствии с АТХ-классификацией

Анатомический орган или система	Количество лекарственных средств, абс. число (%)
N Нервная система	32 (39,51)
C Сердечно-сосудистая система	19 (23,46)
A Пищеварительный тракт и обмен веществ	11 (13,58)
B Кровь и система кроветворения	6 (7,41)
R Дыхательная система	4 (4,94)
J Противомикробные препараты системного действия	3 (3,70)
M Костно-мышечная система	3 (3,70)
G Мочеполовая система и половые гормоны	1 (1,23)
L Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	1 (1,23)
P Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты	1 (1,23)
<i>Всего</i>	81 (100)

тивностью, и ноотропные препараты» (6; 7,41%), β -адреноблокаторов (4; 4,94%), антидепрессантов (4; 4,94%). Остальные лекарственные препараты в соответствии с их международным непатентованным наименованием встретились 3 раза и менее.

В связи с необходимостью подсчета СКФ, используемой для оценки элиминирующей функции почек в некоторых критериях STOPP/START, с помощью формулы The New 2021 CKD-EPI Equation Without Race был рассчитан данный показатель для каждого пациента. Среднее значение СКФ составило $68,3 \pm 14,9$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, минимальное значение — 35 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, максимальное — 99 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$; 32,1% пациентов имели СКФ ниже 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$.

Фармакоэпидемиологическое исследование, проведенное по методологии «Screening Tool of Older People's Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment», состояло из двух этапов. На первом этапе была изучена частота назначения потенциально нерекомендованных лекарственных препаратов пожилым пациентам и структура выявленных STOPP-критериев. Их общее число составило 75. Доля пожилых пациентов психиатрического стационара, которым были назначены потенциально нерекомендованные лекарственные средства, составила 57,14% (32 человека), остальные 42,86% (24 человека) не имели в листах назначений подобных препаратов. Полученные данные по структуре выявленных критериев STOPP представлены в *табл. 3*.

Анализ выявленных STOPP-критериев по принадлежности к определенному разделу и системе органов и тканей в соответствии с используемым инструментом продемонстрировал преобладание назначений из категории «Центральная нервная система» (41,33%). Остальные обнаруженные у психиатрических пациентов критерии относились к следующим категориям: «Показания к назначению» (29,33%), «Антимускариновая/антихолинергическая лекарственная нагрузка» (28%), «Сердечно-сосудистая система» (1,33%).

Для обнаружения критериев STOPP, посвященных антихолинергическому бремени (M1, D13, D4, D14), нами применена валидированная шкала Anticholinergic Cognitive Burden Scale. Данный инструмент позволил не только идентифицировать лекарственные препараты с антихолинергическим потенциалом, но и оценить уровень антихолинергической нагрузки у пациентов 65 лет и старше.

Лекарственные препараты, обладающие антихолинергическими свойствами и, соответственно, повышающие риск развития нежелательных побочных атропиноподобных реакций, были назначены

40 (71,43%) пациентам. Медиана балла антихолинергической нагрузки, рассчитанная по шкале Anticholinergic Cognitive Burden Scale, составила 2,5 балла с интерквартильным размахом 0–6. Самая высокая частота назначения лекарственного препарата с антихолинергическим потенциалом была обнаружена для тригексифенидила (19 человек). С меньшей частотой были зафиксированы назначения клозапина (8 человек), метопролола (8 человек), трифлуоперазина (7 человек), галоперидола (5 человек), тиоридазина (5 человек), карбамазепина (4 человека), рисперидона (4 человека), amitриптилина (3 человека) и кветиапина (3 человека). Остальные препараты с вышеуказанными свойствами были назначены менее чем 3 пациентам.

На втором этапе была изучена частота неназначения потенциально показанного лечения у госпитализированных в психиатрический стационар пожилых пациентов и соответствующая структура выявленных START-критериев. Общее число таких критериев составило 156. Доля пожилых пациентов психиатрического стационара, которым не были назначены потенциально показанные лекарственные средства, составила 96,43% (54 человека), остальные 3,57% (2 человека) в таких назначениях не нуждались. Полученные данные по структуре выявленных критериев START представлены в *табл. 4*.

Анализ зафиксированных START-критериев по принадлежности к определенному разделу и системе органов и тканей в соответствии с применяемой методологией показал преобладание потенциальных пропусков назначений у наблюдаемых пациентов из категории «Сердечно-сосудистая система» (69,87%). Остальные критерии соответствовали следующим категориям используемого инструмента: «Система свертывания крови» (26,92%), «Центральная нервная система» (1,28%), «Мочеполовая система» (1,28%), «Желудочно-кишечный тракт» (0,64%).

Оценка клинических последствий назначенной фармакотерапии продемонстрировала следующее. Зафиксированных нежелательных побочных реакций на применяемые лекарственные препараты в изучаемой выборке обнаружить не удалось. В этой связи для более глубокого анализа потенциальных рисков нами была применена методология триггеров нежелательных лекарственных явлений для пациентов психиатрического стационара — «Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting», позволяющая зафиксировать в ме-

дицинской документации специфические признаки вероятного неблагоприятного события.

У 46,4% пациентов были обнаружены триггеры нежелательных явлений. Наибольшая частота зафиксирована для триггеров «Антимускариновые

препараты» (33,9%), «Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются (комбинация двух антидепрессантов или антипсихотиков)» (23,2%), «Сыпь» (10,7%). С меньшей частотой встречались триггеры «Антигистаминные

Таблица 3

Структура и частота встречаемости зафиксированных критериев STOPP у пожилых пациентов психиатрического стационара

Шифр критерия	STOPP-критерий для выявления назначения потенциально нерекомендованных лекарственных препаратов пожилым пациентам	Число выявленных критериев	Доля от общего количества зафиксированных критериев, %	Частота встречаемости критерия, %
M1	Одновременное применение двух препаратов или более с антимускариновым/антихолинергическим свойствами (например, спазмолитики мочевого пузыря, спазмолитики кишечника, трициклические антидепрессанты, антигистаминные препараты первого поколения, антипсихотические препараты), риск увеличения антимускариновой/антихолинергической токсичности	21	28	37,50
D13	Антихолинергические/антимускариновые препараты (бипериден, орфенадрин, проциклидин, тригексифенидил) для лечения экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков (риск антихолинергической токсичности)	18	24	32,14
A3	Любые два препарата, относящиеся к одному классу, для ежедневного регулярного применения (в отличие от применения по мере необходимости), например одновременное назначение двух препаратов из группы нестероидных противовоспалительных препаратов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, петлевых диуретиков, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антикоагулянтов, антипсихотиков, опиоидных анальгетиков (оптимизацию монотерапии в пределах одного класса лекарственных препаратов следует проводить до принятия решения о назначении нового препарата)	13	17,33	23,21
A1	Любые препараты, назначенные при отсутствии клинических показаний	9	12	16,07
D21	Фенотиазины в качестве терапии первой линии при психотических расстройствах или некогнитивных симптомах деменции в связи с существованием более безопасных и эффективных альтернативных препаратов (фенотиазины обладают седативным эффектом и проявляют выраженную антимускариновую токсичность у пожилых людей, за исключением прохлорперазина, применяемого при тошноте/рвоте/головокружении, хлорпромазина, применяемого для купирования стойкой икоты, и левомепромазина, применяемого в качестве противорвотного средства в паллиативной медицине)	5	6,67	8,93
D4	Антипсихотические препараты с умеренно выраженным антимускариновым/антихолинергическим эффектом (ацепромазин, хлорпромазин, клозапин, флупентиксол, флуфеназин, левомепромазин, оланзапин, пипотиазин, промазин, тиоридазин) у пациентов, имеющих в анамнезе симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей, связанные с доброкачественной гиперплазией предстательной железы или предшествующей задержкой мочи (высокий риск задержки мочеиспускания)	3	4	5,36
D14	Препараты с выраженными антихолинергическим/антимускариновым эффектами у пациентов с делирием или деменцией (риск прогрессирования когнитивных нарушений). Часто назначаемые препараты с выраженными антихолинергическим/антимускариновым свойствами включают трициклические антидепрессанты (например, амитриптилин, доксепин, имипрамин, нортриптилин), антипсихотические препараты (например, хлорпромазин, клозапин, тиоридазин), антигистаминные препараты первого поколения (например, дифенгидрамин, хлорфенирамин), спазмолитики мочевого пузыря (например, толтеродин, оксibuтинин), гиосцин, проциклидин, бензатропин, тизанидин	3	4	5,36

Шифр критерия	STOPP-критерий для выявления назначения потенциально нерекомендованных лекарственных препаратов пожилым пациентам	Число выявленных критериев	Доля от общего количества зафиксированных критериев, %	Частота встречаемости критерия, %
B13	Антагонисты альдостерона (например, спиронолактон, эплеренон) в комбинации с калийсберегающими препаратами (например, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, амилорид, триамтерен) при отсутствии контроля концентрации калия в сыворотке крови (риск развития тяжёлой гиперкалиемии, то есть повышения концентрации K^+ в сыворотке крови до >6 ммоль/л; концентрацию K^+ в сыворотке крови следует контролировать регулярно, то есть не реже одного раза в 6 мес)	1	1,33	1,79
D12	Антипсихотические препараты (за исключением клозапина или кветиапина) при паркинсонизме или деменции с тельцами Леви (риск тяжёлых экстрапирамидных расстройств)	1	1,33	1,79
D19	Мемантин при наличии в анамнезе или в настоящее время судорожного расстройства (повышение риска судорожных припадков)	1	1,33	1,79

Таблица 4

Структура и частота зафиксированных критериев START у пожилых пациентов психиатрического стационара

Шифр критерия	START-критерий для выявления случаев неназначения потенциально показанного лечения	Число выявленных критериев	Доля от общего количества зафиксированных критериев, %	Частота встречаемости критерия, %
B2	Терапия статинами при наличии в анамнезе подтверждённого лабораторно-инструментальными методами заболевания коронарных, церебральных или периферических сосудов, за исключением пациентов с низкой ожидаемой продолжительностью жизни или диагностированной старческой астенией средней или тяжёлой степени	52	33,33	92,86
C2	Антитромбоцитарная терапия (ацетилсалициловая кислота или клопидогрел, или прасугрел, или тикагрелор) при наличии в анамнезе подтверждённого лабораторно-инструментальными методами заболевания коронарных, церебральных или периферических сосудов	42	26,92	75
B7	Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (например, спиронолактон, эплеренон) при сердечной недостаточности без нарушения функции почек тяжёлой степени, то есть при $pCKF > 30$ мл/мин на m^2	27	17,31	48,21
B8	Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (например, канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин) при симптоматической сердечной недостаточности с низкой/сохранённой ФВ, независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета	27	17,31	48,21
B1	Антигипертензивная терапия при САД >140 мм рт. ст. и/или ДАД >90 мм рт. ст. у пациентов с диагностированной старческой астенией средней или тяжёлой степени; пороговыми значениями для начала антигипертензивной терапии являются САД 150 мм рт. ст. и/или ДАД 90 мм рт. ст.	2	1,28	3,57
B3	Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента при ИБС	1	0,64	1,79
D3	Ингибитор ацетилхолинэстеразы (например, донепезил, ривастигмин, галантамин) при деменции лёгкой или средней степени в результате болезни Альцгеймера	1	0,64	1,79
D4	Ривастигмин при деменции с тельцами Леви или деменции в результате болезни Паркинсона	1	0,64	1,79
F3	Ингибиторы протонной помпы при кратковременном (<2 нед) или длительном (>2 нед) применении нестероидных противовоспалительных препаратов	1	0,64	1,79

Шифр критерия	START-критерий для выявления случаев неназначения потенциально показанного лечения	Число выявленных критериев	Доля от общего количества зафиксированных критериев, %	Частота встречаемости критерия, %
I1	Селективный блокатор α_1 -адренорецепторов (например, тамсулозин, силодозин) при лечении симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, при отсутствии необходимости простатэктомии или в случае нецелесообразности/небезопасности простатэктомии	1	0,64	1,79
I2	Ингибитор 5- α -редуктазы (например, финастерид, дутастерид) при лечении симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, при отсутствии необходимости простатэктомии или в случае нецелесообразности/небезопасности проведения простатэктомии	1	0,64	1,79

препараты» (3,6%), «Уровень лейкоцитов менее $3\ 000 \cdot 10^6/\text{мкл}$ » (1,8%), «Установка мочевого катетера для лечения задержки мочи» (1,8%).

Проведенное кросс-секционное исследование продемонстрировало довольно высокую частоту полипрагмазии у пожилых пациентов психиатрического профиля в стационарных условиях (67,86%) со средним значением числа назначенных препаратов $6,11 \pm 3,07$.

Распространенность применения большого количества лекарственных препаратов в исследованиях последних лет различна. Анализ фармакотерапии пациентов старших возрастных групп психиатрического стационара, проведенный в 2023 г. в Ирландии, продемонстрировал более высокую частоту полипрагмазии, равную 93,5%; более 10 фармакологических средств получали 54,8% пациентов при поступлении одновременно, среднее число получаемых препаратов составило 10 [9]. В исследовании L. Коопен и соавт. пожилой пациент психиатрического профиля в среднем получал меньшее число — 5,19 лекарственного средства [18].

Сопоставимые с нашим исследованием результаты были получены G. Yaghi и соавт. Частота полипрагмазии составила 68,7%, среднее число назначенных препаратов — 6,5 [30]. Широкомасштабный анализ 47 071 госпитализированного в психиатрический стационар пациента также продемонстрировал подобные результаты — 6,1 лекарственного препарата на одного больного [29].

Высокая частота полипрагмазии, являющаяся нередким явлением у пациентов 65 лет и старше с психическими расстройствами, в нашем исследовании отчасти была обусловлена наличием сопутствующей патологии, требующей назначения препаратов для лечения соматических заболеваний, и применением нескольких психотропных лекар-

ственных средств. Это подтверждается наличием антипсихотической полипрагмазии почти у $1/4$ обследуемых и преобладанием применения препаратов из группы «N Нервная система» по АТХ-классификации, составивших почти 40% от всех применяемых медикаментов.

Частота применения потенциально нерекомендованных препаратов у пациентов старше 65 лет в условиях психиатрического стационара была умеренной. Доля больных с подобными назначениями составила 57,14%. Следует подчеркнуть, что назначение потенциально нерекомендованного пожилому лицу лекарственного препарата, обнаруженного с помощью инструмента STOPP/START, не является клинической ошибкой или критерием однозначной нерациональности фармакотерапии. Отмечен «потенциальный» характер «нерекомендованности», требующий внимательного изучения выявленного STOPP-критерия у конкретного пациента и последующего решения о дальнейшей тактике его ведения.

В актуальных исследованиях 2023 г., сопоставимых по условиям их проведения с нашим анализом, была продемонстрирована значительно большая частота назначения лекарственных средств из критериев STOPP — 95,2% [9] и 90,5% [30] соответственно. Результаты схожих исследований, проведенных в Нидерландах, показали изучаемую частоту от 46,7% [18] до 79% [25]. Меньшая частота (30,4%) была зафиксирована в российском исследовании с использованием другого перечня потенциально нерекомендованных препаратов — критериев Бирса [2].

Определенный интерес представляет сравнение полученных результатов с нашим предыдущим исследованием 2020 г. [4], в котором использовали более раннюю версию критериев STOPP/START

2015 г. [22]. Частота встречаемости потенциально нерекомендованных назначений оказалась очень высокой — 92,8% и была обусловлена формулировкой раздела STOPP-критериев, зафиксированных у пожилых пациентов психиатрического стационара, — «Препараты, предсказуемо увеличивающие риск падений у пожилых людей», к которым относятся антипсихотические лекарственные средства и бензодиазепиновые транквилизаторы, широко используемые в психиатрической практике. Новая версия критериев STOPP/START содержит уточнение — «Классы препаратов, предсказуемо повышающих риск падений у predisposed пожилых людей». Данная predisposed подчеркнута в повторяющемся характере падений у пациентов, что ограничило присваивание данных критериев в отсутствие дополнительной анамнестической информации о возможных лекарственно-индуцированных падениях.

Для лучшего понимания причин зафиксированной частоты встречаемости назначений потенциально нерекомендованных препаратов следует рассмотреть структуру выявленных STOPP-критериев. Первые два STOPP-критерия, занимающие лидирующие позиции и встречающиеся более чем у 30% пациентов, относятся к назначению лекарственных препаратов с выраженным антихолинергическим потенциалом: «Одновременное применение двух или более препаратов с антимукарбиновым/антихолинергическим свойствами (риск увеличения антимукарбиновой/антихолинергической токсичности)» и «Антихолинергические/антимукарбиновые препараты для лечения экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков (риск антихолинергической токсичности)». Нередкое применение антипсихотических лекарственных препаратов, большинство из которых обладает антихолинергическим потенциалом, в комбинации с корректором экстрапирамидных расстройств тригексифенидом предопределило высокую частоту встречаемости вышеуказанных двух STOPP-критериев одновременно у части пациентов.

Как ввиду методологической необходимости, так и вследствие ценности более глубокого изучения антихолинергического бремени у пожилых пациентов психиатрического стационара при столь высокой частоте, сопряженных с данным явлением STOPP-критериев, оценка антихолинергической нагрузки обусловила их необходимость в нашем исследовании. Обнаруженное назначение лекарственных средств с антихолинергическим потенциалом у 71,43% пациентов, некоторым из которых

было одновременно назначено два подобных лекарственных препаратов и более, предопределило лидирующую частоту указанного выше STOPP-критерия. Превышающая более чем в 2 раза по сравнению с другими антихолинергическими препаратами частота назначения центрального холиноблокатора тригексифенидила явилась основной детерминантой высокой распространенности второго по частоте STOPP-критерия. Рассчитанная медиана среднего балла антихолинергической нагрузки, равная 2,5 [0; 6], оказалась чуть выше, чем в более ранних подобных исследованиях — 2 [0; 4] [3], но ниже клинически значимого уровня, равного 3 баллам, и результатов некоторых других исследований, в которых средний балл был выше данного значения [9, 21].

Вышеуказанное обсуждение роли антихолинергической нагрузки подтверждается доказанным риском развития неблагоприятных лекарственных реакций у пожилых пациентов [17] вплоть до развития деменции, что имеет важнейшее значение для пациентов с нарушениями психической деятельности [12]. Нередкое назначение тригексифенидила, зафиксированное в нашем исследовании, может быть оправдано только лечением уже имеющейся экстрапирамидной симптоматики в виде лекарственного паркинсонизма или наличием анамнестических данных о высоком риске лекарственно-индуцированных двигательных нарушений. Однако следует подчеркнуть нерациональность назначения центральных холиноблокаторов для профилактики экстрапирамидных нарушений на фоне антипсихотической терапии, особенно у пожилых пациентов [28].

Негативная роль антихолинергического воздействия на пожилых пациентов психиатрического профиля подтверждается выявленными критериями STOPP «Фенотиазины в качестве терапии 1-й линии при психотических расстройствах или некогнитивных симптомах деменции», «Антипсихотические препараты с умеренно выраженным антимукарбиновым/антихолинергическим эффектами у пациентов, имеющих в анамнезе симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей, связанные с доброкачественной гиперплазией предстательной железы или предшествующей задержкой мочи (высокий риск задержки мочеиспускания)», «Препараты с выраженными антихолинергическим/антимукарбиновым эффектами у пациентов с делирием или деменцией (риск прогрессирования когнитивных нарушений)».

Частота критерия «Любые два препарата, относящиеся к одному классу, для ежедневного регу-

лярного применения» составила 23,21% и совпала с частотой встречаемости антипсихотической полипрагмазии. Данный факт свидетельствует о том, что в формировании описанного критерия STOPP участвуют только антипсихотические препараты. Назначение двух антипсихотических средств одновременно до сих пор является одним из дискуссионных вопросов психофармакотерапии [6, 19] и в целом направлено на преодоление лекарственной резистентности. Использование двух антипсихотических средств в первые дни госпитализации должно сопровождаться существенным мониторингом риска развития неблагоприятных лекарственных реакций, особенно у пациентов 65 лет и старше, хотя недавние научные данные когортных исследований демонстрируют некоторую безопасность антипсихотической полипрагмазии [27].

Отдельного внимания заслуживает обнаружение критерия «Любые препараты, назначенные при отсутствии клинических показаний» врачом-психиатром, терапевтом и неврологом у 9 пациентов. Нами было проведено тщательное изучение каждого подобного случая. Назначение лекарственных средств — фуразидин (2 человека), лоратадин (2 человека), мебендазол (1 человек), метформин (1 человек), омепразол (1 человек), кеторолак (1 человек), тамсулозин (1 человек) — было обусловлено дополнительной консультацией врача узкого профиля, осуществленной вне обязательного осмотра перечисленных трёх специалистов, предусмотренных дизайном исследования. Таким образом, выявленный критерий не свидетельствует о нерациональности назначенной фармакотерапии, что должно учитываться при планировании будущих исследований с применением критериев STOPP/START.

По одному разу выявленные критерии «Антагонисты альдостерона в комбинации с калийсберегающими препаратами при отсутствии контроля концентрации калия в сыворотке крови», «Антипсихотические препараты (за исключением клозапина или кветиапина) при паркинсонизме», «Мемантин при наличии в анамнезе или в настоящее время судорожного расстройства» должны быть основанием для дальнейшего рассмотрения возможностей по применению альтернативных препаратов или организации тщательного мониторинга состояния пожилого пациента.

Распределение потенциально нерекомендованных лекарственных препаратов в зависимости от профиля специалиста, назначившего указанную фармакотерапию, выглядит следующим образом.

Критерии STOPP с шифрами D13, A3, D21, D4, D14, D12 были зафиксированы в связи с назначениями врача-психиатра, с шифрами A1, B13, D19 — врачей консультантов, а именно терапевта, невролога, дерматовенеролога. Чаще всего встречающийся STOPP-критерий с шифром M1 неспецифичен для конкретного специалиста ввиду наличия антихолинергических свойств у лекарственных препаратов различных фармакологических групп.

Выявленное более чем у половины пожилых пациентов назначение потенциально нерекомендованных лекарственных средств по большей части было обусловлено применением препаратов, влияющих на ЦНС, что объяснимо для условий психиатрического стационара. Обнаруженные STOPP-критерии носят рекомендательный характер и методологически не могут учитывать определенные особенности назначения, применяемые при психофармакотерапии некоторых пациентов. Тем не менее, зафиксированное назначение потенциально нерекомендованных лекарственных препаратов у пожилых пациентов психиатрического стационара должно явиться основой для индивидуального рассмотрения его рациональности в каждом конкретном случае с участием врача клинического фармаколога. Алгоритм действий, с нашей точки зрения, в условиях любого стационарного медицинского учреждения должен быть построен следующим образом. Выявление STOPP/START-критериев может быть реализовано автоматически на уровне медицинской информационной системы или аудитором медицинской документации врачом клиническим фармакологом на всех этапах назначения или смены лекарственной терапии. При выявлении потенциально нерекомендованного лекарственного препарата или назначения потенциально показанного лечения необходимо клиническое суждение указанного специалиста для принятия решения о клинической значимости обнаруженного критерия и инициации консультации с целью оптимизации фармакотерапии.

Анализ частоты назначения потенциально показанного лечения у госпитализированных в психиатрический стационар пожилых пациентов продемонстрировал высокую встречаемость критериев START, относящихся к назначению статинов и антиагрегантов при наличии в анамнезе подтвержденного лабораторно-инструментальными методами заболевания коронарных, церебральных или периферических сосудов, в том числе зафиксированных одновременно у части больных, что преопределило преобладание их числа над количеством пациентов.

Зафиксированная сопутствующая патология является основанием для назначения данных фармакологических групп [7, 11], но не всегда осуществима в психиатрическом стационаре.

По всей видимости, по тем же причинам с одинаковой частотой, равной 17,31%, были зафиксированы START-критерии, посвященные назначению антагонистов минералокортикоидных рецепторов при ХСН и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью с низкой или сохранённой ФВ, рекомендуемых при указанной патологии [8].

Остальные критерии неназначения потенциально показанного лечения встретились менее чем у 4% пациентов и касались применения лекарственной терапии при артериальной гипертензии, ИБС, доброкачественной гиперплазии предстательной железы и использования нестероидных противовоспалительных препаратов. Рекомендации, касающиеся лечения заболеваний психической сферы, были зафиксированы только в двух случаях — START-критерии D3 и D4.

Несмотря на отсутствие зарегистрированных нежелательных побочных реакций на назначенные препараты, поиск триггеров неблагоприятных лекарственных явлений, потенциально свидетельствующих о возможном незафиксированном лекарственном осложнении, продемонстрировал довольно существенную частоту встречаемости. Наиболее важным, с нашей точки зрения, оказался поиск связи между наличием факта назначения потенциально нерекомендованного лекарственного препарата или неназначения потенциально показанного лечения и факта наличия триггера. Статистически значимый уровень был определён для связи между наличием критерия STOPP и наличием любого триггера ($\chi^2=19,438$; $p<0,001$), наличием критерия STOPP и наличием триггера «Антимускариновые препараты» ($\chi^2=21,568$; $p<0,001$), наличием критерия STOPP и наличием триггера «Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются (комбинация двух антидепрессантов или антипсихотиков)» ($\chi^2=12,698$; $p<0,001$). Для триггеров «Сыпь», «Антигистаминные препараты», «Уровень лейкоцитов менее $3\ 000 \cdot 10^6/\text{мкл}$ », «Установка мочевого катетера для лечения задержки мочи» статистически значимой связи с факторным признаком установить не удалось ($p>0,05$). Также не была установлена статистически значимая связь между наличием критерия START и наличием триггера неблагоприятного явления ($p>0,05$),

что подтверждает отсутствие причинно-следственной связи между неназначением потенциально показанного лечения и потенциальной нежелательной побочной реакцией.

Заключение

Проведённое исследование свидетельствует об умеренной частоте назначения потенциально нерекомендованных лекарственных препаратов у пациентов старше 65 лет, отчасти обусловленной распространённостью полипрагмазии в условиях психиатрического стационара и высоким уровнем неназначения потенциально показанного лечения. В отношении выявленных STOPP-критериев прослеживается связь с применением лекарственных препаратов с выраженным антихолинергическим потенциалом. Практикующим врачам следует обратить внимание на вероятность развития антихолинергических побочных эффектов при оказании психиатрической медицинской помощи лицам пожилого возраста. Анализ частоты неназначения потенциально показанного лечения у госпитализированных больных продемонстрировал существенное преобладание выявленных рекомендаций по фармакотерапии сопутствующей соматической патологии, что не всегда осуществимо в психиатрическом учреждении.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости мониторинга состояния пожилых госпитализированных пациентов при назначении потенциально нерекомендованных лекарственных препаратов для профилактики развития неблагоприятных побочных реакций и возможности рассмотрения вопроса о корректировке лечения и ухода [1]. Дальнейшие исследования применения обновлённых критериев STOPP-START в условиях оказания психиатрической медицинской помощи должны будут способствовать получению новых данных по изучаемой проблеме, а также повышению эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Голубева Е.Ю., Данилова Р.И., Соловьев А.Г. Социально-экологические подходы в оценке потребности ухода за пожилыми людьми // Экология человека. 2005. № 9. С. 48–52.
2. Кирилочев О.О. Оценка фармакотерапии у пожилых пациентов психиатрического профиля с учетом критериев Бирса // Успехи геронтол. 2020. Т. 33, № 4. С. 325–330.
3. Кирилочев О.О., Умерова А.Р. Анализ антихолинергической нагрузки у пожилых пациентов психиатрического профиля // Соврем. пробл. науки и образования. 2020. № 5. С. 122.

4. Кирилочев О.О., Умерова А.Р., Дорфман И.П., Батаева С.Е. Некоторые аспекты безопасности фармакотерапии пожилых пациентов с психическими заболеваниями // *Клин. фармакол. тер.* 2020. Т. 29, № 1. С. 80–84.
5. Кирилочев О.О., Сычев Д.А. Обновление перечня потенциально нерекомендованных лекарственных препаратов пациентам пожилого и старческого возраста: критерии STOPP/START версии 3 // *Пациентоориентированная мед. и фармация.* 2023. Т. 1, № 4. С. 53–66.
6. Петрова Н.Н., Дорофейкова М.В. Антипсихотическая полипрагмазия: за и против // *Соврем. тер. психических расстройств.* 2016. № 1. С. 11–16.
7. Aboyans V., Bauersachs R., Mazzolai L. et al. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharma // *Europ. Heart J.* 2021. Vol. 42, № 39. P. 4013–4024.
8. Banerjee M., Maisnam I., Pal R., Mukhopadhyay S. Mineralocorticoid receptor antagonists with sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure: a meta-analysis // *Europ. Heart J.* 2023. Vol. 44, № 37. P. 3686–3696.
9. Burke A., O'Driscoll M., Crowley E.K., Dhubhlaing C.N. Implementation and evaluation of STOPP/START criteria to address polypharmacy in older adults in an inpatient psychiatric setting // *Explor. Res. Clin. Soc. Pharm.* 2023. Vol. 9. P. 100245.
10. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults // *J. Amer. Geriat. Soc.* 2023. Vol. 71, № 7. P. 2052–2081.
11. Chou R., Cantor A., Dana T. et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults // *J.A.M.A.* 2022. Vol. 328, № 8. P. 754–771.
12. Dmochowski R.R., Thai S., Iglay K. et al. Increased risk of incident dementia following use of anticholinergic agents: A systematic literature review and meta-analysis // *Neurol. Urodyn.* 2021. Vol. 40, № 1. P. 28–37.
13. Griffin F.A., Resar R.K. IHI Global Trigger Tool for measuring adverse events // In: *IHI Innovation Series white paper (2nd ed.)*. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement, 2009.
14. Hefner G., Hahn M., Toto S. et al. Potentially inappropriate medication in older psychiatric patients // *Europ. J. clin. Pharmacol.* 2021. Vol. 77, № 3. P. 331–339.
15. Hung W.W., Chow S. Optimizing Medication Use in Older Adults // *Clin. Ther.* 2020. Vol. 42, № 4. P. 556–558.
16. Inker L.A., Eneanya N.D., Coresh J. et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race // *New Engl. J. Med.* 2021. Vol. 385, № 19. P. 1737–1749.
17. Karimi S., Dharia S.P., Flora D.S., Slattum P.W. Anticholinergic Burden: Clinical Implications for Seniors and Strategies for Clinicians // *Consult. Pharm.* 2012. Vol. 27, № 8. P. 564–582.
18. Koomen L., Van de Meent I., Elferink F. et al. Prevalence and predictors of inappropriate prescribing in outpatients with severe mental illness // *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2023. Vol. 13. P. 20451253231211576.
19. Lähteenvuori M., Tiihonen J. Antipsychotic Polypharmacy for the Management of Schizophrenia: Evidence and Recommendations // *Drugs.* 2021. Vol. 81, № 11. P. 1273–1284.
20. McGettigan S., Curtin D., O'Mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: uptake and clinical impact // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2023. Vol. 16, № 12. P. 1175–1185.
21. Mukku S.S.R., Sinha P., Sivakumar P.T., Varghese M. Anticholinergic Burden Among Hospitalised Older Adults with Psychiatric Illnesses- A Retrospective Study // *Curr. Drug Saf.* 2021. Vol. 16, № 3. P. 264–271.
22. O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S. et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2 // *Age Ageing.* 2015. Vol. 44, № 2. P. 213–218.
23. O'Mahony D., Cherubini A., Guiteras A.R. et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3 // *Europ. Geriat. Med.* 2023. Vol. 14, № 4. P. 625–632.
24. Pazan F., Weiss C., Wehling M. et al. The EURO-FORTA (Fit for The Aged) List Version 2: Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Pharmacotherapy in Older Adults // *Drugs Aging.* 2023. Vol. 40, № 5. P. 417–426.
25. Rongen S., Kramers C., O'Mahony D. et al. Potentially inappropriate prescribing in older patients admitted to psychiatric hospital // *Int. J. Geriat. Psychiat.* 2016. Vol. 31, № 2. P. 137–145.
26. Salahudeen M.S., Duffull S.B., Nishtala P.S. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review // *BMC Geriat.* 2015. Vol. 15, № 1. P. 31.
27. Taipale H., Tanskanen A., Tiihonen J. Safety of antipsychotic polypharmacy versus monotherapy in a nationwide cohort of 61,889 patients with schizophrenia // *Amer. J. Psychiat.* 2023. Vol. 180, № 5. P. 377–385.
28. Vanegas-Aroyave N., Caroff S.N., Citrome L. et al. An Evidence-Based Update on Anticholinergic Use for Drug-Induced Movement Disorders // *CNS Drugs.* 2024. Vol. 38, № 4. P. 239–254.
29. Wolff J., Hefner G., Normann C. et al. Polypharmacy and the risk of drug-drug interactions and potentially inappropriate medications in hospital psychiatry // *Pharmacoepidem. Drug Saf.* 2021. Vol. 30, № 9. P. 1258–1268.
30. Yaghi G., Chahine B. Potentially inappropriate medications use in a psychiatric elderly care hospital: A cross-sectional study using Beers criteria // *Heal. Sci. Reports.* 2023. Vol. 6, № 5. P. e1247.

Поступила в редакцию 10.07.2024
После доработки 22.11.2024
Принята к публикации 02.12.2024

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 1. P. 46–57

E.G. Korneeva^{1,2}, O.O. Kirilochev^{1,2}, A.G. Soloviev³, E.Yu. Golubeva⁴

EXPERIENCE OF APPLYING UPDATED STOPP/START CRITERIA IN GERONTOPSYCHIATRIC PRACTICE

¹ Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., Astrakhan 414000, e-mail: kirilochev@gmail.com; ² Astrakhan Regional Clinical Psychiatric Hospital, 15 Nachalovskoe highway, Astrakhan 414004; ³ Northern State Medical University, 51 Troitsky Ave., Arkhangelsk 163069; ⁴ M.V. Lomonosov Northern (Arctic) Federal University, 17 nab. Severnaya Dvina, Arkhangelsk 163002

The aim of this study was to assess the frequency of polypharmacy, prescribing of potentially inappropriate medication (STOPP criteria), and potential prescribing omissions (START

criteria) in 56 elderly psychiatric inpatients. The analysis of prevalence was conducted using the STOPP/START version 3 criteria, and the degree of anticholinergic burden was assessed using the Anticholinergic Cognitive Burden Scale. Polypharmacy was observed in 67.86% of patients, 75 prescriptions of potentially inappropriate medications and 156 cases of potential prescribing omissions were identified. The highest frequency was observed for STOPP criteria related to the use of medications with anticholinergic properties. The median anticholinergic burden score was 2.5 [0.0; 6.0]. The START criteria with the highest frequency were related to recommendations for pharmacotherapy of comorbid somatic conditions, mainly the prescription of statins and antiplatelet agents in patients with vascular diseases. The study demonstrated a moderate frequency of STOPP criteria and a high frequency of START criteria. The application of the updated STOPP/START criteria in psychiatric care should contribute to improving the effectiveness and safety of pharmacotherapy.

Key words: *elderly and senile patients, mental disorders, polypharmacy, potentially inappropriate medications, adverse drug reactions, STOPP/START criteria, global trigger tool*

К.А. Керимханов^{1,2}, М.Е. Мальшев³, Е.А. Орлова⁴, Л.Н. Солдатова^{1,4},
Н.Н. Беделов², А.К. Иорданишвили^{1,5}

ПЕПТИДНАЯ БИОРЕГУЛЯЦИЯ ПРИ ПРОТЕЗНОМ СТОМАТИТЕ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ² ООО «Эстетика тела», 191119, Санкт-Петербург, ул. Днепропетровская, 65, стр. 1; ³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3; ⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, e-mail: slnzub@gmail.com; ⁵ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

В исследовании была изучена эффективность применения пептидного комплекса «Визулингвал» в комплексной терапии протезного стоматита у людей пожилого возраста с полной потерей зубов, пользующихся съёмными акриловыми зубными протезами. Были обследованы 52 пациента пожилого возраста (62–74 года) с полной утратой зубов на обеих челюстях, которые были разделены на три группы. Изучали показатели секреторного иммуноглобулина А, антимикробных пептидов, а также выявляли в полости рта *Candida spp.* Использование пептидного биорегулятора в ходе комплексной терапии протезного стоматита способствовало повышению мукозального иммунитета слизистой оболочки рта. Следует признать целесообразным применение пептидного биорегулятора «Визулингвал» у пожилых пациентов, пользующихся полными съёмными акриловыми зубными протезами, для профилактики и лечения протезного стоматита.

Ключевые слова: пожилые люди, протезный стоматит, полная потеря зубов, съёмные зубные протезы, пептидная биорегуляция, ткани протезного ложа, слизистая оболочка рта, ротовая жидкость, пептидный комплекс «Визулингвал»

С возрастом люди утрачивают естественные зубы, что неблагоприятно действует не только на функции жевания, речи, но и на эстетику лица, а также психосоматическое здоровье [3, 12]. Наибольшие проблемы для пожилого человека представляет полная потеря зубов, так как для восстановления утраченных зубов современными зубопротезными конструкциями на дентальных имплантатах необходимы значительные финансовые затраты, которые весьма обременительны для людей старших возрастных групп [1, 4]. Поэтому таким пациентам приходится пользоваться льготным зубным протезированием (бесплатное изготовление зубных протезов для пациента за счет средств бюджета), при котором полная потеря зубов устраняется применением съёмных акриловых

зубных протезов [2, 8]. Известно, что пользование последними часто приводит к воспалительным изменениям тканей протезного ложа, что ухудшает качество жизни пациентов и затрудняет пользование такими протезами из-за появления болевого симптома [6]. До настоящего времени вопросы пептидной биорегуляции при протезном стоматите не рассматривались, хотя известна эффективность таких средств при заболеваниях височно-нижнечелюстного сустава, слюнных желез, воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области, а также при заболеваниях пародонта, слизистой оболочки рта и другой стоматологической патологии, встречающейся у людей старших возрастных групп [7, 9]. Новый препарат «Визулингвал» является комплексным препаратом, содержащим четыре пептидных комплекса, каждый из которых состоит из трех аминокислот, и нормализующим функциональное состояние сосудов нервных клеток, клеток иммунной системы и клеток сетчатки глаза.

Цель исследования — изучение эффективности применения пептидного комплекса «Визулингвал» в комплексной терапии протезного стоматита у людей пожилого возраста с полной потерей зубов, пользующихся съёмными акриловыми зубными протезами.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 52 человека (12 мужчин и 40 женщин) пожилого возраста (62–74 года) с полной утратой зубов на обеих челюстях. Все обследованные пациенты были разделены на две группы: 1-я (контрольная) — 11 человек (4 мужчины и 7 женщин), ранее отказавшихся от изготовления полных съёмных акриловых зубных протезов и более 6 мес питавшихся

без них; 2-я — 41 человек (8 мужчин и 33 женщины), от 6 мес до 1 года тому назад получивших съемные акриловые зубные протезы и постоянно пользующихся ими. При осмотре полости рта у них был выявлен протезный стоматит (МКБ-10: K12 Стоматит и родственные поражения) в виде катаральных воспалительных изменений слизистой оболочки протезного ложа, которые были обусловлены, главным образом, биопленкой, определяемой при окрашивании по методике Шиллера—Писарева, но не заметной при визуальном осмотре. Следует отметить, что все осмотренные пациенты, пользующиеся съемными акриловыми зубными протезами, не применяли какие-либо адгезивные средства для улучшения их фиксации, которые могут положительно влиять на профилактику протезного стоматита, а также на мукозальный иммунитет ротовой полости [2, 4]. Пациенты 2-й группы в ходе динамического наблюдения были разделены на две подгруппы: 2А (20 человек — 4 мужчины и 16 женщин) группа сравнения — пациентам была выполнена коррекция протезов, их химическая очистка с применением таблеток «Корега», а также даны рекомендации по уходу за полостью рта и съемными акриловыми зубными протезами; 2Б (21 человек — 4 мужчины и 17 женщин) основная группа — пациентам дополнительно рекомендовали приём отечественного пептидного комплекса «Визулингвал» курсом по 0,25–0,35 мл (5–6 капель) под язык за 10–15 мин до еды 3–4 раза в день в течение 1 мес. Визулингвал представляет собой пептидный комплекс: АС-2 (трипептид из лизина, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты), АС-5 (трипептид из аргинина, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты), АС-6 (трипептид из пролина, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты), АС-7 (трипептид из глицина, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты) и воды. Он выпускается в ампулах по 1,0 мл в упаковке по 10 штук.

Результаты вторичной профилактики протезного стоматита оценивали путем исследования мукозального иммунитета спустя 60 и 120 дней после завершения курса пептидной биорегуляции. У пациентов 1-й контрольной группы обследование было выполнено однократно. Содержание в слюне секреторного иммуноглобулина А (sIgA) определяли методом ИФА с использованием наборов фирмы «Вектор Бест» (Россия). Содержание в слюне противомикробных пептидов кателицидина LL-37 и альфа-дефензинов 1-3 (HNP1-3) оценивали при помощи ИФА-наборов фирмы «Nucult biotech»

(Нидерланды). Также было проведено микробиологическое исследование биопленки с базиса протеза на маркер протезного стоматита *Candida spp.* методом ПЦР-диагностики с использованием набора фирмы «Литех» (Россия). Забор слюны проводили утром с 9 до 10 ч. Для микробиологического исследования индивидуальные образцы биопленки помещали в отдельные микроцентрифужные пробирки, содержащие 0,5 мл фосфатно-солевого буфера, и хранили при -20°C до выделения ДНК.

Критерием исключения пациентов являлся неудовлетворительный уход за полостью рта и съемными зубными протезами, а также наличие соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

По завершении исследования была проведена статистическая оценка полученного цифрового материала. Исследуемые показатели в работе представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки средней величины. Во всех процедурах статистического анализа считали достигнутый уровень значимости (p), критический уровень значимости при этом был равным 0,05. Случаи, когда значения вероятности показателя p находились в диапазоне 0,05–0,10, расценивали как наличие тенденции.

Результаты и обсуждение

Известно, что ротовая жидкость представляет собой сложную смесь выделений больших и малых слюнных желез, в которую погружены все зубные протезы, как несъемные, так и съемные [10]. Одним из основных показателей иммунитета слизистой оболочки является содержание sIgA, который является основным иммуноглобулином, секретлируемым иммунной системой в ротовой полости. Уменьшение его содержания в ротовой жидкости ставит под угрозу первую линию специфической иммунной защиты от патогенов, токсинов и антигенов на поверхности слизистой оболочки. Наибольшее количество sIgA секретируется малыми слюнными железами [11]. В исследовании отмечено, что пользование полными съемными зубными протезами пожилыми пациентами при условии наличия в полости рта протезного стоматита статистически значимо снижает показатели sIgA (табл. 1). Комплексное лечение протезного стоматита без биорегулирующей терапии у пожилых пациентов 2А группы сравнения в срок 60–120 сут не повышало концентрацию sIgA в ротовой жидкости ($p > 0,05$). В то же время, у пожилых пациентов 2Б основной группы, которые получили курс биорегулирующей терапии, на 60-е и 120-е сутки динами-

ческого наблюдения показатели sIgA были выше, чем в группе сравнения 2А ($p < 0,05$), и не отличались от аналогичных показателей в 1-й контрольной группе ($p > 0,05$).

Статистически значимое повышение уровня sIgA, отмеченное у пациентов 2Б основной группы на 60-е и 120-е сутки исследования, свидетельствует, что курсовое использование пептидного биорегулятора «Визулингвал» привело к усилению секреторного иммунитета. Это может способствовать уменьшению вероятности появления патогенной и условно-патогенной микрофлоры в полости рта при пользовании съемными зубными протезами, вытеснению пробиотической микрофлоры в ротовой полости и, таким образом, снижению активности воспалительных процессов во рту.

Известно, что эпителиальные клетки слизистой оболочки ротовой полости и ротовая жидкость являются важной частью иммунитета рта и, кроме пассивной защиты, обеспечивающей барьерную и связывающую функции, также содержат несколько типов антимикробных пептидов, включая гистатины, дефенсины и кателицидин. Антимикробные пептиды представляют собой структурно разнообразный класс малых пептидов, которые активны против инвазивных патогенов и синтезируются, в основном, нейтрофилами и эпителиальной тканью. Антимикробные пептиды также проявляют противоопухолевые свойства в дополнение к их антибактериальной и противогрибковой функциям [13]. Для оценки антимикробного потенциала ротовой жидкости пожилых пациентов в нашем исследовании был выбран ряд противомикробных пептидов, которые обычно связаны с секреторным иммунитетом ротовой полости (рисунки). В различных исследованиях было показано, что эпите-

лиальные клетки продуцируют различные антимикробные пептиды в ответ на присутствие *Candida*, включая β -дефенсины и кателицидин (LL-37). LL-37 и дефенсины убивают *Candida albicans*, разрушая клеточную мембрану или увеличивая ее проницаемость [14].

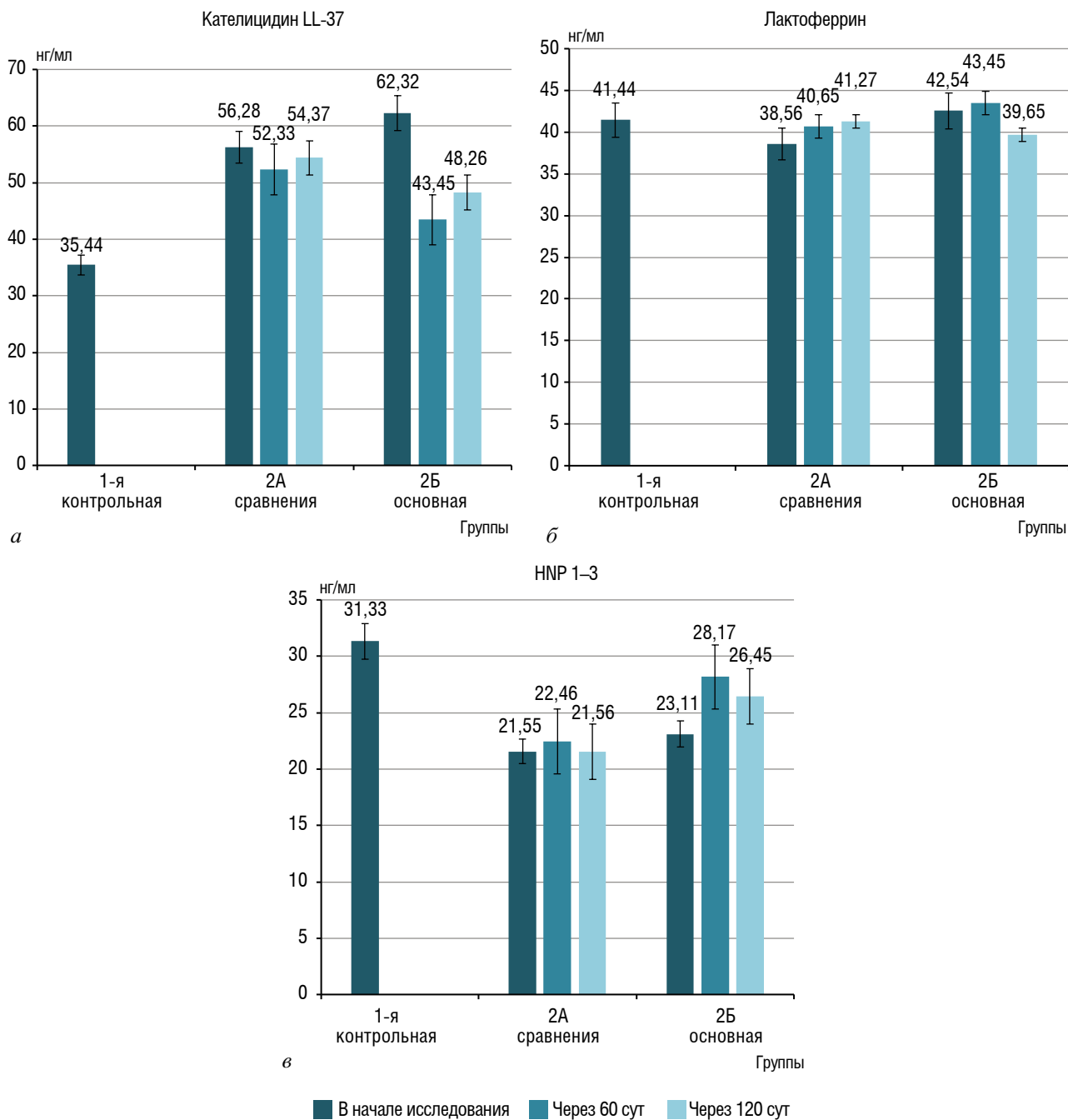
В нашем исследовании было отмечено повышение уровня кателицидина LL-37 в слюне пожилых пациентов, пользующихся полными съемными зубными протезами ($p < 0,01$) и имеющими катаральное воспаление слизистой оболочки протезного ложа (см. рисунок, а). LL-37 действует как хемоаттрактант и вызывает приток нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток к месту воспаления. Существует мнение, что он действует как триггер воспаления, а не как противомикробное средство, усиливая иммунный ответ, приводящий к активации антигенпрезентирующих клеток [15]. Если в процессе динамического наблюдения у пациентов 2А группы не было отмечено статистически значимых изменений показателей содержания кателицидина LL-37 в ротовой жидкости на 60-е и 120-е сутки исследования, то у пациентов 2Б группы, применявших пептидный биорегулятор «Визулингвал», было отмечено статистически значимое снижение его содержания ($p < 0,05$), хотя и не до показателей 1-й контрольной группы. Концентрация лактоферрина (см. рисунок, б) не показала статистически значимых различий между группами во всех точках наблюдения ($p > 0,05$). У пациентов 2А группы, пользовавшихся полными съемными зубными акриловыми протезами и имевшими воспалительные изменения тканей протезного ложа, содержание альфа-дефензинов (HNP 1–3) было статистически значимо ниже, чем у пациентов 1-й контрольной группы (см. рисунок, в; $p < 0,01$). Так как известно, что единственным источником данного типа антимикробных пептидов являются активированные нейтрофилы крови и слюны, то уменьшение концентрации альфа-дефензинов может свидетельствовать о снижении функциональной активности нейтрофилов у данной группы пациентов. Это может привести к более высокой восприимчивости к кандидозной инфекции и развитию воспаления [11]. В ходе наблюдения за пациентами 2А группы сравнения статистически значимых изменений концентрации HNP 1–3 в ротовой жидкости не произошло ($p > 0,05$), несмотря на коррекцию протезов и рекомендации по уходу за зубными протезами и полостью рта. У пациентов 2Б основной группы на 60-е и 120-е сутки наблюдения было отмечено статистически значимое повышение концентрации HNP

Таблица 1

Концентрация секреторного иммуноглобулина А в слюне пациентов обследуемых групп, г/л

Группа	В начале исследования	Через 60 сут	Через 120 сут
1-я (контрольная), n=11	1,24±0,11	–	–
2А (сравнения), n=20	0,89±0,12*	0,93±0,13*	0,89±0,12*
2Б (основная), n=21	0,90±0,11*	1,31±0,13*.**	1,28±0,11**

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p < 0,05$ — статистически значимо по сравнению с 1-й контрольной группой по U-критерию Манна-Уитни; ** $p < 0,05$ — статистически значимо по сравнению с пациентами 2А группы сравнения.



Концентрация противомикробных пептидов в ротовой жидкости у обследованных пациентов разных групп (а–в — объяснение в тексте)

1–3 в ротовой жидкости ($p < 0,05$), но не до уровня контрольных показателей ($p < 0,05$). Вместе с тем, все же следует отметить положительное влияние применения при протезном стоматите пептидного биорегулятора «Визулингвал» на концентрацию антимикробных пептидов в ротовой жидкости.

Говоря о результатах микробиологического исследования, следует сказать, что оппортунистические грибковые инфекции *Candida spp.* имеют высокую распространенность, обуславливая заболеваемость ослабленных людей за счет распространения микроорганизмов в кровоток, вызы-

вая грибковый сепсис и приводя к риску смерти. Чрезмерное размножение *Candida spp.* приводит к развитию кандидоза, который часто связан с использованием съемных протезов и системными заболеваниями, например таким, как сахарный диабет [5, 11]. *Candida albicans* является комменсальным организмом в ротовой полости у 40–65% здоровых людей. При этом у носителей зубных протезов (как полных, так и частичных) распространенность *Candida* увеличивается с 60 до 100% [5].

В нашем исследовании было отмечено присутствие *Candida spp.* у 36,4% пациентов, страдающих

Наличие *Candida spp.* у пациентов в ходе исследования, абс. число (%)

Группа	В начале исследования	Через 60 сут	Через 120 сут
1-я (контрольная), n=11	4 (36,4)	–	–
2А (сравнения), n=20	18 (90)*	11 (55)*	17 (85) *
2Б (основная), n=21	19 (90,4)*	4 (19)*,**	5 (23,8)*,**

полной утратой зубов и не пользующихся какими-либо зубными протезами. У людей, пользующихся полными съемными зубными протезами, выявляемость *Candida spp.* была 90%. В то же время, у пациентов 2А группы сравнения на 60-е и 120-е сутки исследования была отмечена более высокая выявляемость во рту *Candida spp.* ($p < 0,05$), чем в 1-й контрольной группе, — 55 и 85% соответственно (табл. 2). Это свидетельствует о неблагоприятном влиянии съемных акриловых протезов на микробиоту рта, в том числе на маркер протезного стоматита *Candida spp.* У людей, использовавших пептидный биорегулятор «Визулингвал», показатели встречаемости маркера протезного стоматита не отличались от 1-й контрольной группы ($p > 0,05$) и были статистически значимо лучше, чем у пациентов 2А группы сравнения (см. табл. 2). Это, очевидно, у пациентов 2Б группы произошло за счет оптимизации мукозального иммунитета ротовой полости, что подтверждает эффективность применения пептидного биорегулятора «Визулингвал» у пациентов, пользующихся полными съемными акриловыми зубными протезами.

Заключение

Использование пожилыми пациентами полных съемных акриловых зубных протезов, несмотря на отсутствие хронических пародонтальных и периапикальных очагов инфекции, приводит к снижению уровня секреторного иммуноглобулина А, альфа-дефензинов и увеличению содержания кателицидина LL-37, что повышает выявляемость во рту *Candida spp.* и способствует более высокой восприимчивости тканей протезного ложа к инфекции и развитию воспаления в виде хронического протезного стоматита.

Использование в ходе комплексной терапии данной патологии пептидного биорегулятора «Визулингвал» способствовало повышению мукозального иммунитета слизистой оболочки рта. Об этом свидетельствует не только увеличение синтеза секреторного иммуноглобулина А и оптимизация концентрации оптимальных референсных значений для показателей антимикробных пептидов в ротовой жидкости, но и снижение выявля-

емости в материале, полученном из полости рта пациентов, пользующихся полными съемными акриловыми зубными протезами, *Candida spp.* как основного возбудителя, ассоциированного с протезным стоматитом.

Следует признать целесообразным применение пептидного биорегулятора «Визулингвал» у пожилых пациентов, пользующихся полными съемными акриловыми зубными протезами, для профилактики и лечения протезного стоматита. Полученные данные позволяют также предположить целесообразность использования пептидного биорегулятора «Визулингвал» у пожилых пациентов непосредственно с момента припасовки и наложения полных съемных акриловых зубных протезов на ткани протезного ложа, то есть начиная с адаптационного периода.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Булгакова А.И., Солдатова Е.С., Кувардина Ю.О. Оптимизация комплексного лечения хронического пародонтита // Пародонтология. 2023. Т. 28, № 4. С. 431–436. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-825>
2. Григорьев С.С., Саблина С.Н., Еловицова Т.М. и др. Патогенетические взаимосвязи параметров здоровья тканей пародонта и минеральной плотности костной ткани у женщин, проживающих в мегаполисе // Пародонтология. 2023. Т. 28, № 4. С. 369–379. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-751>
3. Керимханов К.А., Иорданишвили А.К. Оптимизация жевания как важный фактор профилактики возникновения и рецидивирования заболеваний органов пищеварительного тракта у пожилых и старых людей // Univers. Ther. J. 2022. Т. 4, № 3. С. 63–64.
4. Мальцев С.Б., Леонтьев В.К., Рубникович С.П. и др. Эрготерапия при постинсультных двигательных и когнитивных нарушениях: междисциплинарный подход к проблеме. Инсульт: преемственность в лечении и новые технологии профилактики. СПб., 2023. С. 39–41.
5. Малышев М.Е., Иорданишвили А.К., Мушеган П.А., Хабирова Т.Г. Состояние секреторного иммунитета полости рта у больных с *Candida*-ассоциированным протезным стоматитом // Мед. иммунол. 2021. Т. 23, № 3. С. 577–584. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-SIS-2230>
6. Перемышленко А.С., Иорданишвили А.К., Мушеган П.А. и др. Профилактика воспалительных изменений слизистой оболочки протезного ложа при пользовании съемными зубными протезами // Стоматол. дет. возраста и проф. 2021. Т. 21, № 3 (79). С. 211–284.
7. Пинелис И.С., Пинелис Ю.И., Кузник Б.И. и др. Возрастные особенности биорегулирующей терапии стоматологических заболеваний // Успехи геронтол. 2020. Т. 33, № 1. С. 137–152.

8. Поволоцкая Н.В., Шкатова Е.Ю. Удовлетворенность первичной медико-санитарной стоматологической помощью населения Удмуртской Республики в период пандемии // Мед. труда и экология человека. 2021. № 1. С. 55–67. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2022-10104>

9. Bedelov N.N., Kerimkhanov K.A., Iordanishvili A.K. et al. Effect of peptide bioregulation on the state of secretory immunity in the saliva of elderly patients with chronic generalized periodontitis // Adv. Geront. 2021. Vol. 11, № 2. P. 218–222.

10. Brandtzaeg P. Do salivary antibodies reliably reflect both mucosal and systemic immunity? // Ann. New York Acad. Sci. 2007. Vol. 1098. P. 288–311. <https://doi.org/10.1196/annals.1384.012>

11. Dawes C. Salivary flow patterns and the health of hard and soft oral tissues // J. Amer. Dent. Ass. 2008. Vol. 139. P. 18–24. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0351>

12. Griffin S.O., Jones J.A., Brunson D. et al. Burden of oral disease among older adults and implications for public health priorities // Amer. J. Publ. Hlth. 2012. Vol. 102 (3). P. 411–418. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2011.300362>

13. Le Bars P., Kouadio A.A., Bandiaky O.N. et al. Host's immunity and *Candida* Species associated with denture stomatitis: A narrative review // Microorganisms. 2022. № 10 (7). P. 1437. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071437>

14. Sarkar T., Chetia M., Chatterjee S. Antimicrobial Peptides and Proteins: From Nature's Reservoir to the Laboratory and Beyond // Front. Chem. 2021. № 9. P. 691532. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.691532>

15. Weidlich P. Association between periodontal diseases and systemic diseases // Braz. Oral. Res. 2008. Vol. 22. Suppl. 1. P. 32–43.

Поступила в редакцию 19.07.2024

После доработки 01.10.2024

Принята к публикации 10.10.2024

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 1. P. 58–63

K.A. Kerimkhanov^{1,2}, M.E. Malyshev³, E.A. Orlova⁴, L.N. Soldatova^{1,4},
N.N. Bedelov², A.K. Iordanishvili^{1,5}

PEPTIDE BIOREGULATION IN PROSTHETIC STOMATITIS AMONG THE ELDER PEOPLE

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Akademik Lebedev str., St. Petersburg 194044;

² LLC «Body Aesthetics», 65 Dnepropetrovskaya str., St. Petersburg 191119;

³ I.I. Janelidze Saint Petersburg Institute of Emergency Medicine, 3 Budapeshtskaya str.,

St. Petersburg 192242; ⁴ I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University,

6–8 L. Tolstoy str., St. Petersburg 197022, e-mail: slnzub@gmail.com; ⁵ I.I. Mechnikov North-West

State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015

The study examined the effectiveness of using the peptide complex «Visulingval» in the complex therapy of prosthetic stomatitis in elderly people suffering from complete loss of teeth and using removable acrylic dentures. 52 elderly patients (62–74 years old) who suffered complete loss of teeth in both jaws were examined. The surveyed were divided into 3 groups. The parameters of secretory immunoglobulin A, antimicrobial peptides, as well as the detection of *Candida spp.* in the oral cavity were studied. Using of the peptide bioregulator in the course of complex therapy of prosthetic stomatitis contributed to an increase in mucosal immunity of the oral mucosa. It should be recognized that it is advisable to use the peptide bioregulator «Visulingval» in elderly patients using full removable acrylic dentures for the prevention and treatment of prosthetic stomatitis.

Key words: *elder people, prosthetic stomatitis, complete loss of teeth, removable dentures, peptide bioregulation, prosthetic bed tissues, oral mucosa, oral fluid, peptide complex «Visulingval»*

А.С. Маркова¹, О.Т. Богова¹, К.Б. Мирзаев¹, В.Н. Потапов¹,
С.С. Пузин¹, С.Н. Пузин^{1, 2, 3}, Д.А. Сычев¹

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, e-mail: galina648@list.ru; ² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, 141534, Московская обл., г. о. Солнечногорск, Лыткино, 777

Включение пациентов старческого возраста в рандомизированные клинические исследования не отражают возрастной ассоциированности при ИБС. При этом мало научных работ, посвященных клиничко-лабораторным факторам, характерным в развитии острого коронарного синдрома (ОКС) в данной возрастной категории. Своевременная оценка клинических и биохимических показателей крови у пациентов старческого возраста имеет огромное значение в предотвращении закономерно увеличивающихся у них осложнений, значительно влияет на тактику лечения и возможность применения общепринятых подходов при выборе медикаментозной терапии. С этих позиций проведенное нами исследование показало особую роль показателей триглицеридов и глюкозы в развитии ОКС у пациентов старческого возраста. Проведена оценка медианной концентрации сывороточного креатинина (sCr) и ее динамики во время пребывания пациентов старческого возраста с ОКС в отделении кардиореанимации, которая позволила прийти к заключению о снижении стратификационного риска смертности на фоне лечения. У пациентов с ОКС суточное значение sCr и характер его изменения являются более сильными предикторами госпитальной смертности, чем только исходное значение sCr. Авторы рекомендуют оценивать сывороточный креатинин для обеспечения более точной и динамичной стратификации риска у пациентов старческого возраста с ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, старческий возраст, клинические и биохимические показатели крови, сывороточный креатинин, медианная концентрация

За последние несколько десятилетий продолжительность жизни увеличилась, что привело к старению населения в развитых странах, поэтому и возраст пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) неуклонно растет [3–5, 7]. При этом включение пациентов старческого возраста в рандомизированные клинические исследования не отражает возрастной ассоциированности при ИБС.

ИБС и, в частности, ее острая форма — ОКС, включающий такие состояния, как инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию, — основные причины заболеваемости и смертности в России и большинстве стран мира [3, 5, 7, 11]. Ежегодно в России регистрируют около 520 тыс. случаев ОКС, из них около $1/3$ приходится на инфаркт миокарда (ИМ) и $2/3$ — на нестабильную стенокардию [2]. Более 60% пациентов, умирающих вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы, старше 75 лет [6].

Материалы и методы

В работе использована классификация возраста, принятая ВОЗ. Нами были обследованы 142 пациента старческого возраста (75–90 лет) с ОКС и без него, которые были разделены на две группы: 1-я — 72 пациента (31 женщина и 41 мужчина) с ОКС в анамнезе; 2-я — 70 пациентов (54 женщины и 16 мужчин) без ОКС в анамнезе. Всем пациентам было проведено исследование биохимических и клинических показателей крови — СКФ по клиренсу креатинина, уровня гемоглобина, гематокритного числа, тромбоцитов, лейкоцитов, общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, сывороточного креатинина (sCr), глюкозы — для их последующего сравнения.

Пациентов с ОКС обследовали в отделении кардиореанимации на базе ГКБ № 15 им. О.М. Филатова (Москва). Все пациенты поступали в экстренном порядке в реанимационное отделение. При поступлении общее состояние пациентов после проведенного клинического и клиничко-лабораторного обследования оценивали как средней степени тяжести или тяжелое. Пациенты старческого возраста без ОКС были выбраны методом случайной

выборки в городской поликлинике № 62 филиала № 4 (Москва). Этим пациентам также было проведено клиническое и клинико-лабораторное исследование крови.

Все пациенты 1-й группы были с подтвержденными диагнозами STREMI и NSTREMI и получали антиагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой в дозе 125 мг и ингибитором P2Y12-рецепторов (клопидогрелом в нагрузочной дозе 600 мг однократно и в последующем по 75 мг/сут или тикагрелором в нагрузочной дозе 180 мг однократно и в последующем по 90 мг 2 раза в сутки).

Характеристика участников групп по полу и возрасту представлена в табл. 1. Пациенты 1-й группы (с ОКС) по сравнению с пациентами 2-й группы (без ОКС) характеризовались значимо более высокой долей лиц мужского пола (ОШ=4,46; 95% ДИ 2,16–9,24; $p < 0,001$). Значимых отличий между группами в отношении возраста при сравнительном анализе установлено не было ($p = 0,301$).

В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа обследуемых групп в отношении частоты сопутствующих заболеваний. Пациенты 1-й группы характеризовались статистически значимо более высокой частотой наличия ИБС в анамнезе ($p < 0,001$), в отношении частоты артериальной гипертензии ($p > 0,999$), цереброваскулярной болезни ($p = 0,321$), гиперлипидемии ($p = 0,495$) и сахарного диабета ($p = 0,677$) статистически

значимых отличий между группами установлено не было.

Статистический анализ и визуализацию полученных данных проводили с использованием среды для статистических вычислений R 4.4.1 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия). Описательные статистики представлены в виде абсолютной и относительной частот для качественных переменных, среднего (\pm стандартное отклонение) и медианы (1-й и 3-й квартили) — для количественных переменных с симметричным распределением и медианы (1-й и 3-й квартили) — для количественных переменных с асимметричным распределением. Соответствие выборочного распределения количественных переменных нормальному распределению проводили с использованием теста Шапиро–Уилка, кроме того, оценивали коэффициент асимметрии (в качестве критического значения использовали абсолютное значение коэффициента $> 1,96$).

Для сравнения двух групп в отношении количественных показателей, в зависимости от характеристик выборочного распределения, использовали t-тест Уэлча и тест Манна–Уитни. Для сравнения групп в отношении категориальных показателей использовали тест χ^2 Пирсона и точный тест Фишера (при минимальном ожидаемом числе наблюдений в ячейках таблицы сопряженности < 5). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. В случае выявления значимых отличий при сравне-

Таблица 1

Характеристика участников 1-й и 2-й групп по полу и возрасту

Характеристика	Все пациенты, n=142	1-я группа, n=72	2-я группа, n=70	p-значение получено с использованием	
Женщины, абс. число (%)	85 (59,9)	31 (43,1)	54 (77,1)	<0,001	теста χ^2 Пирсона
Мужчины, абс. число (%)	57 (40,1)	41 (56,9)	16 (22,9)		
Возраст, лет				0,301	теста Манна–Уитни
среднее (\pm стандартное отклонение)	79,6 ($\pm 4,2$)	79,5 ($\pm 4,8$)	79,6 ($\pm 3,6$)		
медиана (1-й; 3-й квартили)	79 (76; 82)	79 (75; 83)	79 (77; 82)		

Таблица 2

Частота сопутствующих заболеваний у пациентов 1-й и 2-й групп, абс. число (%)

Заболевание	Все пациенты, n=142	1-я группа, n=72	2-я группа, n=70	p-значение получено с использованием	
Артериальная гипертензия	135 (95,1)	68 (94,4)	67 (95,7)	>0,999	точного теста Фишера и теста χ^2 Пирсона при сравнении двух групп
ИБС	100 (70,4)	72 (100)	28 (40)	<0,001	
Цереброваскулярная болезнь	83 (58,5)	45 (62,5)	38 (54,3)	0,321	
Гиперлипидемия	75 (52,8)	36 (50)	39 (55,7)	0,495	
Сахарный диабет	47 (33,1)	25 (34,7)	22 (31,4)	0,677	

нии групп, в качестве меры различий между группами в отношении бинарных показателей использовали отношение шансов (ОШ) и относительный риск (ОР) с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% ДИ). При сравнении групп в отношении количественных показателей в качестве меры эффекта оценивали разницу между средними и медианами с соответствующими 95% ДИ.

Результаты и обсуждение

Результаты сравнительного анализа параметров общего анализа крови (табл. 3) показали, что концентрация гемоглобина была в среднем на 12 г/л (95% ДИ 6,2–17,8) ниже в 1-й группе пациентов с ОКС по сравнению со 2-й группой пациентов без ОКС ($p < 0,001$). Следует обратить внимание, что частота снижения уровня гемоглобина ниже нормы у пациентов 1-й группы была в 5,54 раза (95% ДИ 2,65–11,6) выше ($p < 0,001$) по сравнению с участниками 2-й группы.

Средний уровень гематокритного числа у пациентов 1-й группы был значимо ниже на 3,6% (95% ДИ 1,9–5,3) по сравнению со 2-й группой пациентов ($p < 0,001$), табл. 4. Частота снижения уровня гематокритного числа также была ниже в 8,53 раза нижней границы референсных значений (95%

ДИ 3,58–20,3) у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й.

Значимых различий между группами в отношении уровня тромбоцитов в периферической крови установлено не было ($p = 0,273$), однако была выявлена значимая ассоциация наличия у пациентов с ОКС частоты отклонений уровня тромбоцитов от референсных значений ($p = 0,024$), табл. 5.

Уровень лейкоцитов был выше у пациентов 1-й группы ($p < 0,001$), разница между медианными значениями уровня лейкоцитов в периферической крови составила $1,6 \cdot 10^9$ /л (95% ДИ 0,7–2,7), наличие ОКС в анамнезе было значимо ассоциировано ($p < 0,001$) с увеличением частоты лейкоцитоза в 3,69 раза (95% ДИ 1,81–7,53), табл. 6.

В табл. 7 представлены результаты сравнительного анализа биохимических параметров крови у пациентов 1-й и 2-й групп. Отличий между группами в отношении концентрации общего холестерина ($p = 0,908$) и частоты отклонения его уровня от референсных значений ($p = 0,609$) установлено не было.

Медианная концентрация ЛПНП была на 0,61 ммоль/л (95% ДИ 0,21–1,11) ниже в группе пациентов с ОКС ($p = 0,036$), рис. 1. Во 2-й группе частота выхода за верхнюю грани-

Таблица 3

Концентрация гемоглобина в крови у пациентов 1-й и 2-й групп

Показатель	Все пациенты, n=142	1-я группа, n=72	2-я группа, n=70	p-значение получено с использованием
Гемоглобин, г/л				t-теста Уэлча и точного теста Фишера
среднее (±стандартное отклонение)	130,3 (±17,6)	124 (±19,2)	135,9 (±13,8)	
медиана (1-й; 3-й квартили)	131 (120; 143)	125 (111; 138,5)	136 (128,3; 145)	
выше нормы	21/135 (15,6%)	2/65 (3,1%)	19/70 (27,1%)	
в пределах нормы	71/135 (52,6%)	27/65 (41,5%)	44/70 (62,9%)	
ниже нормы	43/135 (31,9%)	36/65 (55,4%)	7/70 (10%)	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 4–7: через косую линию указано количество пациентов, у которых был выявлен соответствующий показатель / количество пациентов, у которых был измерен соответствующий показатель.

Таблица 4

Концентрация гематокритного числа в крови у пациентов 1-й и 2-й групп

Показатель	Все пациенты, n=142	1-я группа, n=72	2-я группа, n=70	p-значение получено с использованием
Гематокритное число, %				t-теста Уэлча и точного теста Фишера
среднее (±стандартное отклонение)	38,5 (±5,1)	36,6 (±5,7)	40,2 (±3,7)	
медиана (1-й; 3-й квартили)	39,2 (35,6; 42)	37 (33; 41,5)	40,2 (38,1; 42,4)	
выше нормы	2/134 (1,5%)	2/64 (3,1%)	0/70 (0%)	
в пределах нормы	88/134 (65,7%)	23/64 (35,9%)	65/70 (92,9%)	
ниже нормы	44/134 (32,8%)	39/64 (60,9%)	5/70 (7,1%)	<0,001

Таблица 5

Концентрация тромбоцитов в крови у пациентов 1-й и 2-й групп

Показатель	Все пациенты, n=142	1-я группа, n=72	2-я группа, n=70	p-значение получено с использованием	
Тромбоциты, •10 ⁹ /л	241 (205; 281)	247 (214,5; 300)	238 (197,3; 275)	0,273	теста Манна–Уитни и точного теста Фишера
выше нормы	9/134 (6,7%)	2/64 (3,1%)	7/70 (10%)	0,024	
в пределах нормы	111/134 (82,8%)	59/64 (92,2%)	52/70 (74,3%)		
ниже нормы	14/134 (10,4%)	3/64 (4,7%)	11/70 (15,7%)		

Таблица 6

Концентрация лейкоцитов в крови у пациентов 1-й и 2-й групп

Показатель	Все пациенты, n=142	1-я группа, n=72	2-я группа, n=70	p-значение получено с использованием	
Лейкоциты, •10 ⁹ /л	7,5 (6,1; 9,1)	8,3 (7,1; 10,6)	6,7 (5,3; 7,9)	<0,001	теста Манна–Уитни и точного теста Фишера
выше нормы	35/134 (26,1%)	27/64 (42,2%)	8/70 (11,4%)		
в пределах нормы	95/134 (70,9%)	36/64 (56,3%)	59/70 (84,3%)		
ниже нормы	4/134 (3%)	1/64 (1,6%)	3/70 (4,3%)		

Таблица 7

Концентрация общего холестерина, глюкозы в крови и СКФ у пациентов 1-й и 2-й групп

Показатель	Все пациенты, n=142	1-я группа, n=72	2-я группа, n=70	p-значение получено с использованием	
Общий холестерин, ммоль/л	4,91 (4,03; 6,04)	4,72 (4,03; 6,3)	5,06 (4,03; 5,81)	0,908	теста Манна–Уитни и точного теста Фишера
выше нормы	57/137 (41,6%)	28/67 (41,8%)	29/70 (41,4%)	0,609	
в пределах нормы	78/137 (56,9%)	39/67 (58,2%)	39/70 (55,7%)		
ниже нормы	2/137 (1,5%)	0/67 (0%)	2/70 (2,9%)		
Глюкоза, ммоль/л	6 (5,2; 8,3)	7,7 (6; 9,8)	5,2 (4,8; 6,1)	<0,001	теста Манна–Уитни и теста χ^2 Пирсона
выше нормы	77/142 (54,2%)	48/72 (66,7%)	29/70 (41,4%)	0,004	
в пределах нормы	65/142 (45,8%)	24/72 (33,3%)	41/70 (58,6%)		
ниже нормы	0/142 (0%)	0/72 (0%)	0/70 (0%)		
СКФ, мл/мин	62,7 (51,1; 80,2)	60,9 (43,5; 82,5)	64,5 (54,6; 78,1)	0,322	теста Манна–Уитни

цу нормы была выше в 1,78 раза (95% ДИ 1,14–2,77) по сравнению с 1-й группой ($p=0,011$), рис. 2. Все пациенты получали липидоснижающую терапию препаратами из фармакологической группы статинов.

Концентрация триглицеридов была выше у пациентов 1-й группы ($p<0,001$), рис. 3, разница между медианными концентрациями триглицеридов составила 1,18 ммоль/л (95% ДИ 0,4–3,52), при этом значимой ассоциации наличия ОКС в анамнезе с частотой отклонений уровня данного маркера от границ нормативных показателей установлено не было ($p>0,999$), рис. 4.

Медианная концентрация сывороточного креатинина (sCr) у пациентов 1-й группы была на 22,5 мкмоль/л (95% ДИ 13,7–34,6) выше

по сравнению с пациентами 2-й группы ($p<0,001$), при этом значимых различий между группами в отношении частоты отклонения уровня креатинина от референсных значений установлено не было ($p=0,442$), рис. 5, 6.

Также не было выявлено значимой ассоциации ОКС в анамнезе с СКФ ($p=0,322$). Уровень сывороточной глюкозы был выше в 1-й группе пациентов по сравнению со 2-й ($p<0,001$, см. табл. 7), разница между медианными уровнями гликемии составила 2,5 ммоль/л (95% ДИ 1,4–3,2), частота гипергликемии у пациентов 1-й группы была в 1,61 раза (95% ДИ 1,17–2,22) выше по сравнению со 2-й группой ($p=0,004$).

В последнее время появились научные данные о роли глюкозы в развитии атеросклероза [1, 9, 13]

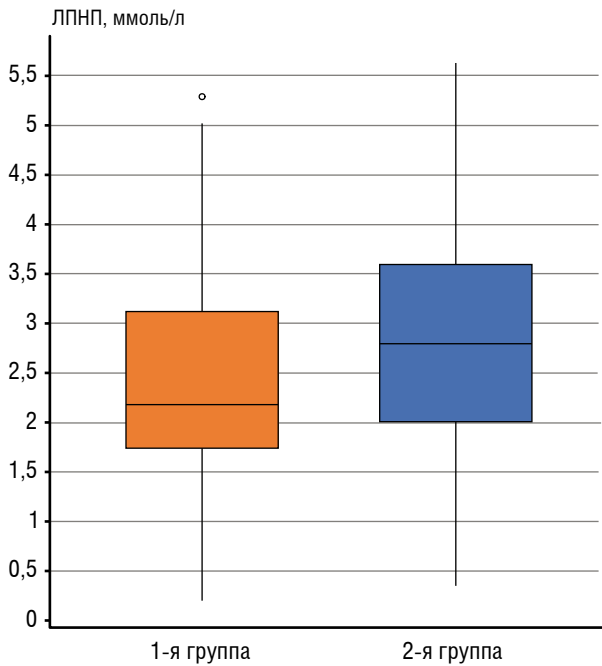


Рис. 1. Концентрация ЛПНП у пациентов 1-й и 2-й групп

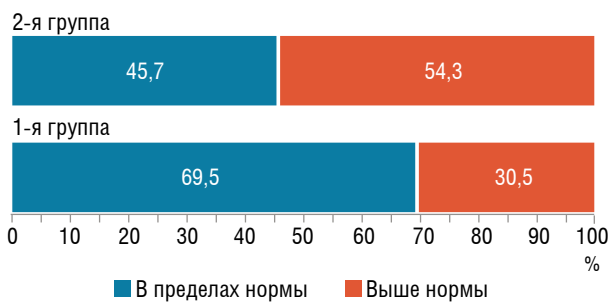


Рис. 2. Кумулятивная частота уровня ЛПНП у пациентов 1-й и 2-й групп

и, соответственно, наличия у пациента сахарного диабета [9, 14]. Наши данные совпадают с результатами известных научных исследований.

Заключение

Проведенное нами исследование выявило особую роль показателей триглицеридов и глюкозы в развитии острого коронарного синдрома у пациентов старческого возраста [8, 12].

Наши результаты по показателю креатинина, в частности повышение медианной концентрации креатинина у пациентов с острым коронарным синдромом по сравнению с пациентами без него, совпадают с исследованием G. Marengi и соавт. [10], в которое входили 2 756 пациентов, из них у 2 163 (78%) был SRF, у 292 (11%) — IRF, у 301 (11%) — WRF. Госпитальная летальность в трех группах составила 0,5; 2 и 14% ($p < 0,001$) соответственно. Пиковое значение sCr было более мощным предиктором смертности (площадь под

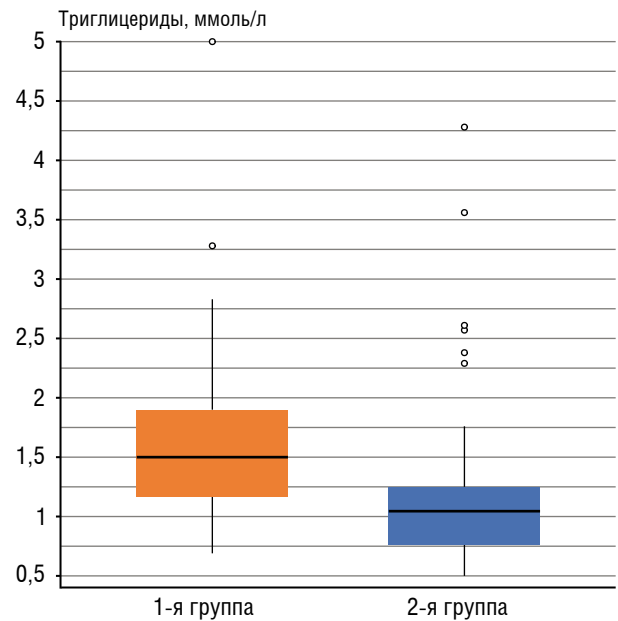


Рис. 3. Концентрация триглицеридов у пациентов 1-й и 2-й групп

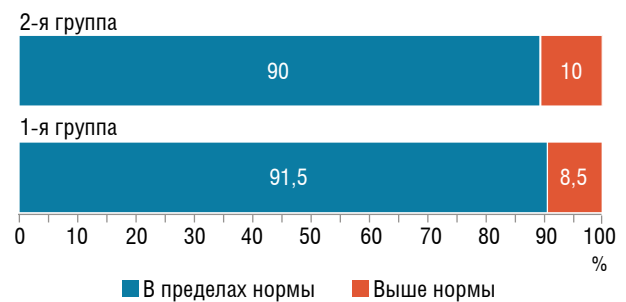


Рис. 4. Кумулятивная частота уровня триглицеридов у пациентов 1-й и 2-й групп

кривой 0,86; 95% ДИ 0,81–0,92), чем исходное значение sCr (площадь под кривой 0,69; 95% ДИ 0,63–0,77; $p < 0,001$). При совместной оценке sCr и характера его изменения во время пребывания в отделении коронарной терапии было обнаружено снижение стратификационного риска смертности.

У пациентов с острым коронарным синдромом суточное значение sCr и его динамика являются более сильными предикторами госпитальной смертности, чем только исходное значение sCr. Также можно предположить, что промежуточный риск смертности пациентов, возможно, отражает острое повреждение почек, начавшееся до госпитализации.

Результаты нашего исследования позволяют рекомендовать оценку сывороточного креатинина для обеспечения более точной и динамичной стратификации риска у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом.

Конфликт интересов отсутствует.

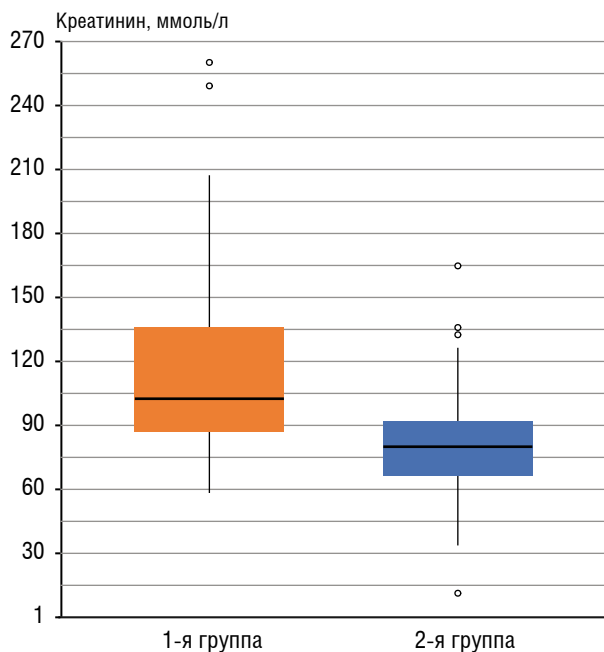


Рис. 5. Концентрация сывороточного креатинина у пациентов 1-й и 2-й групп

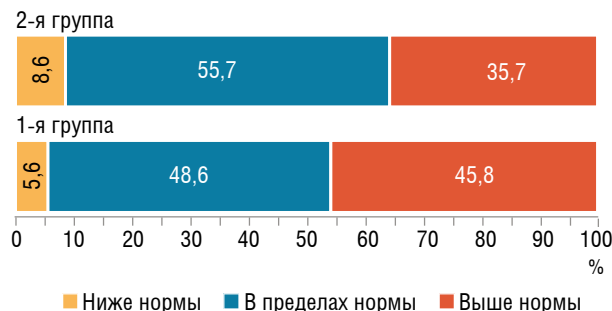


Рис. 6. Кумулятивная частота уровня сывороточного креатинина у пациентов 1-й и 2-й групп

Литература

1. Жармаханова Г.М., Искакова С.С., Кайбагарова И.Б. и др. Патологические механизмы развития атеросклероза на фоне суточных колебаний гликемии // West Kazakhstan Med. J. 2017. Т. 2, № 54. С. 11–17.
2. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации // Рациональная фармакотер. в кардиол. 2011. Т. 7, № 2. С. 158–66. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-2-158-166>
3. Пузин С.Н., Гращенко А.Н., Богова О.Т. Реабилитация пациентов, перенесших инфаркт миокарда в амбулаторных условиях // Мед. алфавит. 2020. № 2. С. 52–53.
4. Пузин С.Н., Богова О.Т., Пузин С.С. Милдронат в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Мед. алфавит. 2018. Т. 2, № 21 (358). С. 35–38.
5. Пузин С.Н., Шургая М.А., Богова О.Т. и др. Медико-социальные аспекты здоровья населения. Современные подходы к профилактике социально значимых заболеваний. Мед.-соц. экспертиза и реабилитация // Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и истории мед. 2013. № 3. С. 4.

6. Рыжкова Ю.Д., Канарейкина Е.В., Атабегашвили М.Р. и др. Острый коронарный синдром у пожилых: особенности ведения пациентов // Клиницист. 2019. Т. 13, № 1–2. С. 19–26.
7. Чукаева И.И., Богова О., Корочкин И.М. и др. Инфаркт миокарда и воспаление // Мед. неотложных состояний. 2007. № 4 (11). С. 19–23.
8. Deng S., Wang Z., Zhang Y. et al. Association of fasting blood glucose to high-density lipoprotein cholesterol ratio with short-term outcomes in patients with acute coronary syndrome // Lipids Hlth Dis. 2022. Vol. 21, № 1. P. 17. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01618-2>
9. Ioachimescu A.G. Diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease // Endocr. Metab. clin. North Amer. 2018. Vol. 47, № 1. P. XIII–XIV. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.12.002>
10. Marezni G., Cabiati A., Cosentino N. et al. Prognostic significance of serum creatinine and its change patterns in patients with acute coronary syndromes // Amer. Heart J. 2015. Vol. 169, № 3. P. 363–370. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.11.019>
11. Moran A.E., Forouzanfar M.H., Roth G.A. et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the global burden of disease 2010 study // Circulation. 2014. Vol. 129, № 14. P. 1483–1492. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004042>
12. Pan L., Jiang W., Liao L. et al. Association between the remnant cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio and the risk of coronary artery disease // Coron. Artery Dis. 2024. Vol. 35, № 2. P. 114–121. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000001320>
13. Poznyak A., Grechko A.V., Poggio P. et al. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation // Int. J. molec. Sci. 2020. Vol. 21, № 5. P. 1835. <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>
14. Zhao Y., Lin S., Chen K. et al. Ultrasonic characteristics and influencing factors of atherosclerosis in diabetic patients // Amer. J. Transl. Res. 2022. Vol. 15, № 14 (5). P. 3113–3120.

Поступила в редакцию 01.10.2024

После доработки 12.01.2025

Принята к публикации 30.01.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 1. P. 64–70

A.S. Markova¹, O.T. Bogova¹, K.B. Mirzaev¹, V.N. Potapov¹, S.S. Puzin¹,
S.N. Puzin^{1,2,3}, D.A. Sychev¹

FEATURES OF CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 build. 1 Barricadnaya str., Moscow 125993, e-mail: galina648@list.ru; ² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 build. 2 Trubetskaya str., Moscow 119048; ³ Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation, 777 Lytkino village, Solnechnogorsk 141534, Moscow region

The inclusion of elderly patients in randomized clinical trials does not reflect the age-related association in coronary heart disease. At the same time, there are few scientific papers de-

voted to clinical and laboratory factors characteristic of the development of acute coronary syndrome (ACS) in this age category. Timely assessment of clinical and biochemical blood parameters in elderly patients is of great importance in preventing complications that naturally increase in them, significantly affects treatment tactics and the possibility of using generally accepted approaches when choosing drug therapy. From these positions, our study showed the special role of triglycerides and glucose in the development of ACS in elderly patients. A joint assessment of the median serum creatinine (sCr) concentration and the nature of its change during stay in the coronary care unit was carried out, which allowed us to conclude that the stratification risk of mortality was reduced. In patients with ACS, the daily value of sCr and the nature of its change are stronger predictors of hospital mortality than only the initial value of sCr. The results of the study suggest that it is recommended to evaluate serum creatinine to ensure a more accurate and dynamic risk stratification in elderly patients with ACS.

Key words: *acute coronary syndrome, senile age, clinical and biochemical blood parameters, serum creatinine, median concentration*

Р.Н. Мустафин

ВЛИЯНИЕ РЕТРОЭЛЕМЕНТОВ НА ВЗАИМОСВЯЗЬ СТАРЕНИЯ С НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: ruj79@mail.ru

При физиологическом старении в головном мозге наблюдаются патологическую активацию ретроэлементов с накоплением и агрегацией белков бета-амилоида, тау, альфа-синуклеина и TDP-43, что может быть причиной прогрессирующего снижения когнитивных способностей с возрастом. При нейродегенеративных заболеваниях данные процессы усиливаются вследствие наследственной предрасположенности (ассоциированные с заболеваниями полиморфизмы локализованы главным образом в интронных и межгенных областях, где находятся ретроэлементы) и специфических вирусных инфекций. Это приводит к гиперактивации ретроэлементов, что отражается в изменении эпигенетических факторов, участвующих в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, поскольку те же вирусы, которые вызывают активацию и агрегацию бета-амилоида, тау, альфа-синуклеина и TDP-43, стимулируют транскрипцию ретроэлементов. Образующиеся агрегаты вызывают депрессию ретроэлементов, поскольку в норме эти белки ингибируют транскрипцию ретроэлементов. Перечисленные процессы происходят на эпигенетическом уровне, поскольку не затрагивают последовательностей ДНК, а ключевыми участниками являются ретроэлементы, являющиеся драйверами эпигенетической регуляции. Поэтому для терапии нейродегенеративных заболеваний может быть перспективна разработка терапевтических воздействий, направленных на активность ретроэлементов, которая уже показала свою эффективность при лечении рассеянного склероза — аутоиммунного заболевания ЦНС, при котором персистирующие процессы воспаления и демиелинизации приводят к запуску нейродегенерации с доказанным вовлечением в патогенез ретроэлементов.

Ключевые слова: агрегация, альфа-синуклеин, бета-амилоид, вирусы, нейродегенеративные заболевания, ретроэлементы, тау, TDP-43

В патогенезе нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) ключевую роль играют накопление и агрегация тех же белков (TDP-43, бета-амилоида, тау, альфа-синуклеина), что и при физиологическом старении [45, 48, 75]. Однако эти процессы носят патологический характер, вызывающий прогрессирующую потерю когнитивных функций и ряд специфических проявлений для каждого за-

болевания. Самое распространенное НДЗ, болезнь Альцгеймера (БА), встречается у 5% населения Европы [49] и характеризуется внутриклеточным накоплением тау в виде нейрофибрилярных клубков с агрегацией фибрилл бета-амилоида вне клеток головного мозга [5]. Физиологическая роль бета-амилоида согласуется с высокой консервативностью последовательностей полипептида, которая существует в эволюции не менее 400 млн лет и обнаруживается у 60–70% видов позвоночных [22]. Бета-амилоид образуется в результате расщепления ферментами бета-секретазой и гамма-секретазой белка-предшественника APP (β -Amyloid Precursor Protein). В результате образуются пептиды длиной 42, 40 и 38 аминокислот, которые производятся в эндосомах и высвобождаются из нейронов в зависимости от активности синапсов. При этом пептиды бета-амилоида формируют конформации, склонные к агрегации, поскольку они устойчивы к протеолизу, образуя олигомеры, протофибриллы и фибриллы. Тау является белком, стабилизирующим нейрональные микротрубочки. Он кодируется геном *MAPT* (Microtubule Associated Protein Tau). Первоначально тау является простым и растворимым в воде белком, но в присутствии патологически сложенных тау или полианионов он агрегирует в олигомеры и фибриллы. При БА такие агрегаты образуют парные спиральные филаменты, накопление которых в нейронах тесно связано с нейродегенерацией и когнитивными нарушениями при БА. В ходе прогрессирования болезни патология тау распространяется между нейроанатомически связанными областями по всему головному мозгу [5].

На втором месте по распространенности среди НДЗ стоит болезнь Паркинсона (БП), встречающаяся у 0,8% населения в мире [18]. При БП происходит накопление в дофаминергических нейронах черной субстанции головного мозга альфа-синуклеина, агрегаты которого формируют тельца

Леви [35]. Соответственно, БП характеризуется прогрессирующей потерей дофаминергических нейронов с истощением уровня дофамина в полосатом теле. Повышенный уровень альфа-синуклеина является токсичным для нейронов головного мозга человека, приводя к дальнейшей потере дофаминергических нейронов. Патологически свернутый альфа-синуклеин распространяется вдоль анатомически связанных между собой аксонов, распространяясь далее из черной субстанции в другие области головного мозга. Кроме того, в патогенезе БП играют роль дисфункция митохондрий, окислительный стресс, дефекты в аутофагии и воспалительные процессы в нервной системе [34]. Такие эффекты связаны с ролью альфа-синуклеина в регуляции иммунных реакций, в том числе сигнальных путей интерферона [46].

Боковой амиотрофический склероз (БАС) и лобно-височная деменция (ЛВД) считаются крайними клиническими проявлениями одного спектра патологического процесса, в ряде случаев проявляясь сочетанно у одного пациента. Согласно проведенному метаанализу, глобальная распространенность БАС в мире составляет 4,42 на 100 тыс. населения [73], а ЛВД — 2,36 на 100 тыс. [41]. БАС характеризуется дегенерацией двигательных нейронов головного и спинного мозга, приводя к двигательным, бульбарным и дыхательным нарушениям и заканчиваясь летальным исходом в течение 3–5 лет после начала заболевания [63]. Когнитивные и поведенческие изменения определяют у 50% больных БАС, иногда приводя к развитию фенотипа ЛВД. У 10% пациентов с БАС отмечают моногенную форму заболевания с отягощенным семейным анамнезом болезни. Соответственно, большинство (90%) случаев БАС имеет многофакторную природу с ролью наследуемости в 40–50%. Патогенез БАС в большинстве случаев обусловлен функциональной аномалией белка TDP-43 (ДНК-связывающий белок TAR43) с образованием нерастворимых агрегатов в цитоплазме глиальных клеток и нейронах головного и спинного мозга [57], за исключением наследственных случаев, ассоциированных с мутациями в генах SOD1 [77] и FUS (Fused in Sarcoma Protein) [64]. При различных вариантах ЛВД происходит накопление и неправильное сворачивание таких специфических белков, как TDP-43, FUS и тау с образованием из них патологических внутриклеточных агрегатов [58].

Цитоплазматическую агрегацию аномально фосфорилированного TDP-43 определяют в нейронах и глиальных клетках головного мозга у 97%

пациентов с БАС и у 40% — с ЛВД [12]. В таких случаях происходит быстрое прогрессирование аномальной локализации и агрегации белка TDP-43 вследствие межклеточного распространения патологической конформации TDP-43 из точки стохастического очага. Предполагается, что такой неправильно свернутый TDP-43 высвобождается из нейронов или глиальных клеток и поглощается клетками-реципиентами, где повторяется процесс шаблонизации подобно прионам [68].

Белок FUS является ДНК/РНК связывающим белком с множеством функций в метаболизме РНК. Большинство мутаций в гене FUS, вызывающих БАС, влияет на сигнал ядерной локализации FUS на его С-конце, нарушая его ядерный импорт и вызывая избыток FUS в цитоплазме. Поэтому у больных БАС обнаруживают цитоплазматические FUS-позитивные включения в нейронах и глиальных клетках. При ЛВД протеинопатию FUS/FET наблюдают в небольшом количестве случаев, в отличие от БАС, чаще всего спорадических [64].

Нарушение социально-когнитивных способностей происходит не только при НДЗ, но и при физиологическом старении [61]. Причиной может служить общее увядание организма и всех жизненных процессов, а также избыточная экспрессия в головном мозге TDP-43 [48], альфа-синуклеина [45], ассоциированного с микротрубочками белка тау и бета-амилоида [75] с их накоплением и агрегацией [45, 48, 75]. Одной из функций данных белков в норме является защита от вирусов [11, 21–23, 46, 56] и ингибирование транскрипции ретротранспозонов (РЭ) [13, 20, 26, 27, 36, 40, 46], что может быть обусловлено эволюционной взаимосвязью РЭ с вирусами [1]. В свою очередь, РЭ стимулируют выработку и агрегацию данных белков [67]. Образование агрегатов под влиянием вирусов и РЭ устраняет способность белков ингибировать РЭ, что вызывает их дерепрессию. Кроме того, для старения, в том числе головного мозга, характерна прогрессирующая гиперактивация РЭ [24], которые вызывают воспалительные процессы, усугубляя нейродегенерацию [15]. Сложность исследования данных процессов состоит в том, что закономерная активация специфических РЭ в нейрональных стволовых клетках играет важную роль в их дифференцировке в ходе развития головного мозга [2].

Распространенность БА [49], БП [34], БАС [73] и ЛВД [41] статистически значимо возрастает при старении. Кроме того, согласно данным полногеномных анализов ассоциаций (GWAS),

данные НДЗ ассоциированы с многочисленными полиморфизмами, расположенными главным образом в межгенных, интронных и регуляторных областях генома [5, 33, 55, 68], где локализовано большинство РЭ генома человека [50]. Это свидетельствует о роли РЭ в этиопатогенезе НДЗ, поскольку полиморфизмы могут приводить к изменению экспрессии, повышению чувствительности РЭ к воздействию вирусов и патологической функциональности продуктов их экспрессии (рисунк). РЭ являются элементами генома, способными перемещаться в новый локус путем «копирования и вставки» с образованием промежуточной молекулы РНК с ее обратной транскрипцией. К РЭ генома человека относятся содержащие длинные концевые повторы (LTR) РЭ [9% генома человека, в том числе HERV (Human Endogenous Retroviruses)], LINE (Long Interspersed Nuclear Elements) — 21%, SINE (Short Interspersed Nuclear Elements, в том числе *Alu*-элементы) — 13% и SVA —

0,13% [2, 3, 50]. Примером влияния полиморфизмов в локусах РЭ являются описанные изменения аминокислот в белке *ORF1p* элемента LINE1, которые нарушают динамику агрегации белка и эффективность ретротранспозиции. Белки, играющие роль в патогенезе БАС и ЛД, взаимодействуют с *ORF1p* LINE1 в гранулах цитоплазматических РНП, образуя патологические агрегаты с измененным *ORF1p* [52]. Сходным образом ассоциированные с НДЗ полиморфизмы в генах различных РЭ могут влиять на агрегацию белков альфа-синуклеина и бета-амиоида, играя роль в развитии прогрессирующей патологии.

Взаимосвязь ретроэлементов с бета-амилоидом, тау, альфа-синуклеином и TDP-43

В экспериментах на мышах (животная модель БА) таупатия способствовала усилению экспрессии их эндогенных ретровирусов (ERV) [60],

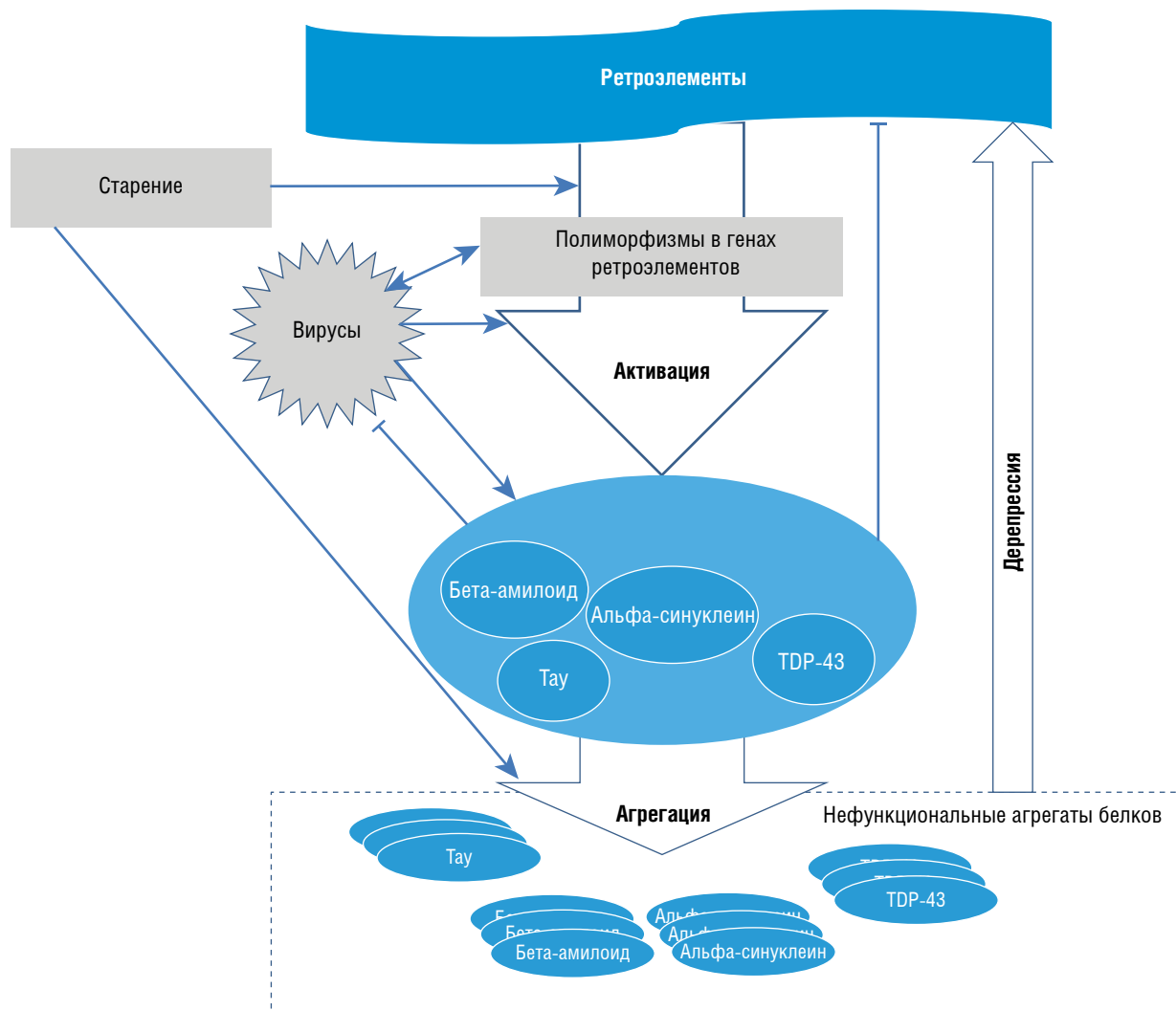


Схема взаимосвязи полиморфизмов ретроэлементов с белками, участвующими в патогенезе нейродегенеративных заболеваний

что обусловлено депрессией этих РЭ, поскольку нормальный белок тау ингибирует их транскрипцию. Об этом свидетельствуют связанные с тау-белком метки хроматина в локусах расположения *HERV-Fc1* [27]. Накопление агрегатов бета-амилоида в гиппокампе мышей вызывает усиление транскрипции *SINE*, что свидетельствует о роли бета-амилоида в регуляции экспрессии РЭ [13]. В экспериментах на клеточной модели *SH-SY5Y* сверхэкспрессия различных изоформ тау и их взаимодействие с бета-амилоидом приводила к локуспецифическим паттернам нарушений регуляции РЭ (что говорит об участии в патогенезе болезни определенных РЭ, а не случайных или тотальных изменениях), характерным для БА [26]. У больных БА в образцах крови определено значительное повышение экспрессии *LINE*, *LTR-РЭ* и *SVA* ретроэлементов перед феноконверсией в виде шторма ретротранспозиций [43]. Кроме того, у 56% обследованных больных БА в цереброспинальной жидкости идентифицированы *HERV-K*, что свидетельствует о достоверной ассоциации, поскольку *HERV-K* были выявлены лишь у 8% здоровых контрольной группы [17]. Были проанализированы результаты РНК-секвенирования образцов аутопсийного материала головного мозга пациентов с БА — определено повышение экспрессии и других РЭ (*LINE1* и *Alu*) [26].

Альфа-синуклеин необходим для нейрональной экспрессии генов, стимулируемых интерфероном. Нейроны человека с нокаутом альфа-синуклеина не могли индуцировать широкий спектр стимулируемых интерфероном генов. Обработка нейронов человека интерфероном способствует накоплению в них альфа-синуклеина, от экспрессии которого зависит интерферопосредованное фосфорилирование *STAT2* (фактор транскрипции, активирующий интерферон) [46]. У пациентов с БП в головном мозге характерны стимулированная сеть иммунных цитокинов и повышение уровня Толл-подобного рецептора 3 (*TLR3*) в ответ на двуцепочечные РНК, многие из которых являются продуктами транскрипции РЭ. При этом антисмысловой олигонуклеотид *S3* комплемента, переключающий сплайсинг непродуктивных РНК, характеризуется взаимодействием с альфа-синуклеином [67]. Это свидетельствует о защитной функции альфа-синуклеина, направленной против продуктов экспрессии РЭ. Данная функция может быть обусловлена как эволюционной взаимосвязью РЭ с вирусами [1], так и возможной противовирусной активностью данного белка [8].

Известно, что альфа-синуклеин связывается с везикулами, несущими вирусы, способствуя устойчивости нейронов к вирусным инфекциям, сигнализируя иммунную систему и привлекая нейтрофилы, макрофаги и активируя дендритные клетки. Было отмечено, что хронические инфекции ЖКТ приводят к накоплению альфа-синуклеина с образованием нейротоксических агрегатов в энтеральной нервной системе, поскольку оттуда альфа-синуклеин проникает в ЦНС, обеспечивая иммунитет до заражения [8]. Считается, что фибрилизация альфа-синуклеина может представлять собой врожденный иммунитет головного мозга, направленный против вирусов [69]. Однако образуемые при этом агрегаты становятся дисфункциональными и не способными ингибировать экспрессию РЭ. Доказательством теории, высказанной выше, являются факты обнаружения повышенного уровня *HERV* в головном мозге и крови больных БП [25]. Определена также ассоциация с развитием БП характера распределения *HERV-K* в геноме пациентов [71].

Накопление иммуностимулирующих двуцепочечных РНК, образуемых из РЭ, регулируется белком *TDP-43*, который предотвращает запуск этими эндогенными РНК летального *RIG-I*-зависимого интерферонового ответа [20]. Исследование РНК-белковых взаимодействий и профилей экспрессии генов позволило выявить обширное связывание транскриптов РЭ с белком *TDP-43*. На моделированных по патологии *TDP-43* мышцах большая часть РЭ подвергалась депрессии, что свидетельствует о значении *TDP-43* в качестве защитного белка против активности РЭ [36]. В изолированных от больных БАС нейронах, ядра которых лишались белка *TDP-43*, была выявлена повышенная доступность хроматина вокруг *LINE1*, что свидетельствует о роли *TDP-43* в сайленсинге РЭ на транскрипционном уровне [40]. Потеря функциональности агрегированного *TDP-43* может служить причиной выявленного снижения метилирования способных к ретротранспозициям *LINE1* в моторной коре у больных БАС [63].

Роль *TDP-43* в ингибировании *LINE1* определена на эмбриональных стволовых клетках и в преимплантационных эмбрионах мышей. Функциональный анализ показал, что *TDP-43* взаимодействует с белком *ORF1p* *LINE1*, защищая геном от инсерций [38]. У пациентов с БАС выявлено повышение титров антител в крови против фрагментов различных эпитопов гликопротеина оболоч-

ки HERV-K и белка TDP-43 с их положительной корреляцией по мере прогрессирования БАС [65]. Экспрессия HERV-K, оболочечный белок (Env) которого способствует нейродегенерации, определена в нейронах коры головного и спинного мозга больных БАС и отсутствовала у здоровых людей [37]. Активируемый транскриптами РЭ интерферон I способствует также накоплению FUS за счет повышения стабильности его мРНК. Экспрессирующие FUS клетки становятся гиперчувствительными к токсичности двуцепочечных РНК [64]. Перечисленные данные согласуются с результатами исследования сыворотки крови и пораженных тканей головного мозга у больных ЛВД со спорадическими случаями болезни с протеинопатией TDP-43 (в сравнении с пациентами со спорадическим БАС и здоровыми контрольной группы), в которых был определен повышенный уровень HERV-K [54].

Влияние вирусов, активирующих ретроэлементы, на развитие нейродегенеративных заболеваний

Эволюционная связь РЭ с вирусами [1] предполагает возможность их взаимодействий. В ряде исследований обнаружена активация РЭ под влиянием инфекций, вызванных энтеровирусами [16], вирусами гриппа А [72], ВИЧ [19], SARS-CoV-2 [47] и герпес-вирусами [9]. Перечисленные вирусы ассоциированы с НДЗ, в этиопатогенезе которых они могут запускать экспрессию белков TDP-43, тау, альфа-синуклеина и бета-амилоида и их агрегацию. Описана способность герпес-вирусов взаимодействовать с бета-амилоидом [22, 56] и тау [10], вызывая их патологическую конформацию и агрегацию. Несмотря на адекватную антиретровирусную терапию, у ВИЧ-инфицированных может постоянно вырабатываться белок HIV-Tat (трансактиватор транскрипции), который способствует фосфорилированию тау через каскад клеточных процессов, приводящих к образованию нейрофибрилярных клубков, характерных для БА [30].

HIV-Tat взаимодействует также с бета-амилоидом, вызывая образование двойных скрученных фибрилл с дальнейшим формированием толстых неструктурированных нитей и агрегатов из однородных амилоидных фибрилл в головном мозге ВИЧ-инфицированных людей [29]. Обнаружено, что бета-амилоид накапливается в ответ на распространение герпес-вирусов, связываясь с их поверхностными гликопротеинами [22]. На инфицированных вирусом HSV-1 нейронах гиппокампа продемон-

стрировано, что тау действует как острый ответ на любой воспринимаемый молекулярный паттерн, связанный с опасностью (DAMP — Danger-Associated Molecular Pattern) [56]. Данные процессы способствуют защите от вируса и агрегации бета-амилоида [22]. Выявлена способность бета-амилоида ингибировать также вирус гриппа А [70].

О взаимодействии специфических вирусов, активирующих РЭ, с альфа-синуклеином свидетельствует ассоциация БП с ВИЧ [32]. Описана также роль герпес-вирусов и вируса гриппа А на развитие БП. 5–50% ВИЧ-инфицированных со СПИДом страдают характерными для БП двигательными нарушениями, такими как тремор, ригидность по типу «зубчатого колеса», брадикинезия. Первичный ВИЧ-ассоциированный паркинсонизм часто появляется в течение нескольких месяцев после инфицирования вирусом, и его появление свидетельствует о плохом прогнозе. При этом на КТ и МРТ головного мозга больных с ВИЧ-индуцированным паркинсонизмом наблюдают поражение на уровне базальных ганглиев с их кальцификацией, гипотрофией скорлупы и патологией среднего мозга [35]. Описана способность вируса гриппа А нарушать конформацию альфа-синуклеина и вызывать его агрегацию [44].

В проспективном популяционном исследовании определена ассоциация вирусного гепатита с БП. Анализ конкурирующих рисков с поправкой на возраст, пол, сопутствующие заболевания и смерть позволил определить статистически значимо повышенную заболеваемость БП у больных гепатитом С, В/С и В по сравнению со здоровыми контрольной группы и пациентами с другими хроническими заболеваниями (ИБС, эпилепсия, гипертоническая болезнь, инсульт, депрессивные расстройства) [14].

ВИЧ способствует накоплению альфа-синуклеина в нейронах, чем можно объяснить развитие когнитивных и двигательных расстройств у ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых частота окрашивания SNCA/альфа-синуклеином выше, чем у здоровых людей того же возраста [62]. Известно, что SARS-CoV-2 также вызывает агрегацию альфа-синуклеина, что может индуцировать развитие БП путем стабильного связывания альфа-синуклеина с S1 белком с активацией альфа-синуклеина как части иммунного ответа на инфекцию [31]. Этим можно объяснить выявленную в метаанализе достоверную ассоциацию БП с инфекцией SARS-CoV-2 [59]. В тканях головного мозга пациентов с энцефалитом, вызванным виру-

сом Западного Нила (WNV), также выявлен повышенный уровень альфа-синуклеина, что говорит о роли данной вирусной инфекции в индукции патологических процессов, характерных для БП [46].

Определена роль энтеровируса D68 [76] и SARS-CoV-2 [74] в агрегации и нейротоксичности TDP-43. При этом идентифицирована непосредственная возможная противовирусная активность TDP-43 в отношении энтеровирусов [23], ВИЧ [11] и вируса гриппа А [21]. У больных БАС противовирусные реакции являются также триггерами для FUS-протеинопатии, который включается в стрессовые гранулы. Образуемые агрегаты FUS изолируют рецептор аутофагии оптинейрин и факторы нуклеоцитоплазматического транспорта. Активируемый вирусами интерферон I также способствует накоплению FUS за счет повышения стабильности его мРНК. Экспрессирующие FUS клетки становятся гиперчувствительными к токсичности двуцепочечных РНК [64].

В таблице представлены сравнительные данные влияния специфических вирусов на различные белки, участвующих в патогенезе НДЗ. Как видно из данных таблицы, помимо общих патогенетических механизмов НДЗ (гиперактивация РЭ под влиянием полиморфизмов, вирусов и старения, способствующая экспрессии и агрегации ассоциированных с НДЗ белков), одни и те же специфические вирусы способствуют агрегации различных белков. Герпес-вирусы участвуют в патологии бета-амилоида, тау и альфа-синуклеина, являясь вероятными индукторами для развития БА, БП, БАС и ЛВД. Поскольку в развитии НДЗ важную роль играют не только нейродегенеративные, но также иммунопатологические процессы в головном мозге, можно привести яркий пример роли РЭ в патогенезе рассеянного склероза, характеризующегося развитием таких иммунопатологических реакций. Действительно, при исследовании рассеянного склероза была выявлена достоверная роль герпес-вирусов в активации РЭ и стимуляции патологических иммунных реакций на ткани нервной системы [53]. Вирус SARS-CoV-2 ассоциирован с БП,

БАС и ЛВД, характеризуясь взаимодействием с альфа-синуклеином и белком TDP-43 (см. таблицу). Это согласуется с развитием клинически значимых когнитивных нарушений после перенесенной инфекции COVID-19. Можно предположить, что одним из механизмов развития данной патологии является активация патологической агрегации белков альфа-синуклеина и TDP-43. Подтверждением может служить выявленный повышенный уровень провоспалительных маркеров у данных больных [12], что свидетельствует также в пользу описанных механизмов вовлечения в патологию РЭ, которые вызывают воспалительные процессы при их активации [15].

Помимо влияния на экспрессию и агрегацию ассоциированных с НДЗ белков, РЭ оказывают влияние на развитие НДЗ и другими путями. Так, повышенная экспрессия РЭ способствует их соматическим транспозициям в клетках головного мозга, оказывая влияние на биосинтез вовлеченных в НДЗ метаболитов [4] и вызывая дистресс митохондрий [6]. Кроме того, продукты транскрипции РЭ вызывают воспалительные процессы в головном мозге, поскольку активируют интерфероновый ответ [15], что усугубляет нейродегенерацию. Эффект воздействия патологически активированных РЭ на развитие НДЗ может быть опосредован влиянием произошедших от них в эволюции микроРНК и длинных некодирующих РНК, поскольку продукты экспрессии РЭ обладают полной комплементарностью данным молекулам и взаимодействуют с ними [51].

Перспективы воздействия на эпигенетические механизмы нейродегенеративных заболеваний и старения

Описанная в данном обзоре взаимосвязь механизмов старения с вирусами, наследственной предрасположенностью, РЭ и специфическими белками в патогенезе НДЗ происходит на эпигенетическом уровне, поскольку не меняет последовательностей ДНК, но влияет на экспрессию специфических

Ассоциированные с нейродегенеративными заболеваниями вирусы, активирующие экспрессию ретроэлементов и агрегацию вовлеченных в их патогенез белков в головном мозге

Заболевание	Название белка	Взаимодействующие с белками вирусы
Болезнь Альцгеймера	Бета-амилоид	Герпес-вирусы [22, 56], ВИЧ [29], вирус гриппа [70]
	Тау	Герпес-вирусы [10, 56], ВИЧ [30]
Болезнь Паркинсона	Альфа-синуклеин	Герпес-вирусы [35], ВИЧ [32, 62], вирус гриппа [44], SARS-CoV-2 [31, 59], WNV [46]
Боковой амиотрофический склероз, лобно-височная деменция	TDP-43	ВИЧ [11], вирус гриппа [21], энтеровирусы [23, 76], SARS-CoV-2 [74]

генов. Данное обстоятельство логично, поскольку ключевыми игроками в данных процессах являются РЭ, которые служат драйверами эпигенетической регуляции и играют важную роль в регуляции развития головного мозга и в постнатальном нейрогенезе [2]. Запрограммированная активация специфических РЭ в головном мозге является условием для переключения необходимых для функционирования нейронов генов, в зависимости от их локализации в головном мозге, а также для формирования памяти [3]. Нарушение этих процессов происходит при НДЗ вследствие хаотичной незапрограммированной активации различных РЭ в разных локусах генома под влиянием старения [24], полиморфизмов внутри генов РЭ [5, 33, 55, 68], вирусов, активирующих РЭ [9, 16, 19, 47, 72] и снятия депрессии этих РЭ вследствие агрегации бета-амилоида и тау [13, 17, 26, 43, 60], альфа-синуклеина [25], белка TDP-43 [36, 40, 63], приводит к развитию НДЗ. В связи с этим перспективным направлением в лечении данных заболеваний может стать подход, направленный на подавление повышенной активности РЭ.

Проведенный в 2022 г. систематический анализ научной литературы показал, что антиретровирусная терапия дает хороший результат в лечении БАС-подобного синдрома у ВИЧ-инфицированных больных (клинический синдром, похожий на классический БАС в связи с поражением тех же структур ЦНС). Однако поскольку при БАС-подобном синдроме поражение носит не нейродегенеративный, а инфекционный и воспалительный характер, у пациентов с БАС без ВИЧ антиретровирусные препараты снижали уровень HERV-K без эффекта на заболевание. Поэтому предполагается поиск новых методов лечения БАС с использованием антисмысловых олигонуклеотидов, антител и некодирующих РНК, нацеленных на оболочечный ген HERV [39]. Нейротоксичность белка E_{1v} HERV-K у больных БАС в спинномозговой жидкости устраняется с помощью антител против E_{1v}, которые могут быть предложены для лечения болезни [66]. Примером может служить метод терапии рассеянного склероза, также обусловленного нейродегенерацией вследствие аутоиммунного ответа под влиянием герпес-вирусов и активации РЭ [53]. Во второй фазе клинических испытаний в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показана эффективность моноклонального антитела G_{Nb}AC1 против оболочечного белка E_{1v} HERV-W в отношении уменьшения поражения и атрофии ЦНС без значимых побочных эффектов [28].

Поскольку гиперактивация РЭ при НДЗ обусловлена их депрессией на эпигенетическом уровне, в перспективе их лечения можно предположить использование лекарств, ремоделирующих хроматин. При помощи метода скрининга, с использованием экспериментов на дрозофиле было выявлено, что метотрексат способствует формированию гетерохроматина за счет ингибирования белков STAT [42]. Ингибитор фермента N-ацетилтрансферазы 10, названный ремоделином, способен воздействовать на модификации гистонов и таким образом ремоделировать гетерохроматин, вызывая ингибирование активированных РЭ [7]. Хотя перечисленные препараты не были использованы для лечения НДЗ, они могут быть предложены в качестве вероятных методов воздействия на активированные РЭ в патогенезе данных заболеваний. С учетом роли РЭ в физиологических процессах головного мозга, включая дифференцировку нейронов [2] и формирование памяти [3], наиболее перспективен дифференцированный подход с таргетным воздействием лишь на РЭ, участвующих в патогенезе болезни. Для этого возможно использование специфических микроРНК, произошедших от РЭ в эволюции и полностью комплементарных их последовательностям [51]. Развитие в данном направлении может также стать основой для улучшения когнитивных процессов при физиологическом старении головного мозга в связи с ролью РЭ в прогрессирующей агрегации бета-амилоида, альфа-синуклеина, тау и TDP-43 [45, 48, 75].

Заключение

Накопленные в научной литературе данные позволяют описать общие эпигенетические механизмы взаимосвязи старения с нейродегенеративными заболеваниями. Один из таких механизмов может быть связан с избыточной экспрессией и агрегацией бета-амилоида, альфа-синуклеина, тау и TDP-43 под влиянием активированных ретроэлементов, что служит причиной прогрессирующего когнитивного дефицита при физиологическом старении. Обнаруженные в полногеномных анализах ассоциаций полиморфизмы, ассоциированные с болезнями Альцгеймера и Паркинсона, боковым амиотрофическим склерозом и лобно-височной деменцией, расположенные главным образом в межгенных и интронных областях, оказывают свой эффект благодаря изменению активности и функционирования ретроэлементов, расположенных в данных областях.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Мустафин Р.Н. Гипотеза происхождения вирусов от транспозонов // Молекул. генетика, микробиол. и вирусол. 2018. Т. 4. С. 182–190. <https://doi.org/10.17116/molgen201836041182>
2. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Участие мобильных элементов в нейрогенезе // Вавиловский журн. генетики и селекции. 2020. Т. 24, № 2. С. 209–218. <https://doi.org/10.18699/VJ20.613>
3. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль мобильных генетических элементов в формировании долговременной памяти // Генетика. 2024. Т. 60, № 4. С. 3–19. <https://doi.org/10.31857/S0016675824040015>
4. Abrusán G. Somatic transposition in the brain has the potential to influence the biosynthesis of metabolites involved in Parkinson's disease and schizophrenia // Biol. Direct. 2012. Vol. 7. P. 41. <https://doi.org/10.1186/1745-6150-7-41>
5. Ando K., Nagaraj S., Kucukali F. et al. PICALM and Alzheimer's Disease: An Update and Perspectives // Nutrients. 2022. Vol. 14. P. 539. <https://doi.org/10.3390/nu14030539>
6. Baeken M.W., Moosmann B., Hajieva P. Retrotransposon activation by distressed mitochondria in neurons // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2020. Vol. 525, № 3. P. 570–575. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.106>
7. Balmus G., Larrieu D., Barros A.C. et al. Targeting of NAT10 enhances healthspan in a mouse model of human accelerated aging syndrome // Nat. Commun. 2018. Vol. 9 (1). P. 1700. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03770-3>
8. Barbut D., Stolzenberg E., Zasloff M. Gastrointestinal Immunity and Alpha-Synuclein // J. Parkinsons Dis. 2019. Vol. 9 (s2). S313–S322. <https://doi.org/10.3233/JPD-191702>
9. Bello-Morales R., Andreu S., Ripa I., López-Guerrero J.A. HSV-1 and Endogenous Retroviruses as Risk Factors in Demyelination // Int. J. molec. Sci. 2021. Vol. 22. P. 5738. <https://doi.org/10.3390/ijms22115738>
10. Bortolotti D., Gentili V., Rotola A. et al. HHV-6A infection induces amyloid-beta expression and activation of microglial cells // Alzheimers Res. Ther. 2019. Vol. 11 (1). P. 104. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0552-6>
11. Cabrera-Rodríguez R., Pérez-Yanes S., Lorenzo-Sánchez I. et al. TDP-43 Controls HIV-1 Viral Production and Virus Infectiveness // Int. J. molec. Sci. 2023. Vol. 24 (8). P. 7658. <https://doi.org/10.3390/ijms24087658>
12. Ceban F., Ling S., Lui L.M.W. et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis // Brain Behav. Immunol. 2022. Vol. 101. P. 93–135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
13. Cheng Y., Saville L., Gollen B. et al. Increased processing of SINE B2 ncRNAs unveils a novel type of transcriptome deregulation in amyloid beta neuropathology // Elife. 2020. Vol. 9. e61265. <https://doi.org/10.7554/eLife.61265>
14. Choi H.Y., Mai T.H., Kim K.A. et al. Association between viral hepatitis infection and Parkinson's disease: A population-based prospective study // J. Viral Hepat. 2020. Vol. 27. P. 1171–1178. <https://doi.org/10.1111/jvh.13346>
15. De Cecco M., Ito T., Petrashen A.P. et al. L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation // Nature. 2019. Vol. 566. P. 73–78. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0784-9>
16. Dechaumes A., Bertin A., Sane F. et al. Coxsackievirus-B4 Infection Can Induce the Expression of Human Endogenous Retrovirus W in Primary Cells // Microorganisms. 2020. Vol. 8 (9). P. 1335. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091335>
17. Dembny P., Newman A.G., Singh M. et al. Human endogenous retrovirus HERV-K(HML-2) RNA causes neurodegeneration through Toll-like receptors // JCI Insight. 2020. Vol. 5 (7). e131093.
18. Ding C., Wu Y., Chen X. et al. Global, regional, and national burden and attributable risk factors of neurological disorders: The Global Burden of Disease study 1990-2019 // Front. Publ. Hlth. 2022. Vol. 10. P. 952161. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.952161>
19. Dopkins N., Fei T., Michael S. et al. Endogenous retroelement expression in the gut microenvironment of people living with HIV-1 // EBioMedicine. 2024. Vol. 103. P. 105133. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105133>
20. Dunker W., Ye X., Zhao Y. et al. TDP-43 prevents endogenous RNAs from triggering a lethal RIG-I-dependent interferon response // Cell. Rep. 2021. Vol. 35 (2). P. 108976. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108976>
21. Dupont M., Krischuns T., Gianetto Q.G. et al. The RBPome of influenza A virus NP-mRNA reveals a role for TDP-43 in viral replication // Nucleic Acids Res. 2024. Vol. 52. P. 7188–7210. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae291>
22. Eimer W.A., Vijaya Kumar D.K., Navalpur Shanmugam N.K. et al. Alzheimer's Disease-Associated β -Amyloid Is Rapidly Seeded by Herpesviridae to Protect against Brain Infection // Neuron. 2018. Vol. 99 (1). P. 56–63.e3. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.06.030>
23. Fung G., Shi J., Deng H. et al. Cytoplasmic translocation, aggregation, and cleavage of TDP-43 by enteroviral proteases modulate viral pathogenesis // Cell. Death. Differ. 2015. Vol. 22 (12). P. 2087–2097. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.58>
24. Gorbunova V., Seluanov A., Mita P. et al. The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases // Nature. 2021. Vol. 596. P. 43–53. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03542-y>
25. Gordevičius J., Goralski T., Bergsma A. et al. Human Endogenous Retrovirus Expression is Dynamically Regulated in Parkinson's Disease // bioRxiv. 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.11.03.565438>
26. Grundman J., Spencer B., Sarsoza F., Rissman R.A. Transcriptome analyses reveal tau isoform-driven changes in transposable element and gene expression // PLoS One. 2021. Vol. 16 (9). e0251611. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251611>
27. Guo C., Jeong H.H., Hsieh Y.C. et al. Tau Activates Transposable Elements in Alzheimer's Disease // Cell. Rep. 2018. Vol. 23 (10). P. 2874–2880.
28. Hartung H.P., Derfuss T., Cree B.A. et al. Efficacy and safety of temelimab in multiple sclerosis: Results of a randomized phase 2b and extension study // Mult. Scler. 2022. Vol. 28 (3). P. 429–440. <https://doi.org/10.1177/13524585211024997>
29. Hategan A., Bianchet M.A., Steiner J. et al. HIV Tat protein and amyloid- β peptide form multifibrillar structures that cause neurotoxicity // Nat. Struct. molec. Biol. 2017. Vol. 24 (4). P. 379–386. <https://doi.org/10.1038/nsmb.3379>
30. Hategan A., Masliah E., Nath A. HIV and Alzheimer's disease: complex interactions of HIV-Tat with amyloid β peptide and Tau protein // J. Neurovirol. 2019. Vol. 25 (5). P. 648–660. <https://doi.org/10.1007/s13365-019-00736-z>
31. Iravanpour F., Farrokhi M.R., Jafarinia M., Olliaee R.T. The effect of SARS-CoV-2 on the development of Parkinson's disease: the role of α -synuclein // Hum. Cell. 2024. Vol. 37. P. 1–8. <https://doi.org/10.1007/s13577-023-00988-2>
32. Jang H., Boltz D.A., Webster R.G., Smeyne R.J. Viral parkinsonism // Biochim. Biophys. Acta. 2009. Vol. 1792. P. 714–721. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2008.08.001>
33. Kim J.J., Vitale D., Otani D.V. et al. Multi-ancestry genome-wide association meta-analysis of Parkinson's disease // Nat. Genet. 2024. Vol. 56. P. 27–36. <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01584-8>
34. Klokkaris A., Migdalska-Richards A. An Overview of Epigenetic Changes in the Parkinson's Disease Brain // Int. J. molec. Sci. 2024. Vol. 25. P. 6168. <https://doi.org/10.3390/ijms25116168>
35. Leblanc P., Vorberg I.M. Viruses in neurodegenerative diseases: More than just suspects in crimes // PLoS Pathog. 2022. Vol. 18. e1010670. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010670>
36. Li W., Jin Y., Prazak L. et al. Transposable elements in TDP-43-mediated neurodegenerative disorders // PLoS One. 2012. Vol. 7(9). e44099. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044099>
37. Li W., Lee M.H., Henderson L. et al. Human endogenous retrovirus-K contributes to motor neuron disease // Sci. Transl. Med. 2015. Vol. 7 (307). 307ra153. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac8201>

38. Li T.D., Murano K., Kitano T. et al. TDP-43 safeguards the embryo genome from L1 retrotransposition // *Sci. Adv.* 2022. Vol. 8 (47). eabq3806. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abq3806>
39. Li W., Pandya D., Pasternack N. et al. Retroviral Elements in Pathophysiology and as Therapeutic Targets for Amyotrophic Lateral Sclerosis // *Neurotherapeutics.* 2022. Vol. 19 (4). P. 1085–1101. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01233-8>
40. Liu E.Y., Russ J., Cali C.P. et al. Loss of nuclear TDP-43 is associated with decondensation of LINE retrotransposons // *Cell Rep.* 2019. Vol. 27 (5). P. 1409–1421.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.04.003>
41. Logroscino G., Piccininni M., Graff C. et al. Incidence of syndromes associated with frontotemporal lobar degeneration in 9 European countries // *J.A.M.A. Neurol.* 2023. Vol. 80. P. 279–286.
42. Loyola A.C., Zhang L., Shang R. et al. Identification of methotrexate as a heterochromatin-promoting drug // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9 (1). P. 11673. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48137-w>
43. Macciardi F., Giulia Bacalini M., Miramontes R. et al. A retrotransposon storm marks clinical phenocopy to late-onset Alzheimer's disease // *Geroscience.* 2022. Vol. 44 (3). P. 1525–1550. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00580-w>
44. Marreiros R., Muller-Schiffmann A., Trossbach S.V. et al. Disruption of cellular proteostasis by H1N1 influenza A virus causes alpha-synuclein aggregation // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2020. Vol. 117. P. 6741–6751.
45. Mikolaenko I., Pletnikova O., Kawas C.H. et al. Alpha-synuclein lesions in normal aging, Parkinson disease, and Alzheimer disease: evidence from the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2005. Vol. 64 (2). P. 156–162. <https://doi.org/10.1093/jnen/64.2.156>
46. Monogue B., Chen Y., Sparks H. et al. Alpha-synuclein supports type 1 interferon signalling in neurons and brain tissue // *Brain.* 2022. Vol. 145. P. 3622–3636. <https://doi.org/10.1093/brain/awac192>
47. Mustafin R.N., Kazantseva A.V., Kovas Yu.V., Khusnutdinova E.K. Role of retroelements in the development of COVID-19 neurological consequences // *Russ. Open Med. J.* 2022. Vol. 11. P. 313.
48. Nascimento C., Suemoto C.K., Rodriguez R.D. et al. Higher prevalence of TDP-43 proteinopathy in cognitively normal Asians: A clinicopathological study on a multiethnic sample // *Brain Pathol.* 2016. Vol. 26 (2). P. 177–185. <https://doi.org/10.1111/bpa.12296>
49. Niu H., Alvarez-Alvarez I., Guillen-Grima F., Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis // *Neurologia.* 2017. Vol. 32 (8). P. 523–532. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.016>
50. Nurk S., Koren S., Rhie A. et al. The complete sequence of a human genome // *Science.* 2022. Vol. 376. P. 44–53. <https://doi.org/10.1126/science.abj6987>
51. Park E.G., Ha H., Lee D.H. et al. Genomic Analyses of Non-Coding RNAs Overlapping Transposable Elements and Its Implication to Human Diseases // *Int. J. molec. Sci.* 2022. Vol. 23 (16). P. 8950. <https://doi.org/10.3390/ijms23168950>
52. Pereira G.C., Sanchez L., Schaugency P.M. et al. Properties of LINE-1 proteins and repeat element expression in the context of amyotrophic lateral sclerosis // *Mob. DNA.* 2018. Vol. 9. P. 35.
53. Perez-Perez S., Domínguez-Mozo M.I., García-Martínez M.Á. et al. Epstein-Barr Virus Load Correlates with Multiple Sclerosis-Associated Retrovirus Envelope Expression // *Biomedicines.* 2022. Vol. 10(2). P. 387. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020387>
54. Phan K., He Y., Fu Y. et al. Pathological manifestation of human endogenous retrovirus K in frontotemporal dementia // *Commun. Med. (Lond).* 2021. Vol. 1. P. 60.
55. Pottier C., Küçükali F., Baker M. et al. Deciphering Distinct Genetic Risk Factors for FTLD-TDP Pathological Subtypes via Whole-Genome Sequencing // *medRxiv.* 2024. Vol. 2024.06.24.24309088.
56. Powell-Doherty R.D., Abbott A.R.N., Nelson L.A., Bertke A.S. Amyloid- β and p-Tau anti-threat response to herpes simplex virus 1 infection in primary adult murine hippocampal neurons // *J. Virol.* 2020. Vol. 94 (9). e01874–19. <https://doi.org/10.1128/JVI.01874-19>
57. Rahic Z., Buratti E., Cappelli S. Reviewing the potential links between viral infections and TDP-43 proteinopathies // *Int. J. molec. Sci.* 2023. Vol. 24. P. 1581.
58. Rahmani B., Ghashghayi E., Zendehtdel M. et al. Molecular mechanisms highlighting the potential role of COVID-19 in the development of neurodegenerative diseases // *Physiol. Int.* 2022. Vol. 109. P. 135–162.
59. Rahmati M., Yon D.K., Lee S.W. et al. New-onset neurodegenerative diseases as long-term sequelae of SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis // *J. Med. Virol.* 2023. Vol. 95. e28909. <https://doi.org/10.1002/jmv.28909>
60. Ramirez P., Zuniga G., Sun W. et al. Pathogenic tau accelerates aging-associated activation of transposable elements in the mouse central nervous system // *Prog. Neurobiol.* 2022. Vol. 208. P. 102181.
61. Roheger M., Brenning J., Riemann S. et al. Progression of socio-cognitive impairment from healthy aging to Alzheimer's dementia: A systematic review and meta-analysis // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2022. Vol. 140. P. 104796. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104796>
62. Santerre M., Arjona S.P., Allen C.N. et al. HIV-1 Vpr protein impairs lysosome clearance causing SNCA/alpha-synuclein accumulation in neurons // *Autophagy.* 2021. Vol. 17. P. 1768–1782. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1915641>
63. Savage A.L., Lopez A.I., Iacoangeli A. et al. Frequency and methylation status of selected retrotransposition competent L1 loci in amyotrophic lateral sclerosis // *Molec. Brain.* 2020. Vol. 13 (1). P. 154.
64. Shelkownikova T.A., An H., Skelt L. et al. Antiviral Immune Response as a Trigger of FUS Proteinopathy in Amyotrophic Lateral Sclerosis // *Cell. Rep.* 2019. Vol. 29. P. 4496–4508.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.094>
65. Simula E.R., Arru G., Zarbo I.R. et al. TDP-43 and HERV-K envelope-specific immunogenic epitopes are recognized in ALS patients // *Viruses.* 2021. Vol. 13 (11). P. 2301. <https://doi.org/10.3390/v13112301>
66. Steiner J.P., Bachani M., Malik N. et al. Human Endogenous Retrovirus K Envelope in Spinal Fluid of Amyotrophic Lateral Sclerosis Is Toxic // *Ann. Neurol.* 2022. Vol. 92 (4). P. 545–561. <https://doi.org/10.1002/ana.26452>
67. Thomas R., Connolly K.J., Brekk O.R. et al. Viral-like TLR3 induction of cytokine networks and α -synuclein are reduced by complement C3 blockade in mouse brain // *Sci. Rep.* 2023. Vol. 13. P. 15164. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41240-z>
68. Van Rheenen W., Van der Spek R.A.A., Bakker M.K. et al. Common and rare variant association analyses in amyotrophic lateral sclerosis identify 15 risk loci with distinct genetic architectures and neuron-specific biology // *Nat. Genet.* 2021. Vol. 53 (12). P. 1636–1648.
69. Vojtechova I., Machacek T., Kristofikova Z. et al. Infectious origin of Alzheimer's disease: Amyloid beta as a component of brain antimicrobial immunity // *PLoS Pathog.* 2022. Vol. 18 (11). e1010929. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010929>
70. White M.R., Kandel R., Tripathi S. et al. Alzheimer's associated β -amyloid protein inhibits influenza A virus and modulates viral interactions with phagocytes // *PLoS One.* 2014. Vol. 9 (7). e101364. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101364>
71. Wallace A.D., Wendt G.A., Barcellos L.F. et al. To ERV Is human: A phenotype-wide scan linking polymorphic human Endogenous Retrovirus-K insertions to complex phenotypes // *Front. Genet.* 2018. Vol. 9. P. 298. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00298>
72. Wang M., Wang L., Liu H. et al. Transcriptome analyses implicate endogenous retroviruses involved in the host antiviral immune system through the interferon pathway // *Virol. Sin.* 2021. Vol. 36. P. 1315–1326. <https://doi.org/10.1007/s12250-021-00370-2>
73. Xu L., Liu T., Liu L. et al. Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis // *J. Neurol.* 2020. Vol. 267 (4). P. 944–953.

74. Yang J., Li Y., Wang S. et al. The SARS-CoV-2 main protease induces neurotoxic TDP-43 cleavage and aggregates // Signal. Transduct. Target. Ther. 2023. Vol. 8 (1). P. 109. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01386-8>

75. Zhang K., Mizuma H., Zhang X. et al. PET imaging of neural activity, β -amyloid, and tau in normal brain aging // Europ. J. Nucl. Med. molec. Imaging. 2021. Vol. 48 (12). P. 3859–3871. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05230-5>

76. Zhang L., Yang J., Li H. et al. Enterovirus D68 Infection Induces TDP-43 Cleavage, Aggregation, and Neurotoxicity // J. Virol. 2023. Vol. 97 (4). P. e0042523. <https://doi.org/10.1128/jvi.00425-23>

77. Zhao X., Feng X., Li X. et al. The G41D mutation in SOD1-related amyotrophic lateral sclerosis exhibits phenotypic heterogeneity among individuals: A case report and literature review // Medicine (Baltimore). 2022. Vol. 101 (6). e28771. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028771>

Поступила в редакцию 30.09.2024

После доработки 12.12.2024

Принята к публикации 17.12.2024

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 1. P. 71–80

R.N. Mustafin

INFLUENCE OF RETROELEMENTS ON THE RELATIONSHIP BETWEEN AGING AND NEURODEGENERATIVE DISEASES

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

During physiological aging, pathological activation of retroelements with accumulation and aggregation of beta-amyloid, tau, alpha-synuclein, and TDP-43 proteins is observed in the brain, which may be the cause of progressive decline in cognitive abilities with age. In neurodegenerative diseases, these processes are enhanced by hereditary predisposition (disease-associated polymorphisms are localized mainly in intronic and intergenic regions where retroelements are located) and specific viral infections. This leads to hyperactivation of retroelements, which is reflected in changes in epigenetic factors involved in the pathogenesis of neurodegenerative diseases, since the same viruses that cause activation and aggregation of beta-amyloid, tau, alpha-synuclein and TDP-43 stimulate transcription of retroelements. The resulting aggregates cause derepression of retroelements, since these proteins normally inhibit transcription of retroelements. The listed processes occur at the epigenetic level, since they do not affect DNA sequences, and the key participants are retroelements, which are drivers of epigenetic regulation. Therefore, for the treatment of neurodegenerative diseases, it may be promising to develop therapeutic interventions aimed at the activity of retroelements, which has already shown its effectiveness in the treatment of multiple sclerosis, an autoimmune disease of the central nervous system, in which persistent inflammation and demyelination processes lead to the onset of neurodegeneration with proven involvement of retroelements in the pathogenesis.

Key words: aggregation, alpha-synuclein, beta-amyloid, viruses, neurodegenerative diseases, retroelements, tau, TDP-43

ГМП ТЫ НИКОГДА НЕ ЗНАЕШЬ, ГДЕ ЭТО СЛУЧИТСЯ...



ЛП-№(006013)-(P)-RU



КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

«НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ» 2024:
полипептиды мочевого пузыря (Везустен®)
рекомендуются

- Уровень убедительности рекомендаций А
- Уровень достоверности доказательств 2



ВЕЗУСТЕН®

ПЕРВЫЙ* ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ ГМП

Снижение частоты мочеиспусканий
и urgentных позывов у **67%** пациентов
более чем на 20% по шкале TUFS

Снижение количества
эпизодов недержания мочи
в **2,9** раза

Эффект нарастает после завершения
курса терапии в течение
3 недель и более

ГМП — гиперактивный мочевой пузырь, TUFS — Total Urgency and Frequency Score — обобщённая шкала urgencyности и частоты мочеиспусканий

*Первый препарат для патогенетического лечения ГМП в анатомо-терапевтической-химической группе B04BD

•Средства для лечения учащенного мочеиспускания и недержания мочи*

Пушкарёв Д.Ю., Куприянов Ю.А., Гамидов С.И., Кривобородов Г.Г., Спивак Л.Г., Аль-Шукри С.Х. и др. Оценка безопасности и эффективности лекарственного препарата Везустен у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. Урология. 2022;3:42-51

ООО «ПептидПро», 115054, Москва, Космодамианская наб., д. 52, стр. 1В
Телефон: +7(495)230-09-09, www.peptidpro.com



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ВЕЗУСТЕН ОТ 26.06.2024

РЕКЛАМА.

СЛАВИНОРМ®

СОСУДЫ В ВАШИХ РУКАХ



СЛАВИНОРМ®

ЕДИНСТВЕННЫЙ* ЛЕКАРСТВЕННЫЙ
АНГИОПРОТЕКТОР

Комфортный
курс терапии:
2 инъекции в неделю,
курс — 10 инъекций

- Восстанавливает функцию эндотелия¹
- Оказывает антиатерогенное действие¹
- Улучшает микроциркуляцию²

*Единственный препарат в основной терапевтической группе
«Ангиопротекторы» (C05) по АТХ классификации ЛС

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Славинорм®.

2. Кузник Б. И., Рыжак Г. А., Хавинсон В. Х. Полипептидный комплекс сосудов
и его роль в регуляции физиологических функций при возрастной патологии.
Успехи геронтологии. 2019. Т. 32. № 1-2. С. 172 - 179.



А.А. Трофимова¹, А.М. Гржибовский^{1, 2, 3, 4}, В.В. Попов¹, С.С. Макеева¹

НАРУШЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОГО СТАТУСА И ПАТОЛОГИЯ ОРГАНА ЗРЕНИЯ У ПОЖИЛЫХ

¹ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, 163069, Архангельск, Троицкий пр., 51, e-mail: fmi2008@mail.ru; ² Северный (Арктический) федеральный университет им. М.В. Ломоносова, 163002, Архангельск, наб. Северной Двины, 17; ³ Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, 677000, Якутск, ул. Белинского, 58; ⁴ НАО «Медицинский университет Астана», Казахстан, Астана, 010000, ул. Бейбитшилик, 49а

Старение ассоциировано со снижением физических, психических, социальных доменов пациента. Физическое состояние пожилого оценивают с помощью измерения скорости ходьбы, нарушения баланса, оценки риска синдрома падений и других методов. Сенсорные дефициты также являются частью процесса старения организма и могут влиять на физический статус. Цель исследования — изучение связи нарушений физического статуса и патологии органа зрения у пациентов старше 60 лет. База была составлена на основании данных 481 медицинской карты пациентов ГБУЗ АО «Архангельский госпиталь ветеранов войн» за 2019–2023 гг. Нарушения физического статуса увеличивались с возрастом, им в большей степени были подвержены женщины. Ассоциации со снижением скорости ходьбы показала глаукома (ОШ=1,74; 95 % ДИ 1,10–2,77), катаракта (ОШ=1,83; 95 % ДИ 1,12–2,97), ретинопатия (ОШ=2,15; 95 % ДИ 1,09–4,03) и нарушение рефракции (ОШ=1,77; 95 % ДИ 1,14–2,73). Ухудшение результатов теста «Встань и иди» было связано с нарушением рефракции (ОШ=1,47; 95 % ДИ 1,14–2,53). Повышенный риск падений по шкале Морсе был связан с нескорректированным зрением (ОШ=1,51; 95 % ДИ 1,00–2,26). Результаты исследования могут служить офтальмопатологиями-маркерами при внедрении гериатрического подхода и построении алгоритма оказания офтальмологической помощи пожилому человеку.

Ключевые слова: пожилые, патология органа зрения, риск падений, тест «Встань и иди», офтальмозаболевания, нарушение зрения, катаракта, глаукома

В современном здравоохранении принята оценка состояния здоровья пожилого пациента по степени развития синдрома старческой астении — снижения функциональности органов и систем, при котором имеется тенденция ухудшения возможности самообслуживания. Диагностирование стадий развития составляющих старческой астении является целью гериатрического осмотра. Насчитывают более 80 различных гериатрических синдромов, среди которых есть нарушение физического состояния и сенсорные дефициты.

Нарушение физического состояния в гериатрии — один из основополагающих синдромов старческой астении. Физическое состояние пожилого оценивают с помощью измерения скорости ходьбы, нарушения баланса, оценки риска синдрома падений и других методов. Используют также комплексные тесты, которые оценивают все эти функции сразу, например тест «Встань и иди» [8].

И физическое состояние, и сенсорные дефициты часто являются модифицируемыми факторами, при коррекции которых прогноз пожилого пациента улучшается. Однако взаимовлияние перечисленных гериатрических синдромов на данный момент изучено мало, также есть понимание, что некоторые офтальмологические заболевания могут являться маркерами гериатрических синдромов. Для обеспечения возможности гериатрического подхода необходимо знать, как могут меняться параметры физического статуса при некоторых патологиях сенсорных органов, в частности глаз.

Цель исследования — изучение связи нарушений физического статуса с патологией органа зрения у пожилых пациентов.

Материалы и методы

Была изучена 481 медицинская карта пациентов (форма 003-у), поступивших в Архангельский госпиталь ветеранов войн в 2019–2023 гг. Всем пациентам была проведена комплексная гериатрическая оценка, включающая оценку скорости ходьбы, баланса, питания, повседневной активности (по шкале Бартел), тест «Встань и иди», а также оценку риска падений по шкале Морсе. Объем выборки рассчитан с помощью калькулятора EpiInfo, выборка стратифицирована по полу и возрасту, что позволяет экстраполировать результаты на жителей Архангельской обл. (генеральная совокупность — среднегодовое население

старше 60 лет Архангельской обл. 2019–2023 гг., 50% ожидаемая частота, 5% α -ошибка, 95% доверительный интервал (ДИ), необходимый объем выборки — 470 человек). Отбор медицинских карт из общего числа поступивших за этот период пациентов (2 370 человек) был проведен с помощью программы Randomizer методом случайного отбора. Возрастная группа участников определена по классификации ВОЗ (60–74 года — пожилые, 75–89 лет — старческий возраст, 90 лет и более — долгожители) [2].

Комплексную гериатрическую оценку проводили с помощью стандартных валидированных тестов, указанных в клинических рекомендациях «Старческая астения» 2020 г. [3].

Скорость ходьбы оценивали с помощью измерения времени, которое тратит пациент для прохождения 4 м. В случае, если скорость пациента была $<0,8$ м/с, этот результат был обозначен как «сниженная скорость ходьбы».

Баланс оценивали с помощью позы Ромберга «экспресс-тест на одной ноге» (указано в исследовании как «Баланс»). При невозможности выполнения теста хотя бы на одной ноге было указано как «нарушение баланса».

Тест «Встань и иди» использовали для оценки общего физического статуса. В случае, если пациент выполнял тест более чем за 10 с, то указывали соответствующий статус. Это может свидетельствовать о несовершенном физическом статусе, повышенном риске падений, неспособности поддерживать равновесие.

Для оценки риска падений пациента использовали шкалу Морсе. Результат более 51 балла свидетельствовал о высоком риске падений.

Оценка офтальмологических заболеваний была проведена врачом-офтальмологом с использованием необходимых стандартных методов обследования, указанных в клинических рекомендациях. На основании результатов обследования врач-офтальмолог выставлял диагноз по МКБ-Х, который мы отнесли в одну из групп (патология хотя бы одного глаза): нескорректированное зрение, сниженная острота зрения лучше видящего глаза, глаукома, катаракта, возрастная макулярная дегенерация, ретинопатия (в том числе диабетическая), новообразование глаза, нарушение рефракции. В ходе оценки зрительных функций проводили исследование остроты зрения по таблице Сивцева—Головина. Наличие нескорректированного зрения было указано в случае, если пациент не пользовался линзами (очками), если это было необходимо, или

в случае, если линзы (очки) не давали улучшения остроты зрения. Нарушение рефракции оценивали методом авторефрактометрии. В ходе оценки определяли клиническую рефракцию — миопию, гиперметропию, эметропию и наличие астигматизма. Наличие катаракты оценивали лишь в случае неоперированной этой патологии хотя бы на одном глазу. Оперированные пациенты были отнесены в группу «отсутствие катаракты».

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Stata 17.0 («Stata Corp», США). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей. Сравнение по выраженности дефицита физического статуса по полу и возрасту проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Связи между физическим статусом и офтальмологическими заболеваниями оценивали с помощью логистической регрессии с расчётом отношения шансов (ОШ). При проведении логистической регрессии офтальмологическое заболевание рассматривали в качестве независимого предиктора. Была произведена коррекция по полу и возрасту участников. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Исследование было одобрено этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (Архангельск) от 24.04.2024 № 04-04/24.

Результаты и обсуждение

При анализе скорости ходьбы нормальные значения присутствовали у 144 (30,1%) участников, сниженная скорость была отмечена у 335 участников (69,9%), при этом доля женщин в группе со сниженной скоростью была выше (табл. 1), с возрастом доля участников со сниженной скоростью ходьбы увеличивалась (табл. 2). Проблемы с балансом были выявлены у большинства участников исследования, самая старшая возрастная группа имела 100% нарушение баланса. Сниженные результаты теста «Встань и иди» были зафиксированы у 334 (69,7%) участников, нормальные — у 145 (30,3%). В большей части нарушения прохождения теста выявлены у женщин. Доля участников со сниженными результатами теста «Встань и иди» увеличивалась с возрастом. Высокий риск падений по шкале Морсе был выявлен у 346 (72,2%) участников, отсутствие риска — у 133 (27,8%). Высокий риск наблюдали больше у женщин, также он увеличивался с возрастом.

При анализе данных офтальмологического диагноза и физических характеристик с использованием логистической модели были выявлены связи

Таблица 1

Таблица 2

Распределение пациентов старших групп по показателям физического статуса в зависимости от пола, абс. число (%)

Показатель	Женщины	Мужчины	<i>p</i>
<i>Скорость ходьбы</i>			
Сохранена	108 (28)	38 (40)	0,022
Снижена	278 (72)	57 (60)	
<i>Баланс</i>			
Сохранён	13 (3,4)	0	0,070
Нарушен	373 (96,6)	95 (100)	
<i>Результаты теста «Встань и иди»</i>			
Нормальные значения	106 (27,5)	40 (42,1)	0,005
Время прохождения теста >10 с	280 (72,5)	55 (14,2)	
<i>Оценка риска падений по шкале Морсе</i>			
Отсутствие риска падений	97 (25,1)	36 (37,8)	0,013
Есть риск падений	289 (74,9)	59 (62,2)	
<i>Всего</i>	386 (80,2)	95 (19,8)	–

Распределение пациентов старших групп по показателям физического статуса в зависимости от возраста, абс. число (%)

Показатель	60–75 лет	76–89 лет	90–93 лет	<i>p</i>
<i>Скорость ходьбы</i>				
Сохранена	30 (41,7)	114 (29,9)	2 (7,1)	0,003
Снижена	42 (58,3)	267 (70,1)	26 (92,9)	
<i>Баланс</i>				
Сохранён	3 (4,2)	10 (2,6)	0	0,503
Нарушен	69 (95,8)	371 (97,4)	28 (100)	
<i>Результаты теста «Встань и иди»</i>				
Нормальные значения	38 (52,8)	104 (27,3)	4 (14,3)	<0,001
Время прохождения теста >10 с	34 (47,2)	277 (72,7)	24 (85,7)	
<i>Оценка риска падений по шкале Морсе</i>				
Отсутствие риска падений	29 (40,3)	100 (26,2)	4 (14,3)	0,013
Есть риск падений	43 (59,7)	281 (73,8)	24 (85,7)	
<i>Всего</i>	72 (15)	381 (79,2)	28 (5,8)	–

между некоторыми заболеваниями глаз и характеристиками физического статуса (табл. 3–5). Характеристика «Баланс» не была связана с изучаемыми признаками (данные не показаны).

При наличии глаукомы сниженную скорость ходьбы встречали чаще на 74% (после коррекции — на 71%), при наличии катаракты — чаще на 83% (на 72% — после коррекции), при ретинопатии — на 115% (122% в случае коррекции), при нарушении рефракции — на 77% (связь уходит после коррекции), см. табл. 3. Увеличение времени прохождения теста «Встань и иди» наблюдали чаще на 47% при нарушении рефракции (см. табл. 4). Повышенный риск падений встреча-

ли чаще на 51% при нескорректированном зрении (см. табл. 5).

Эти данные выявляют связь дефицита зрительной функции и ухудшения физического статуса. Мы предполагаем, что офтальмологические патологии, как прогностические признаки ухудшения физического статуса, можно назвать офтальмопатологическими маркерами. Эти заболевания могут быть учтены во время организации офтальмологической и гериатрической помощи при составлении алгоритмов оказания медицинской помощи пожилому с патологией органа зрения [5]. Дальнейшее

Таблица 3

Зависимость снижения скорости ходьбы от патологии зрения у пациентов старших групп

Патология	Сниженная скорость ходьбы					
	ОШ*	95% ДИ	<i>p</i>	сОШ**	95% ДИ	<i>p</i>
Нескорректированное зрение	0,82	0,55–1,21	0,312	0,72	0,48–1,08	0,113
Сниженная острота зрения лучше видящего глаза	1,25	0,82–1,90	0,297	1,05	0,68–1,62	0,834
Глаукома	1,74	1,10–2,77	0,019	1,71	1,07–2,75	0,026
Катаракта	1,83	1,12–2,97	0,015	1,72	1,05–2,83	0,032
Возрастная макулярная дегенерация	1,35	0,74–2,5	0,319	1,23	0,66–2,29	0,513
Ретинопатия (в том числе диабетическая)	2,15	1,09–4,03	0,028	2,22	1,11–4,45	0,025
Новообразование глаза	0,86	0,34–2,18	0,750	0,89	0,35–2,34	0,828
Нарушение рефракции	1,77	1,14–2,73	0,010	1,49	0,95–2,33	0,083

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: * ОШ — отношение шансов без коррекции; ** сОШ — скорректированное ОШ по возрасту и полу.

Зависимость результатов теста «Встань и иди» от патологии зрения у пациентов старших групп

Патология	Результаты теста «Встань и иди»					
	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>	сОШ**	95% ДИ	<i>p</i>
Нескорректированное зрение	1,42	0,96–2,11	0,078	1,30	0,87–1,94	0,210
Сниженная острота зрения лучше видящего глаза	1,36	0,90–2,08	0,140	1,12	0,72–1,74	0,607
Глаукома	1,14	0,74–1,77	0,554	1,09	0,69–1,71	0,708
Катаракта	0,89	0,57–1,38	0,604	0,80	0,51–1,27	0,342
Возрастная макулярная дегенерация	0,95	0,54–1,69	0,867	0,84	0,47–1,51	0,561
Ретинопатия (в том числе диабетическая)	1,54	0,82–2,89	0,181	1,57	0,82–3	0,171
Новообразование глаза	0,69	0,28–1,70	0,423	0,72	0,28–1,83	0,489
Нарушение рефракции	1,47	1,14–2,53	0,010	1,45	0,92–2,29	0,106

Зависимость риска падений по шкале Морсе от патологии зрения у пациентов старших групп

Патология	Оценка риска падений по шкале Морсе					
	ОШ*	95% ДИ	<i>p</i>	сОШ**	95% ДИ	<i>p</i>
Нескорректированное зрение	1,51	1–2,26	0,047	1,40	0,92–2,12	0,114
Сниженная острота зрения лучше видящего глаза	1,16	0,75–1,76	0,505	0,96	0,61–1,50	0,850
Глаукома	1,17	0,75–1,85	0,488	1,12	0,71–1,79	0,615
Катаракта	0,74	0,47–1,16	0,194	0,67	0,42–1,07	0,092
Возрастная макулярная дегенерация	1,29	0,70–2,39	0,419	1,19	0,63–2,24	0,593
Ретинопатия (в том числе диабетическая)	1,65	0,85–3,22	0,139	1,68	0,85–3,30	0,134
Новообразование глаза	0,75	0,30–1,90	0,542	0,78	0,30–2,03	0,617
Нарушение рефракции	1,20	0,76–1,90	0,425	1,01	0,63–1,61	0,979

обследование может быть назначено при обнаружении врачом-офтальмологом некоторых синдромов у пожилого пациента. Эти идеи рассматривают М. Sonnenfeld и соавт. [12], которые предлагают использовать сниженную остроту зрения как предиктор развития старческой астении. В нашем исследовании мы не обнаружили связи сниженной остроты зрения ни с каким физическим нарушением. Нарушение рефракции было ассоциировано со сниженной скоростью ходьбы и повышенным временем теста «Встань и иди», а нескорректированное зрение — с повышенным риском падений по шкале Морсе.

Влияние нарушения остроты зрения на физический статус описано в литературе, однако часто не указан конкретный критерий оценки физического статуса. Например, при описании физического статуса 38 903 участников всех возрастных групп было указано, что в случае снижения зрения чаще встречалась сниженная физическая активность [8]. Часто встречается влияние нарушения зрения на риск падений. В исследовании Anápolis-GO при оценке функции и остроты зрения у 46 пожилых,

была найдена корреляция самооценки риска падений и параметров зрительной функции [7]. У 1 219 мексиканцев старше 70 лет была выявлена связь патологии органа зрения и падений [13]. Зрительные нарушения перечислены среди факторов саркопении у 260 пожилых (увеличивает риск на 323%). При оценке саркопении использовали тест, применяемый в нашем исследовании (тест ходьбы на 4 м) [6]. В русскоязычной литературе описаны пациенты с саркопенией и катарактой, имеющие выраженную (полную) зависимость от посторонней помощи, и больные того же возраста с саркопеническим ожирением и глаукомой — умеренную (среднюю) зависимость. Такое существенное различие в зависимости от посторонней помощи у пациентов с саркопеническим ожирением связано, на наш взгляд, с утратой центрального и периферического зрения вследствие катаракты и с относительным сохранением центрального зрения при потере периферического зрения при глаукоме [1].

В статье, оценивающей проходимость теста «Встань и иди» у слепых пожилых, описано, что в случае использования поддерживающих устройств

(обуви, трости и стимуляторов) результаты теста совпадают с таковыми у контрольной группы, что говорит о необходимости обучения и компенсации пожилых пациентов со слепотой [11].

При этом есть публикации, предлагающие различные решения для пожилых, кроме медицинского менеджмента, например использование виртуальной реальности для создания безопасной среды для пожилого, имеющего зрительную патологию [4], различные «умные» диспенсеры для таблеток [14], а также дополнительную информацию и социальную помощь при организации ежедневного функционирования. Некоторые социальные факторы, такие как одиночество, ухудшают адаптацию пациента к дефициту зрения и способствуют развитию депрессии [15], что следует также учитывать при организации помощи.

Среди недостатков данного исследования можно назвать отсутствие описания результатов с учётом некоторых дополнительных потенциальных факторов конфаундинга — например социальных (одиночества), психологических (депрессии и тревоги, деменции), мальнутриции. Особенности развития нутритивного статуса пожилых в соответствии с некоторыми из этих факторов также упоминаются в ряде исследований [9]. Проведены исследования по коррекции зрительного дефицита через улучшение физического состояния [10]. Преимуществами данного исследования можно назвать репрезентативность выборки, подробность описания критериев физического статуса и выполнение тестов квалифицированным персоналом (комплексную гериатрическую оценку проводила медицинская сестра гериатрического отделения).

Заключение

Наличие заболеваний органа зрения связано с ухудшением физического статуса пожилого. Глаукома ассоциирована со сниженной скоростью ходьбы, катаракта, ретинопатия, нарушение рефракции чаще встречаются при сниженной скорости ходьбы. Повышенный риск падений связан с нескорректированным ослаблением зрения. Перечисленные заболевания могут служить офтальмопатологическими маркерами при внедрении гериатрического подхода и построении алгоритма оказания офтальмологической помощи пожилым пациентам.

Авторы благодарят заведующую региональным гериатрическим центром Архангельской обл. Надежду Михайловну Слюсар за помощь в сборе данных.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Агарков Н.М., Копылов А.Е. Влияние саркопенического ожирения, сочетанного с возраст-ассоциированными офтальмологическими заболеваниями, на деятельность в повседневной жизни // Рос. журн. гериат. мед. 2024. Т. 3, № 19. С. 202–208. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2024-202-20>
2. ВОЗ: Постарение общества. <https://www.who.int/health-topics/ageing> (дата обращения 22.11.2024).
3. Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». Клинические рекомендации «Старческая астения». М., 2020.
4. Arlati S., Zangiacomì A., Greci L. et al. Virtual environments for cognitive and physical training in elderly with mild cognitive impairment: A pilot study // In: L. De Paolis, P. Bourdot, A. Mongelli (eds). Augmented reality, virtual reality, and computer graphics // AVR. 2017. Lecture Notes in Computer Science, 2017. Vol. 10325. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-60928-7_8
5. Centers for Disease Control and Prevention. Social Determinants of Health, Health Equity, and Vision Loss, 2021. www.cdc.gov/visionhealth/determinants/index.html (available from 20.11.24).
6. Landi F., Liperoti R., Russo A. et al. Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: Results from the iSIRENTE study // Clin. Nutr. 2012. Vol. 31. Iss. 5. P. 652–658, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.02.007>
7. Lopes A.A., Jayme D.H., Carmo Jayme D.H., Abreu I.L.V. et al. Evaluation of visual functions and their relationship to functional vision and falls in active elderly of the community // Rev. Bras. Oftalmol. 2020. Vol. 79, № 4. P. 237–241. https://www.semanticscholar.org/paper/Evaluation-of-visual-functions-and-their-to-vision-Lopes-Jayme/09f6a29675bacbe3795ff484dabc14891c4b7bd3?utm_source=direct_link (дата обращения 13.02.2025).
8. Merle B.M.J., Moreau G., Ozguler A. et al. Unhealthy behaviours and risk of visual impairment: The CONSTANCES population-based cohort // Sci. Rep. 2018. Vol. 8, № 1. P. 6569. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24822-0>
9. Muñoz-Redondo E., Morgado-Pérez A., Pérez-Sáez M.J. et al. New perspectives on frailty in light of the Global Leadership Initiative on Malnutrition, the Global Leadership Initiative on Sarcopenia, and the WHO's concept of intrinsic capacity: A narrative review // Maturitas. 2023. Vol. 177, № 107799. P. 107799. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.107799>
10. Ong S.R., Crowston J.G., Loprinzi P.D., Ramulu P.Y. Physical activity, visual impairment, and eye disease // Eye. 2018. Vol. 32. P. 1296–1303. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0081-8>
11. Pereira R.B., Lopes J.B.P., Cordeiro L.B. et al. Assessment of functional mobility and gait during a timed up and go test in adults with total blindness // J. Bodywork Movem. Ther. 2023. Vol. 35. P. 298–304. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2023.04.084>
12. Sonnenfeld S.M., Al Snih S. Vision impairment and frailty among older Mexican Americans: findings from the hispanic established population epidemiologic study of the elderly // Arch. Phys. Med. Rehab. 2021. Vol. 102, № 10. P. e89. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.07.737>
13. Sonnenfeld M., Al Snih S. Vision impairment and falls among older Mexican Americans // Arch. Phys. Med. Rehab. 2022. Vol. 103, № 12. P. e140. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2022.08.807>
14. Soubraylu S., Sridhar S.S., Rajalakshmi R. et al. Intelligent and assisted medicine dispensing machine for elderly visual impaired people with deep neural network fingerprint authentication system // Internet Things. 2023. Vol. 23, № 100821. P. 100821. <https://doi.org/10.1016/j.iot.2023.100821>
15. Verstraten P.F.J., Brinkmann W.L.J.H., Stevens N.L., Schouten J.S.A.G. Loneliness, adaptation to vision impairment, social support and depression among visually impaired elderly // Int. Congress Ser. 2005. Vol. 1282. P. 317–321. <https://doi.org/10.1016/j.ics.2005.04.017>

Поступила в редакцию 27.11.2024

После доработки 20.12.2024

Принята к публикации 23.12.2024

A.A. Trofimova¹, A.M. Grjibovskiy^{1, 2, 3, 4}, V.V. Popov¹, S.S. Makeeva¹

ASSOCIATIONS OF IMPAIRED PHYSICAL STATUS AND VISUAL PATHOLOGY IN THE ELDERLY

¹ Northern State Medical University, 51 Troitskiy av., Arkhangelsk 163069,
e-mail: fmi2008@mail.ru; ² M.V. Lomonosov Northern (Arctic) Federal University,
17 emb. of the Northern Dvina, Arkhangelsk 163002; ³ M.K. Ammosov North-Eastern Federal
University, 58 Belinsky str., Yakutsk 677000; ⁴ NpJSC «Astana Medical University»,
49a Beibitshilik str., Astana 010000, Kazakhstan

Aging is associated with a decline in the patient's physical, mental, and social domains. The physical condition of the elderly is assessed by measuring walking speed, balance impairment, assessing the risk of falls syndrome and other methods. Sensory deficits are also part of the aging body and can affect physical status. It is necessary to know how the parameters of physical status can change in certain pathologies of sensory organs, in particular the eyes. Objective: to study the relationship between physical status disorders and visual pathology in patients over 60 years of age. The database was compiled on the basis of medical records of 481 patients of the Arkhangelsk War Veterans Hospital JSC from 2019–2023. Impaired characteristics of physical status increased with increasing age group; women were mostly affected by impaired physical status. Associations with decreased walking speed were shown by glaucoma OR=1,74; 95% CI 1,10–2,77, cataract OR=1,83; 95% CI 1,12–2,97, retinopathy OR=2,15; 95% CI 1,09–4,03 and refractive error OR=1,47; 95% CI 1,14–2,53. Worsening of the Time up and go test showed refractive error OR 1,47; 95% CI 1,14–2,53. An increased risk of falls according to the Morse scale was shown by uncorrected vision OR 1,51; 95% CI 1–2,26. The listed diseases can serve as ophthalmic pathology markers when introducing a geriatric approach and constructing an algorithm for providing ophthalmological care to the elderly.

Key words: *elderly, pathology of the organ of vision, risk of falls, «Time up and go» test, ophthalmic diseases, visual impairment, cataracts, glaucoma*

В.А. Сергеева¹, С.В. Булгакова²

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112, e-mail: viktoriasergeeva@mail.ru; ² Самарский государственный медицинский университет, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

В связи с высокой распространенностью ХОБЛ у пожилых пациентов возрастает актуальность и значимость разработки лечебных концепций для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни данной демографической группы, принимаемая в расчет разнообразие факторы, сопровождающие процесс старения. Цель обзора — анализ накопленной информации из актуальных источников литературы по применению различных лекарственных средств для лечения и контроля ХОБЛ у пожилых пациентов. Учитывая особенности данной когорты, обсуждены различные терапевтические подходы с позиций эффективности и безопасности, а также оценены перспективы улучшения доставки ингаляционных препаратов для повышения их депозиции в дыхательных путях биодоступности, что является одним из важнейших факторов улучшения контроля над заболеванием. Было обработано более 100 источников соответствующей тематики, наиболее значимая информация по обсуждаемой проблеме приведена в статье. В обзоре сделан акцент на проблеме медикаментозного ведения ХОБЛ у лиц пожилого и старческого возраста, требующих отдельного внимания и подхода. Стандарты терапии ХОБЛ, распространяющиеся на более молодых пациентов, не всегда оптимальны для лиц старшего возраста. Информированность врачей в этом направлении позволит персонифицировать медикаментозные назначения и улучшить результативность при лечении пациентов пожилого возраста с данной патологией.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, пожилые пациенты, гериатрические синдромы, старческая астения, медикаментозная терапия, ингаляционные препараты

Особенности пожилых пациентов с ХОБЛ

Глобальный тренд увеличения числа лиц пожилого и старческого возраста в структуре общей численности населения акцентирует внимание на повышении качества и доступности гериатрической помощи. ХОБЛ занимает четвертое место в ряду причин смертности, имеет доказанные патогенетические взаимосвязи с процессом старения и рассматривается в настоящее время возрастассоциированным заболеванием [3, 26].

Рациональная фармакотерапия гериатрических пациентов с ХОБЛ представляется актуальной проблемой. Однако клинические рекомендации обычно не учитывают возрастные особенности пациентов и не выделяют их в отдельный раздел, распространяя по умолчанию на них стандартные алгоритмы лечения. Для понимания значимости персонализации программ терапии гериатрических пациентов следует остановиться на некоторых важных аспектах, сопровождающих процесс старения (рис. 1). В первую очередь следует отметить глобальные изменения, происходящие в респираторном тракте и в физиологии самого процесса дыхания с возрастом.

Снижение эластической тяги легких, следствием которой является развитие гиперинфляции и «сенильной» эмфиземы, связано с дегенеративными структурными изменениями, происходящими в соединительной ткани легочной паренхимы и дыхательных путей, приводящих к увеличению её податливости. Параллельно происходит усиление процессов кальцификации ребер и позвоночных суставов, способствующих увеличению жесткости грудной клетки [15]. Остеопоротические изменения, приводящие к частичным и полным переломам позвонков, также способствуют изменению формы грудной клетки («бочкообразная грудная клетка») за счет увеличения дорсального кифоза и её переднезаднего диаметра [28]. Возрастное ремоделирование альвеолярных структур и неравномерность их кровоснабжения приводят к увеличению альвеолярно-артериального градиента кислорода, повышению систолического давления в легочных артериях и снижению диффузионной способности легких по углекислому газу, что в конечном итоге сказывается на эффективности газообмена [15, 65].

Важнейшее значение в физиологии дыхания отводится респираторной мускулатуре. У лиц пожилого и старческого возраста нарастает частота первичной саркопении, сопровождающейся сниже-



Рис. 1. Многофакторные возрастассоциированные влияния у пожилых пациентов с ХОБЛ

нием силы, массы и функциональности поперечно-полосатой мышечной ткани, в процесс вовлекаются и дыхательные мышцы (респираторная саркопения). Многофакторный комплексный процесс дегенеративных изменений мышц включает клеточные и структурно-функциональные сдвиги — митохондриальную дисфункцию, снижение синтеза миозина, изменение структуры и перераспределение мышечных волокон, нарушение иннервации и другие [2]. Негативное влияние на мышечную функцию оказывает увеличение ригидности грудной клетки и нарушение ее геометрии, что выражается в уменьшении длины, увеличении радиуса кривизны и изменении пространственного расположения диафрагмы — важнейшей дыхательной мышцы — наряду со снижением механической эффективности других инспираторных мышц грудной клетки [44]. Помимо вентиляционных нарушений, уменьшение полноценного функционирования дыхательных мышц в комплексе со снижением эластической тяги легких может сказаться на снижении кашлевого рефлекса, уменьшении способности очищения дыхательных путей от слизи и инородных частиц и повышении риска аспирации [57, 60].

Воздействие системных механизмов старения (инфламейджинг, оксидативный стресс, эндотели-

альная дисфункция и другие) и, в частности, иммуностарения (снижение иммунного ответа) повышает восприимчивость к различным инфекционным заболеваниям респираторного тракта (в том числе обострениям ХОБЛ) и способствует хроническому воспалению дыхательных путей [29]. Различные возрастассоциированные факторы, включая геритарические синдромы (низкая физическая активность, старческая астения, мальнутриция, снижение сердечного индекса, когнитивный дефицит, психосоциальные проблемы и другие), сказываются на силе, функциональности респираторной мускулатуры, кровотоке в аппарате дыхания, негативно влияют на приверженность терапии, повышая риск неблагоприятного исхода у таких пациентов [25, 29]. Данные обстоятельства следует учитывать при выборе тех или иных ингаляционных форм препаратов для лечения ХОБЛ. Пожилые пациенты чаще всего имеют коморбидность либо полиморбидность. Сопутствующие заболевания могут оказать прямое негативное воздействие на течение ХОБЛ (например, гастроэзофагеальный рефлюкс либо последствия цереброваскулярных заболеваний с риском аспирации) либо опосредованное системное влияние (сердечно-сосудистые, метаболические заболевания) [40]. Полипрагмазию,

которая является следствием полиморбидности, необходимо учитывать в связи с увеличением числа побочных эффектов медикаментозных препаратов, их потенциальных нежелательных взаимодействий и возможного снижения эффективности фармако-терапии ХОБЛ, что будет отмечено далее.

Медикаментозное лечение пожилых пациентов с ХОБЛ

ХОБЛ является хроническим заболеванием, основными целями терапевтических воздействий при котором являются контроль симптомов и профилактика обострений, однако ввиду целого ряда различных ограничений у пожилых пациентов достижение клинических целей в данных условиях становится трудной задачей. Использование сложных устройств для ингаляции с неприемлемой частотой применения, препаратов с побочными эффектами может оказаться бременем для пожилого пациента, снизить мотивацию и приверженность к проведению терапии, увеличить риск госпитализации и привести к нежелательным последствиям. Таким образом, у пожилых людей выбор оптимального лечения ХОБЛ должен быть результатом разумного компромисса между медицинскими потребностями и индивидуальными ограничениями [29].

Как известно, основу терапии ХОБЛ составляют ингаляционные препараты — бронходилататоры и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Небольшое число публикаций посвящено фармакокинетики и фармакодинамике ингаляционных бронходилататоров в связи с возрастными аспектами. Подчеркивается, что существуют значительные трудности в определении концентрации вдыхаемых препаратов в легких и их интерпретации с точки зрения способности вызывать желаемое терапевтическое действие. Определение концентрации ингалируемого препарата в плазме может быть важно для установления системного профиля безопасности бронходилататора, но не его профиля легочной эффективности [39]. Исследования по возрастным изменениям фармакокинетики ИГКС отсутствуют. Предполагается, что, как и при назначении других лекарственных средств, у пациентов гериатрического профиля должна быть проведена оценка функционального состояния почек и печени, которые могут изменять фармакодинамику и фармакокинетику как пероральных, так и ингаляционных препаратов. Изменение водного, жирового баланса, массы тела, а также самой дыхательной функции также могут сказаться на результатах терапии ХОБЛ ингаляционными препаратами [64]. На примере

тиотропия бромида, вводимого через устройство HandiHaler[®], в ходе исследования было показано влияние старения на фармакокинетику препарата. Площадь под кривой концентрация—время у пожилых пациентов, получавших препарат, была на 43% выше, чем у молодых пациентов, и была обусловлена снижением почечной функции [39]. В ходе другого исследования продемонстрировано влияние снижения активности цитохрома CYP1A2 у пожилых пациентов на метаболический клиренс теофиллина (в среднем отмечено снижение на 15–30% у некурящих пациентов старческого возраста и на 16–20% у пациентов-курильщиков этой же возрастной группы) [43]. Теофиллин не входит в современные стандарты терапии ХОБЛ, но данные результаты являются косвенным отражением влияния печёночной функции на фармакокинетику препаратов.

Эффективность ингаляционных бронходилататоров также зависит от механизма воздействия и связи с определенными рецепторами, структура и свойства которых с возрастом изменяются. Было показано, что при старении уменьшается число β_2 -адренорецепторов или снижается их аффинность, вероятно из-за интернализации рецептора в мембраносвязанных везикулах [52]. Ввиду этого предполагается использование более высоких доз данных препаратов, что в свою очередь может быть небезопасным в силу снижения селективности воздействия и увеличения негативных симпатико-адреналовых влияний у ослабленных пожилых пациентов, прежде всего на сердечно-сосудистую систему.

Существуют различные точки зрения о возрастных особенностях работы мускариновых ацетилхолиновых рецепторов. С одной стороны, было высказано предположение об их большей активности у лиц пожилого и старческого возраста по сравнению с β_2 -адренорецепторами [62], с другой — есть мнение о том, что с возрастом происходит снижение их количества и функциональной реактивности [11]. Противоречивые данные получены и в ходе клинических исследований ингаляционных препаратов у лиц пожилого возраста. Тиотропий бромид проявил меньшую эффективность в улучшении функций легких у лиц старше 80 лет [51], однако умеклидиний в другом исследовании, напротив, со статистически значимым результатом повлиял на прирост показателя объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) в группе пациентов с ХОБЛ старше 65 лет по сравнению с группой пациентов моложе 65 лет [23].

При использовании пожилыми пациентами длительно действующих бронхолитиков обеих групп следует помнить о возможных негативных побочных эффектах, которые они могут реализовать в условиях коморбидности (полиморбидности). Длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) при продолжительном применении и увеличении дозировок пропорционально усиливают воздействие на сердечно-сосудистую систему, что в условиях наличия ХСН, аритмии, артериальной гипертензии может привести к ухудшению состояния пациента и увеличить риск госпитализации и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Некоторые исследования демонстрируют негативные последствия применения данных препаратов у лиц пожилого возраста [9, 38]. Однако есть данные и об уменьшении гиперинфляции легких с положительной динамикой показателей податливости и сократимости правого желудочка при использовании ДДБА у пациентов 50–85 лет [50]. В условиях применения длительно действующих холиноблокаторов (ДДХБ) необходимо помнить о потенциальном риске острой задержки мочи у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы [55]. Ввиду противоречивых данных о безопасности и эффективности бронходилататоров с различным рецепторным воздействием, оптимальным подходом для лечения пожилых пациентов с ХОБЛ будет соблюдение национальных клинических рекомендаций и стратегии, рекомендованной GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), — применение комбинированных ДДБА и ДДХБ [1, 21]. Есть данные ретроспективного исследования, демонстрирующего приемлемую безопасность данной комбинации в отношении сердечно-сосудистой системы, без увеличения в краткосрочном периоде проаритмогенного риска [54].

Применение ИГКС в структуре терапии ХОБЛ предусмотрено в случае неэффективности двойной бронходилатационной терапии, при наличии частых обострений, одышки, уровня эозинофилов крови ≥ 300 кл/мкл. С возрастом отмечено снижение эффективности ГКС, в том числе обусловленное изменением работы соответствующих рецепторов и чувствительности к ним моноклеаров [6]. Отталкиваясь от результатов исследования 2001 г., применение ИГКС может увеличить выживаемость и минимизировать риск госпитализации у пожилых пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени по сравнению с базисной терапией бронхолитиками [53].

Показательны и данные исследований, демонстрирующих преимущества продолжительной трёхкомпонентной ингаляционной терапии (ДДБА/ДДХБ/ИГКС) в увеличении показателя ОФВ₁ по сравнению с исходным уровнем (до лечения) и комбинированной терапией с использованием ДДБА и ИГКС, и снижении числа обострений ХОБЛ у принимающих трехкомпонентную терапию пациентов вне зависимости от возраста [24, 66]. Чаще всего пациентам гериатрического профиля пульмонологи назначают именно трёхкомпонентную ингаляционную терапию [17]. По результатам крупного ретроспективного популяционного исследования было показано, что наибольшее снижение частоты госпитализаций у пожилых пациентов на фоне лечения ИГКС отмечено в группе с бронхиальной астмой (БА) и сочетанием БА и ХОБЛ, при этом данного влияния на пациентов только с наличием ХОБЛ выявлено не было [31]. Очевидно, динамическое наблюдение за спирометрическими показателями, количеством обострений и симптомами у пожилых пациентов определяет целесообразность проведения трёхкомпонентной ингаляционной терапии.

При оценке негативных влияний длительного применения ИГКС у пожилых пациентов обычно акцент делается на риске остеопороза и переломов. С одной стороны, продемонстрирован статистически значимый прирост риска развития переломов конечностей при четырехлетнем применении бекламетазона в суточных дозах, превышающих 1 000 мкг в большой популяционной когорте, состоящей из 191 622 пожилых людей (средний возраст — 81 год) [56]. С другой, есть результаты наблюдения пациентов старческого возраста старше 75 лет, получающих комбинацию ДДБА/ДДХБ/ИГКС, без риска развития остеопороза и переломов [23, 24].

ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) является достаточно распространенным примером коморбидности в клинической практике [4]. Особую осторожность следует проявлять в отношении пожилых пациентов с сочетанием данных патологий. Несмотря на противоречивость клинических данных и преимущественно топическое использование ИГКС у пациентов с obstructивными заболеваниями легких, существует риск влияния стероидных препаратов на течение СД2 [47]. Последнее время чаще звучат предложения использовать у пациентов с СД2 и ХОБЛ агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, такие как лираглутид, дулаглутид и эксенатид, ввиду

их позитивного влияния на функцию легких [48], а также возможность индуцировать противовоспалительное действие и уменьшать секрецию сурфактантов, что в перспективе может способствовать снижению риска обострений [20].

Серьезные опасения применения ИГКС при ХОБЛ у пожилых пациентов могут быть связаны с развитием тяжелой пневмонии, сопровождающейся госпитализацией и повышением риска летального исхода. В канадском observational исследовании с участием более 160 тыс. пациентов с ХОБЛ неблагоприятные исходы, обусловленные присоединением пневмонии, были напрямую связаны с продолжительностью использования препаратов, высокими суточными дозами, преимущественно флутиказоном [58]. Несмотря на риск тяжелой пневмонии, было продемонстрировано снижение общей летальности больных ХОБЛ на фоне ИГКС-содержащей терапии [34].

Ингибитор фосфодиэстеразы 4 (рофлумиласт), рекомендованный пациентам с тяжелым течением ХОБЛ при наличии частых обострений в дополнение к терапии ингаляционными препаратами, продемонстрировал неплохие результаты в снижении частоты госпитализаций и положительную динамику показателей внешнего дыхания у пациентов как до 65 лет, так и старше 65 лет [42]. Однако у пациентов старше 65 лет было отмечено большее число побочных эффектов. Влияние препаратов данного класса на механизмы старения вызывает большой интерес. Было высказано предположение, что молекулярные пути, связанные с фосфодиэстеразой 4, могут быть вовлечены как в биологию старения легких, так и в патогенез ХОБЛ [30].

Пациенты пожилого и старческого возраста с ХОБЛ и старческой астенией чаще всего имеют проявления ХСН и могут получать лечение этих двух патологий одновременно, что, естественно, приводит к полипрагмазии. Было показано влияние некоторых базовых препаратов для лечения ХСН на функцию легких и течение ХОБЛ. Ввиду неизбежности комбинаций препаратов у ослабленных пожилых пациентов со старческой астенией, безусловно, следует отдавать предпочтение безопасным и наиболее «полезным», с точки зрения воздействия на патологические процессы, сочетаниям медикаментов, обычно следуя алгоритму «STOPP/START frail» [32]. Прием пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями β -адреноблокаторов может снизить эффективность ингаляционных ДДБА [10], однако комбинация β -адреноблокаторов с ДДХБ или ДДБА+ДДХБ

не продемонстрировала нежелательных эффектов [13, 37]. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с ХОБЛ могут быть полезными для пожилых пациентов ввиду их позитивного влияния на снижение риска смерти [8]. Прием антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты) у пациентов с ИБС также рассматривается как пример дополнительного положительного влияния на течение бронхолегочной патологии. Известно, что у пациентов с ХОБЛ отмечено увеличение агрегации тромбоцитов. У пожилых мужчин с наличием ХОБЛ также была продемонстрирована зависимость увеличения среднего объема тромбоцитов, снижения ОФВ₁ и ФВ ЛЖ [36]. Исследование SPIROMICS показало, что ежедневный прием пожилыми пациентами препаратов ацетилсалициловой кислоты положительно сказывался на выраженности респираторной симптоматики, качестве жизни и был ассоциирован с меньшей частотой обострений ХОБЛ [19].

Прием статинов — ингибиторов редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А, как базисных гиполипидемических препаратов, может быть отмечен у пациентов с сочетанием ХСН и ХОБЛ в рамках коронарной болезни сердца. Нет данных о негативном влиянии приема указанных препаратов на течение и исходы ХОБЛ. В одном когортном популяционном исследовании в группе лиц с медианой возраста 71 год была продемонстрирована положительная взаимосвязь приема статинов и снижения риска смерти от всех причин, включая ХОБЛ [45].

В настоящее время, помимо стандартизированной терапии, разрабатываются новые инновационные подходы в лечении бронхолегочных заболеваний, имеющие определенные перспективы для использования у пациентов пожилого возраста. Обсуждается использование мезенхимальных стволовых клеток в лечении ХОБЛ [14], внедряются программы «умных» ингаляторов с использованием электронных устройств мониторинга у пациентов с БА [62], изучается возможность генной терапии у пациентов с дефицитом альфа-1-антитрипсина [5], обнадеживающие результаты демонстрирует применение геропротекторов при бронхолегочных патологиях [27].

Особенности применения различных ингаляционных устройств доставки препаратов у пожилых пациентов со старческой астенией

Как было показано, лечение ХОБЛ базируется на применении препаратов с различным механиз-

мом действия, большинство из которых доставляется внутрибронхиально посредством ингаляционных устройств. Следует понимать, что пожилые хрупкие пациенты имеют целый ряд физиологических и психологических особенностей, которые важно учитывать при выборе того или иного ингалируемого препарата. Также необходимо отметить, что в условиях коморбидности у гериатрических пациентов могут иметься тяжелые последствия инсульта, болезнь Паркинсона, проблемы с суставами, когнитивные расстройства. Респираторная саркопения, сопровождающая саркопению всего тела, может сказаться на силе вдоха, что следует учитывать при назначении тех или иных ингаляционных препаратов. Исследования продемонстрировали, что пожилой возраст, женский пол и низкий рост были связаны со снижением пиковой скорости вдоха независимо от степени тяжести ХОБЛ [18]. Это может привести к недостаточному поступлению ингалируемого препарата внутрибронхиально и снизить его эффективность. Также было показано, что некоторые пожилые пациенты, которые могут иметь достаточную силу вдоха, не могут задерживать дыхание даже на короткий промежуток времени 5–10 с, что ставит под угрозу адекватное распределение порошкового препарата в легких [18].

Очевидно, для эффективной терапии ХОБЛ необходима длительная регулярная терапия, результат которой зависит от величины биодоступности препаратов, напрямую связанной с правильной техникой введения. Анализ 28 клинических исследований, оценивающих правильность использования ингаляторных устройств, продемонстрировал, что 53% пациентов, использующих дозированные порошковые ингаляторы, 23% использующих дозированные аэрозольные ингаляторы и 57% использующих дозированные аэрозольные ингаляторы со спейсерами не допускали ошибок в технике

ингаляции [7]. Опираясь на данные различных публикаций и клинических исследований, можно предложить некоторые принципы подбора ингаляционных устройств у пожилых пациентов со старческой астенией (рис. 2).

Таким образом, принимая во внимание возраст, когнитивные функции, сохранность суставного аппарата кистей и достаточную силу мышц, способность генерировать адекватный по силе вдох, возможность синхронизации вдоха и ингаляции и многие другие факторы, следует брать в расчет выбор для «хрупких» пациентов устройств внутрибронхиальной доставки препарата для лечения ХОБЛ [22]. Правильное использование ингалятора определяет высокую легочную депозицию на основе адекватной биодоступности и эффективности активного компонента лекарственного средства. Важным аспектом такой терапии будет обучение пожилого пациента технике ингаляции и многократное повторение ее под контролем лечащего врача для закрепления навыков.

Не следует забывать и о таком важном факторе эффективности проводимой ингаляционной терапии ХОБЛ, как приверженность лечению. Это имеет особенное значение, учитывая хроническое течение заболевания и неопределенно долгую продолжительность терапии. Было показано, что приверженность напрямую связана с эффективностью терапии [16, 61]. В свою очередь, оценивая различные факторы, оказывающие влияние на приверженность, не следует забывать о негативной роли тревожности и депрессии, которые могут отмечаться у пожилых пациентов. Проведение коротких скрининговых опросов, направленных на установление психических расстройств, и их последующая коррекция способствуют повышению качества жизни и мотивации к продолжению терапии обсуждаемой патологии, что может сказаться на уменьшении ча-

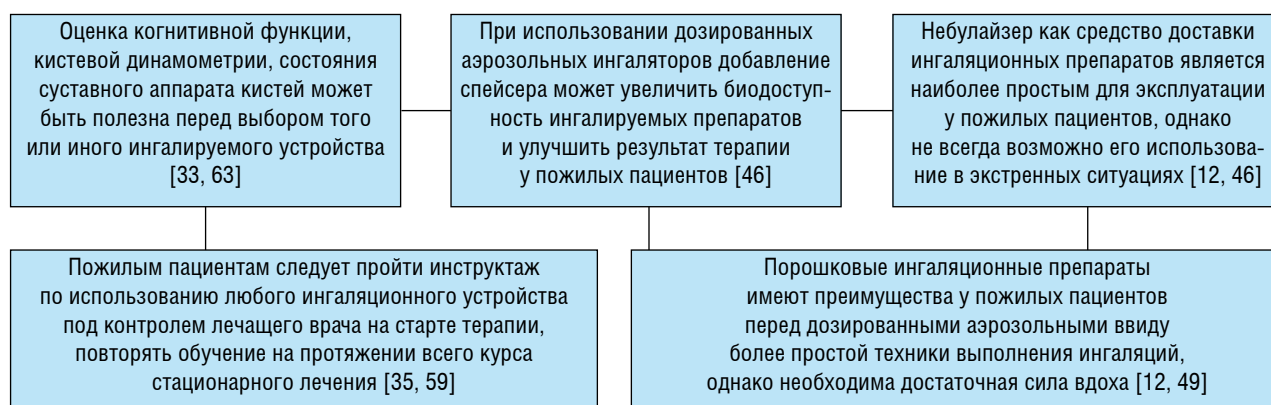


Рис. 2. Принципы подбора ингаляционных устройств для пожилых пациентов со старческой астенией

стоты обострений и улучшении клинических исходов краткосрочных прогнозов [41].

Заключение

Пожилые люди — сложная когорта пациентов с ХОБЛ, но с разрешимыми задачами терапии при условии правильной расстановки акцентов. К таковым можно отнести уменьшение симптомов, числа обострений и госпитализаций, повышение повседневной и социальной активности, а в конечном итоге — качества жизни таких пациентов. Персонализированный подход, базирующийся на комплексной гериатрической оценке, учитывающий совокупность клинико-психологических и социальных факторов, различных аспектов жизни, сопровождающих процесс старения, является залогом успеха фармакотерапии ХОБЛ у данной категории пациентов. Безусловно, результативность фармакотерапии пожилых людей недостижима без коррекции образа жизни, своевременной реализации профилактических мер (вакцинация от целого ряда инфекционных заболеваний), без создания благоприятной психологической атмосферы лечебного процесса и параллельно проводимых реабилитационных программ, которые являются не менее значимыми предметами для дальнейшего детального обсуждения.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Клинические рекомендации: Хроническая обструктивная болезнь легких*, 2023. Российское респираторное общество: официальный сайт. https://spulmo.ru/upload/kr/NOBL_2023_draft.pdf (дата обращения 21.11.2024).
2. *Сергеева В.А., Липатова Т.Е., Тюльтева Л.А.* Саркопения в клинике внутренних болезней: Учеб.-метод. пособие. СПб.: Научное издание, 2024.
3. *Сергеева В.А., Рунихина Н.К.* Патогенетические и клинические взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких, саркопении и старческой астении // *Рос. журн. гериат. мед.* 2024. № 1 (17). С. 40–48. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2024-40-48>
4. *Сергеева В.А., Харьков Ю.О.* Сахарный диабет 2-го типа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: акцент на проблеме // *Практич. пульмонолог.* 2019. № 4. С. 18–23.
5. *Bañuls L., Pellicer D., Castillo S. et al.* Gene therapy in rare respiratory diseases: What have we learned so far? // *J. clin. Med.* 2020. Vol. 9, № 8. P. 2577. <https://doi.org/10.3390/jcm9082577>
6. *Bauer M.E.* Stress, glucocorticoids and ageing of the immune system // *Stress.* 2005. Vol. 8, № 1. P. 69–83. <https://doi.org/10.1080/10253890500100240>
7. *Brocklebank D., Ram F., Wright J. et al.* Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature // *Hlth Technol. Ass.* 2001. Vol. 5, № 26. P. 1–149. <https://doi.org/10.3310/hta5260>
8. *Cazzola M., Calzetta L., Rinaldi B. et al.* Management of chronic obstructive pulmonary disease in patients with cardiovascular diseases // *Drugs.* 2017. Vol. 77, № 7. P. 721–732. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0731-3>
9. *Cazzola M., Imperatore F., Salzillo A. et al.* Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia // *Chest.* 1998. Vol. 114, № 2. P. 411–415. <https://doi.org/10.1378/chest.114.2.411>
10. *Cazzola M., Matera M.G., Ruggeri P. et al.* Comparative effects of a two-week treatment with nebivolol and nifedipine in hypertensive patients suffering from COPD // *Respiration.* 2004. Vol. 71, № 2. P. 159–164. <https://doi.org/10.1159/000076677>
11. *Cazzola M., Page C.P., Calzetta L., Matera M.G.* Pharmacology and therapeutics of bronchodilators // *Pharmacol. Rev.* 2012. Vol. 64, № 3. P. 450–454. <https://doi.org/10.1124/pr.111.004580>
12. *Cazzola M., Rogliani P.* Inhaled medication: which device for which patient? // *ERS Monogr.* 2015. Vol. 69. P. 213–223.
13. *Chapman K.R., Wise R.A., Scirica B.M. et al.* Long-acting antimuscarinic therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving beta-blockers // *Resp. Res.* 2021. Vol. 22, № 1. P. 272. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01861-2>
14. *Chen Y.T., Miao K., Zhou L., Xiong W.N.* Stem cell therapy for chronic obstructive pulmonary disease // *Chin. med. J.* 2021. Vol. 134, № 13. P. 1535–1545. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001596>
15. *Cho S.J., Stout-Delgado H.W.* Aging and Lung Disease // *Ann. Rev. Physiol.* 2020. Vol. 82. P. 433–459. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034610>
16. *Dal Negro R.W., Povero M.* Acceptability and preference of three inhalation devices assessed by the Handling Questionnaire in asthma and COPD patients // *Multidiscip. Resp. Med.* 2016. № 11. P. 7. <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0044-5>
17. *Di Marco F., Santus P., Terraneo S. et al.* Characteristics of newly diagnosed COPD patients treated with triple inhaled therapy by general practitioners: a real world Italian study // *NPJ Prim. Care Resp. Med.* 2017. Vol. 27, № 1. P. 51. <https://doi.org/10.1038/s41533-017-0051-9>
18. *Duarte A.G., Tung L., Zhang W. et al.* Sharma G. Spirometry measurement of peak inspiratory flow identifies suboptimal use of dry powder inhalers in ambulatory patients with COPD // *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2019. Vol. 6, № 3. P. 246–255. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.6.3.2018.0163>
19. *Fawzy A., Putcha N., Aaron C.P. et al.* Aspirin use and respiratory morbidity in COPD: a propensity score-matched analysis in subpopulations and intermediate outcome measures in COPD study // *Chest.* 2019. Vol. 155, № 3. P. 519–527. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.11.028>
20. *Figat M., Kardas G., Kuna P., Panek M.G.* Beneficial influence of exendin-4 on specific organs and mechanisms favourable for the elderly with concomitant obstructive lung diseases // *Brain Sci.* 2022. Vol. 12, № 8. P. 1090. <https://doi.org/10.3390/brainsci12081090>
21. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2023 report. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2022/11/GOLD-2023-ver-1.0-14Nov2022_WMV.pdf (дата обращения 25.11.2024).
22. *Hagmeyer L., Van Koningsbruggen-Rietschel S., Matthes S. et al.* From the infant to the geriatric patient-Strategies for inhalation therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Clin. Resp. J.* 2023. Vol. 17, № 6. P. 487–498. <https://doi.org/10.1111/crj.13610>
23. *Hanania N.A., Caveney S., Soule T. et al.* Effect of age on efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI), umeclidinium (UMEC), and UMEC + FF/VI in patients with chronic obstructive pulmonary disease: analyses of five randomized clinical trials // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021. Vol. 16. P. 1925–1938. <https://doi.org/10.2147/COPD.S302864>
24. *Hanania N.A., Mannino D.M., Criner G.J. et al.* Effect of age on the efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple-therapy fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with COPD: a post hoc analysis of the Informing the Pathway of COPD Treatment Trial // *Chest.* 2021. Vol. 159, № 3. P. 985–995. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.253>

25. *Incalzi R.A., Scarlata S., Pennazza G. et al.* Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the elderly // *Europ. J. Intern. Med.* 2014. Vol. 25, № 4. P. 320–328. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.10.001>
26. *Ito K., Barnes P.J.* COPD as a disease of accelerated lung aging // *Chest.* 2009. Vol. 135, № 1. P. 173–180. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1419>
27. *Ito K., Colley T., Mercado N.* Geroprotectors as a novel therapeutic strategy for COPD, an accelerating aging disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012. Vol. 7. P. 641–652. <https://doi.org/10.2147/COPD.S28250>
28. *Janssens J.P., Pache J.C., Nicod L.P.* Physiological changes in respiratory function associated with ageing // *Europ. Resp. J.* 1999. Vol. 13, № 1. P. 197–205. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.13a36.x>
29. *Joshi P.R.* Pulmonary Diseases in Older Patients: Understanding and Addressing the Challenges // *Geriatrics (Basel).* 2024. Vol. 9, № 2. P. 34. <https://doi.org/10.3390/geriatrics9020034>
30. *Kang M.J.* Recent advances in molecular basis of lung aging and its associated diseases // *Tuberc. Resp. Dis. (Seoul).* 2020. Vol. 83, № 2. P. 107–115. <https://doi.org/10.4046/trd.2020.0003>
31. *Kendzierska T., Aaron S.D., To T. et al.* Effectiveness and safety of inhaled corticosteroids in older individuals with chronic obstructive pulmonary disease and/or asthma: a population study // *Ann. Amer. Thorac. Soc.* 2019. Vol. 16, № 10. P. 1252–1262. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201902-126OC>
32. *Lavan A.H., Gallagher P., Parsons C., O'Mahony D.* STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation // *Age Ageing.* 2017. Vol. 46, № 4. P. 600–607. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx005>
33. *Lavorini F., Mannini C., Chellini E., Fontana G.A.* Optimising inhaled pharmacotherapy for elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: the importance of delivery devices // *Drugs Aging.* 2016. Vol. 33, № 7. P. 461–473. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0377-y>
34. *Lee H.W., Park J., Jo J. et al.* Comparisons of exacerbations and mortality among regular inhaled therapies for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and Bayesian network meta-analysis // *PLoS Med.* 2019. Vol. 16, № 11. P. e1002958. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002958>
35. *Lee H.Y., Song J.H., Won H.K. et al.* Comparing inhaler use technique based on inhaler type in elderly patients with respiratory disease // *Tuberc. Resp. Dis (Seoul).* 2021. Vol. 84, № 1. P. 46–54. <https://doi.org/10.4046/trd.2020.0021>
36. *Maclay J.D., McAllister D.A., Johnston S. et al.* Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD // *Thorax.* 2011. Vol. 66, № 9. P. 769–774. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.157529>
37. *Maltais F., Buhl R., Koch A. et al.* β -Blockers in COPD: a cohort study from the TONADO research program // *Chest.* 2018. Vol. 153, № 6. P. 1315–1325. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.008>
38. *Matera M.G., Calzetta L., Cazzola M.* β -Adrenoceptor modulation in chronic obstructive pulmonary disease: present and future perspectives // *Drugs.* 2013. Vol. 73, № 15. P. 1653–1663. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0120-5>
39. *Matera M.G., Rinaldi B., Page C. et al.* Pharmacokinetic considerations concerning the use of bronchodilators in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Exp. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2018. Vol. 14, № 10. P. 1101–1111. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1530215>
40. *Mollica M., Aronne L., Paoli G. et al.* Elderly with COPD: comorbidities and systemic consequences // *J. Geront. Geriatr.* 2021. Vol. 69. P. 32–44. <https://doi.org/10.36150/2499-6564-434>
41. *Moretta P., Cavallo N.D., Candia C. et al.* Psychiatric disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease: clinical significance and treatment strategies // *J. clin. Med.* 2024. Vol. 13, № 21. P. 6418. <https://doi.org/10.3390/jcm13216418>
42. *Oba Y., Lone N.A.* Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // *Ther. Adv. Resp. Dis.* 2013. Vol. 7, № 1. P. 13–24. <https://doi.org/10.1177/1753465812466167>
43. *Ohnishi A., Kato M., Kojima J. et al.* Differential pharmacokinetics of theophylline in elderly patients // *Drugs Aging.* 2003. Vol. 20, № 1. P. 71–84. <https://doi.org/10.2165/00002512-200320010-00005>
44. *Orozco-Levi M.* Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: impairment or adaptation? // *Europ. Resp. J. Suppl.* 2003. Vol. 46. P. 41s–51s. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00004607>
45. *Raymakers A.J.N., Sadatsafavi M., Sin D.D. et al.* The impact of statin drug use on all-cause mortality in patients with COPD: a population-based cohort study // *Chest.* 2017. Vol. 152, № 3. P. 486–493. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.02.002>
46. *Rogliani P., Calzetta L., Coppola A. et al.* Optimizing drug delivery in COPD: the role of inhaler devices // *Resp. Med.* 2017. Vol. 124. P. 6–14. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.01.006>
47. *Rogliani P., Calzetta L., Segreti A. et al.* Diabetes mellitus among outpatients with COPD attending a university hospital // *Acta Diabet.* 2014. Vol. 51. P. 933–940. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0584-0>
48. *Rogliani P., Matera M.G., Calzetta L. et al.* Long-term observational study on the impact of GLP-1R agonists on lung function in diabetic patients // *Resp. Med.* 2019. Vol. 154. P. 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.06.015>
49. *Ruessel K., Luecke E., Schreiber J.* Inhaler Devices in a Geriatric Patient Population: A Prospective Cross-Sectional Study on Patient Preferences // *Patient Prefer Adherence.* 2020. Vol. 7, № 14. P. 1811–1822. <https://doi.org/10.2147/PPA.S262057>
50. *Santus P., Radovanovic D., Di Marco S. et al.* Effect of indacaterol on lung deflation improves cardiac performance in hyperinflated COPD patients: an interventional, randomized, double-blind clinical trial // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015. Vol. 10. P. 1917–1923. <https://doi.org/10.2147/COPD.S91684>
51. *Satoh H., Kagohashi K., Ohara G. et al.* Use of tiotropium in patients with COPD aged 80 years and older // *Exp. Ther. Med.* 2013. Vol. 5, № 4. P. 997–1000. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.956>
52. *Scarpace P.J., Tumer N., Mader S.L.* Beta-adrenergic function in aging. Basic mechanisms and clinical implications // *Drugs Aging.* 1991. Vol. 1, № 2. P. 116–129. <https://doi.org/10.2165/00002512-199101020-00004>
53. *Sin D.D., Tu J.V.* Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 164, № 4. P. 580–584. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.4.2009033>
54. *Spannella F., Giulietti F., Cesari V. et al.* Combination therapy of inhaled indacaterol/glycopyrronium for chronic obstructive pulmonary disease in the very elderly: is it safe? An electrocardiographic evaluation // *Respiration.* 2018. Vol. 95. Suppl. 1. P. 22–29. <https://doi.org/10.1159/000487182>
55. *Stephenson A., Seitz D., Bell C.M. et al.* Inhaled anticholinergic drug therapy and the risk of acute urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study // *Arch. intern. Med.* 2011. Vol. 171, № 10. P. 914–920. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.170>
56. *Suissa S., Baltzan M., Kremer R., Ernst P.* Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture // *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.* 2004. Vol. 169, № 1. P. 83–88. <https://doi.org/10.1164/rccm.200305-640OC>
57. *Sykes D.L., Morice A.H.* The cough reflex: the janus of respiratory medicine // *Front. Physiol.* 2021. Vol. 12. P. 684080. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.684080>
58. *Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P.* Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia // *Thorax.* 2013. Vol. 68, № 1. P. 1029–1036. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202872>
59. *Takaku Y., Kurashima K., Ohta C. et al.* How many instructions are required to correct inhalation errors in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease? // *Resp. Med.* 2017. Vol. 123. P. 110–115. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.12.012>

60. Teramoto S., Ishii T., Yamamoto H. et al. Significance of chronic cough as a defence mechanism or a symptom in elderly patients with aspiration and aspiration pneumonia // *Europ. Resp. J.* 2005. Vol. 25, № 1. P. 210–211. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00111404>
61. Turan O., Turan P.A., Mirici A. Parameters affecting inhalation therapy adherence in elderly patients with chronic obstructive lung disease and asthma // *Geriat. Geront. Int.* 2017. Vol. 17, № 6. P. 999–1005. <https://doi.org/10.1111/ggi.12823>
62. Van de Hei S.J., Poot C.C., Van den Berg L.N. et al. Effectiveness, usability and acceptability of a smart inhaler programme in patients with asthma: protocol of the multicentre, pragmatic, open-label, cluster randomised controlled ACCEPTANCE trial // *Brit. med. J. Open Resp. Res.* 2022. Vol. 9, № 1. P. e001400. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001400>
63. Van Schayck C.P., Folgering H., Harbers H. et al. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis // *Thorax.* 1991. Vol. 46, № 5. P. 355–359. <https://doi.org/10.1136/thx.46.5.355>
64. Wallin M., Tagami T., Chen L. et al. Pulmonary drug delivery to older people // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2018. Vol. 135. P. 50–61. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.11.010>
65. Zaugg M., Lucchinetti E. Respiratory function in the elderly // *Anesthesiol. Clin. North. Amer.* 2000. Vol. 18, № 1. P. 47–vi. [https://doi.org/10.1016/s0889-8537\(05\)70148-6](https://doi.org/10.1016/s0889-8537(05)70148-6)
66. Lee H.W., Park J., Jo J. et al. Comparisons of exacerbations and mortality among regular inhaled therapies for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and Bayesian network meta-analysis // *PLoS Med.* 2019. Vol. 16, № 11. P. e1002958. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002958>

Поступила в редакцию 01.12.2024

После доработки 12.12.2024

Принята к публикации 23.12.2024

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 1. P. 87–95

V.A. Sergeeva¹, S.V. Bulgakova²

CHRONICAL OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: PRINCIPLES OF TREATMENT IN ELDERLY PATIENTS

¹ V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, 112 Bolshaya Kazachia str., Saratov 410012, e-mail: viktoriasergeeva@mail.ru; ² Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara 443099

Due to the high prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) among elderly patients, the relevance and importance of developing therapeutic concepts to improve the quality and longevity of life expectancy of this demographic group is increasing, taking into account the diverse factors that accompany the aging process. The aim of this review was to analyze the accumulated information from current literature sources on the use of various drugs for the treatment and control of COPD in elderly patients. Taking into account the characteristics of this cohort, various therapeutic approaches are discussed from the standpoint of efficacy and safety, and prospects for improving the delivery of inhaled drugs in order to increase their bioavailability, which is one of the most important factors in improving disease control, are assessed. More than 100 sources of relevant topics were processed; the most significant information in the light of the discussed problem is given in the article. The literature review focuses on the problem of drug management of COPD among elderly and senile people, which requires special attention and approach. The standards of COPD therapy applied to younger patients are not always optimal for geriatric patients. Awareness of physicians in this direction will allow personalizing medication prescriptions and improving the effectiveness in treatment of elderly patients with this pathology.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, elderly patients, geriatric syndromes, frailty, drug therapy, inhalation drugs*

Н.А. Первышин, С.В. Булгакова, Р.А. Галкин, П.А. Лебедев, Ю.А. Долгих

СТРУКТУРА САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ КОМОРБИДНОГО ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА ПО ДАННЫМ АМБУЛАТОРНОГО СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО РЕГИСТРА

Самарский государственный медицинский университет, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89,
e-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Цель работы — комплексная клиническая оценка структуры сахароснижающей терапии пожилого пациента с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) с акцентом на сопутствующие проявления метаболического синдрома (ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия). Исследование выполнено по ретроспективному дизайну. Выборку составили 462 коморбидных пожилых пациента с СД2, чьи первичные клинические данные сохранены и систематизированы в амбулаторном регистре с использованием разработанных цифровых средств и специализированного формализованного протокола. Изучены показатели клинико-метаболического статуса и структура сахароснижающей терапии. Выявлена высокая распространенность сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия — 92 %, ожирение — 63 %, дислипидемия — 86 %, патогенез которых тесно взаимосвязан с инсулинорезистентностью и ассоциирован с возрастом. Отмечено значимое несоответствие средних значений ключевых показателей терапевтического контроля СД целевым диапазонам: HbA_{1c} — $8,35 \pm 2,02$ %, САД — $134,93 \pm 9,48$ мм рт. ст., ЛПНП — $2,60 \pm 1,19$ ммоль/л. В структуре сахароснижающей терапии определена высокая доля назначения инсулина (46,3 %), в том числе короткого действия (22,6 %), а также препаратов, стимулирующих глюкозозависимую секрецию инсулина (39,8 %). Это свидетельствует о том, что при выборе терапевтической тактики врачи не всегда учитывают клинические проявления метаболического синдрома.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сахароснижающая терапия, пожилой возраст, коморбидные заболевания, метаболический синдром, инсулинорезистентность, показатели терапевтического контроля сахарного диабета

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) по праву считается одним из самых распространенных неинфекционных заболеваний. По данным Федерального регистра СД на 01.01.2023, численность пациентов с СД2 в России составила 4,58 млн [6]. Большинство пациентов с СД2 — это лица старшего возраста, пик распространенности заболевания приходится на возрастной период

65–69 лет [4]. Лица пожилого и старческого возраста отличаются высоким уровнем полиморбидности, что требует особого подхода к ведению данной категории пациентов. Наиболее характерными патологиями для лиц старшего возраста являются сердечно-сосудистые заболевания, неврологические нарушения, заболевания почек, старческая астения [2]. По современным воззрениям, цель лечения СД2 не ограничивается достижением целевых показателей углеводного обмена, среди приоритетов терапевтической тактики особо выделяют профилактику поздних осложнений, в том числе сердечно-сосудистой патологии, снижение смертности и инвалидизации пациентов, улучшение качества жизни. При планировании сахароснижающей терапии важнейшим аспектом выступает оценка соотношения ожидаемой пользы и риска при назначении лекарственных средств. Одним из наиболее угрожаемых побочных эффектов у пациентов всех возрастных групп, в особенности лиц пожилого возраста, является возникновение гипогликемии.

Частота гипогликемических состояний у пожилых пациентов с СД2 выше, чем у молодых, а их клинические проявления носят более опасный, бессимптомный характер [16]. Среди основных причин такой тенденции выделяют когнитивные расстройства, нарушения питания, а также полипрагмазию, свойственные для лиц старшего поколения. В работах М. Noale и соавт. продемонстрирована взаимосвязь наличия эпизодов гипогликемии и приема более пяти рецептурных лекарственных средств [24]. Последствия же гипогликемического состояния у лиц пожилого возраста носят гораздо более неблагоприятный характер, способствуют повышению риска падений, переломов, снижают повседневную активность, что приводит к развитию синдрома старческой астении [26]. Если рассматривать долгосрочную перспективу, то не менее

опасные последствия гипогликемического состояния заключаются в стимуляции прогрессирования инсулинорезистентности, непосредственно ассоциированной с ожирением, дислипидемией, сердечно-сосудистыми осложнениями и ХБП. По данным американских исследователей, гипогликемия увеличивает выработку незатерифицированных жирных кислот жировой тканью, что приводит к повышению уровня триглицеридов в плазме крови, снижению уровня холестерина ЛПВП и оказывает прямое повреждающее действие на клетки почек и миокарда [19].

Наиболее острым и сильным гипогликемическим действием среди используемых для коррекции углеводного обмена препаратов обладают инсулин короткого действия и глюкозозависимые стимуляторы секреции инсулина (прежде всего производные сульфонилмочевины). В исследовании индонезийских авторов, посвящённом изучению эпизодов гипогликемии у амбулаторных пациентов с СД2 ($n=501$), было установлено, что факторами, статистически значимо повышающими риск гипогликемии ($p<0,05$), являются терапия инсулином и препаратами сульфонилмочевины (ОШ 2; 95% ДИ 1–4) и сопутствующие заболевания (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,1–2,4) [27]. Исследование реальной эффективности моделей лечения СД, выполненное в Аргентине (RECAP-DM), в выборку которого были включены 397 пациентов (средний возраст — 62,5 года), продемонстрировало, что подавляющее большинство пациентов, отмечающих гипогликемию (86%), принимали препараты сульфонилмочевины в комбинации с бигуанидами либо в качестве монотерапии (48,6%) [20].

Одним из ключевых принципов пациент-ориентированного подхода, определяющих эффективность и безопасность терапевтической тактики управления СД в пожилом возрасте, является выделение доминирующей клинической проблемы пациента. Современная терапия СД2 требует комплексного лечения и должна быть направлена не только на снижение показателей гликемии, но и на управление риском сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Кроме того, выбор сахароснижающей терапии должен в обязательном порядке учитывать сопутствующие заболевания и индивидуальные терапевтические цели пациента [5]. В частности, нельзя недооценивать проблему ожирения у пожилых пациентов с СД2, тесно ассоциированную с прогрессированием инсулинорезистентности, артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией [17].

В настоящее время в арсенале врачей-эндокринологов появились препараты новых клас-

сов, прежде всего ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), способные повлиять на объективные конечные точки пациентов с СД2, такие как смертность от сердечно-сосудистых причин, развитие фатальных и нефатальных острого инфаркта миокарда и ОНМК. Кроме того, данные препараты способствуют снижению массы тела, разрывая замкнутую патологическую цепь метаболического синдрома, представляющего особую опасность в преклонном возрасте. Перечисленные аргументы послужили причиной к активному пересмотру терапевтических подходов к выбору сахароснижающей терапии, в частности роли и места препаратов сульфонилмочевины, требующих особой осторожности и тщательной оценки баланса между пользой и риском для конкретного коморбидного пожилого пациента [9].

Цель работы — комплексная клиническая оценка структуры сахароснижающей терапии пожилого пациента с СД2 с акцентом на сопутствующие проявления метаболического синдрома (ожирение, АГ, дислипидемия).

Задачи: анализ локального амбулаторного регистра пациентов с СД2 и выделение когорты лиц пожилого возраста, имеющих сопутствующие проявления метаболического синдрома; выявление особенностей коморбидного статуса участников по отдельным нозологическим формам (ожирение, АГ, дислипидемия), оценка распространенности макро- и микрососудистых осложнений; определение средних значений биомаркеров терапевтического контроля СД в выборке; изучение структуры медикаментозной терапии пожилого пациента с СД2 и ее клиническая оценка.

Материалы и методы

Исследование проведено по ретроспективному дизайну и носило выборочный неинтервенционный характер. Локальный регистр пациентов с СД набран на клинической базе двух амбулаторных медицинских организаций Самары — Самарской городской поликлиники № 4 Кировского района и Лечебно-диагностического центра «Наш доктор». Накопление клинического материала охватило период с 24 мая 2018 г. по 29 сентября 2024 г. Получено одобрение комитета по биоэтике Самарского государственного медицинского университета (протокол № 199 от 3 апреля 2019 г.).

Соответственно задачам исследования, из локального регистра пациентов с СД выделена ко-

горта участников, состоящая из пожилых пациентов с подтвержденным диагнозом СД2, имеющих сопутствующие проявления метаболического синдрома ($n=462$). В когорту включали всех пациентов, отвечающих критериям соответствия, записанных на прием к врачу-эндокринологу за период исследования, что обеспечивало случайный характер выборки. Критерии включения: пациенты 60–74,9 года с СД2, имеющие подтвержденный диагноз СД и сопутствующие заболевания, обусловленные метаболическим синдромом (ожирение, АГ, дислипидемия). Критерии исключения: СД1, неклассифицированный СД, отсутствие добровольного информированного согласия на оказание первичной медицинской помощи. Клиническая характеристика генеральной выборки участников исследования представлена в табл. 1.

Обследование, рекомендованное участникам исследования, в полной мере соответствовало стандарту диспансерного мониторинга пациентов с СД [8]. Клинические показатели определены в полном объеме у 100% пациентов, доступность отдельных лабораторных параметров была ограничена, поскольку период исследования совпал с пандемией COVID-19.

Процесс сбора и сохранения первичных медицинских данных участников в локальный регистр был автоматизирован и проводился с обеспечением цифровыми средствами. Использована программа для ЭВМ «Автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога АРМЭ 2.0» [13], которая обеспечивает сохранение медицинской информации на цифровом носителе непосредственно в процессе амбулаторного приема. Для программы разработана оригинальная матрица формализованного протокола амбулаторной консультации, которая охватывает 108 переменных, позволяющих иден-

тифицировать пациента и определить параметры его клинико-метаболического профиля, входящие в стандарт диспансерного наблюдения [12]. Для накопления и систематизации первичной медицинской информации использован второй компонент цифровой системы, специализированная база данных [10]. Третьим компонентом системы являются модули поддержки принятия врачебных решений, обеспечивающие автоматизированное определение расчетных показателей (ИМТ, СКФ по формуле СКД–ЕРІ, стадии ожирения и ХБП, группы риска АГ, целевых значений HbA_{1c} , АД, ЛПНП, риска SCORE2 и др.). Цифровые клинические калькуляторы доступны для врачей всех специальностей по ссылке <https://кафэндгер.рф/>. Выгрузку обработанного клинического материала базы данных автоматизированного рабочего места врача-эндокринолога (АРМЭ) проводили в файл Microsoft Excel с применением инструментов автоматизации по сформированному и сохраненному сценарию запроса Power Query.

Для статистического анализа и математического моделирования использовали специализированное программное обеспечение SPSS 26.0 («IBM Corporation», США). Номинальные признаки кодировали числами с присвоением соответствующих меток. Значения текстовых полей медикаментозной терапии валидировали по номинальной шкале с распределением по классам препаратов. Номинальные признаки описывали числом наблюдений и процентом от размера группы.

Проверку нормальности распределения для количественных признаков выполняли графоаналитическим методом с использованием визуального анализа гистограмм, а также критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Распространенность осложнений СД и коморбидной патологии рассчитывали по стандартной формуле. Частоту достижения целевых значений терапевтического контроля СД определяли исходя из лимитных значений, оцененных с применением оригинального цифрового клинического калькулятора данных https://кафэндгер.рф/Клинические_калькуляторы/Геронтология/Цели_контроля_СД2/index.html [11].

Результаты и обсуждение

Медицинские данные всех пациентов с СД, обратившихся за первичной медицинской помощью к врачу-эндокринологу, вносили в локальный регистр АРМЭ СД в режиме реального времени непосредственно во время амбулаторного при-

Таблица 1

Клиническая характеристика генеральной выборки

Участники, n	462
Пол (м/ж), n (%)	144/318 (31,2/68,8)
Средний возраст, лет	66,54±4,13
Стаж сахарного диабета, лет	10,10±8,76
ИМТ, кг/м ²	32,19±5,96
HbA_{1c} , %	8,35±2,02
Креатинин, мкмоль/л	92,85±30,95
СКФ СКД–ЕРІ (мл/мин на 1,73 м ²)	65,49±17,84

Примечание. Данные представлены абсолютным числом пациентов, относительной долей в группе, средним значением, стандартным отклонением ($M \pm SD$).

Таблица 2

Частота сопутствующих заболеваний у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Сопутствующие заболевания	Абс. число (%)
Нет	22 (4,5)
Одно	44 (9,1)
Два	185 (38,2)
Три	233 (48,1)
<i>Всего</i>	484 (100)

Примечание. Данные представлены абсолютным числом пациентов и относительной долей в локальном регистре АРМЭ СД (1.10.2024).

ема, поэтому объем накопленного материала является динамической величиной. База данных, использованная для настоящего исследования, была сформирована в октябре 2024 г. и содержала информацию 1 908 уникальных консультаций 1 261 пациента с нарушениями углеводного обмена, из них 484 принадлежали к группе лиц пожилого возраста и имели подтвержденный диагноз СД2. Частота сопутствующих заболеваний, ассоциированных с проявлениями метаболического синдрома (ожирение, АГ, дислипидемия), представлена в табл. 2.

Полученные данные наглядно демонстрируют, что подавляющее большинство пожилых пациентов с СД2 (94,5%) имеют коморбидную патологию, обусловленную проявлениями инсулинорезистентности и метаболического синдрома, все клинические признаки которых почти в половине случаев (48,1%) сочетаются у одного пациента. Не вызывает сомнения, что такой пациент требует повышенного внимания врача и персонализации подхода к терапевтической тактике с учетом высокой угрозы прогрессирования атеросклеротического процесса.

Распространенность отдельных нозологических форм сопутствующих заболеваний, а также взаимосвязанных с ними микро- и макрососудистых осложнений, определяющих качество жизни и прогноз пожилого пациента с СД2, представлена в табл. 3.

Палитра коморбидной патологии представлена всеми компонентами метаболического синдрома. Особенно ярко выделяется АГ, выявленная у 92% участников выборки, распространенность ожирения превышает 60%, дислипидемии — 80%. Все эти факторы оказывают существенное влияние на кардиоваскулярный риск у пациентов, а биомаркеры двух из перечисленных состояний (САД и уровень ЛПНП) входят в качестве исходных аргументов в алгоритм SCORE2, который

Таблица 3

Распространенность сопутствующих заболеваний и осложнений у коморбидных пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Нозологическая форма	Абс. число (%)
Ожирение	289 (63)
Артериальная гипертензия	425 (92)
Дислипидемия	399 (86,4)
<i>Микрососудистые осложнения</i>	
ХБП	68 (14,7)
из них III–IV стадии	58 (12,6)
Ретинопатия	301 (65,2)
из них перенесли лазеркоагуляцию	26 (5,6)
Диабетическая полинейропатия	423 (91,6)
из них с Ds диабетической стопы	8 (1,7)
<i>Макрососудистые осложнения</i>	
ИБС	201 (43,5)
из них с Ds стенокардии	169 (36,6)
из них острый инфаркт миокарда в анамнезе	61 (13,2)
из них с подтвержденным Ds ХСН всех стадий	193 (41,8)
ОНМК в анамнезе	52 (11,3)
Хроническое облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей	47 (10,2)

определяет вероятность наступления фатального и нефатального сердечно-сосудистого события у пациента в течение 10 лет (https://кафэндгер.рф/Клинические_калькуляторы/Геронтология/Риск_SCORE2/index.html).

Среди микрососудистых осложнений СД, ХБП определена двумя способами — исходя из анамнестических данных о выставленном ранее диагнозе и по стадии ХБП, оцененной по количественному показателю СКФ, рассчитанной по формуле СКД–ЕРІ. Распространенность ретинопатии превысила 60%, при этом только у 26 (5,6%) пациентов выполнена панретинальная периферическая лазеркоагуляция. Полинейропатия различных стадий отмечена почти у всех участников.

Учитывая общие механизмы патогенеза, большинство коморбидных пожилых пациентов с СД2 закономерно имеют полиморфные макрососудистые осложнения: хронические формы ИБС отмечены у 43,5%, острые сердечно-сосудистые события (острый инфаркт миокарда и ОНМК) были в анамнезе у 61 (13,2%) и 52 (11,3%) пациентов соответственно, у 9 (1,9%) — отмечены обе формы сосудистых событий.

По современным представлениям, динамика прогрессирования осложнений СД тесно ассоциирована с биомаркерами терапевтического контроля заболевания. Средние значения показателей гликемического, липидного обмена и уровня АД в выборке исследования представлены в *табл. 4*.

Важнейшим показанием к интенсификации и коррекции медикаментозного лечения СД, а также оптимизации регламента диспансерного наблюдения является недостижение целей гликемического, липидемического и гемодинамического контроля. С позиций доказательной медицины, разница (ΔHbA_{1c}) между реальным уровнем HbA_{1c} и его целевым значением является приоритетным критерием эффективности оказания медицинской помощи при СД [3]. Согласно результатам нашего исследования, среднее значение ΔHbA_{1c} у участников [1,09±1,79; 0,21 (0; 2,31) %] свидетельствует о неудовлетворитель-

ном контроле гликемического статуса у коморбидных пожилых пациентов с СД2. Абсолютный уровень HbA_{1c} (8,35±2,02%), гликемии на приеме (9±3,34 ммоль/л), ее высокая вариабельность при самоконтроле (7,02±4,25 ммоль/л) также подтверждают это заключение. Еще более неблагоприятная картина выявлена при анализе ключевого показателя дислипидемии, показатель ЛПНП также не укладывается в пределы целевого диапазона, его среднее значение составляет 2,60±1,19 ммоль/л, то есть почти в 2 раза превышает максимум целевого значения для пациентов с СД и высоким кардиоваскулярным риском. Действующие нормативные документы определяют целевой уровень САД для пациентов до 65 лет диапазоном 120–130 мм рт. ст., для лиц более старшего возраста допустимо до 140 мм рт. ст. При первичной оценке среднего уровня САД создается впечатление, что его значение (134,93±9,48 мм рт. ст.) приближено к удовлетворительному, однако при анализе частоты достижения терапевтических целей САД в выборке выясняется, что для порога 130 мм рт. ст. она составила всего 17,3%, для порога 140 мм рт. ст. — 54,5%.

Важнейшим элементом стратегии лечения пациента с СД любой возрастной группы является достижение целевых значений гликемического контроля. Ниже представлены данные, актуальные для пожилых пациентов с СД2, имеющих сопутствующую патологию, ассоциированную с метаболическим синдромом (*табл. 5*).

В пожилом возрасте с учетом множественных сопутствующих заболеваний целевое значение HbA_{1c} для большинства клинических случаев составляет 7,5%, исходя из чего была рассчитана частота достижения гликемической компенсации. Поскольку не у всех участников локального регистра был зарегистрирован данный показатель, в *табл. 5* указан валидный процент. По современным воззрениям, конкретные значения гликемии натощак и через 2 ч после еды для пациентов с СД2 не определяют, однако в рекомендациях [5] приведены значения, которые соответствуют HbA_{1c} 7,5% (7,5 и 10 ммоль/л соответственно), первое из которых было выбрано в качестве нижней границы. Гипогликемическое состояние представляет особую опасность для пожилых пациентов и оказывает значимое влияние на показатели сердечно-сосудистой смертности, что отмечено во многих исследованиях, в том числе многоцентровых [23]. В настоящей работе частота ночной гипогликемии также была подвергнута анализу в качестве пара-

Таблица 4

Показатели терапевтического контроля у коморбидных пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Клинический параметр	M±SD
HbA_{1c} , %	8,35±2,02
$\Delta HbA_{1c} = HbA_{1c}$ -ЦУ, %	1,09±1,79
Гликемия натощак на приеме, ммоль/л	9±3,34
Самоконтроль гликемии, ммоль/л	
min	6,68±2,21
max	13,65±4,75
Вариабельность гликемии, ммоль/л	7,02±4,25
Холестерин, ммоль/л	4,79±1,39
ЛПНП, ммоль/л	2,60±1,19
САД офис., мм рт. ст.	134,93±9,48
ДАД офис., мм рт. ст.	80,22±2,70

Таблица 5

Частота достижения целевого уровня гликемического контроля у коморбидных пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Клинический параметр	Абс. число	% в группе**
Гликированный гемоглобин $HbA_{1c} < 7,5\%$	80	43
Гликемия (лабораторно) натощак $< 7,5$ ммоль/л*	173	38,5
Гипогликемия		
днем	22	4,8
ночью	15	3,2

* Соответствует $HbA_{1c} < 7,5\%$; ** валидный процент для обследованных участников выборки.

метра гликемического контроля. Частота «опасной» ночной гипогликемии у коморбидных пожилых пациентов была невелика и составила 3,5%.

Структура гипогликемических средств отдельных классов, использованных для управления углеводным обменом у участников исследования, представлена в табл. 6.

Одной из причин высокой частоты назначения инсулинотерапии, отмеченной в выборке исследования (46,3%), может послужить особенность методологии сбора клинического материала: в выборку включали всех пациентов, обратившихся в медицинскую организацию за специализированной помощью врача-эндокринолога и соответствующих критериям отбора. В рутинной клинической практике более «легкие» пациенты с СД в состоянии компенсации, без выраженной сопутствующей патологии обычно наблюдаются у врачей общей практики и участковых терапевтов. На прием к врачу-эндокринологу обычно направляют более «сложных» пациентов, в том числе получающих инсулин и нуждающихся в регулярной коррекции дозировок. При анализе структуры инсулинотерапии по классам обращает на себя внимание высокая доля препаратов короткого и ультракороткого действия, достигающая 8,7 и 13,9% соответственно, в совокупности 22,6% от выборки. Средняя дозировка инсулина составила $39,50 \pm 22,31$ Ед.

Среди таблетированных препаратов первое место занимают бигуаниды (64,9%), на втором — препараты сульфонилмочевины (39,8%), на третьем — ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) — 10,2%; чаще всего пациенты получают монотерапию (40%) или два лекарственных средства (36,4%). Случаи полипрагмазии единичны (2,6%).

Вне всяких сомнений, лечение пожилого пациента с СД2, имеющего сопутствующие заболевания, обусловленные прогрессированием метаболического синдрома, представляет одну из самых сложных клинических задач в практике врачей-эндокринологов и геронтологов. Полиморбидный и системный характер поражения требует специализированной помощи многопрофильной команды врачей [22]. Если на ранних стадиях развития СД ведущая роль в определении прогноза пациента принадлежит компенсации углеводного обмена и лежит в зоне ответственности эндокринологов, то с возрастом по мере прогрессирования инсулинорезистентности и присоединения выраженных проявлений системного атеросклероза пациент все более нуждается в диспансерном наблюдении и ин-

Структура медикаментозной терапии коморбидных пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Группа препаратов	Абс. число (%)
Инсулин в анамнезе	187 (40,5)
в настоящее время	214 (46,3)
ультракороткого действия (аналоги)	40 (8,7)
короткого действия (человеческий)	64 (13,9)
среднего действия	99 (21,4)
комбинированный	23 (5)
длительного действия	89 (19,3)
Бигуаниды	300 (64,9)
Производные сульфонилмочевины	184 (39,8)
Ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2-го типа	47 (10,2)
Ингибиторы дипептилпептидазы 4-го типа	27 (5,8)
Монотерапия	185 (40)
Два таблетированных препарата	168 (36,4)
Три таблетированных препарата и более	12 (2,6)

тенсивном лечении специалистов-кардиологов. Эта мысль была убедительно аргументирована в выступлении профессора В.Ю. Мареева на пленарном заседании XXV Национального конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2024» (декабрь 2024).

Данные о структуре осложнений и распространенности сопутствующих заболеваний пожилых пациентов с СД2, полученные в нашем исследовании, подтверждают официальные эпидемиологические показатели Федерального регистра СД [6] и опубликованные материалы Международной диабетической ассоциации [21]. Можно выделить высокие показатели частоты хронических форм ИБС (43,5%) и ХСН (41,8%), зарегистрированные в локальном амбулаторном регистре АРМЭ, значение которых продемонстрировало значимое превышение по сравнению со средними показателями по РФ [15].

Причинами выявленного отклонения могут послужить следующие факторы: выборка локального регистра АРМЭ не может считаться полностью репрезентативной общей популяции пациентов с СД2, так как в нее в основном вошли декомпенсированные пациенты с осложненным течением СД2, записанные на прием эндокринолога, а не терапевта, который обычно ведет случаи со стабильным течением заболевания. Кроме того, по данным российского многоцентрового исследования ЭПОХА—ХСН, показатель распространенности ХСН в РФ

неуклонно растет и за последние 20 лет увеличился на 22%, превысив цифру 10% в общей популяции, и это без учета «утяжеляющих» факторов СД и возраста [14].

Важнейшим фактором критически высокой полиморбидности у пожилых пациентов с СД2 выступает инсулинорезистентность, которая реализуется в крайних проявлениях метаболического синдрома. Эта тенденция нашла подтверждение при анализе переменных локального регистра АРМЭ: распространенность ожирения составила 60,3%, АГ — 92%, дислипидемии — 86,4%. Можно с уверенностью предположить, что именно сочетание этих опасных патологических состояний затрудняет достижение терапевтических целей лечения.

Согласно полученным результатам, большинство коморбидных пожилых пациентов с СД2 не достигает целевых значений показателей терапевтического контроля, конвенциональных факторов кардиоваскулярного риска и имеет очень высокую вероятность сердечно-сосудистых исходов. Если относительная доля пациентов с удовлетворительными параметрами гликемического статуса в выборке исследования была достаточно велика (43% по HbA_{1c}), то частота достижения терапевтических целей САД в выборке составила всего 17,3% для порога 130 мм рт. ст., 54,5% — для порога 140 мм рт. ст., а значение ключевого индикатора компенсации дислипидемии ЛПНП ($2,58 \pm 1,21$ ммоль/л) почти в 2 раза превышало безопасную концентрацию. Эти аргументы еще раз подчеркивают приоритетное значение нормализации липидемического и гемодинамического профилей у коморбидного пожилого пациента с СД2, поскольку именно они определяют «оперативный» сердечно-сосудистый прогноз [7, 28].

За последние 20–25 лет стратегия управления СД претерпела кардинальные изменения. Всеобщее обучение пациентов в школах диабета, появление принципиально новых классов пероральных сахароснижающих препаратов, таких как иНГЛТ-2, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа, глобальная тенденция постарения населения в значительной мере сместили приоритеты терапевтической тактики. Если в середине и конце XX в. пациенты с СД часто погибали от острой диабетической комы и терминальной нефропатии, то в настоящее время лидирующие позиции в структуре смертности прочно занимает сердечно-сосудистая патология [4].

Одна из основных задач, которую ставил перед собой авторский коллектив при работе над дан-

ной статьёй, заключалась в сборе и систематизации доказательной базы того очевидного факта, что выраженность проявлений метаболического синдрома не всегда адекватно оценивают при планировании терапевтической тактики у пожилого пациента с СД2. В выборке нашего исследования 289 пациентов имели диагноз ожирения, из них 24 (8,3%) получали лечение инсулином ультракороткого действия, 43 (14,9%) — препаратами короткого действия, 112 (38,8%) — препаратами сульфонилмочевины. Бесспорно, перечисленные препараты обладают наиболее сильным гипогликемическим эффектом и доказали свою высокую эффективность в решении задачи оперативного купирования гликемического статуса. Однако их основной побочный эффект, представляющий приоритетную прогностическую опасность для пожилого пациента, заключается в стимуляции патогенетических механизмов инсулинорезистентности и повышении массы тела. При этом нельзя забывать, что именно ожирение, АГ и дислипидемия, спровоцированные неуклонным прогрессированием инсулинорезистентности, детерминируют кардиоваскулярный риск и в большинстве случаев срок жизни пациента [18, 25].

Соблюдение принципов пациентоориентированного подхода заставляет врача проявлять особую осторожность при сочетании трех мощнейших факторов сердечно-сосудистого риска — возраста 60+, СД2 и ожирения, тщательно и рационально взвешивать риск и потенциальную пользу применяемых лекарственных средств, оценивать баланс приоритетов между достижением целей гликемического и липидемического контроля. При выборе оптимального препарата врачу следует принимать во внимание тот аргумент, что излишняя интенсификация лечения СД у пожилых пациентов, пусть и эффективное, но не всегда рациональное назначение инсулина короткого действия и глюкозозависимых секретагогов могут привести к усилению инсулинорезистентности, стимуляции атерогенеза и снижению функционального статуса сердечно-сосудистой системы, при этом не давая ощутимых преимуществ по профилактике отсроченного риска сердечно-сосудистых событий [1]. Можно предположить, что в случае абсолютных показаний к инсулинотерапии у пожилого пациента с СД2 и сопутствующим ожирением более оптимальной тактикой гликемической компенсации будет сочетание максимально переносимых доз препаратов класса иНГЛТ-2 и базального инсулина-аналога беспикового действия. При этом нельзя обойти

вниманием тот факт, что ИНГЛТ-2 при наличии достоверного благоприятного влияния на прогноз коморбидных пациентов по сердечно-сосудистым и почечным конечным точкам имеют ограничения применения, как и любые другие лекарственные средства. В частности, они не могут служить альтернативой инсулинотерапии при высоком риске кетоза и кетоацидоза.

Выводы

Для пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа характерна высокая распространенность коморбидных состояний (артериальная гипертензия — 92%, ожирение — 63%, дислипидемия — 86,4%), обусловленных выраженными проявлениями инсулинорезистентности и метаболического синдрома.

Средние значения ключевых показателей терапевтического контроля у коморбидных пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в большинстве случаев не достигают целевого диапазона: HbA_{1c} — $8,35 \pm 2,02\%$, САД — $134,93 \pm 9,48$ мм рт. ст., ЛПНП — $2,60 \pm 1,19$ ммоль/л.

В структуре сахароснижающей терапии коморбидного пожилого пациента с сахарным диабетом 2-го типа отмечена высокая доля назначения инсулина (46,3%), в том числе короткого действия (22,6%), а также препаратов, стимулирующих глюкозозависимую секрецию инсулина (39,8%).

Выявленные особенности структуры сахароснижающей терапии коморбидного пожилого пациента с сахарным диабетом 2-го типа указывают на то, что при выборе терапевтической тактики врач не всегда учитывают клинические проявления метаболического синдрома.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю. и др. Резолюция совета экспертов по актуальным вопросам применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 в терапии сахарного диабета 2-го типа // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 2. С. 211–214. <https://doi.org/10.14341/DM13034>
2. Булгакова С.В., Четверикова И.С., Тренева Е.В., Курмаев Д.П. Старческая астения и сахарный диабет типа 2: два взаимосвязанных состояния? // Клинический геронтолог. 2022. Т. 28, № 3–4. С. 60–67. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202203-04060-067>
3. Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. и др. Динамический мониторинг HbA_{1c} в регионах России: сравнение данных мобильного медицинского центра (Диамодуль) и регистра сахарного диабета Российской Федерации // Сахарный диабет. 2020. Т. 23, № 2. С. 104–112. <https://doi.org/10.14341/DM12327>
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ

по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // Сахарный диабет. 2021. Т. 24, № 3. С. 204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>

5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 2S. Р. 1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>

6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 2. С. 104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>

7. Калашников В.Ю., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом по данным Федерального регистра Российской Федерации (2013–2016 гг.) // Сахарный диабет. 2019. Т. 22, № 2. С. 105–114. <https://doi.org/10.14341/DM10167>

8. Клинические рекомендации: Сахарный диабет 2 типа у взрослых / Под ред. И.И. Дедова и др. М.: Российская ассоциация эндокринологов, 2022. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/290_2 (дата обращения 12.07.24).

9. Недосугова Л.В. Роль препаратов сульфонилмочевин в развитии сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа // Сахарный диабет. 2013. Т. 59, № 2. С. 26–35.

10. Первышин Н.А. База клинических данных пациентов с сахарным диабетом (СД), собранная в амбулаторных условиях с применением автоматизированного рабочего места эндокринолога АРМЭ 2.0 (БД АРМЭ СД): Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2024625501 от 26.11.2024. <https://fips.ru/EGD/3d095979-02fa-4143-905f-9b8a8b433fec>

11. Первышин Н.А., Булгакова С.В., Шамин Е.А. Клинический калькулятор расчета индивидуальных целевых показателей терапевтического контроля сахарного диабета 2 типа у пожилых пациентов: Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2024667637 от 26.07.2024. <https://fips.ru/EGD/5be52383-fe61-4fab-bdd9-2ef17629f904>

12. Первышин Н.А., Галкин Р.А. Формализованный протокол амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом врачом-эндокринологом // Проф. мед. 2018. Т. 21, № 6. С. 87–92. <https://doi.org/10.17116/profmed20182106187>

13. Первышин Н.А., Зеленко Л.С., Спиваков Д.А. Автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога для амбулаторного приема пациентов (АРМЭ 2.0): Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2019666562 от 12 декабря 2019 г. <https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PrEVM&id=BA8CA6DE-52E0-4E19-8220-75577614C211>

14. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН // Кардиология. 2021. Т. 61, № 4. С. 4–14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>

15. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН // Сердечная недостаточность. 2006. Т. 7, № 3. С. 112–115. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18849315>

16. Abdelhafiz A.H., Rodríguez-Mañas L., Morley J.E., Sinclair A.J. Hypoglycemia in older people — a less well recognized risk factor for frailty // Aging Dis. 2015. Vol. 6, № 2. Р. 156–167. <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2014.0330>

17. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022 // Diabet. Care. 2022. Vol. 45, Suppl. 1. Р. S113–S124. <https://doi.org/10.2337/dc22-S008>

18. Eeg-Olofsson K., Cederholm J., Nilsson P.M. et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese

patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients // *Diabetologia*. 2009. Vol. 52, № 1. P. 65–73. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1190-x>

19. *Ensling M., Steinmann W., Whaley-Connell A.* Hypoglycemia: A possible link between insulin resistance, metabolic dyslipidemia, and heart and kidney disease (the cardiorenal syndrome) // *Cardiorenal. Med.* 2011. Vol. 1, № 1. P. 67–74. <https://doi.org/10.1159/000322886>

20. *Gonzalez C., Monti C., Pinzon A. et al.* Argentinean Recap Group. Prevalence of hypoglycemia among a sample of sulfonylurea-treated patients with Type 2 diabetes mellitus in Argentina: The real-life effectiveness and care patterns of diabetes management (RECAP-DM) study // *Endocr. Diabet. Nutr. (Engl. Ed.)*. 2018. Vol. 65, № 10. P. 592–602. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.05.014>

21. *IDF Diabetes Atlas*, 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation, 2021. <https://www.diabetesatlas.org/en/> (дата обращения 11.12.2024).

22. *Mahé G., Aboyans V., Cosson E. et al.* Challenges and opportunities in the management of type 2 diabetes in patients with lower extremity peripheral artery disease: a tailored diagnosis and treatment review // *Cardiovasc. Diabet.* 2024. Vol. 23, № 1. P. 220. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02325-9>

23. *Margolis K.L., O'Connor P.J., Morgan T.M. et al.* Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial // *Diabet.*

Care. 2014. Vol. 37, № 6. P. 1721–1728. <https://doi.org/10.2337/dc13-2334>

24. *Noale M., Veronese N., Cavallo Perin P. et al.* Polypharmacy in elderly patients with type 2 diabetes receiving oral antidiabetic treatment // *Acta Diabet.* 2016. Vol. 53, № 2. P. 323–30. <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0790-4>

25. *Pagidipati N.J., Zheng Y., Green J.B. et al.* TECOS Study Group. Association of obesity with cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: Insights from TECOS // *Amer. Heart J.* 2020. № 219. P. 47–57. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.09.016>

26. *Quartuccio M., Buta B., Kalyani R.R.* comparative effectiveness for glycemic control in older adults with diabetes // *Curr. Geri Rep.* 2017. Vol. 6. P. 175–186. <https://doi.org/10.1007/s13670-017-0215-z>

27. *Veryanti P.R., Sauriasari R., Sartika R.A.D., Elya B.* Factors influencing hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus outpatients with State Health Insurance at Regional General Hospitals in Jakarta, Indonesia // *Curr. Diabet. Rev.* 2024. Vol. 21, № 1. P. e110124225530. <https://doi.org/10.2174/0115733998280552231228064154>

28. *Zheng X., Jiang M., Ren X., Han L.* The longitudinal association of remnant cholesterol with diabetes in middle-aged and elderly Chinese: a nationwide population-based cohort study // *J. Diabet. Complica. China*. 2023. Vol. 37, № 1. P. 108360. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108360>

Поступила в редакцию 19.01.2025

После доработки 03.02.2025

Принята к публикации 10.02.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 1. P. 96–104

N.A. Pervyshin, S.V. Bulgakova, R.A. Galkin, P.A. Lebedev, Yu.A. Dolgikh

THE STRUCTURE OF HYPOGLYCEMIC THERAPY IN A COMORBID ELDERLY PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS ACCORDING TO THE OUTPATIENT SPECIALIZED REGISTRY

Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya str., Samara 443099,
e-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Objective — a comprehensive clinical assessment of the structure of hypoglycemic therapy in an elderly patient with type 2 diabetes mellitus (DM2) with an emphasis on concomitant manifestations of metabolic syndrome (obesity, hypertension, dyslipidemia). The study was carried out according to a retrospective design; the sample consisted of 462 comorbid elderly patients with DM2, whose primary clinical data were stored and systematized in an outpatient registry using developed digital tools and a specialized formalized protocol. Indicators of clinical and metabolic status and the structure of hypoglycemic therapy were studied. A high prevalence of concomitant diseases (hypertension — 92%, obesity — 63%, dyslipidemia — 86%) was revealed, the pathogenesis of which is closely interrelated with insulin resistance and is associated with age. A significant discrepancy between the average values of key indicators of therapeutic control of diabetes and the target ranges was noted: HbA_{1c} ($8,35 \pm 2,02\%$), systolic blood pressure ($134,93 \pm 9,48$ mmHg), LDL ($2,60 \pm 1,19$ mmol/L). A high proportion of prescribing insulins (46,3%), including short-acting ones (22,6%), as well as drugs that stimulate glucose-independent insulin secretion (39,8%), was determined in the structure of sugar-lowering therapy, which indicates that the clinical manifestations of metabolic syndrome are not always taken into account when choosing therapeutic tactics.

Key words: type 2 diabetes mellitus, hypoglycemic therapy, old age, comorbid diseases, metabolic syndrome, insulin resistance, indicators of therapeutic control of diabetes mellitus

Д.С. Медведев¹, Д.В. Добрынин², С.Б. Мальцев¹, В.О. Полякова¹,
К.А. Козлов³, С.Б. Шевченко⁴

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НА БИОМАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ (аналитический обзор)*

¹ Санкт-Петербургский медико-социальный институт, 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72, лит. А;

² Медико-санитарная часть МВД РФ по Санкт-Петербургу и Ленинградской обл., 191015, Санкт-Петербург, ул. Очаковская, 7, лит. А; ³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ⁴ Институт экспериментальной медицины, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, e-mail: kozlov_kl@mail.ru

Физическая активность играет важную роль в поддержании здоровья и замедлении старения, снижая риск развития ряда хронических заболеваний. Эпидемиологические данные подтверждают тесную связь между физической активностью и продолжительностью жизни. Механизмы, лежащие в основе этих улучшений, очень сложны и до конца неизвестны. О физиологических процессах, связанных со старением организма, можно судить по биомаркерам. Физическая активность и упражнения оказывают значительное влияние на различные физиологические и биохимические процессы, связанные со старением, включая скорость укорочения теломер, хроническое воспаление, митохондриальную дисфункцию, высвобождение миокинов, аутофагию, окислительный стресс и передачу сигналов инсулиноподобного фактора роста. Цель данного обзора — анализ данных литературы о влиянии физической активности на биомаркеры возрастных изменений и заболеваний.

Ключевые слова: физическая активность, старение, пожилые, биомаркеры, возрастные заболевания

Средняя продолжительность жизни в развитых странах, по прогнозам, превысит 80 лет. В результате, доля пожилого населения неуклонно будет расти, и к 2050 г. примерно $\frac{1}{4}$ населения мира будет старше 65 лет [25]. Растущее и стареющее население приводит к увеличению расходов на здравоохранение и другим социально-экономическим проблемам. При этом продолжительность здоровой жизни значительно отстаёт от общей продолжительности жизни, что означает более длительный период нетрудоспособности [26]. Чтобы улучшить общее состояние здоровья, предложены стратегии первичной профилактики, которые включают регулярные физические упражнения [51].

Физическая активность является модифицируемым фактором риска значительного числа хронических состояний, актуальных для лиц старших возрастных групп, включая ИБС, ХСН, сахарный диабет 2-го типа, ХОБЛ, остеопороз, депрессию, деменцию [59]. При этом регулярная физическая активность может предотвратить или уменьшить их тяжесть и улучшить функциональную независимость [44, 58].

Молекулярные механизмы и потенциальные меры противодействия биологическому старению очень сложны. К основным признакам старения относят нестабильность генома, нарушение протеостаза, эпигенетические изменения, дисфункцию митохондрий, клеточное старение, истощение стволовых клеток, нарушение межклеточной коммуникации, нарушение восприятия питательных веществ и укорочение теломер.

О физиологических процессах, связанных со старением организма, можно судить по биомаркерам [53]. В 2001 г. появилось классическое определение: «Биомаркер — это объективно измеренная или оцененная иным способом характеристика (индикатор) нормальных биологических процессов, патологических процессов или ответа на вмешательство» [8]. Биомаркер старения определяется как «биологический параметр организма, который либо сам по себе, либо в составе некоторого многомерного композита при отсутствии болезни лучше предсказывает функциональные способности в более позднем возрасте, чем хронологический возраст» [5]. Описан целый ряд биомаркеров, связанных с возрастным ослаблением организма

* Работа выполнена в рамках государственного задания FGWG-2025-0025.

и хроническим воспалением [11, 15, 56]. Так, показано, что старение, определяемое характерными клеточными процессами фиброза, воспаления и истощения стволовых клеток в присутствии функционального белка р53, обратно пропорционально продолжительности жизни на клеточном уровне [12].

Цель исследования — анализ данных литературы, посвящённых изучению влияния физической активности на биомаркеры возраст-ассоциированных физиологических изменений и возрастных заболеваний.

Физическая активность включает любую деятельность, которая требует затрат энергии и сокращения мышц с разной интенсивностью и часто происходит спонтанно, не являясь частью регулярного распорядка дня (ходьба, работа в саду и по дому) [21]. Физические упражнения — это разновидность деятельности, которая включает запланированную, регулярную, повторяющуюся и целенаправленную двигательную активность для улучшения или поддержания телесной формы, например бег трусцой, езда на велосипеде и аэробные упражнения.

Физическая активность и маркеры возрастных изменений. Известно, что физическая активность играет важную роль в поддержании здоровья и замедлении старения, снижая риск развития ряда хронических заболеваний [19, 45]. Эпидемиологические данные подтверждают тесную связь между физической активностью и продолжительностью жизни [55]. С помощью регулярных физических упражнений можно оказывать влияние на течение некоторых возрастассоциированных заболеваний, связанных с сокращением продолжительности жизни (такие как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, сердечно-сосудистые заболевания) [30, 43, 54].

Физическая активность и упражнения оказывают значительное влияние на различные физиологические и биохимические процессы в организме пожилых людей, включая хроническое воспаление, митохондриальную дисфункцию, высвобождение миокинов, аутофагию, окислительный стресс и передачу сигналов инсулиноподобного фактора роста [4, 23]. Сочетание анаэробных и аэробных упражнений улучшает резистентность к инсулину и способствует выработке гормонов, противодействующих старению, таких как гормон роста, инсулиноподобный фактор роста-1 и дегидроэпиандростеронсульфат у пожилых женщин [29]. Регулярная физическая активность оказывает влияние на стероидные гормоны гипоталамо-гипофи-

зарно-надпочечниковой системы, подверженные возрастным изменениям, снижая уровень кортизола и повышая уровень дегидроэпиандростеронсульфата [20, 41]. Подтверждена возможность физических упражнений благоприятно влиять на уровень нейрхимических веществ (нейротрофического фактора головного мозга, инсулиноподобного фактора роста-1, фактора роста эндотелия сосудов, гомоцистеина, С-РБ, метаболитов головного мозга, гормона роста, TNF- α , интерферона- γ) [17, 27]. Многокомпонентные и комбинированные упражнения уменьшают признаки старческой астении [50], замедляют развитие деменции, улучшая физическую работоспособность и снижая уровень воспалительных биомаркеров, таких как IL-6 и С-РБ [52].

Одним из доказанных молекулярных маркеров биологического возраста является длина теломер [24]. Теломеры, расположенные на концах хромосом, представляют собой длинные повторяющиеся нуклеотидные последовательности, основная функция которых заключается в защите целостности геномной ДНК от разрушения, тем самым поддерживая стабильность генома на протяжении всего клеточного цикла [61]. Российский ученый А.М. Оловников предположил, что при матричном синтезе линейного полинуклеотида (репликации хромосомы) копия должна быть короче и с этим связано ограниченное количество клеточных делений. Также было предсказано существование специального фермента, удлиняющего концы хромосом в бессмертных клетках.

При каждом делении клетки теломера постепенно укорачивается примерно на 50–100 пар нуклеотидных оснований. Со временем теломеры становятся слишком короткими, чтобы клетка могла делиться дальше, что приводит к клеточному старению. Эта связь старения с уменьшением длины теломер была подтверждена несколькими исследованиями [39]. Теломераза, фермент, содержащий каталитическую единицу белка обратной транскриптазы, считается основным фактором репликации теломерных участков. Активность теломеразы помогает оценить потенциал пролиферации клетки [46].

Хотя длина теломер и скорость их укорочения имеют значительные индивидуальные различия, в том числе в зависимости от пола [39], длина теломер остаётся стабильной с детства до ранней зрелости и уменьшается в позднем взрослом возрасте. Критически короткие теломеры связаны с деградацией хромосом, слиянием концов и недостаточной

рекомбинацией, которые способствуют процессу старения и возрастным патологиям. Кроме того, укорочение теломер также связано с несколькими хроническими заболеваниями и патологическими состояниями, такими как диабет, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, рак, а также с психологическим стрессом [14, 48, 49].

Таким образом, длину теломер всё чаще рассматривают как клинический инструмент для оценки риска возрастных заболеваний [36]. Некоторые эпидемиологические исследования подтвердили повышенный риск преждевременной смерти при укорочении теломер [31].

Негативные факторы риска, связанные с образом жизни, такие как курение и ожирение, оказывают пагубное влияние на теломеры, а активный образ жизни благотворно влияет на сохранение длины теломер [6, 16]. Это позволяет предположить, что физическая активность замедляет старение на клеточном уровне [47].

Физическая активность и кардиометаболические маркеры. Регулярные тренировки защищают сердце от ишемических и реперфузионных повреждений, укрепляя сердечную мышцу и улучшая её функциональные возможности [3]. Одним из ключевых эффектов регулярных физических упражнений является повышение кардиореспираторной выносливости, которая измеряется показателем максимального потребления кислорода. Это обусловлено увеличением содержания митохондрий, десатурацией миоглобина, улучшением окислительной способности скелетной мускулатуры, увеличением плотности капилляров, повышением активности ферментов дыхательной цепи, улучшением транспорта электронов.

В основе защитных эффектов физической активности лежат механизмы, связанные с уменьшением объема жировой ткани, снижением инсулинорезистентности, АД, воспалительных процессов и атерогенной дислипидемии и влияющие на повышение чувствительности к инсулину, улучшение толерантности к глюкозе, эндотелиальной функции и увеличение фибринолитической активности [2, 7].

Хотя механизм липидных изменений, вызванных физической нагрузкой, до конца неясен, регулярные упражнения могут увеличивать потребление липидов в крови, следовательно, снижать их уровень [22]. Физическая нагрузка может увеличивать активность липопротеинлипазы, ответственной за гидролиз хиломикрон и триацилглицеролов в составе ЛПОНП в гранулах [10]. Рецептор печени X (LXR) — один из факторов транскрипции

суперсемейства ядерных рецепторов, которые играют ключевую роль в метаболизме холестерина в печени. Показано, что низкоинтенсивные физические нагрузки приводят к значительному увеличению экспрессии [9]. Пропотеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) рассматривается как новый биомаркер выведения ЛПНП и мишень терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Физические упражнения могут снижать уровень холестерина ЛПНП в плазме крови, а PCSK9 играет важную роль в регуляции рецептора ЛПНП [34]. Под влиянием физических упражнений мышечная ткань потребляет триглицериды и увеличивает активность липопротеинлипазы, что приводит к большему гидролизу триглицеридов. Меньшее количество PCSK9 приводит к тому, что печень поглощает и выводит больше ЛПНП. Повышение активности LXR увеличивает экспрессию АТФ-связывающего кассетного транспортера А-1 в макрофагах, а затем способствует процессу обратного транспорта холестерина, в результате чего больше холестерина переносится в печень с помощью ЛПВП [62].

Увеличение числа митохондрий в жировых клетках способствует повышению их способности окислять жиры и использовать энергию более эффективно. Биогенез митохондрий в мышечных волокнах улучшает их выносливость и способность переносить длительные нагрузки, новые митохондрии в сердечной мышце повышают её энергетический потенциал и устойчивость к нагрузкам. Физические упражнения увеличивают уровень экспрессии eNOS. Они также оказывают длительное противовоспалительное действие, которое проявляется снижением уровня активных воспалительных маркеров, таких как IL-6, TNF- α и С-РБ. Высокая переносимость нагрузок коррелирует с низким уровнем С-РБ [13].

Мышечная ткань выделяет миокины, которые обладают противовоспалительными свойствами и участвуют в межклеточных коммуникациях. Миокины способствуют улучшению взаимодействия разных органов и систем, что препятствует прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения [32]. Миокины, высвобожденные из скелетной мускулатуры, воздействуют на печень, жировую ткань, мозг и другие органы, регулируя их функции. Благодаря противовоспалительным и антиремоделлирующим свойствам миокинов, физические упражнения помогают предотвратить патологические изменения в структуре и функциях сердца и сосудов [1]. Установлено, что даже однократная

тренировка в виде ходьбы усиливает эндогенный фибринолиз путем повышения активности тканевого активатора плазминогена в плазме и снижения активности ингибитора активации плазминогена 1-го типа [33]. Отсутствие физической активности способствует повышению активности окислительного стресса, дисфункции эндотелия и выраженности атеросклероза [38].

Физическая активность и нейромаркеры. Было доказано, что физические упражнения предотвращают возрастное снижение познавательных функций и могут приводить к значительному улучшению когнитивных способностей у пожилых людей [60]. Механизмы, лежащие в основе этих улучшений, до конца неизвестны, но появляющиеся данные свидетельствуют о том, что физические упражнения повышают уровень нейротрофических факторов, которые представляют собой семейство молекул, поддерживающих рост и жизнеспособность нейронов. И наоборот, концентрация воспалительных цитокинов, которые нарушают передачу сигналов в нейронах, значительно снижается после физических упражнений. Предполагается, что эти изменения стимулируют физиологический каскад, который способствует ангиогенезу, глиогенезу, нейрогенезу и синаптогенезу, а также уменьшают системное воспаление.

В нескольких исследованиях было выявлено влияние на нейротрофические и воспалительные маркеры, связанное с положительными когнитивными результатами после физических упражнений. Основными нейротрофическими факторами, участвующими в этой взаимосвязи, являются нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Кроме того, воспалительные цитокины IL-6 и С-РБ являются достоверными маркерами системного воспаления, которое препятствует передаче сигналов нейронами.

С точки зрения механизма действия, вышеупомянутые воспалительные цитокины и нейротрофические факторы влияют на когнитивные способности посредством каскада неврологических процессов. Например, BDNF регулирует синаптическую передачу в нейронных областях, тесно связанных с памятью, таких как гиппокамп. В ряде нейронных сетей BDNF также критически важен для нейропротекции, нейромодуляции и нейрогенеза [35]. С другой стороны, повышение уровня воспалительных цитокинов связано со снижением когнитивных способностей в результате нейровоспалительных процессов. С-РБ, например, тесно

связан с прогрессированием когнитивных нарушений и патогенезом возникновения деменции. Таким образом, работа по усилению нейротрофических факторов и снижению уровня воспалительных цитокинов необходима для потенциального повышения когнитивных функций у лиц, подверженных риску развития деменции.

Кроме того, многокомпонентные программы упражнений могут влиять на положительную динамику показателей окислительного стресса и антиоксидантной способности, что поможет смягчить негативные последствия старческой деменции для здоровья и благополучия [4].

Физическая активность и маркеры метаболизма костной ткани. Возраст является независимым фактором риска развития остеопороза. Исследования подтверждают важность регулярного участия в специальных программах упражнений для предотвращения и минимизации остеопоротического разрушения костей и его последствий для здоровья [52]. Появляется всё больше доказательств в пользу мультимодального подхода для людей с остеопорозом, включающего различные виды упражнений и тренировок [14]. Кроме того, физические упражнения могут оказывать положительное и значительное влияние на качество жизни, равновесие и функциональную подвижность даже у пациентов с переломами позвоночника, вызванными остеопорозом [35, 51].

Биомаркеры метаболизма костной ткани, отражающие клеточную активность, связанную с процессом обновления костной ткани, могут быть эффективным инструментом для оценки результативности программ физической активности и упражнений для людей с остеопорозом [18]. Наиболее специфичными и чувствительными биомаркерами для лечения остеопороза и наиболее приемлемыми для мониторинга медикаментозной терапии являются СТХ-1 (резорбция кости) и P1NP (формирование кости) [28, 37, 42].

Улучшение метаболизма костной ткани было связано с различными видами физической активности, например тренировками по футболу [57]. Выявлено положительное влияние высокоинтенсивных водных упражнений на резорбцию и формирование костной ткани у людей с остеопорозом и остеопенией [40].

Заключение

Физическая активность является одним из ключевых факторов поддержания здоровья и долголетия. Эпидемиологические исследования показыва-

ют, что регулярные физические нагрузки снижают риск развития многих хронических заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, метаболические нарушения, остеопороз. Кроме того, физическая активность способствует улучшению когнитивных функций и психоэмоционального состояния у людей старших возрастных групп. Однако механизмы, благодаря которым физическая активность оказывает положительное воздействие на организм, остаются недостаточно изученными. Физическая активность замедляет старение на клеточном уровне, судя по влиянию на скорость укорочения теломер, и может вызывать эпигенетические изменения, которые приводят к усиленной экспрессии генов, отвечающих за антиоксидантную защиту. Физическая активность снижает окислительный стресс посредством нескольких взаимосвязанных механизмов: стимуляции антиоксидантной системы, уменьшения выраженности хронического воспаления, улучшения митохондриальной функции, активации аутофагии, выработки миокинов и генетической адаптации. Активизация этих механизмов подтверждается установлением взаимосвязи между физической активностью и биомаркерами старения, в том числе кардиометаболическими маркерами, нейромаркерами и маркерами метаболизма костной ткани.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Владимирский В.Е., Владимирский Е.В., Лунина А.Н. и др. Молекулярные механизмы адаптационных и лечебных эффектов физических нагрузок у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Вопр. курортол., физиотер. и ЛФК*. 2022. Т. 09, № 2. С. 69–77. <https://doi.org/10.17116/kurort20229902169>
2. Ройтберг Г.Е., Сластикова И.Д., Дорош Ж.В., Дмитриева О.Ю. Влияние физической нагрузки на основные компоненты метаболического синдрома // *Проф. мед.* 2016. № 19 (3). С. 28–33. <https://doi.org/10.17116/profmed201619328-33>
3. Санер Х. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний посредством физической активности и тренировок: нагрузка как лекарство // *Кардиол. и сердечно-сосудистая хир.* 2013. № 6 (6). С. 17–23.
4. Angulo J., El Assar M., Álvarez-Bustos A., Rodríguez-Mañas L. Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty // *Redox Biol.* 2020. Vol. 35. P. 101513. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101513>
5. Baker G.T., Sprott R.L. Biomarkers of aging // *Exp. Geront.* 1988. Vol. 23 (4–5). P. 223–239. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(88\)90025-3](https://doi.org/10.1016/0531-5565(88)90025-3)
6. Balan E., Decottignies A., Deldicque L. Physical Activity and Nutrition: Two Promising Strategies for Telomere Maintenance? // *Nutrients*. 2018. Vol. 10 (12). P. 1942. <https://doi.org/10.3390/nu10121942>
7. Bassuk S.S., Manson J.E. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease // *J. Appl. Physiol.* 2005. Vol. 99. P. 1193–1204. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00160.2005>
8. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001. Vol. 69 (3). P. 89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
9. Butcher L.R., Thomas A., Backx K. et al. Low-intensity exercise exerts beneficial effects on plasma lipids via PPARgamma // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2008. Vol. 40 (7). P. 1263–70. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31816c091d>
10. Calabresi L., Franceschini G. Lecithin: cholesterol acyltransferase, high-density lipoproteins, and atheroprotection in humans // *Trends Cardiovasc. Med.* 2010. Vol. 20 (2). P. 50–53. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2010.03.007>
11. Cattaneo F., Buondonno I., Cravero D. et al. Musculoskeletal Diseases Role in the Frailty Syndrome: A Case-Control Study // *Int. J. Environm. Res. Publ. Hlth.* 2022. Vol. 19. P. 11897. <https://doi.org/10.3390/ijerph191911897>
12. Chakravarti D., LaBella K.A., DePinho R.A. Telomeres: history, health, and hallmarks of aging // *Cell*. 2021. Vol. 184. P. 306–22.
13. Church T.S., Barlow C.E., Earnest C.P. et al. Associations between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men // *Arterioscler. Thrombol. Vasc. Biol.* 2002. Vol. 22 (11). P. 1869–1876. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000036611.77940.f8>
14. Cleal K., Norris K., Baird D. Telomere length dynamics and the evolution of cancer genome architecture // *Int. J. molec. Sci.* 2018. Vol. 19 (2). P. 482. <https://doi.org/10.3390/ijms19020482>
15. Clegg A., Hassan-Smith Z. Frailty and the endocrine system // *Lancet Diabet. Endocr.* 2018. Vol. 6 (9). P. 743–752. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30110-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30110-4)
16. Crous-Bou M., Molinuevo J.L., Sala-Vila A. Plant-Rich Dietary Patterns, Plant Foods and Nutrients, and Telomere Length // *Adv. Nutr.* 2019. Vol. 10. Suppl. 4. P. 296–303. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz026>
17. Crozier J., Roig M., Eng J.J. et al. High-intensity interval training after stroke: an opportunity to promote functional recovery, cardiovascular health, and neuroplasticity // *Neurorehab. Neural. Repair.* 2018. Vol. 32 (6–7). P. 543–556. <https://doi.org/10.1177/1545968318766663>
18. Daly R.M., Dalla Via J., Duckham R.L. et al. Exercise for the prevention of osteoporosis in postmenopausal women: an evidence-based guide to the optimal prescription // *Braz. J. Phys. Ther.* 2019. Vol. 23 (2). P. 170–180. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2018.11.011>
19. Daskalopoulou C., Stubbs B., Kralj C. et al. Physical activity and healthy ageing: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies // *Ageing Res. Rev.* 2017. Vol. 38. P. 6–17. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.06.003>
20. De Nys L., Ofosu E.F., Ryde G.C. et al. Physical activity influences cortisol and dehydroepiandrosterone (sulfate) levels in older adults: A systematic review and meta-analysis // *J. Aging Phys. Act.* 2022. Vol. 31 (2). P. 330–351. <https://doi.org/10.1123/japa.2021-0501>
21. Domingos C., Pêgo J.M., Santos N.C. Effects of physical activity on brain function and structure in older adults: A systematic review // *Behav. Brain Res.* 2021. Vol. 402, № 113061. P. 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113061>
22. Earnest C.P., Artero E.G., Sui X. et al. Maximal estimated cardiorespiratory fitness, cardiometabolic risk factors, and metabolic syndrome in the aerobics center longitudinal study // *Mayo Clin. Proc.* 2013. Vol. 88 (3). P. 259–270. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.11.006>
23. El Assar M., Álvarez-Bustos A., Sosa P. et al. Effect of physical activity/exercise on oxidative stress and inflammation in muscle and vascular aging // *Int. J. molec. Sci.* 2022. Vol. 23 (15). P. 8713. <https://doi.org/10.3390/ijms23158713>
24. Fasching C.L. Telomere length measurement as a clinical biomarker of aging and disease // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2018. Vol. 55. P. 443–465. <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1504274>
25. Flatt T., Partridge L. Horizons in the evolution of aging // *BMC Biol.* 2018. Vol. 16. P. 93. <https://doi.org/10.1186/s12915-018-0562-z>

26. *GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators*. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet*. 2018. Vol. 10, № 392. P. 1859–1922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32335-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32335-3)
27. *Gholizadeh-Ghaleh Aziz S., Alipour S., Ranjbarvan P. et al.* Critical roles of TLRs on the polarization of mesenchymal stem cells for cell therapy of viral infections: a notice for COVID-19 treatment // *Comp. Clin. Path.* 2021. Vol. 30 (2). P. 119–128. <https://doi.org/10.1007/s00580-021-03209-0>
28. *Glendenning P., Chubb S.A.P., Vasikaran S.* Clinical utility of bone turnover markers in the management of common metabolic bone diseases in adults // *Clin. Chim. Acta*. 2018. Vol. 481. P. 161–170. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.03.009>
29. *Ha M.S., Son W.M.* Combined exercise is a modality for improving insulin resistance and aging-related hormone biomarkers in elderly Korean women // *Exp. Geront.* 2018. Vol. 114. P. 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.10.012>
30. *Harridge S.D., Lazarus N.R.* Physical activity, aging, and physiological function // *Physiology (Bethesda)*. 2017. Vol. 32 (2). P. 152–161. <https://doi.org/10.1152/physiol.00029.2016>
31. *Herrmann M., Pusceddu I., März W., Herrmann W.* Telomere biology and age-related diseases // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2018. Vol. 56. P. 1210–1222. <https://doi.org/10.1515/ccclm-2017-0870>
32. *Hoffmann C., Weigert C.* Skeletal muscle as an endocrine organ: The role of myokines in exercise adaptations // *Cold. Spring Harb. Perspect. Med.* 2017. Vol. 7 (11). P. 029793. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029793>
33. *Ivey F.M., Womack C.J., Kulaputana O. et al.* A single bout of walking exercise enhances endogenous fibrinolysis in stroke patients // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003. Vol. 35 (2). P. 193–198. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000048634.89370.06>
34. *Kamani C.H., Gencer B., Montecucco F. et al.* Stairs instead of elevators at the workplace decreases PCSK9 levels in a healthy population // *Europ. J. clin. Investig.* 2015. Vol. 45 (10). P. 1017–1024.
35. *Kowiariski P., Lietzau G., Czuba E. et al.* BDNF: A key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity // *Cell. Molec. Neurobiol.* 2018. Vol. 38 (3). P. 579–593. <https://doi.org/10.1007/s10571-017-0510-4>
36. *Kuo C.L., Pilling L.C., Kuchel G.A. et al.* Telomere length and aging-related outcomes in humans: A Mendelian randomization study in 261,000 older participants // *Aging Cell*. 2019. Vol. 18 (6). P. 13017. <https://doi.org/10.1111/acel.13017>
37. *Kuo T.-R., Chen C.-H.* Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives // *Biomark. Res.* 2017. Vol. 18. P. 5. P. 18. <https://doi.org/10.1186/s40364-017-0097-4>
38. *Laufs U., Wassmann S., Czech T. et al.* Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25 (4). P. 809–814. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000158311.24443.af>
39. *Lulkiewicz M., Bajsert J., Kopczynski P. et al.* Telomere length: how the length makes a difference // *Molec. Biol. Rep.* 2020. Vol. 47. P. 17181–17188. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05551-y>
40. *Marini S., Barone G., Masini A. et al.* The effect of physical activity on bone biomarkers in people with osteoporosis: A systematic review // *Front. Endocr. (Lausanne)*. 2020. Vol. 11. P. 585689. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.585689>
41. *Marini S., Leoni E., Raggi A. et al.* Proposal of an adapted physical activity exercise protocol for women with osteoporosis-related vertebral fractures: A pilot study to evaluate feasibility, safety, and effectiveness // *Int. J. Environm. Res. Publ. Hlth.* 2019. Vol. 16 (14). P. 2562. <https://doi.org/10.3390/ijerph16142562>
42. *Nagy E.E., Nagy-Finna C., Popoviciu H., Kovács B.* Soluble biomarkers of osteoporosis and osteoarthritis, from pathway mapping to clinical trials: An update // *Clin. Interv. Aging.* 2020. Vol. 15. P. 501–518. <https://doi.org/10.2147/CIA.S242288>
43. *Ozemek C., Laddu D.R., Lavie C.J. et al.* An update on the role of cardiorespiratory fitness, structured exercise and lifestyle physical activity in preventing cardiovascular disease and health risk // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2018. Vol. 61 (5–6). P. 484–490. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.11.005>
44. *Pedersen B.K., Saltin B.* Exercise as medicine — evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2015. Vol. P. 1–72. <https://doi.org/10.1111/sms.12581>
45. *Prommaban A., Moonkayaow S., Phinyo P. et al.* The effect of exercise program interventions on frailty, clinical outcomes, and biomarkers in older adults: A systematic review // *J. clin. Med.* 2024. Vol. 13 (21). P. 6570. <https://doi.org/10.3390/jcm13216570>
46. *Razgonova M.P., Zakharenko A.M., Golokhvast K.S. et al.* Telomerase and telomeres in aging theory and chronographic aging theory (review) // *Molec. Med. Rep.* 2020. Vol. 22. P. 1679–1694. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11274>
47. *Rebello-Marques A., Lages A.D.S., Andrade R. et al.* Aging hallmarks: the benefits of physical exercise // *Front. Endocrinol.* 2018. Vol. 9. P. 258. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00258>
48. *Ridout K.K., Khan M., Ridout S.J.* Adverse childhood experiences run deep: toxic early life stress, telomeres, and mitochondrial DNA copy number, the biological markers of cumulative stress // *Bioessays*. 2018. Vol. 40. P. 1800077. <https://doi.org/10.1002/bies.201800077>
49. *Ridout K.K., Ridout S.J., Guille C. et al.* Physician-training stress and accelerated cellular aging // *Biol. Psychiat.* 2019. Vol. 86 (9). P. 725–730. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.04.030>
50. *Rodrigues F., Jacinto M., Antunes R. et al.* Comparing the effects of multicomponent and concurrent exercise protocols on muscle strength in older adults // *J. Funct. Morphol. Kinesiol.* 2023. Vol. 9 (1). P. 3. <https://doi.org/10.3390/jfkm9010003>
51. *Russo G.L., Spagnuolo C., Russo M. et al.* Mechanisms of aging and potential role of selected polyphenols in extending healthspan // *Biochem. Pharmacol.* 2020. Vol. 173. P. 113719. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113719>
52. *Sadjapong U., Yodkeeree S., Sungkarat S., Sivoj P.* Multicomponent exercise program reduces frailty and inflammatory biomarkers and improves physical performance in community-dwelling older adults: A randomized controlled trial // *Int. J. Environm. Res. Publ. Hlth.* 2020. Vol. 17 (11). P. 3760. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113760>
53. *Saedi A.A., Feehan J., Phu S., Duque G.* Current and emerging biomarkers of frailty in the elderly // *Clin. Interv.* 2019. Vol. 14. P. 389–398. <https://doi.org/10.2147/CIA.S168687>
54. *Sampath Kumar A., Maiya A.G., Shastri B.A. et al.* Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis // *Ann. Phys. Rehab. Med.* 2019. Vol. 62 (2). P. 98–103. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.11.001>
55. *Semeraro M.D., Smith C., Kaiser M. et al.* Physical activity, a modulator of aging through effects on telomere biology // *Aging (Albany NY)*. 2020. Vol. 12 (13). P. 13803–13823. <https://doi.org/10.18632/aging.103504>
56. *Semmarath W., Seesen M., Yodkeeree S. et al.* The association between frailty indicators and blood-based biomarkers in early-old community dwellers of Thailand // *Int. J. Environm. Res. Publ. Hlth.* 2019. Vol. 16 (18). P. 3457. <https://doi.org/10.3390/ijerph16183457>
57. *Skoradal M.B., Helge E.W., Jørgensen N.R. et al.* Osteogenic impact of football training in 55- to 70-year-old women and men with prediabetes // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2018. Vol. 28. P. 52–60. <https://doi.org/10.1111/sms.13252>
58. *Stanghelle B., Bentzen H., Giangregorio L. et al.* Associations between health-related quality of life, physical function and pain in older women with osteoporosis and vertebral fracture // *BMC Geriatr.* 2019. Vol. 19 (1). P. 298. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1268-y>
59. *Thornton J.S., Morley W.N., Sinha S.K.* Move more, age well: prescribing physical activity for older adults // *CMAJ.* 2025. Vol. 197 (3). P. 59–67. <https://doi.org/10.1503/cmaj.231336>
60. *Todd C., Skelton D.* What are the main risk factors for falls among older people and what are the most effective interventions to prevent these falls? HEN Report, WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, Denmark, 2004.

61. Turner K.J., Vasu V., Griffin D.K. Telomere biology and human phenotype // *Cells*. 2019. Vol. 8 (1). P. 73. <https://doi.org/10.3390/cells8010073>

62. Wang Y., Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins // *Lipids Hlth*. Vol. 16 (1). P. 132. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0515-5>

Поступила в редакцию 13.02.2025
После доработки 17.02.2025
Принята к публикации 19.02.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 1. P. 105–111

*D.S. Medvedev*¹, *D.V. Dobrynin*², *S.B. Maltsev*¹, *V.O. Polyakova*¹, *K.L. Kozlov*³,
*S.B. Shevchenko*⁴

THE EFFECT OF PHYSICAL ACTIVITY ON BIOMARKERS OF AGING IN NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS (ANALYTICAL REVIEW)

¹ Saint-Petersburg Medical and Social Institute, 72 lit. A Kondratievsky ave., St. Petersburg 195271; ² Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in Saint-Petersburg and the Leningrad region, 7 letter A Ochakovskaya str., St. Petersburg 191015;

³ S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Akademik Lebedev str., St. Petersburg 194044;

⁴ Institute of Experimental Medicine, 12 Akademik Pavlov str., St. Petersburg, 197022,
e-mail: kozlov_kl@mail.ru

Physical activity plays an important role in maintaining health and slowing down aging, reducing the risk of developing a number of chronic diseases. Epidemiological data confirm a close relationship between physical activity and life expectancy. The mechanisms underlying these improvements are very complex and completely unknown. The physiological processes associated with aging of the body can be judged by biomarkers. Physical activity and exercise have a significant impact on various physiological and biochemical processes associated with aging, including the rate of telomere shortening, chronic inflammation, mitochondrial dysfunction, myokine release, autophagy, oxidative stress, and signaling of insulin-like growth factor. The purpose of this review is to analyze the literature data on the effect of physical activity on biomarkers of age-related changes and age-related diseases.

Key words: *physical activity, aging, elderly, biomarkers, age-related diseases*

Г.И. Семёнова¹, И.В. Еркомайшвили¹, А.В. Лысенко², Д.С. Лысенко², Л.М. Дмитренко²

СОХРАНЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ СПОСОБНОСТЕЙ ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА СРЕДСТВАМИ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ

¹ Уральский федеральный университет им. Первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002, Свердловская обл., Екатеринбург, ул. Мира, 19; ² Южный федеральный университет, 344006, Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, 105/42, e-mail: alysenko@sfnu.ru

Проведено исследование влияния дистанционных занятий по модифицированной системе пилатес на когнитивные способности и качество жизни людей третьего возраста. При выполнении предложенного авторами комплекса упражнений удалось статистически значимо повысить показатели физического, социального, интеллектуального и эмоционального здоровья, психологический статус экспериментальной группы неработающих пенсионеров. Дистанционный формат сочетанной оптимизации двигательного режима и коррекции когнитивных способностей можно рекомендовать для обеспечения систематичности занятий в любое время года и в любую погоду, что для изучаемой возрастной группы является критически важным.

Ключевые слова: когнитивные способности, лица пожилого возраста, здоровье, качество жизни, активное долголетие, модифицированная система пилатес

Представители научного сообщества РФ сходятся во мнении, что большим вызовом для нашей страны (появление новых социальных, экономических и медицинских проблем) является демографический переход, обусловленный не только увеличением продолжительности и изменением образа жизни людей, но и преобладанием в структуре населения представителей старших возрастных групп [1, 2]. Глобальное старение населения в мировом масштабе к 2030 г. может спровоцировать ситуацию, когда на двух пенсионеров будет один житель трудоспособного возраста, что уже оказывает неблагоприятное влияние на экономику стран, в том числе и России [1, 7].

К способам снижения нагрузки на трудоспособных граждан, наряду с профилактикой преждевременного старения работающего населения молодого и среднего возраста, справедливо относят использование профессионального опыта высококвалифицированных специалистов пожилого возраста (привлечение их на «рынок труда»), что в целом можно рассматривать в контексте решения такой

актуальной проблемы, как достижение активного и здорового долголетия [3, 7, 9].

Многие специалисты отмечают, что одним из лимитирующих факторов при поиске путей устойчивого повышения продолжительности, уровня и качества жизни граждан старшего поколения, стимулирования их активного (в том числе профессионального) долголетия является ассоциированное с возрастом старение мозга, сопровождающееся нарастающим снижением сенсорных, моторных и когнитивных функций [4, 16]. Напротив, сохранность наиболее сложных функций головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним, способствует стабильной жизнедеятельности, продлению физической и социальной активности [7, 8, 16], сохранению когнитивного здоровья не только индивида, но и общества в целом [13]. Известно, что физические упражнения стимулируют функции ЦНС [10, 11, 15]: во время освоения движения задействуются высшие психические функции, например разучивание связано с обдумыванием упражнения и внутренней речью.

Анализ научной литературы и данных собственных исследований свидетельствует о перспективности сочетанного поддержания физической активности и когнитивных способностей пожилых людей [5, 8, 9, 12, 15], однако существующие подходы к сохранению познавательных способностей людей старшего возраста средствами физической культуры требуют дальнейшего совершенствования и более детального изучения эффективности их применения ввиду неоднозначности описываемых различными авторами результатов [17]. На решение разработать программу физкультурно-оздоровительных занятий в дистанционном формате для данной возрастной группы повлияло два противо-

речивых обстоятельства, выявленных при проведенном нами опросе:

- низкая мотивация к занятиям физической культурой неработающих пенсионеров в большинстве случаев связана с их малой мобильностью и нежеланием перемещения по городу к местам тренировок (особенно в холодное или очень жаркое время года и/или при таких погодных условиях, как дождь, снег, гололед и прочее);
- для работающих пенсионеров низкая мотивация обусловлена неготовностью тратить дополнительные усилия и время на фоне накопившегося к концу рабочего дня утомления и стремлением скорее добраться домой.

Цель исследования — изучение влияния дистанционных занятий с использованием модифицированной системы пилатес на когнитивные функции и показатели физического, эмоционального, духовного, социального и интеллектуального здоровья людей третьего возраста.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 50 человек 60–68 лет, разделенных на три группы: контрольная — работающие пенсионеры, женщины, 15 человек (не занимались физическими упражнениями по предложенной методике); 1-я экспериментальная группа (ЭГ1) — неработающие пенсионеры, женщины, 22 человека; 2-я экспериментальная группа (ЭГ2) — неработающие пенсионеры, мужчины, 13 человек.

Участники эксперимента проживают на территории Свердловской, Челябинской и Ростовской обл. При составлении комплекса упражнений было решено модифицировать систему пилатес путем добавления элементов соматической гимнастики по методу Томаса Ханна и йоги. Всего в программу физкультурно-оздоровительных занятий, состоящую из трех этапов и рассчитанную на 6 мес, вошло 33 упражнения (таблица).

Целью каждого упражнения являлось не только улучшение ощущения собственного тела в пространстве, а также владения им (подвижность суставов, качество функции равновесия), но и оптимизация психоэмоционального состояния и связанной с ним стрессоустойчивости, поскольку перечисленные факторы играют важную роль в достижении активного и здорового долголетия [5, 6, 12].

Исходя из изложенного, предлагали придерживаться следующих рекомендаций: медленный темп выполнения; следить за качеством выполнения упражнений; амплитуда движения не должна вызывать дискомфорт; опорные точки или поверх-

Упражнения, используемые на трех этапах физкультурно-оздоровительной программы для людей третьего возраста (продолжительность каждого этапа — 2 мес, частота занятий — 2 раза в неделю)

Этап	Упражнения (по вертикали — последовательность выполнения в каждом занятии, по горизонтали — взаимозаменяемые варианты для исключения привыкания в течение каждого двухмесячного этапа)	Число повторений
I	Тазовые часы, Волна	10–15
	Апанасана, Мертвый жук, Bent Knee Opening, Side lying	10–15
	Side to Side, Арки руками	10–15
	Spine Stretch, Баласана, Пашчимоттанасана	10–15
	Mermaid	10–15
	Prone Press Up	10–15
	Quadruped, Тадасана, Standing Balance 1	10
	II	Волна, Chest Lift
Femur Arcs, Bent Knee Opening, Side lying, Приведение ноги лежа на боку		10–15
Side to side		10–15
Mermaid		10–15
Пашчимоттанасана		10–15
Плавание, Prone Heel Beats		10–15
Spine Twist		10–15
Стрела, Дви-Пада-Питхам		10–15
Quadruped		10–15
Standing Balance 1, Вирахадрасана 1, Вирахадрасана 2		10
III	Chest Lift	10–15
	Femur Arcs, Leg Circles 1	10–15
	Side to side	10–15
	Prone Heel Beats, Плавание, Дви-Пада-Питхам	10–15
	Sidekick, Mermaid	10–15
	Spine Twist, Пила	10–15
	Пашчимоттанасана, Assisted Roll Up	10–15
	Ардха Бхуджангасана	10–15
	Quadruped	10–15
	Вирахадрасана 1, Вирахадрасана 2	10
	Standing Balance 1, Standing Balance 2	10
	Standing Roll Down	10

ности тела на протяжении всего упражнения должны быть неизменными; каждое движение должно сопровождаться формированием ощущений как от производимых движений мышц и суставов, так и от опорных поверхностей.

Каждый урок I этапа занятий включал семь упражнений с минимальными требованиями к физической подготовленности занимающихся. Урок II этапа состоял из 10 упражнений, требующих более существенной физической подготовленности, а также более сложных вариаций упражнений I этапа. Урок III этапа включал 12 упражнений и требовал значительного уровня физической подготовленности данной возрастной группы (в него вошли самые сложные упражнения методики и их вариации).

Опытно-экспериментальную часть исследования проводили в дистанционном формате через мессенджер Whatsapp, так как он является наиболее популярным и доступным в использовании, в том числе у людей пожилого возраста. Перед включением/отсеиванием каждого участника в эксперимент было проведено интервьюирование с использованием видеосвязи (выясняли данные об имеющихся противопоказаниях, травмах и оперативных вмешательствах в течение двух лет).

Два раза в неделю (понедельник и четверг) члены экспериментальных групп получали аудиоуроки по разработанной методике. Каждое упражнение отправляли отдельным аудиофайлом для того, чтобы занимающийся мог самостоятельно регулировать темп и при необходимости вновь воспроизвести аудиофайл с упражнением, а также для упрощения обратной связи. Участники эксперимента имели возможность использования видеосвязи

в случае, если какие-то упражнения были непонятны или возникали иные вопросы, касающиеся методики. После завершения каждого урока занимающийся отправлял сообщение с подтверждением выполнения.

Следует отметить, что подробное описание использованных упражнений можно найти в сети интернет, однако новизна нашего подхода состоит в следующем:

- были подобраны не только посильные для данной возрастной группы, но и нетривиальные упражнения, разучивание и выполнение которых стимулирует познавательный интерес;
- последовательность упражнений в каждом этапе выстраивали на основе тщательного анализа психофизиологических, биохимических и биомеханических особенностей предлагаемых нагрузок.

Для выяснения влияния составленной программы на различные показатели у испытуемых использовали следующие тесты: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) и модифицированный опросник ВОЗ по оценке качества жизни, определяющий состояние физического, эмоционального, социального и интеллектуального здоровья (The World Health Organization Quality of Life, WHOQOL). Тестирование проходило в дистан-



Рис. 1. Показатели Монреальской шкалы оценки когнитивных функций у участников эксперимента.

* Отличия в группах статистически значимы по сравнению со значениями до использования комплекса физических упражнений, $p < 0,05$



Рис. 2. Показатели краткой шкалы оценки психического статуса у участников эксперимента.

* Отличия в группах имеют тенденцию к статистической значимости по сравнению со значениями до использования комплекса физических упражнений, $0,1 < p < 0,05$

ционном формате с использованием видеосвязи: контрольную группу тестировали 1 раз, участников ЭГ1 и ЭГ2 — дважды: до начала занятий по разработанной программе и после шестимесячного периода ее использования (эксперимент проходил с июля по декабрь).

Статистический анализ данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок.

Результаты и обсуждение

При исследовании различных когнитивных функций с помощью шкалы MoCA (внимание

и концентрация, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственная деятельность, концептуальное мышление, счет и ориентированность) оказалось, что в начале эксперимента все 100% испытуемых ЭГ1 и ЭГ2 набрали менее 26 баллов, тогда как результаты 80% участников контрольной группы соответствовали максимально возможным значениям (30 баллов), *рис. 1*. Следовательно, исходные результаты у участников ЭГ1 и ЭГ2 в данном тесте были ниже средней нормы.

Сходная картина результатов в контрольной и экспериментальных группах была получена при использовании шкалы MMSE, которую широко

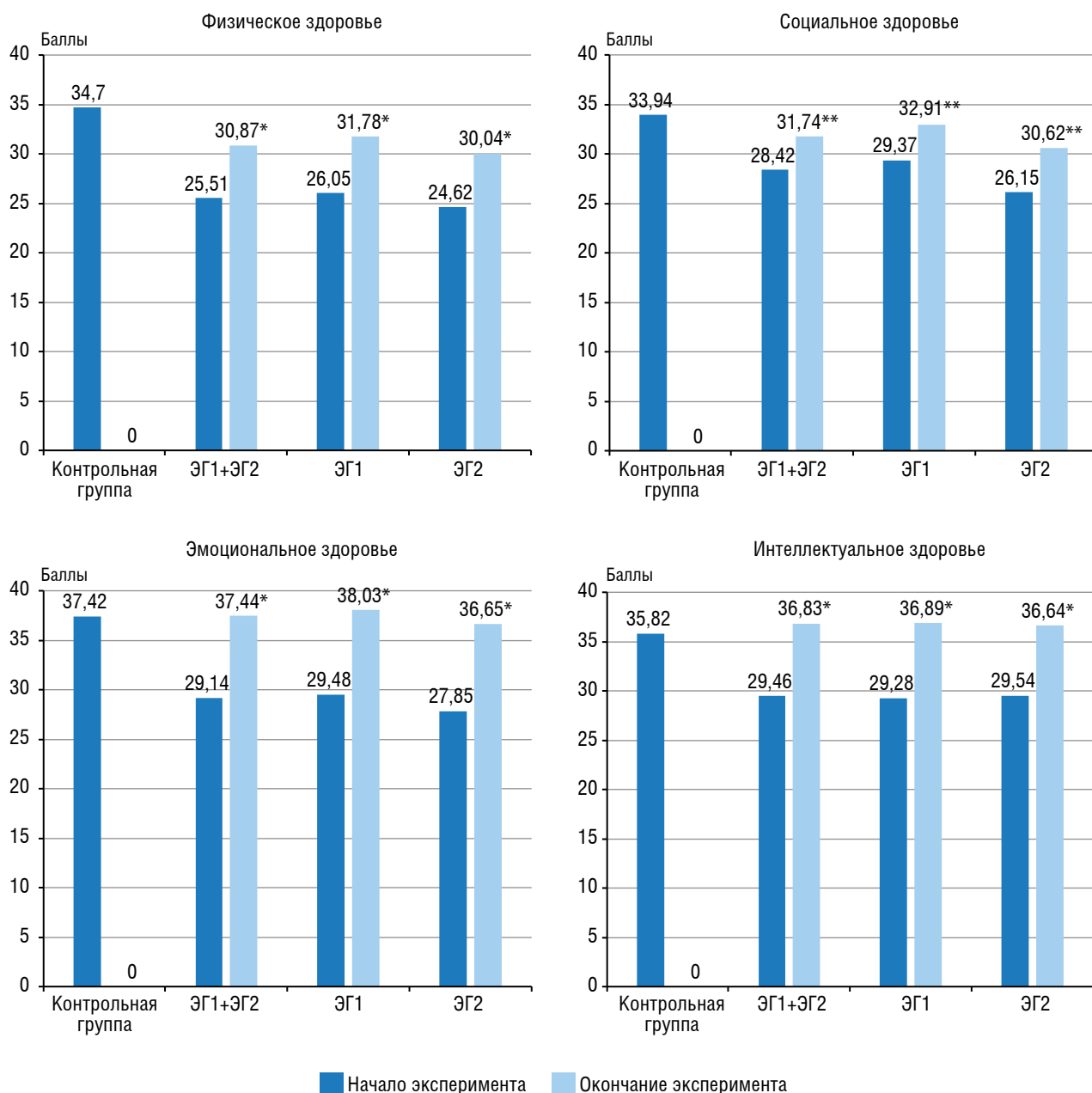


Рис. 3. Показатели качества жизни по опроснику ВОЗ у участников эксперимента.

По сравнению со значениями до использования комплекса физических упражнений: * отличия в группах статистически значимы, $p < 0,05$; ** отличия в группах имеют тенденцию к статистической значимости, $0,1 < p < 0,05$

применяют для первичной оценки состояния когнитивных функций и их нарушений, в том числе деменции. На рис. 2 видно, что в начале эксперимента у участников ЭГ1 и ЭГ2 средние арифметические значения показателей по шкале MMSE находились на границе двух интервалов, между оптимальным состоянием когнитивных функций (28–30 баллов) и преддементными когнитивными нарушениями (24–27 баллов), в то время как результаты контрольной группы находились вблизи максимально возможных позитивных данных.

Также представители контрольной группы продемонстрировали более высокую по сравнению с данными участников ЭГ1 и ЭГ2 субъективную оценку качества жизни (каждая шкала состояла из 10 вопросов закрытого типа и позволяла набрать максимум 40 баллов), рис. 3.

Более существенные показатели у участников контрольной группы в начале эксперимента (см. рис. 1–3) согласуются с данными других авторов о том, что трудовая профессиональная активность пожилых людей (пенсионеров, работающих по специальности) является важным фактором так называемого «отложенного старения» и способствует более длительному сохранению на высоком уровне параметров физического и интеллектуального здоровья [14].

Применение предложенного нами физкультурно-оздоровительного комплекса способствовало положительной динамике изучаемых показателей в равной степени как у женщин, так и у мужчин (см. рис. 1–3), причем степень позитивных изменений была более выражена в тесте MoCA, а также по шкалам физического, эмоционального и интеллектуального здоровья (на 16; 22; 29 и 25% соответственно, по сравнению с исходным уровнем, $p < 0,05$). При анализе остальных показателей была отмечена тенденция к статистически значимому улучшению (см. рис. 2, 3).

Заключение

У работающих пенсионеров 60–68 лет зарегистрированы статистически значимые более высокие показатели качества жизни и когнитивных функций по сравнению с их неработающими сверстниками. Это подтверждает существующее мнение о том, что вовлечение людей третьего возраста в трудовую и социальную активность способствует их отложенному старению, в том числе благодаря более интенсивной двигательной и интеллектуальной активности. Напротив, у неработающих пенсионеров такого же возраста отмечено падение ниже средней

нормы некоторых показателей (памяти, внимания и других) в тесте MoCA и выявлены преддементные когнитивные нарушения при помощи теста MMSE.

После шестимесячного периода использования составленной нами программы физкультурно-оздоровительных занятий установлена статистически значимая положительная тенденция большинства изученных показателей в равной степени как у женщин (ЭГ1), так и у мужчин (ЭГ2), участвовавших в экспериментальном исследовании.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о перспективности применения дистанционных физкультурно-оздоровительных занятий для сочетанной оптимизации двигательного режима и когнитивных способностей у лиц пожилого возраста. Предложенный вариант модификации системы пилатес с учетом психофизиологических особенностей людей старшего возраста можно рекомендовать как неработающим, так и работающим пенсионерам для обеспечения систематичности занятий в любое время года и любую погоду. Для изучаемой возрастной группы предложенный дистанционный формат занятий может стать реальным способом достижения активного и здорового долголетия.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Башкирева А.С., Шишко А.А., Богданова Д.Ю., Аниеев П.П. Демографические и профессиональные риски депопуляции работающего населения в России: 14 лет спустя (аналитический обзор) // Успехи геронтол. 2024. Т. 37, № 3. С. 198–207.
2. Белавкина М.В., Борисова А.В., Лысенко А.В. и др. Промышленная санитария и гигиена труда. Здоровье и работоспособность. Ростов н/Д: изд-во РГУПС, 2022.
3. Белавкина М.В., Лысенко А.В., Лысенко Д.С., Федоренко В.Н. Медицинские и психолого-педагогические аспекты организации физической культуры людей среднего и пожилого возраста // Медицина: теория и практика. 2022. Т. 7, № 4. С. 52–62.
4. Боголепова И.Н., Малафеева Л.И., Агапов П.А. Старение мозга мужчин и женщин. М.: ФГБНУ НЦН, 2019.
5. Буйнов Л.Г., Николаева Е.И., Финагентов А.В. и др. Сочетанное применение пептидных биорегуляторов и массажа для улучшения психофизиологического состояния и профессиональной работоспособности людей пожилого возраста // Успехи геронтол. 2022. Т. 35, № 3. С. 394–398.
6. Ермаков И.В., Семёнова Г.И., Пшеницын К.К., Герш М.Д. Стрессоустойчивость как способ продления активного долголетия // Теория и практика физ. культуры. 2024. № 3. С. 50–52.
7. Иванова А.Е., Вангородская С.А. Активное долголетие: дефиниция понятия, основные детерминанты и противоречия // Вопр. управления. 2024. Т. 18, № 3. С. 38–51.
8. Курмышев М.В., Савилов В.Б., Масякин А.В., Костюк Г.П. Клиника памяти — инновационная модель реабилитации когнитивных функций у людей пожилого возраста с мягким когнитивным снижением в условиях отделения дневного пребывания // Соц. и клин. психиат. 2018. Т. 28, № 2. С. 50–54.

9. Лысенко А.В., Лысенко Д.С., Буйнов Л.Г., Сорокина Л.А. Влияние самомассажа в сочетании с препаратом «ноопепт» на профессиональную работоспособность преподавателей пожилого возраста // Успехи геронтол. 2018. Т. 31, № 6. С. 996–1001.

10. Лысенко Д.С., Лысенко А.В., Федорец В.Н., Арутюнян А.В. Активное и здоровое долголетие: надежды, разочарования, перспективы // University Ther. J. 2023. Т. 5, № 2. С. 57–67.

11. Потехина Н.Н., Скугаревская М.М. Роль физических упражнений в коррекции когнитивных нарушений в зрелом и пожилом возрасте // Психиат., психотер. и клин. психол. 2023. Т. 14, № 4. С. 443–451.

12. Причалов М. А., Соловьев Е.Д. Организация физкультурно-оздоровительных занятий для людей пожилого возраста // Учен. записки ун-та им. П.Ф. Лесгафта. 2009. № 4 (50). С. 82–86.

13. Руженская Е.В. Организация тренинга по поддержанию и восстановлению когнитивных функций пожилых пациентов // Клин. геронтол. 2006. № 11. С. 81–86.

14. Саралинва З.Х. Ресурсное обеспечение отложенного старения // Вестн. Нижегородского ун-та им. Н.И. Лобачевского (серия «Социальные науки»). 2023. № 4 (72). С. 92–100.

15. Черенева Е.А., Сафонова Л.М., Черенев Д.В. Профилактика когнитивных нарушений у людей пожилого возраста // Коррекционно-педагог. образование. 2022. № 3 (31). С. 51–58.

16. Чердак М.А. Старение головного мозга // Пробл. геронтологии. 2023. № 2. С. 71–79.

17. Tsai C., Pan C., Chen F. et al. Open and closed skill exercise interventions produce different neurocognitive effects on executive functions in the elderly: A 6-month randomized, controlled trial // Front. Aging Neurosci. 2017. № 9. P. 294.

Поступила в редакцию 27.01.2025

После доработки 07.02.2025

Принята к публикации 12.02.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 1. P. 112–117

G.I. Semenova¹, I.V. Erkomaishvili¹, A.V. Lysenko², D.S. Lysenko², L.M. Dmitrenko²

PRESERVATION OF ELDERLY PEOPLE COGNITIVE ABILITIES BY MEANS OF PHYSICAL CULTURE

¹ Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, 19 Mira str., Yekaterinburg 620002, Sverdlovsk region; ² Southern Federal University, 105/42 Bolshaya Sadovaya str., Rostov-on-Don 344006, e-mail: alysenko@sfnu.ru

The effect of distance learning using a modified Pilates system on cognitive abilities and quality of life of the third age people was studied. The set of exercises proposed by the authors contributed to a reliable increase in the indicators of physical, social, intellectual and emotional health, and the psychological status of the experimental group of non-working pensioners. The distance format of combined optimization of the motor regime and correction of cognitive abilities can be recommended to ensure systematic training at any time of the year and in any weather, which is critically important for the age group studied.

Key words: cognitive abilities, elderly people, health, quality of life, active longevity, modified Pilates system

И.Ю. Пчелин¹, К.Ю. Лукьянец¹, Е.С. Миронова^{1, 2, 3}, А.Д. Косова^{3, 4},
Ю.И. Белова³, С.А. Айрапетян¹

ИНФЛАМЭЙДЖИНГ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9, e-mail: katrine1994@mail.ru; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; ³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, 191063, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4; ⁴ Национальный исследовательский университет ИТМО, 197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., 49, лит. А

Одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем в мире является широкая распространённость хронической возраст-ассоциированной патологии, к которой можно отнести и метаболический синдром. Метаболическое воспаление, сопровождающее метаболические заболевания, и старение имеют общий патогенез, основой которого является активация врождённой иммунной системы и повышение воспалительного фона. В процессе старения развивается хроническое, бессимптомное, вялотекущее воспаление, называемое инфламэйджингом, которое приводит к каскаду патологических изменений, нарушающих функции жировой ткани и эндокринной системы, и тем самым способствует развитию ряда заболеваний. Инфламэйджинг поддерживается различными стимулами, в том числе патогенами, эндогенными клеточными остатками и собственными дефектными молекулами, а также избыточными питательными веществами. В обзоре рассмотрена общность механизмов воспаления, старения и нарушения метаболического гомеостаза, подчеркивающая значимую роль инфламэйджинга в развитии метаболического синдрома, а также биомаркеры возраст-ассоциированных заболеваний, использование которых в качестве мишеней для терапевтического лечения может помочь в борьбе с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: инфламэйджинг, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, старение, воспаление

Актуальной медико-социальной проблемой современности является метаболический синдром — совокупность взаимосвязанных факторов риска развития заболеваний, характеризующихся нарушением углеводного и липидного обмена. Среди таких факторов выделяют абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, дислипидемию, включающую увеличение уровня триглицеридов и/или снижение уровня холестерина ЛПВП, и гипергликемию [1].

Перечисленные состояния связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями, жировой болезнью

печени, ассоциированной с метаболической дисфункцией, инсультом, инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2-го типа, являющихся основными причинами инвалидизации и высокой смертности населения на сегодняшний день. Наличие метаболического синдрома двукратно увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и полторакратно — риск смерти от всех причин [23].

Распространённость метаболического синдрома варьирует от 15 до 64% в зависимости от обследуемых популяций и используемых критериев, а также увеличивается с возрастом [2, 4, 7, 15, 30, 33]. Анализ проводят с помощью различных диагностических критериев по причине того, что в данный момент не существует единых общепринятых критериев метаболического синдрома. Наиболее распространёнными из них являются критерии NCEP ATP III, JIS, IDF/NHLBI/ANA/WHF/IAS/IASO и IDF. Отсутствие унифицированных критериев затрудняет сравнительную оценку эпидемиологических исследований, проведённых в разных странах, а также анализ данных исследований разных авторов внутри одной страны.

Несмотря на то, что в течение многих лет сама концепция метаболического синдрома и его критерии являются предметом споров, а патогенез до конца не изучен, он считается значимой и распространённой проблемой всемирного здравоохранения, поэтому актуально изучение общих метаболических путей, лежащих в основе его формирования.

Неоднократные попытки выявления факторов патогенеза, связующих отдельные компоненты метаболического синдрома, привели к формированию концепции низкоинтенсивного хронического воспаления, также известного как секреторный фенотип, связанный со старением (Senescence-Associated Secretory Phenotype, SASP). Воспаление вызы-

вается возрастассоциированными изменениями врождённой иммунной системы и формируется в результате высвобождения стареющими клетками провоспалительных молекул цитокинов, хемокинов, факторов роста, протеаз и липидов, участвующих в реорганизации внеклеточного матрикса [13].

Авторы исследований подчёркивают, что с возрастом уровень провоспалительных маркеров растёт вне зависимости от физиологического стресса или острых инфекционных заболеваний. В рамках данной концепции итальянским учёным Клаудио Франчески был введён термин «инфламэйджинг» (inflammaging, от англ. inflammation — воспаление и aging — старение), который подчёркивает значительную роль хронического низкоинтенсивного воспаления в развитии возрастассоциированной патологии, к которой относится и метаболический синдром [7, 9].

Феномен инфламэйджинга базируется на взаимодействии многочисленных клеточных и молекулярных механизмов, усиливающих воспалительный ответ и приводящих к нарушению гомеостаза организма. С возрастом эффективность систем клеточного обновления и апоптоза снижается, что приводит к накоплению клеток, утративших способность делиться, но сохраняющих метаболическую активность.

Одним из ключевых механизмов инфламэйджинга является накопление сенесцентных клеток, для которых характерна секреция провоспалительных молекул, включая IL-6, IL-1 β , TNF- α , матриксные металлопротеазы. Возникающий секреторный фенотип, ассоциированный со старением, способствует активации иммунных клеток и усилению воспаления в окружающих тканях.

Воспаление поддерживается различными стимулами, включая патогены, эндогенные клеточные остатки и избыточные питательные вещества. При старении нарушается регуляция врожденного и адаптивного иммунитета: врожденный иммунитет становится гиперактивным, в то время как адаптивный иммунный ответ ослабевает из-за истощения пула наивных Т- и В-лимфоцитов. Такое нарушение иммунного гомеостаза приводит к избыточному высвобождению провоспалительных молекул, увеличению числа упомянутых сенесцентных клеток и снижению способности организма контролировать воспаление.

Важным стимулом инфламэйджинга является дисфункция кишечной микробиоты. У пожилых людей наблюдают снижение микробного разнообразия и увеличение числа условно-патогенных

бактерий. Это ведет к повышению проницаемости кишечной стенки и проникновению бактериальных компонентов, таких как липополисахариды, в системный кровоток. Последние активируют иммунные клетки через рецепторы TLR4, усиливая продукцию провоспалительных цитокинов и способствуя системному воспалению.

Стрессорными факторами инфламэйджинга также являются метаболические изменения, возникающие с возрастом. Например, хроническая гипергликемия и инсулинорезистентность стимулируют воспаление через активацию протеинкиназы C, увеличивая продукцию АФК и NF- κ B. Ожирение усугубляет эти процессы, поскольку жировая ткань становится активным эндокринным органом, секретирующим провоспалительные медиаторы и уменьшающим продукцию противовоспалительных факторов, таких как адипонектин. Накопление макрофагов в жировой ткани усиливает локальное воспаление и в дальнейшем влияет на чувствительность клеток к инсулину и метаболическую регуляцию.

В совокупности инфламэйджинг многогранен, он включает клеточные повреждения, нарушения аутофагии, окислительный стресс, дисфункцию митохондрий и изменение иммунного ответа. Эти процессы взаимно усиливают друг друга, создавая устойчивое хроническое воспаление, которое лежит в основе многих возрастассоциированных заболеваний.

Особое значение инфламэйджинг имеет в развитии такого компонента метаболического синдрома, как инсулинорезистентность — нарушение метаболического ответа клеток на инсулин. Несмотря на большое количество проведенных исследований, патогенез этого сложного нарушения до сих пор недостаточно ясен. Предполагается, что он включает дефекты сигнального пути инсулина, эктопическое накопление липидов, системное воспаление, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс и стресс эндоплазматического ретикула [17, 24, 28]. Именно инсулинорезистентность является особой патологической чертой ожирения и метаболического синдрома, а также основным дефектом при сахарном диабете 2-го типа.

Хроническое вялотекущее воспаление, вызванное ожирением, представляет собой один из важнейших факторов патогенеза резистентности к инсулину. Жировая ткань является ключевым инициатором воспалительной реакции. Она секретирует адипокины, провоспалительные цитокины и хемокины, влияющие на чувствительность к ин-

сулину и стимулирующие развитие стойкого низкоинтенсивного хронического воспаления [3].

При ожирении изменяется метаболизм и экспрессия генов в клетках жировой ткани адипоцитах, что приводит к высвобождению свободных жирных кислот и активации M1 макрофагов [9]. Последние в свою очередь продуцируют такие провоспалительные молекулы, как IL-1 β , резистин и TNF- α , которые могут негативно влиять на метаболизм, вызывать резистентность к инсулину в различных типах клеток, включая адипоциты, и активировать воспалительные процессы в клетках, реагирующих на инсулин.

В результате, нарушается передача сигналов инсулина и усугубляется системная резистентность к нему. Сигналы от провоспалительных медиаторов сводятся в воспалительные сигнальные пути, включающие Jun-N-терминальную киназу (JNK) и киназу ингибитора ядерного фактора κ B (NF- κ B), IKK [36].

Такие цитокины, как TNF- α и IL-1 β , а также насыщенные жирные кислоты, высокоподвижный белок 1, высвобождаемый из стрессовых или повреждённых клеток, активируют путь IKK/NF- κ B, который способствует резистентности к инсулину при помощи опосредованного IKK серинового фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS-1) или инсулинового рецептора (IR) с ингибированием индуцированного инсулином тирозинового фосфорилирования и последующей передачи сигнала. В ответ на уже упомянутые TNF- α , IL-1 β , а также стресс эндоплазматического ретикулума, активируются JNK и другие митогенактивируемые протеинкиназы (МАРК), такие как p38.

Ингибирование передачи сигналов с рецептора инсулина является первичным механизмом инсулинорезистентности, индуцированной хроническим воспалением. Активированные JNK и IKK могут фосфорилировать белки рецептора инсулина и субстрата рецептора инсулина (IRS), что приводит к снижению активации фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и протеинкиназы B- α (Akt), а также к резистентности к метаболическому действию инсулина [10].

Кроме того, активация сигнальных путей JNK и IKK индуцирует продукцию воспалительных медиаторов, в том числе через взаимосвязь с белками семейства сиртуинов, которые регулируют метаболизм, играют важную роль в развитии воспаления и участвуют в поддержании чувствительности к инсулину.

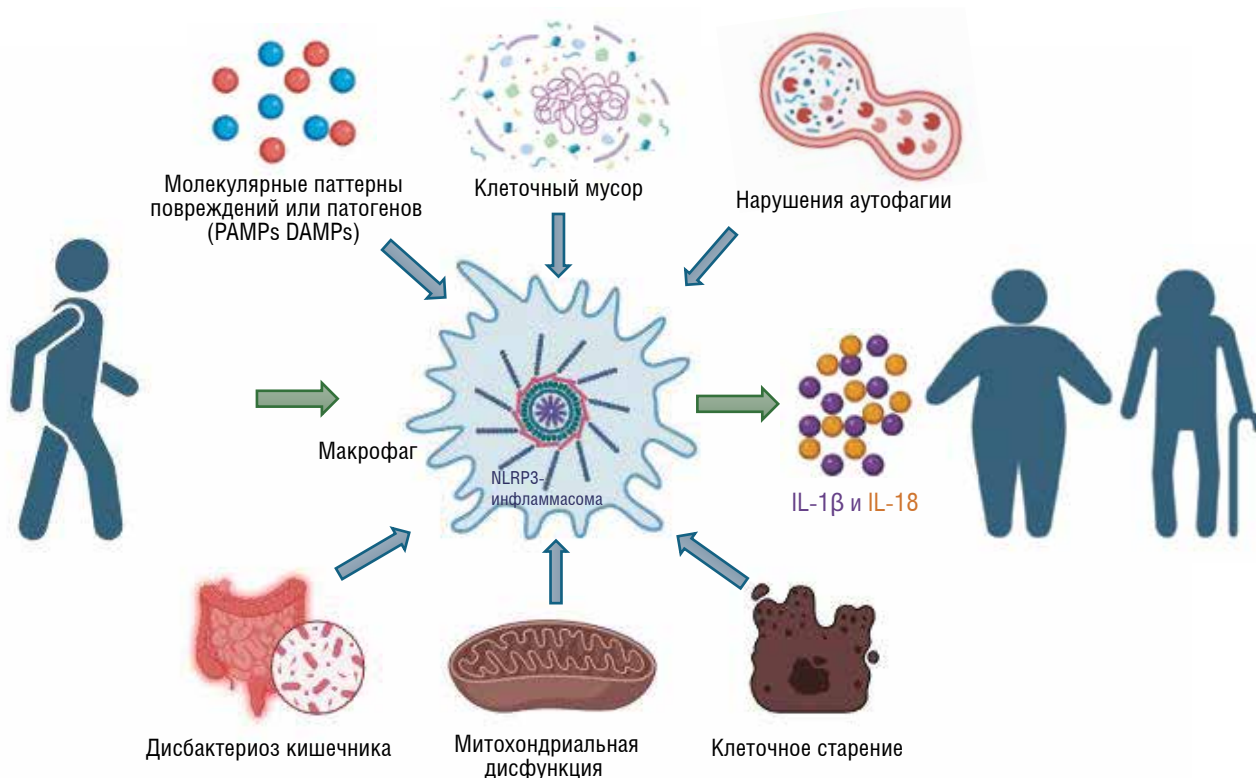
Сиртуины — это семейство из семи НАД-зависимых белков (SIRT1–SIRT7), обладающих деацетилазной АДФ-рибозилтрансферазной активностью, которые регулируют важнейшие сигнальные пути у прокариот и эукариот. Они имеют различную субклеточную локализацию и биологические функции. SIRT3, SIRT4 и SIRT5 локализуются в митохондриях, SIRT1, SIRT6, SIRT7 — в ядре, а SIRT2 — в цитоплазме. Данные белки задействованы в таких клеточных процессах, как метаболизм, окислительный стресс, митохондриальный гомеостаз, апоптоз, а также играют важную роль в старении и развитии возрастассоциированной патологии, в том числе метаболического синдрома [11, 41].

Например, SIRT1 контролирует воспалительный статус макрофагов и Т-лимфоцитов, от его активации зависит подавление воспалительных путей JNK и IKK и впоследствии усиление чувствительности к инсулину. Противовоспалительный механизм белка SIRT1 заключается в деацетилировании p65 субъединицы ядерного фактора κ B, являющегося ключевым транскрипционным фактором, опосредующим синтез провоспалительных цитокинов (в том числе TNF- α , IL-1 β и IL-6), и ингибировании его транскрипционной активности [31, 38]. Также SIRT1 деацетирует активирующий белок 1 (AP-1), снижая экспрессию циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в макрофагах, и p53, снижая активацию макрофагов [35]. В свою очередь, SIRT6 подавляет воспалительные реакции и снижает экспрессию IL-6 и TNF- α через путь NF- κ B. SIRT1 и SIRT6 подавляют вызванное TNF- α воспаление адвентициальных фибробластов сосудов посредством АФК и сигнального пути протеинкиназы [37]. SIRT3, обладающий митохондриальной НАД-зависимой деацетилирующей функцией, вовлечён в подавление АФК, что подчёркивает взаимосвязь митохондриальной дисфункции и старения [39]. Известен вклад дефицита белков сиртуинов (SIRT) 1 и 3 в патогенез сахарного диабета 2-го типа и возрастассоциированных метаболических дисфункций [21]. Таким образом, сиртуины регулируют воспалительные процессы в клетках, прямо или косвенно воздействуя на медиаторы воспаления (например, NF- κ B и AP1), и влияют на чувствительность этих клеток к инсулину.

Связующим звеном воспаления при старении и метаболических расстройствах являются митохондрии. С возрастом в митохондриальной ДНК (мтДНК) накапливаются повреждения, что приво-

дит к ослаблению функций митохондрий и увеличению выработки АФК [19, 22]. В норме последние служат медиаторами воспалительного ответа, поскольку они активируют ключевые сигнальные пути, такие как NF- κ B и NLRP3-инфламмасому, но их избыточное количество ведёт к окислительному повреждению липидов, белков и нуклеиновых кислот. Это приводит к нарушению структуры митохондрий, снижению их функциональной составляющей и активации воспалительных процессов [17]. Повреждённые митохондрии выделяют эндогенные молекулы, которые распознаются иммунной системой как антигены, например мтДНК, которую распознают толл-подобный рецептор 9 (TLR9) и кардиолипин [16]. Они активируют NLRP3-инфламмасому — мультибелковый комплекс, который отвечает за созревание и секрецию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и IL-18 [25, 40]. Таким образом создаётся самоподдерживающийся цикл воспаления и клеточного повреждения. Митохондриальная дисфункция часто присутствует и при состояниях, ассоциированных с ожирением, таких как инсулинорезистентность. Причиной этому являются высвобождаемые инфламмасомой цитокины, которые нарушают передачу сигналов инсулина, способствуя развитию метаболических нарушений (рисунок).

Значимую роль в развитии метаболического синдрома играют липидные нарушения. Потребление пищи с большим содержанием жиров влечёт за собой увеличение уровня триглицеридов, что ассоциировано с постпрандиальным воспалением, предшествующим развитию кардиометаболических заболеваний. В постпрандиальном состоянии остатки хиломикронов и ЛПНП связываются с эндотелиальными клетками и циркулирующими лейкоцитами. Это приводит к острой активации клеток, что повышает уровень молекул адгезии, цитокинов и окислительного стресса и в итоге усиливает воспаление. Более того, образующиеся в результате гидролиза триглицеридов свободные жирные кислоты стимулируют экспрессию белка 1 клеточной адгезии сосудов (VCAM1) в эндотелиальных клетках аорты человека, из-за чего усиливается адгезия моноцитов [9]. Повышение продукции провоспалительных адипокинов происходит в том числе за счёт ослабления защитных путей, реализуемых через AMP-активируемую протеинкиназу (AMPK) и SIRT [5]. При воспалении адипоциты увеличиваются в размерах до критического состояния, подвергаются гипоксии, испытывают стресс эндоплазматического ретикулума, вызванный активацией сигнального пути mTOR и подавлением сигнальных путей AMPK и SIRT [26].



Взаимосвязанные факторы активации NLRP3-инфламмосомы, высвобождающей цитокины, которые вызывают воспаление и развитие метаболических заболеваний

АМРК играет важную роль в прогрессирующей метаболического синдрома и резистентности к инсулину в белой жировой ткани [5]. Фосфорилированная АМРК контролирует активность большого количества соединений, которые обеспечивают ПОЛ и захват глюкозы клетками [6].

Белок m-TOR является центральным регулятором роста и метаболизма. По данным ряда исследований, его ингибирование приводит к изменению фенотипов старения и уменьшению синтезируемых провоспалительных цитокинов, что тем самым задерживает клеточное старение [29]. Так, в исследовании Н.Е. Walters и соавт. [34], изучавших ингибирование подтипов mTOR1 и mTOR2 в клеточной культуре фибробластов человека, были отмечены морфологические (уменьшение размера клеток и их гранулярности, восстановление морфологической структуры фибробластического веретена) и биохимические (уменьшение содержания β -галактозидазы, ассоциированной со старением) изменения.

В 2017 г. было проведено подробное исследование, в котором были рассмотрены как сходства, так и различия между метаболическим воспалением и воспалением, связанным со старением [27]. Эти две концепции возникли в различных научных областях: первая — в исследованиях ожирения и сахарного диабета 2-го типа, а вторая — в изучении процессов старения и долголетия. Однако существует относительно небольшое количество исследований, которые охватывают как метавоспаление (метаболическое воспаление, возникающее в ответ на избыток питательных веществ), так и воспаление, связанное со старением. Кроме того, исследования, которые изначально проводили на людях, а затем были смоделированы на животных, также не в полной мере охватывают оба этих явления. Концепция метавоспаления возникла в результате исследований на животных, которые показали механическую связь между избытком питательных веществ и усилением воспалительных процессов, независимо от их роли в старении. Интересно, что в этих двух обширных областях исследований независимо друг от друга и почти одновременно было выявлено, что хронический и, что важнее, стерильный воспалительный процесс являются основным фактором развития метаболических заболеваний и возрастного физиологического угасания. Хотя факторы стресса, лежащие в основе этих воспалительных процессов, различаются, механизмы, поддерживающие хроническое воспаление, во многом схожи: увеличение количества стареющих клеток

и их накопление, гиперактивация врождённого иммунного ответа, накопление и системное распространение «клеточного мусора» как следствие усиления гибели клеток в тканях и органах-мишенях [9]. Описанное воспаление может рассматриваться как ускоренное старение, вызванное избытком питательных веществ, так как оба явления оказывают провоспалительный системный эффект. Воспалительный фон в организме повышается при употреблении пищи с избыточным количеством жиров. Он повышается и при старении, поэтому оба явления имеют общий патогенетический фундамент, оказывают провоспалительный системный эффект, активируют врождённую иммунную систему, могут взаимодействовать и усиливать друг друга, а также, вероятно, препятствовать межорганной коммуникации.

Суть этой проблемы с точки зрения старения и возрастных заболеваний затрагивает теория «мусорного старения». Она предполагает, что, помимо хронических вирусных и бактериальных инфекций, воспаление при старении в значительной степени вызвано и поддерживается возрастным прогрессирующим ухудшением «очистки» от неправильно расположенных и/или повреждённых собственных молекул («клеточного мусора»), образующихся в результате физиологических или патологических процессов гибели клеток. Такая точка зрения открывает возможности для использования биомаркеров старения в диагностике возрастассоциированных заболеваний.

В качестве одного из новых маркеров старения рассматривается CD38, экспрессия которого значительно увеличивается с возрастом. CD38 функционирует как гидролаза, которая расщепляет НАД⁺ до циклической АДФ-рибозы и никотинамида, в то время как концентрация НАД⁺ с возрастом снижается. Ферменты, использующие НАД⁺, конкурируют друг с другом, и увеличение этой конкуренции из-за сверхэкспрессии CD38 может ингибировать другие ферменты, потребляющие НАД⁺. Кроме того, ряд цитокинов, провоспалительная роль которых давно изучена (IL-6, TNF- α), способны стимулировать экспрессию CD38 [29], что делает этот маркер новой потенциальной мишенью для лечения возрастассоциированных заболеваний путём противодействия низкоинтенсивному воспалению и восстановления баланса системы НАД⁺.

В последние годы всё больше обсуждается роль уровня циркулирующих микроРНК (miR) как биомаркера возрастассоциированных заболеваний

в связи с их способностью характеризовать различные паттерны экспрессии и их взаимосвязью с уровнем лептина в крови. По данным литературы, у пожилых людей отмечено увеличение концентрации лептина в крови в связи с более высоким содержанием жировой ткани по сравнению с молодыми людьми [8]. На основе этих данных была сформулирована гипотеза о снижении чувствительности к лептину при старении из-за нарушения передачи сигналов гипоталамических рецепторов лептина.

МикроРНК представляют собой небольшие некодирующие одноцепочечные молекулы РНК длиной 18–25 нуклеотидов, участвующие в клеточной и геномной регуляции посредством взаимодействия с информационной РНК в 3'-нетранслируемой области и последующего ингибирования трансляции белков [8]. В ряде исследований отмечена роль miR-15a и miR-16 в повышении чувствительности к инсулину: в случае с miR-15a этот процесс реализуется через ингибирование митохондриального разобщающего белка 2 (UCP-2) [32], а в случае с miR-16 — через повышение скорости утилизации глюкозы и регуляцию активности белка mTOR [18, 20]. Интенсивность воспаления может значительно регулироваться через микроРНК, которые являются эпигенетическими регуляторами, влияющими на адипогенез, дифференцировку адипоцитов, обмен липидов и резистентность к инсулину [14]. В исследовании V. Guglielmi и соавт. [12] экспрессия miR-21 в подкожной жировой клетчатке у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа была в 2 раза выше по сравнению с пациентами с ожирением, но без сахарного диабета 2-го типа. При оценке культуры адипоцитов, полученной от пациентов с избыточной массой тела без нарушений углеводного обмена, после культивирования в среде с высоким содержанием глюкозы и инсулина наблюдали увеличение экспрессии miR-21. Последняя связана с усилением дифференцировки адипоцитов через сигнальный путь трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- β 1) и фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A), что указывает на существенную роль miR-21 при ожирении, диабете 2-го типа и резистентности к инсулину.

Таким образом, инфламэйджинг, характеризующийся низкоинтенсивным хроническим воспалением, связанным со старением, играет значимую роль в развитии возрастассоциированной патологии, в том числе метаболического синдрома. Метаболическое воспаление, приводящее к смертельным заболеваниям, и старение имеют общий

патогенетический фундамент, заключающийся в активации врожденной иммунной системы и, как следствие, повышении воспалительного фона организма.

Выделяющиеся провоспалительные медиаторы, такие как IL-6 и TNF- α , играют центральную роль в патогенезе метаболического синдрома, способствуя инсулинорезистентности, дисфункции жировой ткани, нарушению липидного и углеводного обмена. Как метаболическое воспаление может предшествовать инфламэйджингу и способствовать его развитию, усиливая хроническое воспаление с возрастом, так и инфламэйджинг может усугублять метавоспаление.

«Метаболическая история» человека, включая периоды переизбытка, ожирение и хронические метаболические нарушения, оказывает влияние на его «иммунобиографию» — совокупность индивидуальных изменений иммунной системы на протяжении жизни. Эти изменения формируют фенотип воспаления, связанного со старением, и определяют предрасположенность к развитию хронических заболеваний.

Понимание взаимосвязи явлений инфламэйджинга и метаболического синдрома открывает новые горизонты для диагностики и терапевтических стратегий, позволяя рассматривать биомаркеры возрастассоциированных заболеваний, например микроРНК и CD38, в качестве мишеней для терапевтического воздействия.

Глубокое изучение общих клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе процесса инфламэйджинга и метаболического синдрома, вызывает особый научный интерес для борьбы с хроническими заболеваниями, являющимися причиной смерти большого количества людей во всём мире.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Alberti K.G.M.M., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // *Circulation*. 2009. Vol. 120, № 16. P. 1640–1645.
2. Ansarimoghaddam A., Adineh H.A., Zareban I. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Middle-East countries: Meta-analysis of cross-sectional studies // *Diabet. Metab. Syndrome*. 2018. Vol. 12, № 2. P. 195–201.
3. Bolus W.R., Hasty A.H. Contributions of innate type 2 inflammation to adipose function // *J. Lipid Res*. 2019. Vol. 60, № 10. P. 1698–1709.
4. Bowo-Ngandji A., Kenmoe S., Ebogo-Belobo J.T. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in African populations: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2023. Vol. 18, № 7. P. e0289155.

5. Brandhorst S., Longo V.D. Dietary restrictions and nutrition in the prevention and treatment of cardiovascular disease // *Circulat. Res.* 2019. Vol. 124, № 6. P. 952–965.
6. Burkewitz K., Zhang Y., Mair W.B. AMPK at the nexus of energetics and aging // *Cell Metab.* 2014. Vol. 20, № 1. P. 10–25.
7. Cardinali D.P., Vigo D.E. Melatonin, mitochondria, and the metabolic syndrome // *Cell. Molec. Life Sci.* 2017. Vol. 74, № 21. P. 3941–3954.
8. Carvalho G.B., Brandão-Lima P.N., Payolla T.B. et al. Circulating MiRNAs are associated with low-grade systemic inflammation and leptin levels in older adults // *Inflammation.* 2023. Vol. 46, № 6. P. 2132–2146.
9. Franceschi C., Garagnani P., Parini P. et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases // *Nat. Rev. Endocr.* 2018. Vol. 14, № 10. P. 576–590.
10. Garg R., Kumariya S., Katekar R. et al. JNK signaling pathway in metabolic disorders: An emerging therapeutic target // *Europ. J. Pharmacol.* 2021. Vol. 901. P. 174079.
11. Gomes P., Fleming Outeiro T., Cavadas C. Emerging Role of Sirtuin 2 in the Regulation of Mammalian Metabolism // *Trends Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 36, № 11. P. 756–768.
12. Guglielmi V., D'Adamo M., Menghini R. et al. MicroRNA 21 is up-regulated in adipose tissue of obese diabetic subjects // *Nutrit. Hlthy Aging.* 2017. Vol. 4, № 2. P. 141–145.
13. Herranz N., Gil J. Mechanisms and functions of cellular senescence // *J. clin. Invest.* 2018. Vol. 128, № 4. P. 1238–1246.
14. Heyn G.S., Corrêa L.H., Magalhães K.G. The impact of adipose tissue-derived miRNAs in metabolic syndrome, obesity, and cancer // *Front. Endocr.* 2020. Vol. 11. P. 563816.
15. Hirode G., Wong R.J. Trends in the prevalence of metabolic syndrome in the United States, 2011–2016 // *J.A.M.A.* 2020. Vol. 323, № 24. P. 2526–2528.
16. Ishikawa T., Abe K., Takana-Ishikawa M. et al. Chronic inhibition of toll-like Receptor 9 Ameliorates pulmonary hypertension in rats // *J. Amer. Heart Ass.* 2021. Vol. 10, № 7. P. e019247.
17. Kim J.-A., Wei Y., Sowers J.R. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance // *Circulat. Res.* 2008. Vol. 102, № 4. P. 401–414.
18. Lee D.E., Brown J.L., Rosa M.E. et al. microRNA-16 is downregulated during insulin resistance and controls skeletal muscle protein accretion // *J. Cell. Biochem.* 2016. Vol. 117, № 8. P. 1775–1787.
19. Li J., Li J., Chen Y. et al. The Role of Mitochondria in Metabolic Syndrome-Associated Cardiomyopathy // *Oxidat. Med. Cell. Longev.* 2022. Vol. 2022. P. 9196232.
20. Ma E., Fu Y., Garvey W.T. Relationship of circulating miRNAs with Insulin sensitivity and associated metabolic risk factors in humans // *Metab. Syndrome Related Disord.* 2018. Vol. 16, № 2. P. 82–89.
21. Matsushima S., Sadoshima J. The role of sirtuins in cardiac disease // *Amer. J. Physiol. Heart Circulat. Physiol.* 2015. Vol. 309, № 9. P. H1375–1389.
22. McCandless M.G., Altara R., Booz G.W., Kurdi M. What role do mitochondria have in diastolic dysfunction? Implications for diabetic cardiomyopathy and heart failure with preserved ejection function // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2022. Vol. 79, № 4. P. 399–406.
23. Mottillo S., Filion K.B., Genest J. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis // *J. Amer. College Cardiol.* 2010. Vol. 56, № 14. P. 1113–1132.
24. Muoio D.M., Newgard C.B. Mechanisms of disease: Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes // *Nat. Rev. molec. Cell. Biology.* 2008. Vol. 9, № 3. P. 193–205.
25. Pinti M., Cevenini E., Nasi M. et al. Circulating mitochondrial DNA increases with age and is a familiar trait: Implications for «inflamm-aging» // *Europ. J. Immunol.* 2014. Vol. 44, № 5. P. 1552–1562.
26. Pollard A.E. New concepts in the roles of AMPK in adipocyte stem cell biology // *Essays Biochem.* 2024. Vol. 68, № 3. P. 349–361.
27. Prattichizzo F., De Nigris V., Spiga R. et al. Inflammaging and metaflammation: The yin and yang of type 2 diabetes // *Ageing Res. Rev.* 2018. Vol. 41. P. 1–17.
28. Samuel V.T., Shulman G.I. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links // *Cell.* 2012. Vol. 148, № 5. P. 852–871.
29. Schmauck-Medina T., Molière A., Lautrup S. et al. New hallmarks of ageing: a 2022 Copenhagen ageing meeting summary // *Aging.* 2022. Vol. 14, № 16. P. 6829–6839.
30. Siqueira Valadares L.T., De Souza L.S.B., Salgado Júnior V.A. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults in the last 10 years: A systematic review and meta-analysis // *BMC Publ. Hlth.* 2022. Vol. 22, № 1. P. 327.
31. Sun H., Li D., Wei C. et al. The relationship between SIRT1 and inflammation: a systematic review and meta-analysis // *Front. Immunol.* 2024. Vol. 15. P. 1465849.
32. Sun L.-L., Jiang B.G., Li W.T. et al. MicroRNA-15a positively regulates insulin synthesis by inhibiting uncoupling protein-2 expression // *Diabet. Res. clin. Pract.* 2011. Vol. 91, № 1. P. 94–100.
33. Vliet-Ostapchouk J.V., Van Nuotio M.L., Slagter S.N. et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies // *BMC Endocr. Disord.* 2014. Vol. 14. P. 9.
34. Walters H.E., Deneka-Hannemann S., Cox L.S. Reversal of phenotypes of cellular senescence by pan-mTOR inhibition // *Aging.* 2016. Vol. 8, № 2. P. 231–244.
35. Wang C., Chen Q., Chen S. et al. Serine synthesis sustains macrophage IL-1 β production via NAD⁺-dependent protein acetylation // *Molec. Cell.* 2024. Vol. 84, № 4. P. 744–759.
36. Wu H., Ballantyne C.M. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity // *Circulat. Res.* 2020. Vol. 126, № 11. P. 1549–1564.
37. Wu Q.-J., Zhang T.N., Chen H.H. et al. The sirtuin family in health and disease // *Signal. Transduct. Target. Ther.* 2022. Vol. 7, № 1. P. 402.
38. You Y., Liang W. SIRT1 and SIRT6: The role in aging-related diseases // *Biochim. Biophys. Acta. Molec. Basis Dis.* 2023. Vol. 1869, № 7. P. 166815.
39. Yu Y., Singh H., Kwon K. et al. Protein signatures from blood plasma and urine suggest changes in vascular function and IL-12 signaling in elderly with a history of chronic diseases compared with an age-matched healthy cohort // *GeroScience.* 2021. Vol. 43, № 2. P. 593–606.
40. Zhang Q., Raoof M., Chen Y. et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury // *Nature.* 2010. Vol. 464, № 7285. P. 104–107.
41. Zhou S., Tang X., Chen H.Z. Sirtuins and Insulin Resistance // *Front. Endocr.* 2018. Vol. 9. P. 748.

Поступила в редакцию 03.02.2025

После доработки 03.02.2025

Принята к публикации 10.02.2025

*I.Yu. Pchelin*¹, *K.Yu. Lukianets*¹, *E.S. Mironova*^{1,2,3}, *A.D. Kosova*^{3,4},
*Yu.I. Belova*³, *S.A. Ayrapetyan*¹

INFLAMMAGING AND METABOLIC SYNDROME: MOLECULAR MECHANISMS

¹ Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya emb., St. Petersburg 199034, e-mail: katrine1994@mail.ru; ² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110; ³ Saint-Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology, 2–4 Ligovsky pr., St. Petersburg 191063; ⁴ ITMO University, 49 lit. A Kronverksky pr., St. Petersburg 197101

One of the most pressing medical and social problems in the world is the widespread prevalence of chronic age-associated pathology, which includes metabolic syndrome. Metabolic inflammation accompanying metabolic diseases and aging have a common pathogenesis, the basis of which is the activation of the innate immune system and an increase in the inflammatory background. During the aging process, chronic, asymptomatic, sluggish inflammation develops, called inflamaging, which leads to a cascade of pathological changes that disrupt the functions of adipose tissue and the endocrine system, and thereby contributes to the development of a number of diseases. Inflamaging is supported by various stimuli, including pathogens, endogenous cellular debris and defective molecules, as well as excess nutrients. The review examines the common mechanisms of inflammation, aging and metabolic homeostasis disorders, emphasizing the significant role of inflamaging in the development of metabolic syndrome, as well as biomarkers of age-associated diseases, the use of which as targets for therapeutic treatment can help in the fight against metabolic syndrome.

Key words: *inflamaging, metabolic syndrome, obesity, diabetes, aging, inflammation*

Ю.В. Нестеров

ВОЗРАСТНЫЕ И СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ СЕРОТОНИНА И АКТИВНОСТИ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ В ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ*

Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева, 414056, Астрахань, ул. Татищева, 20а,
e-mail: nest.jv@mail.ru

На трех этапах постнатального онтогенеза выявлены возрастные различия параметров легочного метаболизма при стрессе, которые заключаются в усилении активности легочной моноаминоксидазы с одновременным снижением содержания в легких серотонина у взрослых и старых животных и повышением уровня серотонина у молодых животных. Показано значительное повышение с возрастом уровня серотонина в легких у интактных животных при выраженном снижении активности легочной моноаминоксидазы только на позднем этапе онтогенеза. Выявлено, что только для старых животных характерна наибольшая отрицательная корреляция стрессорного уровня серотонина в легочной ткани и крови. Степень выраженности и направленность изменений изученных показателей определяются возрастом животного.

Ключевые слова: легкие, возраст, серотонин, моноаминоксидаза, стресс

Степень влияния экстремального фактора на любую систему организма зависит не только от его природы и интенсивности воздействия, но и от морфофункционального состояния самой биологической системы в момент воздействия, которое, в свою очередь, определяется стадией онтогенеза [13]. Несмотря на известные возрастные изменения респираторной системы, неравномерность и гетерогенность ее развития, по-прежнему актуально изучение нереспираторных, метаболических функций легких, их роли в патогенезе легочных заболеваний, стресс-реактивности и изменений в ходе возрастной инволюции [3, 6, 8, 9].

Легкие поддерживают гомеостаз целого ряда веществ, циркулирующих в крови, таких как липиды разных классов, биологически активные вещества (серотонин, простагландины, катехоламины, гистамин и другие) [6, 9, 13]. Эта функция

«эндогенного легочного фильтра» осуществляется за счет захвата, депонирования и ингибции одних веществ, метаболизма других с последующим выделением метаболитов через дыхательные пути. Несомненно, способность паренхимы легких и свойства эндотелия их капилляров к детоксикации избытков в первую очередь биологически активных молекул взаимосвязаны с основными функциями газообмена и вентиляции, так как эти вещества в значительной мере влияют на тонус сосудов и бронхов [3, 8]. Последнее особенно важно в экстремальных условиях функционирования дыхательной системы.

К настоящему времени стало очевидным, что сложный и многофакторный характер действия серотонина имеет мультиорганный физиологический механизм. Эта комплексность продемонстрирована тем, что серотонин и серотониновые рецепторы выполняют критически важные функции во многих органах за пределами ЦНС, включая легочную ткань [4, 14]. Изменения метаболизма серотонина в легких сопровождаются многочисленными патологическими состояниями, бронхолегочными заболеваниями, в патогенезе которых «серотониновый» фактор имеет порой ведущее значение [4, 7, 11]. Изменения метаболической активности легких в отношении серотонина является одним из важных факторов гомеостаза органа [12]. Неясными остаются вопросы стресс-реактивности метаболической функции легких в отношении серотонина на разных этапах онтогенетического развития, в то время как изучение возрастных особенностей стресс-индуцированных метаболических изменений в легком может иметь прогностическое значение

* Статья написана на основании материалов, полученных в ходе научно-исследовательской работы, в том числе работы над докторской диссертацией, входящей в планы НИР университета и кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины Астраханского государственного университета, дополнительного финансирования и грантовой поддержки не имела.

для оценки биологической зрелости респираторной системы и ее способности к адаптации.

Цель работы — сравнительное изучение изменения уровня серотонина и активности моноаминоксидазы (МАО) в легочной ткани крыс разного постнатального возраста на модели острого стресса.

Материалы и методы

Исследования выполнены на 68 беспородных белых крысах-самцах трех возрастных групп: 1-я — крысята 4-недельного возраста средней массой 64 г ($n=22$); 2-я — половозрелые 6-месячные средней массой 204 г ($n=24$); 3-я — старые животные 25-месячного возраста средней массой 360 г ($n=22$). В эксперименте моделировали острый стресс, вызванный электрокожным раздражением [2], для чего использовали прямоугольную камеру со стеклянными стенками и решетчатым металлическим полом, соединенным с источником переменного тока фиксированного сопротивления, получаемым с помощью лабораторного автотрансформатора. Электрический ток слабого напряжения (30 В) подавали на протяжении 30 мин с интервалами в 30 с (стимул — 30 с, пауза — 30 с). Контрольной группой служили интактные крысы. В опытной группе (стрессированные) было использовано 36 животных, в контрольной — 32. Животных декапитировали под нембуталовым наркозом в дозе 5 мг/100 г массы тела (внутрибрюшинно).

Для подтверждения развития стресса определяли количество адреналина в крови, получаемой после декапитации животных, по методу колориметрического определения интенсивности синего окрашивания, возникающего при взаимодействии адреналина с реактивом Фолина [5]. Проводили вскрытие грудной клетки, забирали кровь, отпаривали легкие и получали гомогенаты легочной ткани с последующим биохимическим анализом на соответствующих методикам буферных растворов. Определяли количество серотонина в легочной ткани и, для сравнения, в периферической крови и выражали, соответственно, в мкг/г ткани и мкг/мл плазмы. Рассчитывали суммарную активность ферментов, разрушающих серотонин, по убыли последнего при инкубации с экстрактами ткани и плазмой крови с кислородным насыщением [5]. Методика количественного определения серотонина основана на получении азокрасителя при сочетании серотонина с белым стрептоцидом в щелочной среде. О способности ткани легких разрушать серотонин судили по его убыли в реакционной сме-

си за 2 ч инкубации и выражали ее в микрограммах серотонина, разрушенного 1 граммом ткани за 2 ч инкубации. При этом, говоря о серотонинразрушающей активности, мы равнозначно будем иметь в виду прежде всего активность легочной МАО.

Все экспериментальные данные подвергали статистической обработке с вычислением средней арифметической, ее ошибки, статистической значимости различий по t-критерию Стьюдента и проведением корреляционного и однофакторного дисперсионного анализа, используя лицензионный пакет прикладных программ статистического анализа Excel-2003 (Microsoft), Statistica 6.0 (StatSoft, Russia).

При выполнении соответствующих серий экспериментов соблюдали все международные правила проведения исследований с участием животных и выполнением стандартов работы с экспериментальными животными. Исследования проводили в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, Директивой Европейского союза о защите животных, используемых в научных целях (Directive 2010/63/EU).

Результаты и обсуждение

Анализ крови на содержание адреналина выявил значительное его увеличение после 30-минутного электрораздражения — на 34,8% у 6-месячных ($p<0,001$) и на 16,6% у старых ($p<0,05$) животных. Реакция крови крысят проявилась в менее выраженном повышении уровня адреналина (на 5,9%, $p>0,05$), и следует отметить, что исходный уровень катехоламина в крови крысят был значительно выше ($0,077\pm 0,001$ мг/мл), чем у 6-месячных ($0,045\pm 0,002$ мг/мл, $p<0,05$) и старых ($0,030\pm 0,001$ мг/мл, $p<0,001$) животных.

Биохимический анализ легочной ткани на содержание серотонина выявил статистически значимое его снижение при стресс-индуцирующей электростимуляции у 6-месячных (на 39%) и крыс 25-месячного возраста (на 23,2%) по сравнению со значениями у животных контрольной группы (таблица). Это сопровождалось выраженным усилением серотонинразрушающей способности легких. Активность МАО легких у взрослых и старых крыс в стрессе повышалась более чем в 2 раза. Совсем иную закономерность прослеживали в группе молодых животных. На действие стрессора их легкие ответили значительным накоплением серотонина в ткани — на 56,6%. Наряду с этим, статистически значимого изменения инактивации амина

тканью легких не обнаружено, хотя имела место тенденция к ее усилению. При этом проведенный корреляционный анализ выявил тесную положительную зависимость между количеством эндогенного серотонина и подавлением серотонинразрушающей активности легких у крысят ($r=+0,61$).

Обращает на себя внимание различие в исходном уровне серотонина в легких у крыс разного возраста: у крысят он статистически значимо выше по сравнению с 6-месячными ($p<0,05$), а исходные значения суммарной инактивации серотонина заметно ниже у взрослых животных. В то же время, у старых крыс исходное содержание серотонина в легочной ткани превышает таковое у крысят и взрослых 6-месячных в 2,7 и 5,6 раза соответственно ($p<0,001$). При этом серотонинразрушающая активность легких у старых животных значительно ниже, чем у молодых и полугодовалых крыс (см. таблицу).

На основании полученных данных можно заключить, что острый стресс приводит к метаболическим сдвигам в легочной ткани животных в отношении серотонина, которые носят возрастную специфику. Легкие взрослых животных отвечают на стресс, значительно усиливая свою серотонинразрушающую функцию и снижая накопление этого амина в ткани. У 4-недельных крыс стресс сопровождается нарушением барьерной функции легких в отношении эндогенного серотонина наряду с отсутствием стрессорного изменения активности MAO.

Биохимический анализ крови на содержание серотонина показал, что в крови 6-месячных крыс, как и в легких, происходит снижение содержания амина после электрораздражения (на 54%).

Тенденциозное стрессорное снижение серотонина в крови наблюдали и у 4-недельных крысят (на 14%). У старых животных на фоне стресса обнаружено значительное повышение содержания в крови серотонина. Обращает на себя внимание выявленный факт снижения к взрослости содержания серотонина в крови животных и его выраженное увеличение при старении (см. таблицу). Далее корреляционный анализ выявил статистически значимую отрицательную связь между исходным содержанием серотонина в крови и легочной ткани у 6-месячных ($r=-0,51$; $p<0,01$) и прямую положительную связь между стрессорным значением этого показателя в крови и легких ($r=+0,63$; $p<0,01$). Наибольшая отрицательная корреляционная зависимость была показана для стрессорного уровня серотонина в крови и легких старых крыс ($r=-0,94$; $p<0,001$), которая позволяет полагать, что выраженное накопление биогенного амина в легочной ткани этих животных сопровождается снижением его уровня в крови.

Таким образом, на трех этапах постнатального онтогенеза обнаружены возрастные различия параметров легочного метаболизма в условиях фоновой активности: низкий уровень серотонина и серотонинразрушающей способности легких у 4-недельных в сравнении со взрослыми и старыми животными. Показано, что при моделировании эмоционально-болевого стресса усиливается серотонинразрушающая активность легочной ткани с одновременным снижением содержания в ней серотонина у 6-месячных и старых 25-месячных животных. Легкие крысят отвечают на стресс накоплением в ткани серотонина и отсутствием изменений активности MAO. Для изучения статистического влияния воз-

Распределение разновозрастных крыс в остром стрессе и животных контрольной группы по уровню серотонина и активности моноаминоксидазы в легочной ткани

Показатель	Группа	Возраст животных		
		4 нед ($n=10/12$)	6 мес ($n=12/12$)	25 мес ($n=10/12$)
Серотонин, легкие, мкг/г ткани	Контрольная	2,63±0,41	1,25±0,16	7,04±0,24*,**
	Стресс	4,12±0,46**	0,76±0,13*	5,40±0,22**
	p	<0,05	<0,05	<0,01
Моноаминоксидаза, легкие, мкг серотонина/г ткани /2 ч инкубации	Контрольная	5,85±1,37**	3,35±0,63*	2,08±0,29*,**
	Стресс	7,14±1,62	7,44±1,11	6,74±0,37
	p	>0,05	<0,01	<0,001
Серотонин, кровь, мкг/мл плазмы	Контрольная	3,62±0,71**	1,20±0,10*	4,34±0,09**
	Стресс	2,61±0,65**	0,56±0,07*	4,82±0,05*,**
	p	<0,05	<0,01	>0,5

Примечание. n — число животных в группах: интактные крысы/крысы опытной группы (в стрессе); p дано в сравнении с показателями контрольной группы; * $p<0,05-0,001$ в сравнении с 4-недельными животными; ** $p<0,05-0,001$ в сравнении с 6-месячными животными.

растного фактора на исследуемые параметры проведен дисперсионный анализ полученных данных. Так, сила влияния возраста (χ^2 , в долях от единицы) для серотонина у интактной и опытной групп составила $0,91 \pm 0,01$ и $0,95 \pm 0,005$ соответственно (при статистической значимости силы влияния по Фишеру — $\rho < 0,001$); для активности MAO в контрольной группе фактор возраста также оказался статистически значимым ($0,37 \pm 0,07$; $\rho < 0,05$) в отличие от стрессорных значений этого показателя ($0,10 \pm 0,06$; $\rho > 0,5$). Проведенный корреляционный анализ показал также возрастную специфику в зависимости от содержания серотонина в крови и его накопления в легочной ткани. Наряду с этим, отрицательная корреляция «серотонин—кровь/серотонин—легкие» у старых крыс в стрессе позволяет сделать заключение о выраженном «захвате» биогенного амина тканью легкого с одновременным его снижением в крови.

Реализация любого экстремального состояния организма связывается с действием биологически активных веществ и, в частности, серотонина, освобождающегося из поврежденных клеток и тканей. Вследствие своего многостороннего действия этот тканевый гормон играет сложную и противоречивую роль в патогенезе повреждения, будь то чрезмерная стресс-реакция или интоксикация. По-видимому, увеличение его содержания в органах и тканях может усугублять их повреждение [4, 11, 14]. Несомненно, что избыточная концентрация серотонина при экстремальных, шоковых состояниях оказывает неблагоприятное влияние как на дыхательную функцию, так и метаболизм в легком [7, 12]. Существенное значение в метаболизме легких играет транспортно-поглощительный механизм. При этом ряд веществ может временно депонироваться, а затем подвергаться действию ферментов. Так, в частности, инактивируется серотонин, одним из главных путей метаболизма которого является окислительное дезаминирование, катализируемое легочной MAO, локализованной в цитоплазме эндотелиальных клеток легочных сосудов [6, 9]. Несомненно, что изменения метаболической активности легочной ткани зависят от изменения количества функционирующих в легких микрососудов, нарушений морфологической и функциональной целостности сосудистого эндотелия, изменений оптимальных условий функционирования ферментных систем, что, в свою очередь, определяется возрастом организма [1, 6, 10, 13].

Заключение

В ходе исследования обнаружены возрастные различия параметров легочного метаболизма: низкий уровень серотонина наряду с высокой серотонинразрушающей активностью легких у молодых и взрослых крыс контрольной группы в сравнении с 25-месячными, для легких которых характерен значительно более высокий уровень серотонина. На фоне развития стресс-реакции у животных трех возрастных групп, легкие взрослых крыс отвечают стимуляцией серотонинразрушающей функции и значительным снижением эндогенного серотонина в ткани. Установлено, что только для позднего этапа онтогенеза характерна наибольшая отрицательная корреляция стрессорного уровня серотонина в легочной ткани и крови. Выраженность и направленность изменений в накоплении и инактивации серотонина в ткани легкого определяются стадией онтогенеза, зрелостью как местных систем, ответственных за стресс-реализующую функцию, так и центральных механизмов, реализующих адаптацию органа к стрессу эмоционально-болевого модальности.

Автор выражает личную благодарность бывшему заведующему кафедрой физиологии, морфологии, генетики и биомедицины Астраханского государственного университета и научному консультанту, профессору академику РАН доктору биологических наук Давиду Львовичу Теплому за помощь и содействие в организации исследований в период 1998–2004 и последующие годы.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бойцова Е.В., Титова О.Н., Овсянников Д.Ю., Богданова А.В. Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых // Пульмонология. 2017. Т. 27, № 1. С. 86–97. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-87-96>
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Выш. школа, 1991.
3. Изотова Е.В., Петрашевский А.И., Кузьмин Н.В. и др. Нарушения метаболизма при легочной гипертензии // Молодой ученый. 2018. № 16 (202). С. 26–28. <https://moluch.ru/archive/202/49601/> (дата обращения 08.01.2025).
4. Каркусова М.Д. Биологические эффекты серотонина // Вестн. новых мед. технол. 2022. № 6. С. 133–140. <https://doi.org/10/24412/2075-4094-2022-6-3-12>
5. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987.
6. Мотавкин П.А., Гельцер Б.И. Клиническая и экспериментальная патофизиология легких. М.: Наука, 1998.
7. Мустафин А.А., Нигматулина Р.Р., Билалова Д.Ф. Серотонин как основная причина развития легочной гипертензии: от гипотезы к лечебной практике // Естественные и техн. науки. 2018. № 3. С. 106–111.
8. Савченко А.А., Гринштейн Ю.И., Дробышева А.С. Особенности метаболического обеспечения респираторного взрыва нейтрофилов крови и мокроты у больных внебольничной пневмонией // Пульмонология. 2019. Т. 29. С. 167–174. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-167-174>

9. Чучалин А.Г. Респираторная медицина. Т. 1. М.: Литтерра, 2017.
10. Шадрин В.В., Воронкова А.Ю., Старинова М.А. и др. Влияние возраста и генотипа на функцию легких у детей с муковисцидозом // Пульмонология. 2021. Т. 31, № 2. С. 159–166. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-159-166>
11. Egermayer P., Town G., Peacock F. Role of serotonin in the pathogenesis of acute and chronic pulmonary hypertension // Thorax. 1999. Vol. 54. P. 161–168.
12. Delaney C., Gien J., Grover T.R. Pulmonary vascular effects of serotonin and selective serotonin reuptake inhibitors in the late-gestation ovine fetus // Amer. J. Physiol. Lung. Cell. molec. Physiol. 2011. Vol. 301, № 6. P. L937–L944.
13. Nesterov Y.V. Age features of the reaction of the lung tissue and surfactant to hypobaric hypoxia and hyperbaric hyperoxia in the experiment // Adv. Geront. 2020. Vol. 10, № 3. P. 249–253. <https://doi.org/10.1134/S2079057020030121>
14. Scotton W.J., Hill L.J., Williams A.C., Barnes N.M. Serotonin syndrome: pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions // Int. J. Tryptophan Res. 2019. Vol. 12. P. 1–14. <https://doi.org/10.1177/1178646919873925>

Поступила в редакцию 08.01.2025

После доработки 15.01.2025

Принята к публикации 20.01.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 1. P. 126–130

Yu.V. Nesterov

AGE-RELATED AND STRESS-INDUCED CHANGES IN SEROTONIN LEVELS AND LUNG MONOAMINE OXIDASE ACTIVITY IN THE EXPERIMENT

V.N. Tatishchev Astrakhan State University, 20a Tatishchev str., Astrakhan 414056,
e-mail: nest.jv@mail.ru

Study reveals age-related differences in lung metabolism parameters under stress, they are manifested in an increase in the activity of lung monoamine oxidase with a simultaneous decrease in the content of serotonin in the lungs in adult and old rats and an increase in the level of serotonin in young animals. Experiments have shown a significant age-related increase in the level of serotonin in the lungs in normal conditions and a pronounced decrease in the activity of lung monoamine oxidase only at a late stage of ontogenesis. A high negative correlation between the level of serotonin in the lung tissue and blood under stress is typical only for old animals. The severity and direction of changes in indicators are determined by age.

Key words: lungs, age, serotonin, monoamine oxidase, stress

О.В. Филатова, Д.Д. Мамышев, Е.И. Ромашко, И.Ю. Воронина,
Н.А. Шишкина, Е.В. Куцева, Р.И. Халимов, Д.Н. Щербаков

ВЛИЯНИЕ ФИТОКОМПОЗИЦИИ С НООТРОПНЫМИ СВОЙСТВАМИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛИЦ СРЕДНЕГО И РАННЕГО ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА*

Алтайский государственный университет, 656049, Барнаул, пр. Ленина, 61, e-mail: beholder1730@mail.ru

Использование препаратов ноотропного ряда является одним из подходов к укреплению психического здоровья пожилых людей и профилактике, по меньшей мере, некоторых когнитивных расстройств. Участниками исследования были добровольцы — условно-здоровые лица. Добровольцы ($n=35$, средний возраст — $53,4\pm 1,21$ года) принимали фитокомпозицию «Меморис» по 1 капсуле 2 раза в день в течение 2 нед. Участники группы сравнения ($n=35$, средний возраст — $53,8\pm 1,12$ года) принимали плацебо (мальтодекстрин). Выраженность тревоги/депрессии оценивали по опроснику HADS. Для оценки психосоматического состояния использовали специализированный тест САН (Самочувствие, Активность, Настроение). Качество жизни оценивали при помощи стандартизированного опросника SF-36. Под влиянием фитокомпозиции «Меморис» статистически значимо снизились показатели по шкале тревога (с $7,4\pm 0,64$ до $5,7\pm 0,56$ балла, $p<0,001$) и по шкале депрессия (с $5,9\pm 0,52$ до $4,4\pm 0,46$ балла, $p<0,001$), а также повысились показатели по шкале самочувствие (с $4,9\pm 0,19$ до $5,5\pm 0,16$ балла, $p<0,001$) и по шкале настроение (с $5,5\pm 0,16$ до $5,8\pm 0,16$ балла, $p=0,009$). После приема фитокомпозиции «Меморис» зарегистрировано увеличение баллов по всем шкалам опросника SF-36. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о позитивном влиянии фитокомпозиции «Меморис» на показатели тревоги и депрессии, самочувствия, настроения и значительном повышении качества жизни условно-здоровых лиц.

Ключевые слова: ноотропные средства, тревога, депрессия, самочувствие, активность, настроение, качество жизни

Население мира быстро стареет. В 2020 г. 1 млрд человек в мире были в возрасте 60 лет и старше. К 2030 г. эта цифра вырастет до 1,4 млрд, и это будет каждый шестой человек в мире. К 2050 г. число людей 60 лет и старше удвоится и достигнет 2,1 млрд. Ожидается, что число людей 80 лет и старше утроится в период с 2020 по 2050 г.

и достигнет 426 млн [14]. Пожилые люди вносят свой вклад в жизнь общества как члены семьи и сообщества, многие из них являются волонтерами и работниками. Хотя у большинства из них хорошее здоровье, многие подвержены риску развития психических заболеваний, таких как депрессия и тревожные расстройства. Факторами риска развития этих расстройств являются воздействие физической и социальной среды, совокупное воздействие предыдущего жизненного опыта и конкретных стрессоров, связанных со старением [7]. Тревога — одно из наиболее типичных психопатологических явлений пожилого возраста. Причины нервного напряжения и стрессовых состояний у лиц пожилого возраста заключаются в изменившемся жизненном ритме, резком сужении круга общения. Зачастую уход от активной трудовой деятельности приводит к тому, что индивид замыкается в себе и даже избегает общения с близкими людьми, полагая, что те не смогут его понять [2]. Депрессия, наряду с деменцией, является одной из двух основных форм психопатологии позднего возраста. В связи с этим, проблема депрессии позднего возраста представляет собой быстро развивающуюся область исследования, которая все более приобретает статус важного самостоятельного раздела геронтопсихиатрии [3].

В качестве подхода к укреплению и профилактике психического здоровья пожилых людей ВОЗ рекомендует стратегию поддержки здорового старения. В гериатрической практике успешно рекомендовали себя препараты ноотропного ряда [9, 20]. Ноотропы — это группа нейротропных препаратов, обладающих способностью улучшать память, восстанавливать нарушенные когнитив-

* Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 24-25-20068 «Изучение эффектов и механизма действия фитокомпозиции с ноотропными свойствами» (сроки исполнения 2024–2025 гг.).

ные функции головного мозга, улучшать обучение и воспроизведение информации, стимулировать активное бодрствование и повышать устойчивость организма к неблагоприятным или экстремальным факторам. Ноотропный эффект препаратов наблюдается в результате прямого воздействия на нервную клетку и вследствие улучшения мозгового кровотока [5].

Одним из эффективных способов синергического воздействия на организм пациента является фитотерапия. За счёт комплексного состава фитопрепараты могут оказывать как этиотропное, так и симптоматическое действие на организм [4, 10]. В 2023 г. коллектив НИИ биомедицины Алтайского государственного университета в ходе реализации проекта «Разработка функциональных продуктов, ориентированных на восстановление функций организма при возрастных изменениях, и оценка эффективности их применения» разработал фитокомпозицию «Меморис» с ноотропными свойствами, в состав которой входят экстракт астрагала перепончатого, мелкоизмельченная смола босвелии серрата, мелкоизмельченные плодовые тела ежевика гребенчатого, экстракт гинкго билоба, полипrenoлы (в микрокапсулах).

Цель исследования — изучение влияния фитокомпозиции «Меморис» с ноотропными свойствами на показатели тревожности, депрессии, самочувствия, активности, настроения и качества жизни у условно-здоровых лиц.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе обособленного структурного подразделения «НИИ биологической медицины» совместно с кафедрой зоологии и физиологии Алтайского государственного университета. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Алтайского ГУ, протокол № 9 от 05.04.2024. Применяли динамический, экспериментальный, контролируемый дизайн клинического исследования.

По эпидемиологическим данным, частота деменции составляет не менее 10% в возрастной группе 65–75 лет, примерно 25% — у лиц старше 75 лет, около 60% — у лиц старше 85 лет [12]. Вместе с тем, существуют данные о том, что состояние, являющиеся факторами риска при деменции, начинают развиваться раньше [13]. Так, у лиц, перенесших мягкое когнитивное снижение (промежуточное состояние между психическим здоровьем и деменцией), риск деменции остаётся повышенным, даже если снижение было купировано. При

этом мягкое когнитивное снижение может развиваться у пациентов моложе 65 лет [13]. Поскольку патологические изменения, приводящие к деменции, происходят постепенно, представляется целесообразным изучать пути их профилактики уже в среднем возрасте [15]. Также существуют данные, подтверждающие связь депрессии с возрастом [9]. При этом исследования эпидемиологии депрессии выявляют резкое повышение заболеваемости именно в когорте пациентов среднего возраста (45–59 лет) [9]. В совокупности эти данные указывают на важность профилактики геронтопсихиатрических нарушений начиная уже со среднего возраста.

Группа условно-здоровых лиц, получавших фитокомпозицию «Меморис» ($n=35$, средний возраст — $53,4 \pm 1,21$ года) и плацебо — мальтодекстрин ($n=35$, средний возраст — $53,8 \pm 1,12$ года), была представлена волонтерами старше 45 лет различных профессий. Всего были обследованы 70 человек 45–65 лет, из них 5 мужчин и 65 женщин. Все участники подписали информированное согласие. Добровольцы принимали фитокомпозицию «Меморис» по 1 капсуле 2 раза в день в течение 2 нед. Участники группы сравнения принимали плацебо (мальтодекстрин).

Выраженность тревоги/депрессии оценивали по опроснику HADS (госпитальная шкала тревоги и депрессии).

Для оценки психосоматического состояния использовали специализированный тест САН (Самочувствие, Активность, Настроение), который позволяет оценить психическое состояние как здоровых, так и больных людей в динамике.

Изучение качества жизни проводили с использованием общего опросника оценки качества жизни SF-36, который отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияет состояние здоровья. Анализ проводили по 36 пунктам опросника, сгруппированным в восемь шкал качества жизни: *физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование, психическое здоровье*. Для каждого респондента проводили процедуру пересчета ответов опросника в баллы качества жизни (трансформация). Подсчёт значений шкал осуществляли по формуле: трансформированная шкала = (реальное значение показателя — минимально возможное значение показателя) : возможный диапазон значе-

ний • 100. После трансформации показатели каждой шкалы варьировали между 0 и 100, где 100 представляет наивысший показатель качества жизни.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного продукта SPSS 21.0. Выборки данных проверяли на нормальность распределения, для чего был использован критерий Шапиро–Уилка при уровне значимости $p > 0,05$. Количественные признаки в группах с распределением признаков, соответствующих нормальному типу, представлены в виде среднего (M), ошибки среднего (SE). Для сравнения двух независимых групп с распределением признаков, соответствующих нормальному типу, использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). При сравнении изменений изученных показателей применяли критерий Вилкоксона для зависимых выборок. Различия значений исследуемых параметров считали статистически значимыми при 95% пороге вероятности ($p < 0,05$). Для выяснения взаимосвязей изученных показателей проводили корреляционный анализ по Пирсону для параметрических данных и по Спирмену для непараметрических данных.

Результаты и обсуждение

У 31% ($n=11$) обследованных лиц в группе, принимавших «Меморис», балл (8–10) по резуль-

татам теста HADS отражал субклинически выраженную тревогу, у 17% ($n=6$) — субклинически выраженную депрессию. У 17% ($n=6$) респондентов наблюдали клинически выраженную (>11 баллов) тревогу, у 11% ($n=4$) — клинически выраженную депрессию. В группе лиц, принимавших плацебо, наблюдали похожую картину: у 28% ($n=10$) обследованных балл по результатам шкалы HADS отражал субклинически выраженную тревогу, у 20% ($n=7$) — субклинически выраженную депрессию. У 20% ($n=7$) респондентов наблюдали клинически выраженную (>11 баллов) тревогу, у 6% ($n=2$) — клинически выраженную депрессию.

Под влиянием фитокомпозиции «Меморис» у участников исследования статистически значимо понизился средний балл по шкалам тревоги и депрессии, а также повысились показатели самочувствия и настроения (табл. 1). Так, после приема фитокомпозиции средний балл по шкале тревожности уменьшился на 23%, депрессии — на 25%. В группе сравнения изменений изученных показателей выявлено не было.

После приема фитокомпозиции «Меморис» у лиц с субклиническим уровнем тревоги средний балл по шкале тревога снизился в 1,5 раза (до приема $9 \pm 0,13$, после — $6,1 \pm 0,56$). Только у 2 человек средний балл составил 8, что соответствует

Таблица 1

Показатели тревоги, депрессии, самочувствия, активности и настроения у участников исследования, принимавших фитокомпозицию «Меморис» и плацебо, M \pm SE

Шкалы HADS и САН	Контрольная точка	Лица, принимавшие «Меморис»	Лица, принимавшие плацебо (мальтодекстрин)
Тревога	1-я	7,4 \pm 0,64	7,6 \pm 0,57
	2-я	5,7 \pm 0,56	7,5 \pm 0,54
Различие между 1-й и 2-й контрольной точкой (p)	–	<0,001	0,564
Депрессия	1-я	5,9 \pm 0,52	6,0 \pm 0,47
	2-я	4,4 \pm 0,46	5,9 \pm 0,46
Различие между 1-й и 2-й контрольной точкой (p)	–	<0,001	0,819
Самочувствие	1-я	4,9 \pm 0,19	4,9 \pm 0,31
	2-я	5,5 \pm 0,16	4,9 \pm 0,31
Различие между 1-й и 2-й контрольной точкой (p)	–	<0,001	0,598
Активность	1-я	4,3 \pm 0,20	4,3 \pm 0,27
	2-я	4,6 \pm 0,26	4,4 \pm 0,28
Различие между 1-й и 2-й контрольной точкой (p)	–	0,070	0,906
Настроение	1-я	5,5 \pm 0,16	5,5 \pm 0,26
	2-я	5,8 \pm 0,16	5,5 \pm 0,27
Различие между 1-й и 2-й контрольной точкой (p)	–	0,009	0,823

Примечание. Здесь и в табл. 2: 1-я контрольная точка — до приема фитокомпозиции «Меморис»; 2-я — после приема.

субклинически выраженной тревогое. После приема фитокомпозиции «Меморис» у лиц с клиническим уровнем тревоги средний балл по шкале *тревога* снизился в 1,23 раза (до приема $13,3 \pm 1,33$, после — $10,8 \pm 1,05$). Только у одного человека балл составил 16, что соответствует клинически выраженной тревоге. После приема фитокомпозиции «Меморис» у лиц с субклиническим уровнем депрессии средний балл по шкале *депрессия* снизился в 1,1 раза (до приема $9,5 \pm 0,28$, после — $8,5 \pm 0,50$). У 3 человек средний балл составил 9, что соответствует субклинически выраженной депрессии. После приема фитокомпозиции «Меморис» у лиц с клиническим уровнем депрессии средний балл по шкале *депрессия* снизился в 1,9 раза (до приема $11,8 \pm 0,75$, после — $6,3 \pm 1,84$). Только у одного человека балл составил 11, что соответствует субклинически выраженной депрессии, у остальных показатели по шкале *депрессия* опустились ниже 8 баллов.

Выраженность действия фитокомпозиции «Меморис», по-видимому, определяется исходным психоэмоциональным состоянием. Более выраженное действие фитокомпозиции выявлено у лиц с изначально высокими баллами по шкалам *тревога* и *депрессия*. Прирост дельты по шкале *тревога* до и после приема фитокомпозиции с увеличением балла описывается уравнением: $y = -0,2407x + 0,1105$ (при статистически значимой аппроксимации данных 23%), *рис. 1*. Коэффициент корреляции ($r = -0,476$, $\rho = 0,004$) указывает на умеренную силу отрицательной связи этих показателей.

Прирост дельты по шкале *депрессия* до и после приема фитокомпозиции с увеличением балла описывается уравнением: $y = -0,3958x + 0,753$

(при статистически значимой аппроксимации данных 30%), *рис. 2*. Коэффициент корреляции ($r = -0,549$, $\rho = 0,001$) указывает на умеренную отрицательную связь этих показателей.

После приема фитокомпозиции «Меморис» зарегистрировано увеличение баллов по всем шкалам опросника SF-36 (*табл. 2*). В группе лиц, принимавших плацебо, показатели SF-36 не изменились.

Наименьшее влияние прием фитокомпозиции «Меморис» оказал на физическое функционирование (+10%), на восприятие боли (+18%) и психическое здоровье (+17%). Больше воздействие прием фитокомпозиции оказал на жизнеспособность (+25%) и восприятие общего здоровья (+22%). Максимальный эффект действия был выражен для ролевого эмоционального (+34%) и ролевого физического (+33%) функционирования. В итоге, наблюдали более выраженное улучшение по показателю социальной активности (+40%). Обращает на себя внимание, что по параметрам ролевого эмоционального и ролевого физического функционирования, восприятия боли была выявлена обратно пропорциональная связь восприятия параметра и его оценки: чем меньше роль эмоциональных и физических проблем в ограничении жизнедеятельности, тем меньше участник испытывал боль и был выше балл.

По результатам корреляционного анализа прямую зависимость уровня самочувствия наблюдали с такими показателями качества жизни, как *физическое функционирование* ($r = 0,345$, $\rho = 0,042$), *жизнеспособность* ($r = 0,504$, $\rho = 0,002$), *социальное функционирование* ($r = 0,608$, $\rho < 0,001$). Связь выраженности настроения носила положительный характер со шкалами опросника SF-36: *физическое*

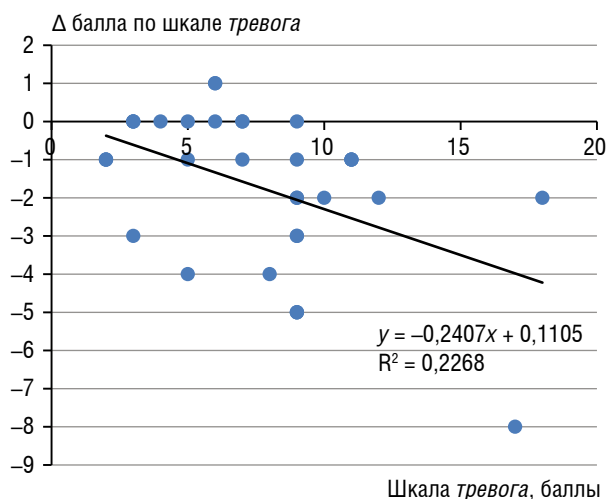


Рис. 1. Показатели дельта баллов и исходных результатов по шкале тревога (уравнение зависимости)

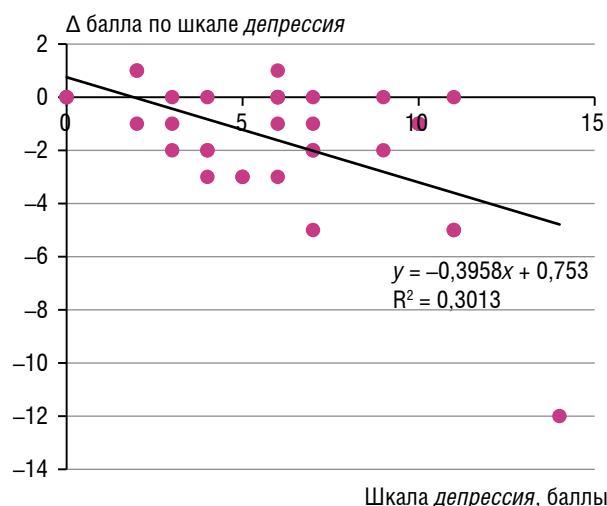


Рис. 2. Показатели дельта баллов и исходных результатов по шкале депрессия (уравнение зависимости)

Показатели качества жизни по опроснику SF-36 у участников исследования, принимавших фитокомпозицию «Меморис» и плацебо, M±SE

Шкала опросника SF-36	Контрольная точка	Лица, принимавшие «Меморис»	Лица, принимавшие плацебо (мальтодекстрин)
<i>Физическое функционирование</i>	1-я	70,9±1,94	71±1,98
	2-я	77,7±1,75	70,5±1,95
Различие между 1-й и 2-й контрольной точкой (p)	–	<0,001	0,274
<i>Роль физическое функционирование</i>	1-я	37,7±4,27	34,1±4,12
	2-я	50±4,17	34±4,10
Различие между 1-й и 2-й контрольной точкой (p)	–	<0,001	0,680
<i>Боль</i>	1-я	47,1±2,30	47,2±2,30
	2-я	55,4±2,13	47,2±2,34
Различие между 1-й и 2-й контрольной точкой (p)	–	<0,001	0,388
<i>Общее здоровье</i>	1-я	45,8±1,87	4,3±0,27
	2-я	55,7±2,21	4,4±0,28
Различие между 1-й и 2-й контрольной точкой (p)	–	<0,001	0,906
<i>Жизнеспособность</i>	1-я	41,6±2,51	41,3±2,37
	2-я	52,2±2,78	41,2±2,44
Различие между 1-й и 2-й контрольной точкой (p)	–	<0,001	0,980
<i>Социальное функционирование</i>	1-я	51,3±2,82	51,2±2,77
	2-я	72,0±3,42	50,9±2,76
Различие между 1-й и 2-й контрольной точкой (p)	–	<0,001	0,372
<i>Роль эмоциональное функционирование</i>	1-я	46,0±3,91	43±4,21
	2-я	61,7±3,61	42,5±4,10
Различие между 1-й и 2-й контрольной точкой (p)	–	<0,001	0,082
<i>Психическое здоровье</i>	1-я	42,7±3,50	42,7±2,47
	2-я	50±2,84	42,5±2,48
Различие между 1-й и 2-й контрольной точкой (p)	–	<0,001	0,694

функционирование ($r=0,338$, $p=0,047$), жизнеспособность ($r=0,666$, $p<0,001$) и социальное функционирование ($r=0,549$, $p=0,001$).

После двухнедельного применения фитокомпозиции «Меморис» добровольцы продемонстрировали значительное снижение показателей по шкалам тревога и депрессия, улучшение самочувствия, настроения и качества жизни. Полученные нами результаты согласуются с представленными в литературе. Ингредиенты композиции «Меморис» ранее продемонстрировали оздоравливающие эффекты. Экспериментально доказано влияние экстракта листьев гингко билоба на формирование сбалансированного поведенческого ответа в тесте на условный рефлекс страха: было показано улучшение памяти и снижение тревожно-депрессивного поведения в условиях гипобарической гипоксии [11].

Экстракт травы астрагала перепончатого в условиях «социального» стресса нивелировал состояние тревожности, что проявлялось увеличением

двигательной и ориентировочно-исследовательской активности крыс [6]. Экстракт астрагала перепончатого проявляет анксиолитическое и антидепрессивное действие, устраняя проявления тревожно-депрессивного состояния, развивающегося в условиях информационного стресса [17].

Было показано снижение депрессии, тревоги и нарушений сна при применении ежевика гребенчатого у добровольцев с ИМТ ≥ 25 кг/м², а также у женщин в период менопаузы [18]. В опытах на модели мышей гТg4510 Тау ежевик гребенчатый оказывал противотревожное действие [16]. Доклинические исследования продемонстрировали антидепрессантные свойства у босвелиевой кислоты — терпеноидной части эфиромасличной фракции босвелии. Известно, что босвелиевая кислота обладает также антиоксидантными свойствами [19].

Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов относительно влияния

ноотропных средств на качество жизни. Так, при употреблении ноотропного препарата «Брейнмакс» было показано улучшение качества жизни [8]. Использование добавки NeuroQ, содержащей фосфатидилсерин, цельный экстракт плодов кофе, экстракты куркумы, гинкго билоба, готу колы и прополиса, также продемонстрировало улучшение качества жизни [1].

К ограничениям настоящего исследования следует отнести непродолжительность по времени, а также тот факт, что испытуемые не знали, принимают они фитокомпозицию или плацебо, но это было известно экспериментаторам. При дальнейшем изучении целесообразно проводить исследование с применением двойного слепого метода. Помимо этого, предпочтительно было бы проводить кластеризацию участников по таким критериям, как пол, репродуктивный статус и уровень депрессии/тревоги по результатам тестирования до начала исследования. Дополнительные исследования с участием пациентов старших возрастных групп также могут представлять практический интерес.

В настоящее время ведется поиск новых биологически активных веществ растительного происхождения, расширяются сферы их использования [4]. Учитывая увеличение числа случаев нейродегенеративных/неврологических заболеваний и поиск новых терапевтических подходов, определенные социально-демографические группы отдадут предпочтение именно использованию лекарственных растений. Разработка данной фитокомпозиции позволит расширить ассортимент отечественных ноотропных средств.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о позитивном влиянии фитокомпозиции «Меморис» на показатели тревоги и депрессии, самочувствия, настроения и значительном повышении качества жизни условно-здоровых лиц.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Ажикова А.К. Гинкго двулопастный (ginkgo biloba L.): перспективы использования в фармации // Прикаспийский вестн. мед. и фармации. 2020. Т. 1, № 1. С. 6–13.
2. Айвазова Г.А., Живаева Ю.В. Теоретические аспекты исследования тревожности лиц пожилого возраста // Форум молодых ученых. 2021. Т. 53, № 1. С. 18–23.
3. Болучевская В.В., Герасименко Т.В., Колосова М.А. Исследование тревожности и депрессивных состояний у лиц пожилого возраста // Форум (серия «Гуманитарные и эконом. науки»). 2018. № 3. С. 105–108.
4. Кароматов И.Д., Абдувохидов А.Т. Отечественные лекарственные травы с антидепрессивными свойствами: обзор литературы // Биол. и интегративная мед. 2018. № 11. С. 32–65.
5. Моисеева А.А., Бахрушина Е.О., Краснюк И.И. Перспективы разработки препарата ноотропного действия на основе гопантеновой кислоты и мелатонина // Colloquium-journal. Голопристанський міськрайонний центр зайнятості (Голопристанський районний центр зайнятості). 2019. № 13–3. С. 92–94.
6. Мурталиева В.Х., Цибизова А.А., Сергалиева М.У., Самотруева М.А. Влияние экстракта Астрагала вздутого (Astragalus physodes) на поведенческие реакции животных в условиях «социального» стресса // Сибирский науч. мед. журн. 2022. Т. 42, № 3. С. 52–57.
7. Психическое здоровье пожилых людей. Информационный бюллетень от 20 октября 2023 г. Geneva. World Health Organization [электронный ресурс]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults> (дата обращения 30 сентября 2024).
8. Солдатенко А.А., Гуменюк Л.Н., Бобрик Ю.В. Влияние системной озонотерапии в дополнение к фармакологическому лечению на функциональный статус и качество жизни у пациентов с постковидным астеническим синдромом // Соврем. вопр. биомед. 2024. Т. 8, № 3. С. 218–226.
9. Arias de la Torre J., Vilagut G., Ronaldson A. et al. Prevalence and age patterns of depression in the United Kingdom: A population-based study // J. Affect. Disord. 2021. Vol. 279. P. 164–172.
10. Kang M., Lee D.B., Kwon S. et al. Effectiveness of nootropics in combination with cholinesterase inhibitors on cognitive function in mild-to-moderate dementia: A study using real-world data // J. clin. Med. 2022. Vol. 11, № 16. P. 4661.
11. Kumari P., Wadhwa M., Chauhan G. et al. Hypobaric hypoxia induced fear and extinction memory impairment and effect of Ginkgo biloba in its amelioration: Behavioral, neurochemical and molecular correlates // Behav. Brain Res. 2020. Vol. 16. P. 112595.
12. Lewis E. D., Apostol M., Langston J. et al. A multi-center, open-label exploratory study to assess cognitive function response to lifestyle changes plus supplementation in healthy adults with risk factors associated with cognitive decline // Appl. Sci. 2023. Vol. 13, № 5. P. 2818.
13. Moustaka K., Nega C., Beratis I.N. Exploring the impact of age of onset of mild cognitive impairment on the profile of cognitive and psychiatric symptoms // Geriatrics (Basel). 2023. Vol. 8, № 5. P. 96.
14. Noto S. Perspectives on Aging and Quality of Life // Healthcare (Basel). 2023. Vol. 11, № 15. P. 2131.
15. Peri R., Saray S.K., Micelli A., Lippmann S. Anxiety disorders in elderly patients // Primary Care CNS Disord. 2019. Vol. 21, № 1. P. 23859.
16. Rodriguez M.N., Lippi S.L. Lion's Mane (Hericium erinaceus) has anxiolytic effects in a mouse model of rTg4510 Tau // Behav. Sci. 2022. Vol. 12, № 7. P. 235.
17. Samotruева М.А., Сергалиева М.У. Study of psychomodulating properties of astragalus vulpinus wild extract against the background of informational overload // Pharm. Pharmacol. 2018. Vol. 6, № 3. С. 255–268.
18. Szućko-Kociuba I., Trzeciak-Rydzek A., Kupnicka P., Chlubek D. Neurotrophic and Neuroprotective Effects of Hericium erinaceus // Int. J. molec. Sci. 2023. Vol. 24, № 21. P. 159–160.
19. Tagra V.K., Antal S. Evaluation of the antidepressant potential of boswellic acid in mice // Europ. Chem. Bull. 2023. Vol. 12, № 4. P. 6484–6505.
20. Voronina T.A. Cognitive impairment and nootropic drugs: mechanism of action and spectrum of effects // Neurochem. J. 2023. Vol. 17. P. 180–188.

Поступила в редакцию 11.11.2024
После доработки 03.02.2025
Принята к публикации 12.02.2025

*O.V. Filatova, D.D. Mamyshev, E.I. Romashko, I.Yu. Voronina,
N.A. Shishkina, E.V. Kutseva, R.I. Khalimov, D.N. Sherbakov*

**INFLUENCE OF PHYTOCOMPOSITION WITH NOOTROPIC PROPERTIES
ON THE QUALITY OF LIFE AND PSYCHOEMOTIONAL STATE OF MIDDLE-AGE
AND EARLY ELDERLY PEOPLE**

Altai State University, 61 Lenin ave., Barnaul 656049, e-mail: beholder1730@mail.ru

The use of nootropic drugs is one of the approaches to improving the mental health of older people and preventing at least some cognitive disorders. The study participants were volunteers — conditionally healthy individuals. Volunteers ($n=35$, average age $53,4\pm 1,21$ years) took the phytocomposition «Memoris» 1 capsule 2 times a day for two weeks. Participants in the comparison group ($n=35$, average age $53,8\pm 1,12$ years) received a placebo (maltodextrin). The severity of anxiety/depression was assessed using the HADS questionnaire. A specialized questionnaire to determine well-being, activity, mood was used to assess the psychosomatic state. The quality of life was studied using the standardized SF-36 questionnaire. Under the influence of the phytocomposition «Memoris» statistically significantly decreased the results on anxiety scale (from $7,4\pm 0,64$ to $5,7\pm 0,56$ points, $p<0,001$) and depression scale (from $5,9\pm 0,52$ to $4,4\pm 0,46$ points, $p<0,001$), increased the results on well-being scale (from $4,9\pm 0,19$ to $5,5\pm 0,16$ points, $p<0,001$), as well as mood scale (from $5,5\pm 0,16$ to $5,8\pm 0,16$ points, $p=0,009$). After taking the phytocomposition «Memoris» an increase in scores was registered in all categories of the SF-36 questionnaire. Thus, the obtained results indicate a positive effect of the phytocomposition «Memoris» on the indicators of anxiety and depression, well-being, mood and a significant increase in the quality of life of respondents.

Key words: *nootropics, anxiety, depression, well-being, activity, mood, quality of life*

Д.С. Медведев¹, Д.В. Троцюк^{1,2}, Д.В. Добрынин³, К.Л. Козлов^{2,4},
С.Б. Шевченко², В.О. Полякова²

ПАТТЕРНЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НА СТАНДАРТИЗИРОВАННУЮ КАРДИОРЕСПИРАТОРНУЮ НАГРУЗКУ КАК МАРКЕРЫ ВОЗРАСТОБУСЛОВЛЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ*

¹ Санкт-Петербургский медико-социальный институт, 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72, лит. А;

² Институт экспериментальной медицины, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12,
e-mail: kozlov_kl@mail.ru; ³ Медико-санитарная часть МВД РФ по Санкт-Петербургу и Ленинградской обл.,
191015, Санкт-Петербург, ул. Очаковская, 7, лит. А; ⁴ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044,
Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Процесс старения ассоциирован со снижением кардиореспираторной выносливости. Профиль данных гемодинамики, респираторных и метаболических параметров во время кардиореспираторного нагрузочного тестирования у людей пожилого возраста может выявить пациентов с субклиническими формами заболеваний. Необходима разработка стандартизированного подхода к интерпретации показателей, которые могут служить диагностическими признаками аномальной реакции физиологических параметров на физическую нагрузку и иметь оптимальную прогностическую и дифференциально-диагностическую ценность.

Ключевые слова: кардиореспираторная выносливость, маркеры старения, возрастассоциированные изменения, кардиореспираторное нагрузочное тестирование

В последние десятилетия отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни, что выводит на первый план ряд медико-социальных проблем, среди которых вопросы улучшения качества жизни, рациональной фармакотерапии. Одним из актуальных направлений является решение вопроса о выполнении оперативных вмешательств пациентам старше 60 лет. Возрастные изменения внутренних органов, наряду с ухудшением адаптационного потенциала организма, бременем хронических заболеваний, тесно взаимосвязаны с повышением риска развития осложнений в ходе операции, раннем послеоперационном периоде [32]. Особенно это важно при отборе пациентов на плановую операцию.

Согласно современным данным литературы, в структуре инвазивных вмешательств, выполняе-

мых в плановом порядке людям старших возрастных групп, лидирующие позиции занимают кардиохирургические вмешательства, резекционные операции на органах грудной и брюшной полости в связи с новообразованиями [52]. Существует много валидированных шкал оценки риска операционных осложнений, как универсальных, так и более специфичных для конкретного вида вмешательств. Большинство из них делают акцент на клинико-anamnestических данных, учитывая наличие определенных соматических патологий (таких как гипертоническая болезнь, ХОБЛ), оценку лабораторных показателей (клинически значимое нарушение функции гепатобилиарной системы, почек, тяжелая анемия) [2, 47]. Данный подход прост и универсален, однако стратификация риска у гериатрических пациентов имеет свои особенности.

С позиций клинической физиологии, операционное вмешательство может быть рассмотрено как стресс-фактор. Исследователи выделяют термины «хирургический стресс», «хирургически-индуцированный стресс-ответ» [48]. Взаимосвязь функционального статуса организма и способности своевременно, в нужной степени активировать его резервы и реализовать адаптационный потенциал подчеркивается рядом авторов [15]. Неблагоприятным прогностическим фактором считается наличие синдрома старческой астении и ассоциированных гериатрических синдромов, но степень их влияния требует уточнения. В то же время, необходимо учитывать, что адаптационные резервы и, как следствие, способность к поддержанию гомеоста-

* Работа выполнена в рамках государственного задания FGWG-2025-0025.

за в условиях воздействия стрессорного фактора индивидуальны.

В связи с этим, наряду с наличием синдрома старческой астении, необходимо учитывать возрастную жизнеспособность. Согласно современным представлениям, она является биопсихосоциальным феноменом, отражающим имеющиеся остаточные резервные возможности организма [3]. Предлагается оценивать возрастную жизнеспособность с позиций долговременного ухода, разработки мер профилактики и улучшения среды жизнедеятельности. С этой целью разработаны шкалы оценки возрастной жизнеспособности (Resilience Scale, шкалы Коннора—Дэвидсона, Харди—Джилла, шкала многомерной индивидуальной и межличностной оценки возрастной жизнеспособности) [3]. Не менее важна ее оценка и с позиций определения готовности больного к оперативному вмешательству, однако единый подход к оценке адаптационного потенциала пациентов старших возрастных групп на данный момент не разработан. С учетом того, что в патогенезе стресс-ответа на различные раздражители реализуются неспецифические механизмы, повышается нагрузка на сердечно-сосудистую систему и увеличивается интенсивность метаболизма, в качестве маркера адаптационной реакции организма можно рассматривать реакцию на физические нагрузки различной интенсивности.

Ряд методик предоперационной оценки пациента подразумевает оценку функциональной способности при помощи нагрузочных проб, чаще всего используют тест шестиминутной ходьбы, лестничную пробу, могут быть использованы опросники (например, опросник Duke) [35]. Данные методики просты в применении и хороши для выявления тяжелых нарушений функционального статуса, вызывающих ограничение повседневной или близкой к таковой физической активности. Для более детальной оценки у пациентов с ИБС могут быть использованы и тесты с постепенно возрастающей нагрузкой — велоэргометрия, тредмил-тест, стресс-эхоКГ. Эргоспирометрию (кардиореспираторное нагрузочное тестирование) также используют в качестве метода предоперационного обследования, ее безопасность для людей старших возрастных групп сопоставима с таковой у более молодых пациентов [14, 33]. Основным преимуществом данной методики является комплексный подход — возможность одновременной параллельной оценки реакции сердечно-сосудистой системы, респираторного звена и изменения метаболических

параметров в подготовительном периоде, в процессе нагрузки и после ее прекращения, отсутствие возрастных ограничений. Результаты оценки МЕТ, пиковых значений потребления кислорода и выделения углекислого газа рассматривают как наиболее важные прогностические параметры, однако требуется уточнение диагностических диапазонов для людей старших возрастных групп [8]. В то же время, для оценки функционального статуса организма и адаптационного потенциала могут быть важны не только пиковые параметры, но и определенные закономерности — паттерны реакций сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Цель исследования — выявление особенностей физиологических реакций при кардиореспираторной нагрузке у людей пожилого возраста и их прогностической значимости для оценки функциональных возможностей организма при старении.

Функциональное состояние организма — это динамический показатель, отражающий его адаптационный потенциал. В зависимости от исходного уровня функционирования организма, особенностей реализации стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов выделяют физиологические, пограничные, реактивные и патологические функциональные состояния [4]. Важную практическую значимость имеет своевременное выявление пограничных и реактивных изменений адаптационного потенциала, так как в условиях воздействия стрессорного фактора (присоединение интеркуррентного заболевания, операционное вмешательство) будет необходима интенсивная работа регуляторных систем организма и большее напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов, что, в конечном счете, может привести к быстрому истощению энергетических резервов.

Существует индивидуальная вариативность физиологических реакций и степени адаптации к физической активности, в связи с чем некоторые авторы предлагают выделять «реагирующих», «нерагирующих» и «негативно реагирующих» на упражнения [29] в зависимости от уровня функциональной (физиологической) лабильности и определенного «предела дееспособности». По данным ряда исследований, переносимость физических нагрузок является важнейшим прогностическим фактором риска смерти от сердечно-сосудистой патологии, превышая прогностическую значимость других факторов риска развития ИБС и ассоциированных кардиоваскулярных заболеваний. Это объясняется увеличением синтеза оксида азота и улучшением перфузии миокарда, снижением тонуса симпатиче-

ской нервной системы и общего периферического сосудистого сопротивления, улучшением реологических свойств крови и снижением концентрации провоспалительных цитокинов [5].

Кардиореспираторная выносливость взаимосвязана не только с общим уровнем физической подготовки, но и с рядом патологических состояний, среди которых дислипидемия, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, хроническое воспаление [6]. Процесс старения ассоциирован со ухудшением реактивного потенциала сердечно-сосудистой и дыхательной систем. С возрастом происходит снижение основных показателей, характеризующих кардиореспираторную выносливость, — двигательной функции, мышечной силы, равновесия и координации движений, снижается уровень форсированной ЖЁЛ, повышается уровень САД и ДАД [10]. Влияние возраста на мобильность и физическую работоспособность иллюстрируется снижением общей скорости ходьбы (до 30% к 70–80 годам по сравнению с 20–30 годами) и показателей шаговых тестов (тест шестиминутной ходьбы, проба с подъемом по лестнице) [25]; скорость ходьбы и показатели баланса исследователи выделяют в качестве функциональных биомаркеров старения [10]. Низкие баллы, полученные при выполнении тестов оценки силы захвата, скорости ходьбы, времени подъема со стула и равновесия в положении стоя связаны с более высокими показателями смертности [38]. Уровень активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатической нервной систем, базовые показатели сердечно-сосудистой системы (ЧСС, АД) расценивают как надежные и информативные биомаркеры старения наряду с показателями липидного и углеводного обмена, маркерами воспалительной реакции и оксидативного стресса [1, 10, 36].

Для оценки функциональных возможностей организма и адаптационного потенциала наиболее обоснованным является использование нагрузочных тестов. Золотым стандартом оценки физической работоспособности и аэробной подготовки является кардиореспираторный нагрузочный тест с оценкой максимального потребления кислорода (VO_{2max}). Однако данный протокол нагрузки имеет ограничения к применению у пожилых пациентов, в первую очередь ввиду коморбидности [30, 31] и повышения риска осложнений [20], поэтому предпочтительно использовать тесты с субмаксимальной нагрузкой [42, 49].

Компенсаторно-приспособительный ответ организма в ответ на нагрузку реализуется под дей-

ствием основных гормонов стресса — адреналина, норадреналина, кортизола, за счет которых происходят усиление контрактильности миокарда, увеличение ЧСС и дыхательных движений, минутной вентиляции, периферический вазоспазм и централизация кровотока, повышение системного АД, стимуляция липолиза и увеличение интенсивности метаболических процессов и энергообмена на тканевом и клеточном уровне, что обеспечивает адекватный адаптационный потенциал [48].

Одним из ключевых физиологических ограничений физической активности, которое прогрессивно ухудшается с возрастом, является резерв сердечной деятельности. Нарастание уровня потребления кислорода в процессе нагрузки достигается за счёт одновременного увеличения доставки кислорода к органам и тканям, улучшения его распределения и поглощения скелетной мускулатурой и миокардом. Увеличение венозного возврата реализуется за счет совместного действия скелетных мышечнонасосов и уменьшения депонирования крови в венозном русле. Повышение преднагрузки, усиление сократительной способности миокарда способствуют увеличению сердечного выброса в среднем на 6 мл/мин на каждый 1 мл/мин увеличения потребления кислорода [16, 28]. С возрастом происходит постепенное снижение величины сердечного выброса и способности к его увеличению в момент выполнения нагрузки и при повышенных метаболических затратах. В основе данного явления лежит снижение экспрессии бета-адренорецепторов в миокарде и их реактивности, что приводит к уменьшению реакции сердца на адренергическую стимуляцию [23, 24]. При этом отмечено, что у людей пожилого и старческого возраста увеличение сердечного выброса реализуется в большей степени за счет механизма Франка—Старлинга [40]. Это приводит к большему растяжению предсердий, увеличению конечного диастолического объёма ЛЖ, что является фактором риска аритмогенных осложнений, в том числе фибрилляции предсердий.

Заболевания сердечно-сосудистой системы лидируют по распространенности у людей старших возрастных групп, являясь одной из основных причин снижения мобильности и качества жизни, достоверно повышая риск развития осложнений и летального исхода. В клинической практике в качестве неблагоприятного прогностического фактора учитывают симптомные формы ХСН, наличие тяжелых структурных изменений миокарда (постинфарктные изменения, выраженное ремоделирование камер сердца, клапанная патология). Однако

явные нарушения систолической и диастолической функций в состоянии покоя могут быть незначительными или даже отсутствовать на ранних стадиях ХСН и проявиться только во время стрессового состояния. Повышение жесткости артерий и недостаточная вазодилатация усиливают постнагрузку на миокард ЛЖ, способствуя повышению давления в легочных капиллярах [45], происходит снижение систолического и диастолического резерва, что ограничивает ФВ [41], дополнительно усиливает нагрузку на малый круг кровообращения [18, 34], приводит к пропотеванию жидкости в интерстициальную ткань и ухудшению газообмена [45].

Физиологическим паттерном изменения ЧСС в ответ на нагрузку считается линейное ее увеличение по мере нарастания интенсивности нагрузки за счет уменьшения вагусного влияния и повышения симпатической активности [12]. Отсутствие адекватного прироста ЧСС в ответ на повышение метаболической потребности можно наблюдать у пожилых людей, имеющих ИБС, ХСН, синдром слабости синусового узла (в том числе субклинические формы), что рассматривают как фактор более высокого сердечно-сосудистого риска и общей смертности [19].

Одним из показателей, позволяющих косвенно оценить кардиоваскулярную реакцию на нагрузку, является кислородный пульс. Преждевременное выравнивание кривой зависимости потребления кислорода и ЧСС ($V_{O_2}/ЧСС$) и кислородного пульса на более поздних этапах физической нагрузки указывает на недостаточную работу сердца в условиях возросшей нагрузки [43]. Это может объясняться ишемией миокарда в ответ на увеличение физической активности, снижением ударного объема и коррелирует с результатами, полученными при исследовании перфузии миокарда [17].

Возрастные изменения уровня потребления кислорода характеризуются уменьшением примерно на 0,4–0,5 мл/кг в мин за десятилетие с одинаковой скоростью снижения у обоих полов [21, 38] и увеличением наклона кривой V_E/V_{CO_2} [26]. У пожилых пациентов восстановление уровня потребления кислорода и выделения углекислого газа, минутного объема дыхания происходит медленнее, чем у более молодых лиц, отчасти из-за задержки выведения CO_2 ввиду возрастассоциированного снижения центральной или периферической чувствительности к нему [46, 51]. В исследовании, проведенном M. Fortin и соавт., отмечено, что кинетика восстановления уровня потребления кислорода после завершения активной нагрузки

в процессе кардиореспираторного нагрузочного тестирования имеет дополнительное прогностическое значение [27].

У людей без верифицированной сердечно-сосудистой патологии постепенно нарастающая физическая нагрузка приводит к увеличению минутного объема дыхания за счет нарастания частоты дыхательных движений (ЧДД) и дыхательного объема до достижения анаэробного порога, далее увеличивается преимущественно ЧДД до достижения максимальной нагрузки [22]. Респираторный паттерн у пациентов с сердечной недостаточностью характеризуется увеличением минутного объема дыхания только за счет прироста ЧДД и более поверхностного дыхания с начальных ступеней нагрузки [11, 13]. К возрастным особенностям, влияющим на изменение паттерна реакции дыхательной системы на нагрузку, можно отнести также снижение ЖЁЛ за счет уменьшения резервных объемов вдоха и выдоха и форсированных показателей, слабость дыхательных мышц, усиление стимуляции периферических хеморецепторов в условиях гиперкапнии [44].

Старческая астения (СА) рассматривается как ключевой гериатрический синдром, взаимосвязанный с ухудшением адаптационного потенциала организма, повышением риска осложнений и летальности. В качестве основных признаков синдрома СА можно выделить повышенную утомляемость, слабость, медлительность, непреднамеренную потерю массы тела [7]. При этом важна своевременная дифференциальная диагностика с иными соматическими заболеваниями, проявляющимися сходной симптоматикой. Наличие синдрома СА ассоциировано с уменьшением пиковой нагрузки и уровня пикового потребления кислорода, минутного объема дыхания и резерва ЧСС [9, 37], в то время как значимые показатели наклона кривой вентиляционного эквивалента по углекислому газу (V_E/V_{CO_2}) существенно не меняются, то есть эффективность вентиляции не снижается [37]. Отмечены снижение сердечного выброса в первые минуты нагрузки в сравнении с людьми пожилого возраста без синдрома СА [39], уменьшение максимально достигаемой мощности нагрузки (WR) и более низкий уровень САД в процессе кардиореспираторного нагрузочного тестирования у пациентов с ХСН, имеющих синдром СА [50]. Паттерн изменения метаболического профиля при синдроме СА при нагрузке проявляется увеличением средней скорости истощения фосфокреатинина (в 10 раз выше в сравнении с обследуемыми более молодого

возраста и в 4 раза выше в сравнении с пожилыми пациентами, не имеющими синдрома СА, с учетом одинакового уровня метаболизма фосфатов в состоянии покоя) [39].

Заключение

Процесс старения ассоциирован со снижением кардиореспираторной выносливости. Профиль данных гемодинамики, респираторных и метаболических параметров во время кардиореспираторного нагрузочного тестирования у людей пожилого возраста может выявить пациентов с субклиническими формами заболеваний. Необходима разработка стандартизированного подхода к интерпретации показателей, которые могут служить диагностическими признаками аномальной реакции физиологических параметров на физическую нагрузку и иметь оптимальную прогностическую и дифференциально-диагностическую ценность.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Гильмутдинова И.Р., Кудряшова И.С., Костромина Е.Ю. и др. Современные подходы диагностики и коррекции биомаркеров старения // Вестн. восстановительной мед. 2021. Т. 20, № 6. С. 96–102. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-6-96-102>
2. Заболотских И.Б., Трэмбач Н.В. Пациенты высоко-го периоперационного риска: два подхода к стратификации // Вестн. интенсивной тер. им. А.И. Салтанова. 2019. № 4. С. 34–46.
3. Ильницкий А.Н., Процаев К.И., Матейовска-Кубешова Х., Коршун Е.И. Возрастная жизнеспособность в геронтологии и гериатрии (обзор) // Науч. результаты биомед. исследований. 2019. Т. 5, № 4. С. 102–116. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-8>
4. Парахонский А.П. Клинико-физиологический анализ категорий функционального состояния организма // Естественно-гуманитарные исследования. 2014. № 3 (5). С. 1–8. <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-fiziologicheskii-analiz-kategoriy-funktsionalnogo-sostoyaniya-organizma> (дата обращения 19.02.2025).
5. Санер Х. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний посредством физической активности и тренировок: нагрузка как лекарство // Кардиол. и сердечно-сосудистая хир. 2013. Т. 6, № 6. С. 17–23.
6. Сверчков В.В., Быков Е.В. Кардиореспираторная выносливость обратно пропорциональна тяжести метаболического синдрома у мужчин // Биомедицина. 2023. Т. 19, № 2. С. 61–68. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-2-61-68>
7. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения» // Рос. журн. гериат. мед. 2020. № 1. С. 11–46. <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-starcheskaya-asteniya> (дата обращения 19.02.2025).
8. Троцюк Д.В., Зарипова З.А., Медведев Д.С., Волков А.О. Проблема предоперационной оценки пациентов старших возрастных групп // Рос. журн. гериат. мед. 2022. № 3. С. 161–167. <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-predoperatsionnoy-otsenki-patsientov-starshih-voznrastnyh-grupp> (дата обращения 19.02.2025).
9. Троцюк Д.В., Медведев Д.С., Чиков А.Е. и др. Возможности оценки функционального состояния организма и прогнозирования исхода оперативного лечения пациентов старших возрастных групп по данным кардиореспираторного нагрузочного тестирования // Клин. геронтол. 2021. № 3–4. С. 82–89. <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-otsenki-funktsionalnogo-sostoyaniya-organizma-i-prognozirovaniya-ishoda-operativnogo-lecheniya-patsientov-starshih> (дата обращения 19.02.2025).
10. Хаммад Е.В., Белоусова О.Н., Хмельницкий А.В. и др. Современные биоматериалы старения для стратификации рисков развития возраст-ассоциированных заболеваний (обзор литературы) // Актуальные пробл. мед. 2017. № 19 (268). С. 1–11. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-biomaterialy-stareniya-dlya-stratifikatsii-riskov-razvitiya-voznrast-assotsirovannyh-zabolevaniy-obzor-literatury> (дата обращения 19.02.2025).
11. Aguchi T., Adachi H., Hoshizaki H. et al. Effect of physical training on ventilatory patterns during exercise in patients with heart disease // J. Cardiol. 2015. Vol. 65, № 4. P. 343–348. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.06.00>
12. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. 2003. № 167. P. 211–277. <https://doi.org/10.1164/rccm.167.2.211>
13. Anselmi F., Cavigli L., Pagliaro A. et al. The importance of ventilatory thresholds to define aerobic exercise intensity in cardiac patients and healthy subjects // Scand. J. Med. Sci. Sports. 2021. Vol. 31, № 9. P. 1796–1808. <https://doi.org/10.1111/sms.14007>
14. Arena R., Myers J., Abella J. et al. Cardiopulmonary exercise testing is equally prognostic in young, middle-aged and older individuals diagnosed with heart failure // Int. J. Cardiol. 2011. № 151. P. 278–283. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.05.056>
15. Barberan-Garcia A., Ubré M., Roca J. et al. Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective Major abdominal surgery: A randomized blinded controlled trial // Ann. Surg. 2018. № 267. P. 50–56. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002293>
16. Bassareo P.P., Crisafulli A. Gender differences in hemodynamic regulation and cardiovascular adaptations to dynamic exercise // Curr. Cardiol. Rev. 2020. Vol. 16, № 1. P. 65–72. <https://doi.org/10.2174/1573403X15666190321141856>
17. Belardinelli R., Lacalaprice F., Carle F. et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing // Europ. Heart J. 2003. № 24. P. 1304–1313. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00210-0](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00210-0)
18. Borlaug B.A., Kane G.C., Melenovsky V., Olson T.P. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in HFpEF // Europ. Heart J. 2016. Vol. 37, № 43. P. 3293–3302. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw241>
19. Brubaker P.H., Kitzman D.W. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management // Circulation. 2011. Vol. 123, № 9. P. 1010–1020. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940577>
20. Church T.S., Gill T.M., Newman A.B. et al. Maximal fitness testing in sedentary elderly at substantial risk of disability: LIFE-P study experience // J. Aging Phys. Act. 2008. № 16. P. 408–415. <https://doi.org/10.1123/japa.16.4.408>
21. Corra U., Agostoni P.G., Anker S.D. et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // Europ. J. Heart Fail. 2018. № 20. P. 3–15. <https://doi.org/10.1002/ehf.979>
22. Dores H., Mendes M., Abreu A. et al. Cardiopulmonary exercise testing in clinical practice: Principles, applications, and basic interpretation // Rev. Port. Cardiol. 2024 Vol. 43. № 9. P. 525–536. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2024.01.005>
23. Feridooni H.A., Dibb K.M., Howlett S.E. How cardiomyocyte excitation, calcium release and contraction become altered with age // J. molec. Cell Cardiol. 2015. Vol. 83. P. 62–72. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.12.004>

24. Ferrara N., Komici K., Corbi G. et al. β -adrenergic receptor responsiveness in aging heart and clinical implications // *Front. Physiol.* 2014. Vol. 4. P. 396. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00396>
25. Ferrucci L., Cooper R., Shardell M. et al. Age-related change in mobility: perspectives from life course Epidemiology and Geroscience // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2016. Vol. 71, № 9. P. 1184–1194. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw043>
26. Forman D.E., Clare R., Kitzman D.W. et al. Relationship of age and exercise performance in patients with heart failure: The HF-ACTION study // *Amer. Heart J.* 2009. Vol. 158. P. S6–S15. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.07.018>
27. Fortin M., Turgeon P.Y., Nadreau É. et al. Prognostic value of oxygen kinetics during recovery from cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure // *J. Cardiol.* 2015. Vol. 31. P. 1259–1265. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.02.015>
28. Fudim M., Sobotka P.A., Dunlap M.E. Extracardiac Abnormalities of Preload Reserve: Mechanisms Underlying Exercise Limitation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, Autonomic Dysfunction, and Liver Disease // *Circ. Heart Fail.* 2021. Vol. 14, № 1. P. e007308. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007308>
29. Gronwald T., Törpel A., Herold F., Budde H. Perspective of Dose and Response for Individualized Physical Exercise and Training Prescription // *J. Function. Morphol. Kinesiol.* 2020. Vol. 5, № 3. P. 48. <https://doi.org/10.3390/jfkmk5030048>
30. Huang G., Gibson C.A., Tran Z.V. et al. Controlled endurance exercise training and VO₂max changes in older adults: a meta-analysis // *Prev. Cardiol.* 2005. № 8. P. 217–225 <https://doi.org/10.1111/j.0197-3118.2005.04324.x>
31. Huggett D.L., Connelly D.M., Overend T.J. Maximal aerobic capacity testing of older adults: a critical review // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2005. Vol. 60. P. 57–66. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.1.57>
32. Jakovljevic M., Kumagai N., Ogura S. Editorial: Global population aging — Health care, social and economic consequences, volume II // *Front. Publ. Hlth.* 2023. № 11. P. 1184950. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1184950>
33. Kim B.J., Kim Y., Oh J. et al. Characteristics and Safety of Cardiopulmonary Exercise Testing in Elderly Patients with Cardiovascular Diseases in Korea // *Yonsei Med. J.* 2019. № 60. P. 547. <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.6.547>
34. Kim M.N., Park S.M. Heart failure with preserved ejection fraction: insights from recent clinical researches // *Korean J. intern. Med.* 2020. Vol. 35, № 3. P. 514–534. <https://doi.org/10.3904/kjim.2020.104>
35. Kristensen S.D., Knutti J., Saraste A. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) // *Europ. Heart. J.* 2014. № 35. P. 2383–2431. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282>
36. Lara J., Cooper R., Nissan J. et al. A proposed panel of biomarkers of healthy ageing // *BMC Med.* 2015. № 13. P. 222. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0470-9>
37. Layton A.M., Armstrong H.F., Baldwin M.R. et al. Frailty and maximal exercise capacity in adult lung transplant candidates // *Resp. Med.* 2017. № 131. P. 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.08.010>
38. Letnes J.M., Nes B.M., Wisløff U. Age-related decline in peak oxygen uptake: Cross-sectional vs. longitudinal findings. A review // *Int. J. Cardiol. Cardiovasc. Risk Prev.* 2023. Vol. 16. P. 200171. <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2023.200171>
39. Lewsey S.C., Weiss K., Schär M. et al. Exercise intolerance and rapid skeletal muscle energetic decline in human age-associated frailty // *JCI Insight.* 2020. Vol. 5, № 20. P. e141246. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.141246>
40. Nakou E.S., Parthenakis F.I., Kallergis E.M. et al. Healthy aging and myocardium: A complicated process with various effects in cardiac structure and physiology // *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 209. P. 167–75. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.039>
41. Naylor M., Houstis N.E., Namasivayam M. et al. Impaired exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: quantification of multiorgan system reserve capacity // *JACC Heart Fail.* 2020. Vol. 8, № 8. P. 605–617. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.008>
42. Noonan V., Dean E. Submaximal exercise testing: clinical application and interpretation // *Phys. Ther.* 2000. № 80. P. 782–807. <https://doi.org/10.1093/ptj/80.8.782>
43. Palermo P., Mapelli M., Campodonico J. et al. Cardiopulmonary exercise test in the evaluation of a patient with hfref: The importance in the analysis of gas kinetics // *Europ. Heart J. Suppl.* 2023. № 25. P. D163–D164. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad111.384>
44. Piepoli M.F., Kaczmarek A., Francis D.P. et al. Reduced peripheral skeletal muscle mass and abnormal reflex physiology in chronic heart failure // *Circulation.* 2006. Vol. 114, № 2. P. 126–134. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.605980>
45. Reddy Y.N.V., Andersen M.J., Obokata M. et al. Arterial stiffening with exercise in patients with HFpEF // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2017. Vol. 70, № 2. P. 136–148. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.029>
46. Reddy Y.N.V., Obokata M., Wiley B. et al. The haemodynamic basis of lung congestion during exercise in HFpEF // *Europ. Heart J.* 2019. Vol. 40, № 45. P. 3721–3730. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz713>
47. Schmidt A.P., Stefani L.C. How to identify a high-risk surgical patient? // *Braz. J. Anesthesiol.* 2022. Vol. 72, № 3. P. 313–315. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2022.04.002>
48. Shinall M.C. Jr., Arya S., Youk A. et al. Association of preoperative patient frailty and operative stress with postoperative mortality // *J.A.M.A. Surg.* 2020. Vol. 155, № 1. P. e194620. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.4620>
49. Smith A.E., Evans H., Parfitt G. et al. Submaximal exercise-based equations to predict maximal oxygen uptake in older adults: a systematic review // *Arch. Phys. Med. Rehab.* 2016. № 97. P. 1003–1012. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.09.023>
50. Steinmetz C., Krause L., Sulejmanovic S. et al. The prevalence and impact of sarcopenia in older cardiac patients undergoing inpatient cardiac rehabilitation — results from a prospective, observational cohort pre-study // *BMC Geriat.* 2024. Vol. 24, № 1. P. 94. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-04694-y>
51. Vaz Fragoso C.A., Gill T.M. Respiratory impairment and the aging lung: a novel paradigm for assessing pulmonary function // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2012. Vol. 67, № 3. P. 264–275. <https://doi.org/10.1093/gerona/glr198>
52. Rudnicka E., Napierała P., Podfigurna A. et al. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing // *Maturitas.* 2020. Vol. 139. P. 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.018>

Поступила в редакцию 19.02.2025

После доработки 19.02.2025

Принята к публикации 27.02.2025

*D.S. Medvedev*¹, *D.V. Trotsyuk*^{1,2}, *D.V. Dobrynin*³, *K.L. Kozlov*^{2,4},
*S.B. Shevchenko*², *V.O. Polyakova*²

**PATTERNS OF PHYSIOLOGICAL REACTIONS TO STANDARDIZED
CARDIORESPIRATORY LOAD AS MARKERS OF AGE-RELATED CHANGES**

¹ Saint-Petersburg Medical and Social Institute, 72 lit. A Kondratievsky ave., St. Petersburg 195271;

² Institute of Experimental Medicine, 12 Akademik Pavlov str., St. Petersburg 197022,
e-mail: kozlov_kl@mail.ru; ³ Medical and Sanitary unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian
Federation in Saint-Petersburg and the Leningrad region, 7 lit. A Ochakovskaya str., St. Petersburg
191015; ⁴ S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Akademik Lebedev str., St. Petersburg 194044

The aging process is associated with a decrease in cardiorespiratory endurance. The profile of changes in hemodynamic parameters, respiratory and metabolic profile during cardiopulmonary exercise testing in the elderly can identify patients with subclinical forms of diseases. It is necessary to develop a standardized approach to the interpretation of parameters that can serve as diagnostic signs of an abnormal response of physiological parameters to physical activity and have optimal prognostic and differential diagnostic value.

Key words: *cardiorespiratory endurance, markers of aging, age-associated changes, cardiopulmonary exercise testing*

В.А. Белоглазов, И.А. Яцков, Е.Д. Кумельский, М.А. Тесленко

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАТА ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ*

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»,
295000, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, e-mail: egermd@yandex.ru

Состояние лонг-ковида и постковидного синдрома ассоциировано с наличием у пациентов низкоинтенсивного воспаления (НИВ), связанного, в том числе, с нарушением проницаемости естественных барьеров для липополисахарида грамотрицательной флоры. Цель исследования — изучение влияния добавления полифенольного виноградного концентрата к курсу санаторно-курортного лечения у пожилых пациентов с бронхиальной астмой и постковидным синдромом на состояние НИВ, кишечной проницаемости и эндотоксинемии. В исследование были включены 70 пациентов с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы, перенесших инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2. Пациенты были разделены на две группы: 1-я — группа вмешательства ($n=40$), пациенты которой в дополнение к санаторно-курортному лечению получали концентрат полифенолов винограда; 2-я — контрольная ($n=30$). Был выполнен ИФА для определения уровня С-РБ, зонулина, липополисахарида, липополисахаридсвязывающего белка и бактерицидного белка, повышающего проницаемость бактерий (BPI). У пациентов 1-й группы выявлено статистически значимое снижение уровня С-РБ ($p<0,039$) и концентрации циркулирующего липополисахарида ($p=0,008$). В обеих группах зарегистрировано статистически значимое увеличение концентрации BPI и зонулина ($p<0,05$). Применение полифенольного концентрата винограда у пожилых пациентов в постковидном периоде снижает уровень С-РБ и циркулирующего эндотоксина крови, что в перспективе должно снизить вероятность отдаленных последствий, связанных с НИВ, в том числе кардиоваскулярных, у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Ключевые слова: *постковидный синдром, полифенолы, воспаление, пожилые пациенты, санаторно-курортное лечение, кишечная проницаемость*

Большая часть пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКИ), столкнулась с персистенцией или развитием ранее не наблюдавшихся симптомов со стороны дыха-

тельной, сердечно-сосудистой и нервной систем [16]. Данные симптомы могут быть отнесены к так называемому постковидному синдрому, или лонг-ковиду [16]. Помимо развития когнитивных и астеновегетативных нарушений, снижающих качество жизни пациента, часть изменений, в том числе поначалу исключительно лабораторных, остается без должного внимания и не проявляется вплоть до возникновения околофатальных осложнений [16]. Такими проявлениями, согласно данным литературы, могут стать тромботические осложнения и поражения сердечно-сосудистой системы, возникающие на фоне низкоинтенсивного воспаления (НИВ) у пациентов, перенесших НКИ [3, 11, 13]. Состояние НИВ характеризуется уровнем С-РБ в пределах 3–10 мг/л, и хотя частично укладывается в референсные значения (до 5 мг/л), все же с течением времени оно приводит к нарушениям органов и тканей, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции и повышению кардиоваскулярного риска [17]. На данный момент нет единого способа влияния на НИВ в постковидном периоде в связи с полиэтиологичностью НИВ, с одной стороны, и с пробелами в понимании патофизиологии постковидного синдрома, с другой [3, 11]. Проведен ряд исследований по влиянию фармакологических препаратов на НИВ, однако, несмотря на эффективность некоторых лекарственных средств в отношении последнего, они имеют ряд ограничений в связи со строгими показаниями к применению или наличием нежелательных эффектов при длительном использовании [3]. Это обуславливает необходимость поиска новых препаратов и средств подавления НИВ, в том числе нефармакологических.

* Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 23-15-20021 (<https://rscf.ru/project/23-15-20021>).

По данным литературы, полифенолы винограда обладают обширным спектром эффектов, в том числе нейропротективным, противовоспалительным, а также улучшают углеводный и липидный метаболизм и блокируют реакции оксидативного стресса [7, 10, 15]. Что немаловажно, полифенолы винограда способны влиять на микробиом кишечника, увеличивая количество бактерий рода *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, одновременно подавляя рост *Klebsiella*, *Firmicutes* и *Escherichia coli* [8]. Коррекция микробного состава приводит к уменьшению транслокации гексацильного липополисахарида (ЛПС) грамотрицательной флоры в системный кровоток и снижению эндотоксической нагрузки на организм хозяина. Данный эффект особенно полезен, учитывая, что ЛПС занимает важное место в патогенезе острой НКИ, постковидного синдрома, а также хронической лёгочной патологии, в том числе бронхиальной астмы и ХОБЛ [4–6].

Цель исследования — изучение влияния добавления полифенольного виноградного концентрата к стандартному курсу санаторно-курортного лечения у пациентов с бронхиальной астмой и постковидным синдромом на состояние НИВ, кишечной проницаемости и эндотоксинемии путём оценки уровня С-РБ, зонулина, ЛПС и основных эндотоксинсвязывающих систем.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы, а также диагнозом НКИ в анамнезе и с проявлениями постковидного синдрома, проживающие в Республике Крым. Пациенты ($n=70$) по показаниям, а именно наличию проявлений постковидного синдрома были направлены на санаторно-курортное лечение в отделение пульмонологии АНИИ им. И.М. Сеченова (Ялта). До направления на санаторно-курортное лечение все пациенты были разделены на две группы: 1-я — группа вмешательства

($n=40$), пациенты которой в дополнение к стандартному санаторно-курортному лечению получали концентрат полифенолов винограда «Фэнокор» производства ООО «Рессфуд» (Россия) согласно инструкции производителя в дозировке 1 чайная ложка в сутки во время еды; 2-я — контрольная, которая состояла из 30 пациентов. Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту. Необходимо отметить, что в процессе исследования из 1-й группы выбыли 2 пациента в связи с развитием диспепсических симптомов, которые были связаны с приемом полифенольного концентрата.

Критерии включения в исследование: наличие постковидного синдрома (перенесённая НКИ средней степени тяжести) в течение 6–8 мес до включения в исследование, верифицированный диагноз бронхиальной астмы 1–2-й степени терапии.

Критерии исключения: возраст более 75 лет, астеновегетативный синдром и одышка, не связанные с бронхиальной астмой и НКИ, наличие аллергии на виноград и продукты его переработки, повышение биохимических маркеров, свидетельствующих о наличии острой патологии.

Основные характеристики пациентов 1-й и 2-й групп представлены в табл. 1.

Перед поступлением в пульмонологическое отделение и после санаторно-курортного лечения пациентам был произведен забор биологического материала (плазмы крови) для дальнейшего ИФА. Для определения уровня С-РБ, зонулина, ЛПС, ЛПС-связывающего белка и бактерицидного белка, повышающего проницаемость бактерий (ВРІ), были использованы наборы для ИФА производства «Cloud Clone corp.» (Китай).

На этапе санаторно-курортного лечения длительностью 21 ± 3 дня пациентам проводили следующие мероприятия: небулайзерную терапию бронхолитиками и муколитиками по необходимости; галоингаляционную терапию аппаратом «Галонб»; занятия на дыхательных тренажёрах с инспираторной нагрузкой «Coach 2»; высокочастотную

Таблица 1

Характеристика пациентов 1-й и 2-й групп, включенных в исследование

Параметр	1-я группа, $n=38$	2-я группа, $n=30$	p
Мужчины, абс. число (%)	10 (26,32)	10 (33,3)	0,529
Женщины, абс. число (%)	28 (73,68)	20 (66,67)	
Возраст, лет (Ме [Q1–Q3])	66 [60–70]	64 [60–68]	0,882
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$ (Ме [Q1–Q3])	31 [30–37]	29,0 [28–36]	0,251
ИБС, абс. число (%)	18 (47,37)	12 (40)	0,083
Артериальная гипертензия, абс. число (%)	22 (57,89)	14 (46,67)	0,358

осцилляцию грудной клетки; тренировки диафрагмального дыхания; гипоксически-гиперкапнические тренировки; массаж грудной клетки; лечебную физкультуру (дыхательный комплекс); терренкуры; климатотерапию (круглосуточная или дозированная аэротерапия); воздушные и солнечные ванны; морские купания.

Протокол исследования (№ 7) одобрен локальным этическим комитетом Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского (Симферополь) 23 июня 2023 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Полученные данные были проанализированы с помощью лицензированного программного обеспечения для обработки статистических данных IBM SPSS Statistics Version 27. Изначально все изучаемые показатели проверили на нормальность распределения с помощью *W*-критерия Шапиро—Уилка, за нормальное распределение принимали выборки, в которых критерий составлял $\rho \geq 0,05$, за ненормальное распределение принимали значение *W*-критерия $\rho < 0,05$. При обработке непараметрических данных для сравнения групп использовали *T*-критерий Вилкоксона для связанных выборок. Статистически значимыми считали показатели при $\rho < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как видно из данных, представленных в табл. 2, у пациентов 1-й группы после курса санаторно-курортного лечения с применением концентрата полифенолов выявлено статистически значимое снижение уровня *C*-РБ ($\rho < 0,039$), концентрации циркулирующего ЛПС ($\rho = 0,008$). В обеих группах зарегистрировано статистически значимое увеличение концентрации ВРІ и зонули-

на ($\rho < 0,05$). Статистически значимых изменений со стороны уровня *C*-РБ и ЛПС во 2-й группе выявлено не было ($\rho > 0,05$).

На данный момент нет работ, описывающих изменение состояния эндотоксинсвязывающих систем на фоне санаторно-курортного лечения, в том числе у пациентов с бронхиальной астмой и постковидным синдромом. Известно о наличии дисбаланса ЛПС-связывающих систем у лиц после дельта-варианта НКІ, а также выраженном увеличении показателей кишечной проницаемости (зонулина) и снижении фактора с протективной функцией относительно ЛПС—ВРІ [4]. В одном из предшествующих исследований было показано, что уровень *C*-РБ на фоне санаторно-курортного лечения у пациентов, перенесших НКІ, статистически значимо не изменялся, из чего были сделаны выводы о необходимости введения дополнительных факторов, способствующих коррекции НИВ [2].

В настоящем исследовании выявлено статистически значимое снижение показателя НИВ — *C*-РБ у пациентов, которым к стандартному курсу санаторно-курортного лечения был добавлен пищевой полифенольный концентрат. Также немаловажно снижение уровня циркулирующего ЛПС, что может быть связано, с одной стороны, с увеличением его клиренса под действием ВРІ, с другой стороны — со стабилизацией кишечного микробиома на фоне применения растительных полифенолов [8]. Подобный эффект был ранее описан на животной модели с использованием полифенолов зеленого чая, состав которых частично совпадает с полифенольным составом винограда [19]. Используемый в нашем исследовании концентрат «Фэнокор» содержит высокие концентрации флавонов (Кверцетина 3-О и кверцетина), флаван-3-олов [(+)-D-техина и (-)-Эпикатехина],

Таблица 2

Показатели исследуемых маркеров у пациентов 1-й и 2-й групп до и после курса санаторно-курортного лечения, Ме [Q1–Q3]

Показатель	1-я группа		<i>p</i>	2-я группа		<i>p</i>
	до лечения	после лечения с применением «Фэнокора»		до лечения	после лечения	
<i>C</i> -РБ, мг/л	2,88 [0,54–3,53]	2,19 [0,87–3,16]	0,039	2,39 [0,92–2,72]	2,62 [0,87–3,39]	0,198
ВРІ, пг/мл	59,1 [56–65,1]	78,9 [66,6–95,6]	<0,001	64,9 [62,4–69,4]	88,3 [86,5–108]	0,008
Липополисахарид, нг/мл	21 [14,9–31,2]	14,7 [9,89–24]	0,008	17,1 [12,8–20,5]	22,9 [14,8–30,7]	1,000
Липополисахарид-связывающий белок, мг/л	33 [23,9–56,2]	37,3 [23,8–68,6]	0,983	87,5 [68,7–96,6]	70,7 [40,1–127]	0,363
Зонулин, нг/мл	12,5 [1,5–56,3]	105,5 [25,9–188,3]	<0,001	9,4 [3,4–40,3]	127,5 [40,7–824,9]	0,002

галловой кислоты и проантоцианидинов [1]. Противовоспалительный эффект может быть также связан с наличием у полифенолов (а именно у кверцетина) способности ингибировать провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB и подавлять реакции окислительного стресса [9].

Интересной находкой явилось увеличение концентрации зонулина в крови у пациентов обеих групп. Зонулин является маркером нарушения плотных контактов и повышения кишечной проницаемости, и его увеличение сопряжено с развитием ряда патологий [18]. При НКИ, во время доминирования дельта-штамма, высокий уровень зонулина был ассоциирован с повышенным риском летального исхода [14]. В нашем исследовании изначально выявлены достаточно низкие показатели, однако после санаторно-курортного лечения зарегистрировано практически десятикратное повышение концентрации. По нашему мнению, это можно объяснить изменением характера питания, а также процессом адаптации к другим климатическим условиям. Оба этих фактора являются стрессовой ситуацией для пациента, и, согласно данным литературы, на фоне стресса возможно увеличение кишечной проницаемости [12].

Заключение

Применение полифенольного концентрата винограда у пожилых пациентов в постковидном периоде снижает уровень С-РБ и циркулирующего эндотоксина крови, что в перспективе должно снизить вероятность отдаленных последствий, связанных с низкоинтенсивным воспалением, в том числе кардиоваскулярных, у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Санаторно-курортное лечение может являться стрессорным фактором и отражаться на уровне кишечной проницаемости, что требует дальнейшего изучения для выяснения влияния на состояние энтерогематического барьера и протекции от чрезмерной транслокации внутрикишечных компонентов в системный кровоток.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Авидзба А.М., Кубышкин А.В., Гугучкина Т.И. и др. Антиоксидантная активность продуктов переработки красных сортов винограда «Каберне-Совиньон», «Мерло», «Саперави» // *Вопр. питания*. 2016. Т. 85, № 1. С. 99–109. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2016-00013>
2. Белоглазов В.А., Дудченко Л.Ш., Яцков И.А. и др. Влияние санаторно-курортного лечения на уровень системного воспаления у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию // *Acta Biomed. Scientif*. 2023. Т. 8, № 3. С. 63–69. <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.3.6>
3. Белоглазов В.А., Яцков И.А., Усеинова Р.Х. Низкоинтенсивное воспаление в постковидном периоде как стратегическая цель лечения и реабилитации // *Acta Biomed. Scientif*. 2024. Т. 9, № 2. С. 24–34. <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.2.3>
4. Белоглазов В.А., Дудченко Л.Ш., Усеинова Р.Х. и др. Роль дисбаланса эндотоксинреализующих систем и вазоконстрикторных маркеров в развитии низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов с постковидным синдромом // *Acta Biomed. Scientif*. 2024. Т. 9, № 4. С. 83–90. <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.4.10>
5. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия. Гомеостаз и общая патология. М.: Наука, 2021.
6. Яцков И.А., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В. и др. Концентрация липополисахарид-связывающего белка и пресепсина у пациентов с вирусным поражением легких SARS-CoV-2, проживающих в Республике Крым // *Пульмонология*. 2022. Т. 32, № 2. С. 162–170. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2-162-170>
7. Chedea V.S., Macovei Ş.O., Bocşan I.C. et al. Grape polyphenols as a source of compounds for management of oxidative stress and inflammation — a possible alternative for non-steroidal anti-inflammatory drugs? // *Molecules*. 2022. Vol. 27, № 20. P. 6826. <https://doi.org/10.3390/molecules27206826>
8. Corrêa T.A.F., Rogero M.M., Hassimotto N.M.A., Lajolo F.M. The two-way polyphenols-microbiota interactions and their effects on obesity and related metabolic diseases // *Front. Nutr*. 2019. Vol. 6. P. 188. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00188>
9. Dai X., Ding Y., Zhang Z. et al. Quercetin and quercitrin protect against cytokine-induced injuries in RINm5F β-cells via the mitochondrial pathway and NF-κB signaling. // *Int. J. molec. Med*. 2013. Vol. 31, № 1. P. 265. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1177>
10. Elejalde E., Villarán M.C., Alonso R.M. Grape polyphenols supplementation for exercise-induced oxidative stress // *J. Int. Soc. Sports Nutr*. 2021. Vol. 18, № 1. P. 3. <https://doi.org/10.1186/s12970-020-00395-0>
11. Gusev E., Sarapultsev A. Exploring the pathophysiology of long COVID: The central role of low-grade inflammation and multisystem involvement // *Int. J. molec. Sci*. 2024. Vol. 25, № 12. P. 6389. <https://doi.org/10.3390/ijms25126389>
12. La Torre D., Van Oudenhove L., Vanuytsel T., Verbeke K. Psychosocial stress-induced intestinal permeability in healthy humans: What is the evidence? // *Neurobiol. Stress*. 2023. Vol. 27. P. 579. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2023.100579>
13. Maamar M., Artime A., Pariente E. et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study // *Curr. Med. Res. Opin*. 2022. Vol. 38, № 6. P. 901–909. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2042991>
14. Palomino-Kobayashi L.A., Ymaña B., Ruiz J. et al. Zonulin, a marker of gut permeability, is associated with mortality in a cohort of hospitalised peruvian COVID-19 patients // *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2022. 12. P. 100. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1000291>
15. Rasines-Perea Z., Teissedre P.L. Grape polyphenols' effects in human cardiovascular diseases and diabetes // *Molecules*. 2017. Vol. 22, № 1. P. 68. <https://doi.org/10.3390/molecules22010068>
16. Scholkmann F., May C.A. COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, «long COVID») and post-COVID-19 vaccination syndrome (PCVS, «post-COVIDvac-syndrome»): Similarities and differences // *Pathol. Res. Pract*. 2023. Vol. 246. P. 154. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154497>
17. Sharif S., Van der Graaf Y., Cramer M.J. et al. Low-grade inflammation as a risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes // *Cardiovasc. Diabetol*. 2021. Vol. 20, № 1. P. 220. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01409-0>
18. Veres-Székely A., Szász C., Pap D. et al. Zonulin as a potential therapeutic target in microbiota-gut-brain axis disorders: encouraging results and emerging questions // *Int. J. molec. Sci*. 2023. Vol. 24, № 8. P. 7548. <https://doi.org/10.3390/ijms24087548>

19. Ye Y., Warusawitharana H., Zhao H. et al. Tea polyphenols attenuates inflammation via reducing lipopolysaccharides level and inhibiting TLR4/NF- κ B pathway in obese mice // Plant Foods

Hum. Nutr. 2022. Vol. 77, № 1. P. 105–111. <https://doi.org/10.1007/s11130-021-00937-0>

Поступила в редакцию 23.01.2025

После доработки 17.02.2025

Принята к публикации 19.02.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 1. P. 145–149

V.A. Beloglazov, I.A. Yatskov, E.D. Kumelskiy, M.A. Teslenko

EXPERIENCE OF USING GRAPE POLYPHENOL CONCENTRATE IN ELDERLY PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA IN THE POST-COVID PERIOD

Order of Labor Red Banner Medical Institute named after S.I. Georgievsky Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «V.I. Vernadsky Crimean Federal University»,
5/7 Lenin blvd., Simferopol 295000, Republic of Crimea, e-mail: egermd@yandex.ru

The state of long-COVID and post-COVID syndrome is associated with the presence of low-grade inflammation (LGI) in patients, associated, among other things, with impaired permeability of natural barriers for lipopolysaccharide (LPS) of gram-negative flora. Objective — to study the effect of adding polyphenolic grape concentrate to the course of spa treatment in patients with bronchial asthma and post-covid syndrome on the state of LGI, intestinal permeability and edotoxemia. The study included 70 patients with a verified diagnosis of Bronchial asthma who had suffered from infection caused by SARS-CoV-2. Patients were divided into two groups. The intervention group ($n=40$) received grape polyphenol concentrate in addition to standard spa treatment. Subsequent enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) performed for determination of the levels of C-RP, zonulin, LPS, lipopolysaccharide-binding protein (LBP), and bactericidal/permeability-increasing protein (BPI). In patients of the 1st group a reliable decrease in the level of C-RP ($p<0,039$) and the concentration of circulating LPS ($p=0,008$) was revealed. In both groups, a statistically significant increase in the concentration of BPI and zonulin was registered ($p<0,05$). The use of polyphenolic grape concentrate in elderly patients in the post-covid period reduces the level of C-RP and circulating blood endotoxin, which in the future should reduce the likelihood of long-term consequences associated with NCI, including cardiovascular, in patients who have undergone NCI.

Key words: *post-COVID syndrome, polyphenols, inflammation, elderly patients, sanatorium treatment, intestinal permeability*

Т.В. Таятина¹, А.В. Лысенко², Т.М. Казарян¹, Е.В. Модебадзе¹, М.А. Каплуновская¹

ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА СТИМУЛЯЦИЮ АНГИОГЕНЕЗА И ВЫРАЖЕННОСТЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

¹ Ростовский государственный медицинский университет, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29;

² Южный федеральный университет, 344006, Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, 105/42,

e-mail: alysenko@sfnedu.ru

ХОБЛ занимает существенное место в структуре болезней у лиц пожилого и старческого возраста и вносят свой вклад в разнообразие и множественность сочетанной патологии, нарушение качества жизни и причины летальности. Одной из ведущих задач в лечении сосудистых нарушений, имеющих особое значение при артериальной гипертензии в сочетании с ХОБЛ у пожилых пациентов, является улучшение макрогемодинамики и микроциркуляции путем активизации эндотелиальной функции, нормализации взаимоотношений эндотелия и форменных элементов крови, снижения уровня маркеров хронического воспаления и ангиогенеза. Цель исследования — изучение влияния артериальной гипертензии на состояние индукторов ангиогенеза у пожилых больных ХОБЛ. Установлено, что при развитии изолированной ХОБЛ активность как тромбоцитарного фактора роста АА, так и TNF- α напрямую зависит от возраста, индекса курящего человека и спирометрических показателей, в частности от объема форсированного выдоха за первую секунду. Развитие сопутствующей артериальной гипертензии у пожилых больных ХОБЛ способствует стимуляции ангиогенеза и увеличению выраженности системного воспаления.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, индукторы ангиогенеза, маркеры системного воспаления

Ангиогенез является важнейшим условием роста и развития органов и тканей, а также осуществления компенсаторно-приспособительных процессов [1–3]. Основными участниками ангиогенеза являются регулирующие его молекулы и эффекторные клетки. Паттерны экспрессии и секреции ангиогенных молекул зависят от множества факторов, включая индивидуальные генетические особенности организма, эпигенетические регуляторы, особенности экспрессии и строения клеточных рецепторов. Основными эффекторными клетками ангиогенеза являются эндотелиальные клетки, так-

же участвуют перициты, гладкомышечные клетки, фибробласты, макрофаги. Фенотип клеток может меняться под воздействием множества модифицируемых и немодифицируемых факторов внутренней и внешней среды. В зависимости от этого динамически меняется способность клеток отвечать на определенные стимулы, что также влияет на процесс ангиогенеза. При индукции ангиогенеза изменяется баланс продукции ангиогенных факторов роста и антиангиогенных факторов, адекватное функционирование которых определяет характер ремоделирования сосудистого русла. Подходы, направленные на терапевтическую модуляцию, могут быть нацелены на каждый из уровней регуляции ангиогенеза [7, 10, 11].

ХОБЛ занимает существенное место в структуре болезней у лиц пожилого и старческого возраста и вносит свой вклад в разнообразие и множественность сочетанной патологии, нарушение качества жизни и причины летальности. Исследование ЭВКАЛИПТ, в ходе которого обследовали 4 300 возрастных пациентов в 11 регионах РФ, показало, что в России 10% пожилых, или каждый десятый пациент старше 65 лет, имеют ХОБЛ [3].

По данным эпидемиологических исследований, распространенность артериальной гипертензии (АГ) у взрослого населения колеблется от 25 до 55% и увеличивается с возрастом. Повышенное АД обнаруживается более чем у 50% мужчин и женщин старше 60 лет и у 66% — старше 70 лет [7, 8].

В настоящее время сочетание АГ с ХОБЛ является одним из чаще всего встречающихся коморбидных состояний в клинической картине внутренних болезней пожилых пациентов. Одной

из ведущих задач в лечении сосудистых нарушений, имеющих особое значение при АГ в сочетании с ХОБЛ у пожилых пациентов, является улучшение макрогемодинамики и микроциркуляции, что может быть достигнуто путем улучшения эндотелиальной функции, увеличения генерации эндотелий-вазорефлексирующих факторов, нормализации взаимоотношений эндотелия и форменных элементов крови, снижения уровня маркеров хронического воспаления. Это предусматривает не только устранение их повышенной адгезии, но и цитокиновой гиперактивности, что способствует улучшению периферического кровотока [4, 7, 9].

Цель исследования — изучение влияния АГ на состояние индукторов ангиогенеза у пожилых больных ХОБЛ.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели с учетом критериев включения и невключения были отобраны 196 больных пожилого возраста, которые были разделены на группы: 1-я ($n=66$) — с изолированной ХОБЛ (средний возраст — $61,65 \pm 2,88$ года; 63,4% мужчин, 36,6% женщин); 2-я ($n=74$) — с сочетанием ХОБЛ и АГ (средний возраст — $67,28 \pm 7,99$ года; 65,4% мужчин, 34,6% женщин); 3-я ($n=56$) — с изолированной АГ (средний возраст — $63,09 \pm 5,46$ года; 59,6% мужчин, 40,4% женщин); контрольная ($n=32$) — пациенты, не имеющие по данным медицинской документации и объективного осмотра АГ, ХОБЛ и их сочетания (средний возраст — $71 \pm 4,2$ года, 62,5% мужчин, 37,5% женщин). Диагноз ХОБЛ поставлен согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ, АГ — клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) [4, 5].

Критерии включения: наличие добровольного информированного согласия на исследование; пожилой возраст (старше 60 лет); впервые выявленная АГ с бессимптомным поражением органов-мишеней при наличии ЭКГ-признаков гипертрофии ЛЖ (согласно клиническим рекомендациям РКО); впервые диагностированная ХОБЛ на основе оценки симптомов заболевания (кашель с отделением мокроты, прогрессирующая одышка при физической нагрузке), данных анамнеза и объективного состояния, а также результатов спирометрии (проведена по стандартной методике с анализом постбронходилатационных значений $ОФВ_1$ и соотношения $ОФВ_1/Ж\ddot{E}Л$, включая пробу с салбутамолом в дозе 400 мкг; основным критерием для диагностики ХОБЛ являлось постбронходилатационное значение $ОФВ_1/Ж\ddot{E}Л < 0,70$) [5, 6].

Критерии невключения: отсутствие добровольного информированного согласия, возраст ≤ 60 лет; клинические проявления острого коронарного синдрома на момент скрининга или в течение 30 дней до включения; диагностированный ранее сахарный диабет или наличие характерных жалоб и инструментальных подтверждений у необследованных больных; ХБП, ИБС, нарушение ритма по типу фибрилляции предсердий; обширное хирургическое вмешательство в течение последних 30 дней до включения в исследование; наличие активной или рецидивирующей бактериальной, грибковой или вирусной инфекции на момент включения; злоупотребление алкоголем и/или наркотическими препаратами.

Помимо изучения общего анализа крови и мочи, биохимического анализа крови с определением уровня С-РБ и фибриногена, рентгенографии органов грудной клетки, ЭКГ-, эхо-КГ-исследований сердца и спирометрии, всем обследуемым для оценки состояния индукторов ангиогенеза определяли уровень TNF- α и тромбоцитарного фактора роста АА (PDGF АА).

Определение концентрации TNF- α и PDGF АА проводили в ЦНИЛ ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России на анализаторе «Wallac 1420 Multilabel counter» («Victor-2», Финляндия): TNF- α — с помощью иммуоферментного набора для количественного определения человеческого TNF- α в сыворотке с использованием реактивов «RayBio® Human ELISA TNF α » («R&D Systems Inc.», США); PDGF АА — с помощью иммуоферментного набора, предназначенного для *in vitro* количественного определения в слюне человека с использованием реактивов «RayBio® Human PDGF АА ELISA» («R&D Systems Inc.», США). При работе с реагентами набора использовали маску и одноразовые перчатки во избежание контаминации.

Процедуру сбора и формирования базы данных осуществляли на персональном компьютере при помощи программы Microsoft Excel 2016 («MS Office, Microsoft», США), обработку данных проводили при помощи программного пакета SPSS Statistic 26.0 («IBM Statistic», США). Для попарного сравнительного анализа применяли непараметрический критерий Манна—Уитни, когда хотя бы одна выборка не подчинялась нормальному закону распределения, так же как и в случае, когда обе выборки не подчинялись нормальному закону распределения. Различия между группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов продемонстрировал, что по возрасту пациенты, страдающие ХОБЛ, сопоставимы с контрольной группой и 3-й группой, при этом статистически значимо были младше, чем пациенты с сочетанием АГ и ХОБЛ. Полученные данные представлены в *табл. 1*.

Данная закономерность подтверждается и тем, что пациенты 2-й группы статистически значимо дольше страдают основным заболеванием ($22,04 \pm 5,84$ года против $10,08 \pm 5,64$ года у пациентов с изолированной ХОБЛ), что позволяет рассматривать возраст в качестве самостоятельного фактора риска развития сопутствующей АГ у больных ХОБЛ.

Сравнивая показатели САД у обследуемых групп, было выявлено, что пациенты 2-й и 3-й групп имели сопоставимые значения, превышающие нормальные, при этом определялась статистически значимая разница при сравнении с 1-й группой и контрольной. Схожую картину наблюдали и при анализе ЧСС: у пациентов с АГ, вне зависимости от наличия ХОБЛ, наблюдали статистически значимо более высокие показатели, чем у представителей контрольной группы и пациентов с изолиро-

ванной ХОБЛ. Однако необходимо отметить, что в 1-й группе при этом регистрировали статистически значимо более высокие значения ЧСС в сравнении с контрольной группой ($70,05 \pm 6,69$ против $62,35 \pm 4,41$ соответственно).

ИМТ у пациентов при наличии коморбидной патологии (ХОБЛ+АГ — 2-я группа) и изолированной АГ были сопоставимы между собой, однако статистически значимо превышали данные показатели в сравнении с пациентами с изолированной ХОБЛ и контрольной группой. Вероятно, это можно объяснить тем, что повышенная масса тела и, тем более, ожирение являются самостоятельными факторами риска, которые наряду с другими приводят к развитию сердечно-сосудистой патологии, в том числе у больных ХОБЛ. Также необходимо отметить, что оценка индекса курящего человека показала: пациенты, страдающие ХОБЛ, независимо от наличия сопутствующей АГ, имели статистически значимо более высокие показатели, чем пациенты с изолированной АГ.

Сравнительный анализ степени выраженности одышки и влияния ХОБЛ на повседневную жизнь больных продемонстрировал, что независимо от сопутствующей АГ пациенты, страдающие ХОБЛ, имели сопоставимые результаты.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов обследуемых групп

Показатель	Контрольная группа, n=32	1-я группа (ХОБЛ), n=66	2-я группа (ХОБЛ+АГ), n=74	3-я группа (АГ), n=56
Возраст, лет	60,71±4,29	61,65±5,88 ^{3)*}	67,28±7,99 ^{1)*, 2)*, 4)*}	63,09±3,46 ^{1)*}
Мужчины, абс. число (%)	16 (50)	42 (63,64)	55 (65,46)	34 (62,96)
Женщины, абс. число (%)	16 (50)	24 (36,33)	19 (34,54)	20 (37,03)
Длительность ХОБЛ, лет	—	10,08±5,64 ^{3)*}	22,04±5,84 ^{2)*}	0
Длительность АГ, лет	—	—	12,02±2,62	11,65±3,08
САД, мм рт. ст.	119,98±5,14	128,75±6,46 ^{3)*}	156,88±8,06 ^{1)*, 2)*}	154,65±7,21 ^{1)*, 2)*}
ДАД, мм рт. ст.	72,55±5,41	73,75±7,41 ^{3)*}	92,38±7,37 ^{1)*, 2)*}	90,67±6,84 ^{1)*, 2)*}
Пульсовое АД, мм рт. ст.	48,35±4,41	55,25±4,4	66,38±7,37 ^{1)*, 2)*}	64,42±5,81 ^{1)*}
ЧСС, уд/мин	62,35±4,45	70,05±6,6 ^{1)*}	87,35±7,46 ^{1)*, 2)*}	85,75±7,33 ^{1)*, 2)*}
ИМТ, кг/м ²	22,77±2,16	23,77±4,86 ^{3)*}	27,23±4,67 ^{1)*, 2)*}	25,45±3,69
Индекс курящего человека, пачка-лет	—	37,25±10,82	36,40±9,83	6,86±2,44 ^{2)*, 3)*}
Качество жизни больного человека по шкале САТ, баллы	—	13,19±3,24	15,43±4,16	0
Выраженность диспноэ по шкале mMRC, баллы	—	1,55±0,12	1,70±0,21 [°]	0

Примечание. Сравнение групп по частоте встречаемости фактора осуществляли с помощью критерия χ^2 Пирсона, сравнение по значениям количественных характеристик — с помощью критерия Манна–Уитни.

Здесь и в табл. 2: ^{1)*} статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой; ^{2)*} статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с 1-й группой; ^{3)*} статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении со 2-й группой; ^{4)*} статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с 3-й группой.

При оценке постбронходилатационных спирометрических параметров в обследуемых группах было выявлено, что ЖЁЛ и форсированная ЖЁЛ сопоставимы в группах пациентов с изолированной ХОБЛ и при наличии сопутствующей АГ и статистически значимо ниже, чем в контрольной группе и с изолированной АГ. Полученные результаты представлены в *табл. 2*.

Необходимо отметить, что в 1-й группе при оценке постбронходилатационных значений ОФВ₁ определяли умеренную степень выраженности бронхиальной обструкции (GOLD 2), во 2-й на фоне статистически значимого снижения указанного показателя определяли тяжелую бронхиальную обструкцию (GOLD 3). Кроме того, ОФВ₁/ЖЁЛ у пациентов с коморбидной патологией (ХОБЛ+АГ) также было статистически значимо ниже, чем у пациентов с изолированной ХОБЛ. Наблюдали тенденцию к снижению спирометрических параметров у пациентов с изолированной АГ в сравнении с контрольной группой, хотя показатели находятся в диапазоне нормальных значений. Это подтверждает имеющуюся взаимосвязь снижения ОФВ₁ и риска развития сердечно-сосудистой патологии. Снижение ОФВ₁ является независимым фактором риска смерти от сердечно-сосудистой патологии наряду с курением, массой тела и др. [2, 6].

Анализ полученных результатов показал, что концентрация индуктора ангиогенеза (PDGF AA) и провоспалительного цитокина (TNF-α) была статистически значимо выше во всех обследуемых группах в сравнении с контрольной. Уровень PDGF AA во 2-й группе статистически значимо превышал соответствующие значения у пациентов всех остальных групп. Статистически значимые отличия наблюдали также при сравнении данного показателя у пациентов 1-й и 3-й групп —

355,85±39,7 нг/мл против 317,25±35,09 нг/мл соответственно.

Концентрация PDGF AA у пациентов, страдающих изолированной ХОБЛ, в среднем составила 355,85±39,7 нг/мл, варьируя в диапазоне 112,50–502,35 нг/мл, и была статистически значимо меньше, чем у пациентов, страдающих ХОБЛ и АГ, у которых средний показатель составил 407,18±53,09 нг/мл, находясь в диапазоне 598,14–151,49 нг/мл. Концентрация PDGF AA в группе пациентов с изолированной АГ колебалась в диапазоне 198,25–463,21 нг/мл, в среднем составив 317,25±35,09 нг/мл. Активность изучаемого индуктора ангиогенеза в данной группе исследования была ниже, чем у пациентов с изолированной ХОБЛ и при сочетании ХОБЛ и АГ, но статистически значимые отличия отмечены только при сравнении с контрольной группой.

Максимальное значение концентрации TNF-α определено у пациентов 2-й группы — 18,59±6,98 пг/мл, статистически значимо превышая показатели 1-й и 3-й групп, среднее значение в которых составило 14,75±4,52 и 13,51±5,88 пг/мл соответственно.

Таким образом, в сравнении с контрольной группой, результат исследования продемонстрировал увеличение концентрации как PDGF AA, так и TNF-α во всех обследуемых группах. При наличии коморбидной патологии (ХОБЛ+АГ) уровень маркера индуктора ангиогенеза и системного воспаления был значимо выше, чем у пациентов с изолированной бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией.

В рамках исследования при оценке коэффициента ранговой корреляции Спирмена была выявлена положительная связь умеренной силы между концентрацией PDGF AA и TNF-α с возрастом пациентов ($r=0,327$; $\rho=0,036$; $r=439$; $\rho=0,015$).

Таблица 2

Спирографическая характеристика пациентов обследуемых групп, M±m

Показатель	Контрольная группа, n=32	1-я группа (ХОБЛ), n=66	2-я группа (ХОБЛ+АГ), n=74	3-я группа (АГ), n=56
ЖЁЛ, л	3,8±0,61	2,74±0,42 ^{1)*}	2,52±0,88 ^{1)*, 4)*}	3,5±0,72 ^{2)*}
Форсированная ЖЁЛ (ФЖЁЛ), л	3,04±0,62	2,23±0,7 ^{1)*}	2,14±0,63 ^{1)*, 4)*}	2,89±0,62 ^{2)*}
Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ ₁), л	2,69±0,41	1,36±0,81 ^{1)*}	1,21±0,59 ^{1)*, 4)*}	2,26±0,38 ^{2)*}
Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ ₁), %	89,35±5,36	53,41±9,31 ^{1)*, 3)*}	48,68±8,72 ^{1)*, 2)*, 4)*}	79,25±5,82 ^{1)*, 2)*, 3)*}
Индекс Тиффно ОФВ ₁ /ФЖЁЛ, %	92,74±4,51	60,68±2,53 ^{1)*, 3)*}	56,32±2,69 ^{1)*, 2)*, 4)*}	78,59±3,98 ^{1)*, 2)*, 3)*}

Примечание. Сравнение по значениям количественных характеристик определяли с помощью критерия Манна–Уитни.

При анализе взаимосвязи с индексом курящего человека было выявлено, что связь его с уровнем PDGF AA у пациентов с изолированной ХОБЛ является умеренно положительной ($r=0,43$; $\rho=0,007$), а с TNF- α — высокой ($r=0,837$; $\rho=0$).

При дальнейшем анализе полученных данных выявлена отрицательная умеренная связь уровня PDGF AA и постбронходилатационного значения ОФВ₁ у больных с изолированной ХОБЛ ($r=-0,298$; $\rho=0,043$). Связь с TNF- α также являлась умеренно отрицательной ($r=-0,665$; $\rho=0,0001$).

Заключение

При развитии изолированной ХОБЛ активность как тромбоцитарного фактора роста AA, так и TNF- α напрямую зависит от возраста, индекса курящего человека и спирометрических показателей, в частности от объема форсированного выдоха за 1-ю секунду. Развитие сопутствующей артериальной гипертензии у пожилых больных ХОБЛ способствует стимуляции ангиогенеза, о котором свидетельствует увеличение концентрации тромбоцитарного фактора AA и TNF- α . Это в последствии может привести не только к увеличению количества кровеносных сосудов в слизистой оболочке дыхательных путей, но и к функциональным сосудистым нарушениям. Кроме того, цитокины, такие как TNF- α , могут обладать, помимо ангиогенной, и противовоспалительной активностью. Повышение АД при ХОБЛ само по себе может стимулировать ангиогенез за счет сдвиговых напряжений эндотелия и способствовать более выраженному ремоделированию сосудов, наблюдаемому при ХОБЛ. В связи с тем, что регуляция ангиогенеза определяется двойным, но противоположным балансом ангиогенных и ангиостатических факторов, которые способствуют или ингибируют неоваскуляризацию, особенности ангиогенеза как при

изолированной ХОБЛ, так и при наличии коморбидной кардиоваскулярной патологии у пациентов пожилого возраста требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Акрамова Э.Г. Проблемы диагностики коморбидных форм хронической обструктивной болезни легких // Науч. обозрение. Мед. науки. 2016. № 3. С. 5–22.
2. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В. и др. Российское эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ: протокол и базовые характеристики участников // Рос. журн. гериат. мед. 2021. Т. 1, № 5. С. 35–43.
3. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. и др. Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2019. Т. 29, № 1. С. 35–42.
4. Таютина Т.В., Кудлай Д.А., Шовкун Л.А. и др. Оценка влияния хронической обструктивной болезни легких на выраженность безболевого ишемии миокарда у пациентов с артериальной гипертензией // Туберкулез и болезни лёгких. 2024. Т. 102, № 3. С. 12–17. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-12-17>
5. Чазова И.Е., Невзорова В.А., Амбатьелло Л.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких // Системные гипертензии. 2020. Т. 17, № 3. С. 7–34.
6. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М., 2021.
7. Шпагина Л.А., Шпагин И.С., Поспелова Т.И. и др. Ремоделирование периферических сосудов и сердца в условиях комбинированной терапии артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Рос. кардиол. журн. 2014. № 1. С. 95–100.
8. Hasin Y., Seldin M., Lusis A. Multi-omics approaches to disease // Genome Biol. 2017. Vol. 18. P. 83. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1215-1>
9. Maeda H., Sugiyama S, Jinnouchi H. et al. Advanced peripheral microvascular endothelial dysfunction and polyvascular disease in patients with high cardiovascular risk // J. Cardiol. 2016. Vol. 67, № 5. P. 455–462.
10. Wang J.-C., Li G.-Y., Li P.-P. et al. Suppression of hypoxia-induced excessive angiogenesis by metformin via elevating tumor blood perfusion // Oncotarget. 2017. Vol. 8. P. 73892–73904. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18029>
11. Zhang Y., Wang H., Oliveira R.H.M. et al. Systems biology of angiogenesis signaling: Computational models and omics // WIREs Mech. 2022. Vol. 14, № 4. P. 1550. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1550>

Поступила в редакцию 03.12.2024

После доработки 06.02.2025

Принята к публикации 12.02.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 1. P. 150–155

T.V. Tayutina¹, A.V. Lysenko², T.M. Kazaryan¹, E.V. Modebadze¹, M.A. Kaplunovskaya¹

THE EFFECT OF ARTERIAL HYPERTENSION ON THE STIMULATION OF ANGIOGENESIS AND THE SEVERITY OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

¹ Rostov State Medical University, 29 per. Nakhichevanskiy, Rostov-on-Don 344022;

² Southern Federal University, 105/42 Bolshaya Sadovaya str., Rostov-on-Don 344006,

e-mail: alysenko@sfnu.ru

Chronic obstructive pulmonary diseases occupy a significant place in the structure of diseases in the elderly and senile and contribute to the diversity and multiplicity of combined

pathology, impaired quality of life and causes of mortality in the elderly. One of the leading tasks in the treatment of vascular disorders, which are of particular importance in arterial hypertension combined with COPD in elderly patients, is to improve macrohemodynamics and microcirculation by improving endothelial function, normalizing the relationship between the endothelium and blood cells, reducing the level of markers of chronic inflammation and angiogenesis. The aim of the work: to study the effect of arterial hypertension on the state of angiogenesis inducers in elderly patients with COPD. It has been established that in the development of isolated COPD, the activity of both platelet-derived growth factor AA and tumor necrosis factor α directly depends on age, smoking index and spirometric parameters, in particular, on the forced expiratory volume in first second. The development of concomitant arterial hypertension in elderly patients with COPD promotes stimulation of angiogenesis and an increase in the severity of systemic inflammation.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, angiogenesis inducers, markers of systemic inflammation*

М.Ю. Сурмач, П.Л. Корнейко

ПРЕДИКТОРЫ САМОВОСПРИЯТИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЛИЦ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ*

Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, Гродненская обл.,
230009, Гродно, ул. Горького, 80, e-mail: marina_surmach@mail.ru

Изучены подходы к классификации и выделению границ пожилого возраста, рассчитана возрастная структура населения Республики Беларусь и Гродненской обл. По материалам репрезентативной базы данных для Гродненской обл. выполнен анализ качества жизни лиц 60 лет и старше. Установлено, что в целом состояние медико-социальных предикторов самовосприятия у лиц 60 лет и старше в Гродненской обл. можно считать благоприятным. Это отражается в максимальных значениях качества жизни по доменам «Микросоциальная поддержка» и «Социальное благополучие» (95 % ДИ $66,2 \pm 0,6$ %), а также в том, что интегральный уровень качества жизни соответствует повышенному ($64,26 \pm 0,52$ %). Демографически старое население с расширенными границами трудоспособности снижает риск стигматизации пожилых. Домен «Физическое и психологическое благополучие» выявил наименьшие значения (95 % ДИ $61,52 \pm 0,55$ %). Домен имеет непосредственную связь с удовлетворённостью собственным здоровьем, с тем, как человек в пожилом возрасте способен компенсировать накопленные нарушения и какие он имеет для этого условия. Меры, принимаемые в Республике Беларусь в данном направлении в системе здравоохранения, получают мощную государственную поддержку.

Ключевые слова: *пожилой возраст, Гродненская область, Республика Беларусь, предикторы самовосприятия, качество жизни*

Средняя продолжительность предстоящей жизни в Республике Беларусь увеличивается. За период 2010–2019 гг. она выросла на 4 года (до 74,5 лет) как у женщин (с 76,5 до 79,3 года), так и у мужчин (с 64,6 до 69,2 года). При этом Гродненская обл. демонстрировала ожидаемую продолжительность жизни при рождении, близкую к среднереспубликанскому уровню, в сравнении с иными регионами. Ожидаемая продолжительность жизни в возрасте 65+ составила в Республике Беларусь в 2010 г. 14,7 года, в 2019 г. — 16,1 года [9].

Стратегическими приоритетами государственной политики Республики Беларусь являются

формирование активного долголетия и снижение предотвратимой смертности [11], реализуемые системой здравоохранения при помощи комплекса мер [12]. Демографическая тенденция старения населения является глобальной и отвечает общемировым закономерностям изменения структуры общества, в частности тренду старения населения старшего возраста [27].

Согласно Указу президента Республики Беларусь № 137 «О совершенствовании пенсионного обеспечения» от 11 апреля 2016 г., пенсионный возраст с 2017 г. ежегодно повышался на 6 мес и в 2022 г. достиг 58 лет для женщин и 63 лет для мужчин [13].

Наряду с постепенным «сдвигом» официальных возрастных границ трудоспособности, не менее важной становится качественная сторона старения, а именно восприятие людьми своего благополучия, здоровья, качества жизни.

Цель исследования — анализ подходов к определению пожилого возраста, возрастной структуры населения и качества жизни в пожилом возрасте (60+) на примере населения, проживающего в Гродненской обл.

Материалы и методы

Проанализированы классификации возрастных структур населения, периодизации с выделением возрастных границ пожилого возраста, рассчитаны доли населения старших возрастных групп согласно изученным классификациям.

Были опрошены 1 270 человек на базе учреждений здравоохранения амбулаторного и стационарного профиля, Гродненской областной организации «Белорусское общество Красный Крест». Каждому опрашиваемому перед началом исследования объясняли правила опроса: анонимность, добровольность участия, оценка данных в обоб-

* При поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант Г24У-007 от 02.05.2024).

ние, в котором доля лиц старшего возраста составляет до 4%, зрелым — 4–7%) [7]. Таким образом, пожилой возраст начинается с 65 лет.

Организация экономического сотрудничества и развития также придерживается 65-летней границы старости [26]. Относительно периодизации возраста старости, геронтологи придерживаются классификации ВОЗ [5].

Существуют и иные классификации, применяемые в социальной работе с пожилыми гражданами. Например, согласно авторской классификации, представленной в словаре Р. Баркера, выделяют три группы, классифицирующие престарелых людей на «молодые старые» (60–64 года); «средние старые» (65–74 года); «старые старые» (75 лет и старше) [2].

В силу таких разных подходов к определению возраста трудоспособности, для белорусского общества, на наш взгляд, рационально выделять демографическую группу 60–65 лет (без градации по полу) как потенциальную когорту сохранения трудоспособности — «околопенсионный возраст, или молодые пожилые», где нижней границей пожилого возраста выступает позиция ВОЗ (60 лет).

Нами была проанализирована структура населения Гродненской обл. с позиции различных классификаций, рассмотренных выше (таблица).

Анализ возрастной структуры лиц старшего возраста населения Гродненской обл. с учетом различных подходов к определению старости показывает, что оно является старым с демографической точки зрения: каждый пятый мужчина имеет возраст 63+, каждая третья женщина — 58+ в группе 18 лет и старше. Анализ показателей качества жизни этих лиц может помочь повысить их трудовой и социальный потенциал.

Рассчитанные значения качества жизни согласно методике оценки ВОЗЖ-26

Выявлено, что по домену 1 «Физическое и психологическое благополучие» значение показателя D1 ($M \pm \delta$) равно $21,5 \pm 3,5$ балла, 95% ДИ (для среднего арифметического) — $21,5 \pm 0,2$ балла, что соответствует R1 (значение показателя в процентах от максимально возможного, $M \pm \delta$) = $61,52 \pm 9,99\%$ (95% ДИ $61,52 \pm 0,55$), или повышенному уровню (на границе со средним).

По домену 2 «Самовосприятие» значение показателя в баллах D2 ($M \pm \delta$) составляет $19,3 \pm 2,8$, 95% ДИ (для среднего арифметического) — $19,3 \pm 0,2$ балла, что соответствует R2 (значение показателя в процентах от максимально возможного,

$M \pm \delta$) = $64,23 \pm 9,44\%$ (95% ДИ $64,23 \pm 0,52$), или повышенному уровню.

По домену 3 «Микросоциальная поддержка» значение показателя в баллах D3 ($M \pm \delta$) составляет $9,8 \pm 2,2$, 95% ДИ (для среднего арифметического) — $9,8 \pm 0,1$ балла, что соответствует R3 (значение показателя в процентах от максимально возможного, $M \pm \delta$) = $65,64 \pm 14,77\%$ (95% ДИ $65,64 \pm 0,81$), или повышенному уровню.

По домену 4 «Социальное благополучие» значение показателя в баллах D4 ($M \pm \delta$) составляет $26,5 \pm 4,5$, 95% ДИ (для среднего арифметического) — $26,5 \pm 0,2$ балла, что соответствует R4 (значение показателя в процентах от максимально возможного, $M \pm \delta$) = $66,2 \pm 11,2\%$ (95% ДИ $66,2 \pm 0,6$), или повышенному уровню.

Интегральный уровень качества жизни составил $64,26 \pm 0,52$ (95% ДИ для среднего арифметического), что соответствует повышенному уровню оценки.

Установлены статистически значимые различия ($\chi^2=1930,205$; $p=0$) между группами респондентов, интегральный уровень качества жизни которых соответствует пониженному (0,87%; 95% ДИ 0,41–1,84), среднему (32,36%; 95% ДИ 29,08–35,83), повышенному (63,07%; 95% ДИ 59,52–66,48), высокому (3,7%; 95% ДИ 2,56–5,32). Низкий уровень качества жизни не был выявлен (95% ДИ 0–0,52%), рисунок.

Сравнение показателей R1–R4 проводили с помощью непараметрического рангового критерия Фридмана с последующим попарным сравнением по критерию знаков с поправкой Холма на p -значения. По критерию Фридмана выявлены статистически значимые различия: $\chi^2=334,95$, $df=3$, $p=0$, попарные сравнения по критерию знаков указывают на наличие статистически значимых различий ($p=0$ для всех пар) между всеми парами сравнений, за исключением пары R3–R4 ($p=0,433$).

Методика ВОЗЖ-26 предусматривает анализ самооценки удовлетворенности здоровьем (вопрос «Насколько Вы удовлетворены состоянием своего здоровья?», пятибалльная шкала: «очень не удовлетворён», «не удовлетворён», «ни то, ни другое», «удовлетворён», «очень удовлетворён») и самооценки качества жизни (вопрос «Как Вы оцениваете качество Вашей жизни?» и варианты ответа: «1 — очень плохо; 2 — плохо; 3 — ни хорошо, ни плохо; 4 — хорошо; 5 — очень хорошо») респондентами. Результаты исследований по данным блокам опросника изложены нами

**Представители старшей возрастной группы в структуре населения Гродненской обл. на 01.11.2024
с позиции различных подходов к определению старости**

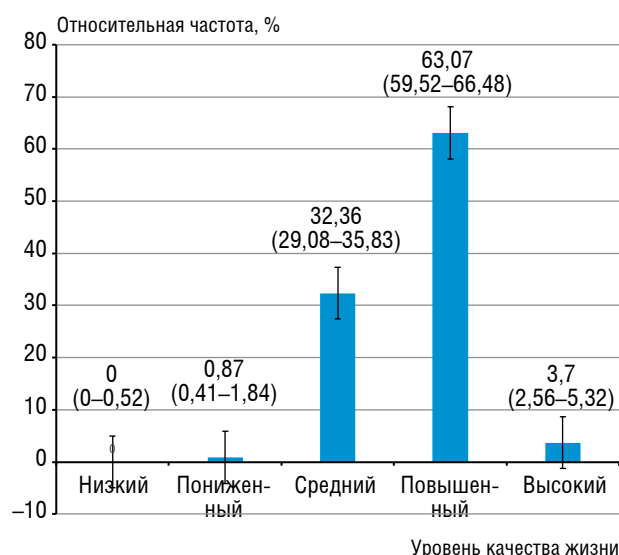
Позиция, по которой выделен возраст границы старости	Граница старости	Представители старшей возрастной группы в структуре населения Гродненской обл. на 01.11.2024	
		абс. число	%
ВОЗ	Пожилой возраст (60–74 года)	181 977	18,3
	Старческий возраст (75–89 лет)	67 413	6,8
	Долголетие (90 лет и старше)	3 762	0,37
Шкала демографического старения Ж. Боже-Гарнье – Э. Россета	60 лет и старше	251 347	25,47
Организация экономического сотрудничества и развития	65 лет и старше	175 841	18
Официально установленная граница пенсионного возраста в Республике Беларусь	Мужчины — 63 года и старше	92 561	9 (от всего населения 18 лет и старше Гродненской обл.); 20 (от общего количества мужчин 18 лет и старше Гродненской обл.)
	Женщины — 58 лет и старше	181 927	18 (от всего населения 18 лет и старше Гродненской обл.); 34 (от общего количества женщин 18 лет и старше Гродненской обл.)
«Околопенсионный возраст, или молодые пожилые»	60–65 лет	82 223	8
Социологическая концепция «четвертого возраста» Питера Ласлетта	«Четвёртый возраст» — «старые старики» старше 75 лет	69 370	7

Примечание. Составлено авторами на основе данных: 1. Демографическая и социальная статистика [электронный ресурс]. Национальный стат. комитет Республики Беларусь. <http://dataportal.belstat.gov.by/Indicators/Search?code=1063066> (дата обращения 15.11.2024). 2. Рынок труда. Занятость населения [электронный ресурс]. Министерство труда и социальной защиты Республики Беларусь. <https://mintrud.gov.by/ru/activity-ru> (дата обращения 15.11.2024).

в соответствующих публикациях [17, 19, 20]. На вопрос о том, связаны ли между собой данные интегрального параметра качества жизни (R, %) и удовлетворённость респондента собственным здоровьем, объективный статистический анализ даёт положительный ответ: попарное сравнение групп, выполненное при помощи критерия Вилкоксона, показало статистически значимые различия в результатах (R, %) между всеми группами респондентов, выделенными по вариантам ответов на вопросы «Насколько Вы удовлетворены состоянием своего здоровья?» и «Как Вы оцениваете качество Вашей жизни?».

Анализ повозрастной структуры населения свидетельствует о том, что население как Республики Беларусь, так и одной из областей — Гродненской относится к демографически старому по всем известным классификациям (см. таблицу). Вместе с тем, в ближайшей стране — РФ — доля граждан старше 65 лет в 2022 г. составляла 16,04%, а старше 60 лет — 23,13% [22], что сопоставимо с белорусскими данными.

Концепция национальной безопасности Республики Беларусь подразумевает надлежащее ка-



Интегральный уровень качества жизни респондентов четырех групп.

По вертикали — интегральный уровень качества жизни, R% (значения в пределах 0–20% оценивают как низкий уровень, 21–40% — как пониженный, 41–60% — как средний, 61–80% — как повышенный, 81–100% — как высокий).

По горизонтали — распределение показателя в выборке (95% ДИ)

чество и уровень жизни населения, что является составной частью национальной безопасности и зафиксировано в самой концепции: «Национальные интересы — совокупность сбалансированных интересов личности, общества и государства, позволяющих обеспечивать конституционные права и свободы, высокое качество жизни граждан, согласие в обществе, незыблемые устои народовластия и правового государства, его независимость, территориальную целостность и суверенитет» [14].

То или иное субъективное восприятие человеком самого себя складывается из многих факторов. Если человек не изолирован, значимы те или иные социальные стереотипы, сложившиеся в данной культуре. Важен демографический состав населения: в демографически «молодом» и демографически «старом» обществе человек пожилого возраста воспринимает себя по-разному. Значимы социальные установки, сложившиеся в отношении понятия старости. Но не менее значимы и объективные подходы к определению возраста трудоспособности, пожилого и старческого возраста.

Социальные установки по отношению к старости претерпевают изменения с возрастом людей, у которых они изучаются. Так, А.И. Антонов и соавт. [1] отмечают, что средний субъективно воспринимаемый возраст наступления старости в РФ по данным ВЦИОМ (исследование 2018 г.) равен 63 годам. Кроме этого, происходит устойчивое увеличение восприятия среднего значения возраста у лиц старших возрастных групп — с 58 до 69 лет (респондентам предлагали выбрать один ответ на шкале) [4]. Эти границы различны у населения разных стран, причём для РФ они сравнительно низкие. Эти же авторы приводят данные глобального исследования Ipsos—2018, согласно которым в России старость приходит в 61 год, в то время как в мире данный жизненный этап начинается на 5 лет позже, в частности в Испании — в 74 года, а в Чили и Колумбии — в 71 год [23].

Нам не удалось обнаружить опубликованных результатов исследований стереотипов отношения к старости в белорусском обществе. В культуре российского общества — наиболее близкой белорусам ментально — стереотип старости имеет, скорее, негативную окраску, чем позитивную [23]. Можно предположить, что негативные стереотипы в целом широко распространены в различных культурах. Так, даже автор концепции «третьего возраста» английский историк Питер Ласлетт после того, как данная концепция вошла в широкое употребление (1970–80-е гг.), уже спустя 10 лет

писал о том, что «во многих европейских странах отказываются от принятых ранее названий “университет третьего возраста” и переименовывают их в “университет для любого возраста”» [24]. Он объяснял это тем, что концепция, призванная показать потенциал «молодых пенсионеров», оказалась недостаточно востребованной в западноевропейском обществе, где устойчивы негативные стереотипы молодых по отношению к пожилым, и в силу данных стереотипов общество не способно до конца осмыслить идею, заложенную в концепции [6].

Данных о научных работах, целенаправленно изучающих качество жизни лиц пожилого населения в Беларуси, нам обнаружить не удалось. В исследовании И.Н. Мороз и соавт., выполненном до начала пандемии КОВИД-19, в опросе по методике ВОЗЖ-26 приняли участие 500 жителей 25 лет и старше Республики Беларусь, обратившихся за медицинской помощью в учреждения здравоохранения, средний возраст участников составил 59,4 года. Авторами было установлено, что интегральная оценка качества жизни респондентов соответствует 66% (95% ДИ 65,3–66,7) [8]. Данные совпадают с полученными нами результатами. Значения качества жизни в домене «Физическое и психологическое благополучие» в нашем исследовании оказались несколько выше полученных в исследовании И.Н. Мороз и соавт. (55,3–57,5%). Несмотря на это, данный домен как по нашим данным, так и в указанной работе охарактеризован как наиболее уязвимый.

Субъективное восприятие старости в значительной степени связано с тем, как люди 60 лет и старше оценивают собственное качество жизни. При этом важна как самооценка, так и объективная оценка, выполненная при помощи унифицированных инструментариев. Такая комплексная оценка позволит выявить резерв возможного повышения, в полной мере реализовать имеющийся потенциал роста, связанного со здоровьем качества жизни изучаемой возрастной категории. В силу различий позиции к возрастной классификации, для белорусского общества рационально выделять демографическую группу 60–65 лет (без градации по полу) как потенциальную когорту сохранения трудоспособности — «околопенсионный возраст, или молодые пожилые», где нижней границей пожилого возраста выступает позиция ВОЗ (60 лет).

Выводы

Качественное восприятие себя, или социальное самочувствие, зависит от многих факторов. Риск

стигматизации возрастает в случае, если социальная группа, к которой принадлежит человек, составляет меньшую часть населения, если человек отличается от иных членов общества. Следовательно, демографически старое население изначально становится более психологически комфортным для пожилых. Стигматизация человека также более вероятна, если само общество выделяет его в отдельную группу, как происходит при разделении населения по возрасту в той или иной классификации. Применительно к пожилому возрасту важна граница трудоспособности. Поэтому, как это ни парадоксально, но увеличение границ трудоспособного возраста способствует более благоприятному социальному отношению к пожилым в обществе. И наконец, основной вклад в самовосприятие человека вносят отдельные компоненты качества жизни, а уровень воспринимаемого человеком качества жизни и есть, по сути, отражение социального самовосприятия. Анализ качества жизни лиц 60+ показывает максимальные значения по доменам «Микросоциальная поддержка» и «Социальное благополучие», а интегральный уровень качества жизни, равный $64,26 \pm 0,52$ (95% ДИ для среднего арифметического), соответствует повышенному. Таким образом, состояние медико-социальных предикторов самовосприятия лиц 60 лет и старше в Гродненской обл. можно считать благоприятным.

Меры по формированию активного долголетия и уменьшению предотвратимой смертности, реализуемые в системе здравоохранения, снижая смертность в старшем возрасте при сохранении низкой рождаемости, будут способствовать демографическому старению общества «сверху», «накоплению» доли лиц пожилого возраста. Для того, чтобы реализовать резерв улучшения их трудового и социального потенциала, необходимо обратить внимание на наиболее уязвимые домены качества жизни, а именно «Физическое и психологическое благополучие», «Самовосприятие», более глубоко изучить влияние на данные компоненты тех факторов, которые возможно модифицировать.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Антонов А.И., Назарова И.Б., Карпова В.М., Ляликова С.В. Порог наступления старости: объективные признаки и субъективное восприятие // *Народонаселение*. 2023. Т. 26, № 3. С. 131–143. <https://doi.org/10.19181/population.2023.26.3.11>
2. Баркер Р. Словарь социальной работы. М.: Ин-т соц. работы, 1994.
3. Барсуков В.Н., Калачикова О.Н. Эволюция демографического и социального конструирования возраста «старости» // *Эконом. и соц. переменны: факты, тенденции, прогноз*. 2020. Т. 13, № 1. С. 34–50. <https://doi.org/10.15838/ecc.2020.1.67.2>
4. ВЦИОМ. Когда начинается старость? <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/kogda-nachinaetsya-starost> (дата обращения 16.11.2024).
5. *Гериатрия: Рук. для врачей* / Под ред. Л.П. Хорошиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
6. Максимова О. Старость или «третий возраст»? Дискурсы субъективного восприятия индивидами собственных возрастных изменений // *Laboratorium: журн. соц. исследований*. 2020. № 12 (2). С. 22–44. <https://doi.org/10.25285/2078-1938-2020-12-2-22-44>
7. Медков В.М. Демография. М.: Инфра-М, 2007.
8. Мороз И.Н., Сикорский А.В., Петретто Д.Р. и др. Оценка удовлетворённости качеством жизни населения // *Бюл. нац. НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко*. 2020. № 4. С. 6–13. <https://doi.org/10.25742/NRIPH.2020.04.001>
9. Национальный статистический комитет Республики Беларусь. Демографическая и социальная статистика. Здравоохранение. https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/solialnaya-sfera/zdravoohranenie_2 (дата обращения 05.12.2024).
10. О здравоохранении. Закон Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-XII, в ред. Закона Республики Беларусь от 25 окт. 2023 г. № 308-З. <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=v19302435> (дата обращения 05.12.2024).
11. О Национальной стратегии Республики Беларусь «Активное долголетие – 2030». Постановление Совета министров Республики Беларусь от 3 декабря 2020 г. № 693. <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=C22000693> (дата обращения 05.12.2024).
12. О повышении эффективности работы системы здравоохранения. Распоряжение Президента Республики Беларусь от 2 июня 2023 г. № 89рп. <https://pravo.by/novosti/obshchestvenno-politicheskie-i-v-oblasti-prava/2023/june/74394/> (дата обращения 09.12.2024).
13. О совершенствовании пенсионного обеспечения. Указ Президента Республики Беларусь от 11 апреля 2016 г. № 137. <https://president.gov.by/ru/documents/ukaz-137-ot-11-aprelja-2016-g-13449> (дата обращения 05.12.2024).
14. Об утверждении Концепции национальной безопасности Республики Беларусь. Решение Всебелорусского народного собрания от 25 апреля 2024 г. № 5 <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=P924v0005> (дата обращения 05.12.2024).
15. Россет Э. Процесс старения населения. М.: Статистика, 1968.
16. Сурмач М.Ю., Корнейко П.Л. Качество жизни и медицинская информированность, связанные со здоровьем, лиц в возрасте 60 лет и старше, проживающих в Гродненской области: база данных. Свидетельство о регистрации от 13 июня 2024 г. № 6-БД. <http://search.ncip.by/depon/index.php?pref=2&lng=ru&page=3&target=1978> (дата обращения 05.12.2024).
17. Сурмач М.Ю., Корнейко П.Л. Медико-социологический анализ здоровья и качества жизни лиц в возрасте 60 лет и старше, проживающих в Гродненской области // *Социология медицины*. 2024. Т. 23, № 2. С. 116–126. <https://doi.org/10.17816/socm634563>
18. Сурмач М.Ю., Корнейко П.Л. Связанное со здоровьем качество жизни населения категории 60 лет и старше Гродненской области. Ч. 1: методология формирования объекта исследования // *Вопр. организации и информатизации здравоохран.* 2024. № 1. С. 62–67.
19. Сурмач М.Ю., Корнейко П.Л. Связанное со здоровьем качество жизни населения категории 60 лет и старше Гродненской области. Ч. 2: результаты самооценки // *Вопр. организации и информатизации здравоохран.* 2024. № 2. С. 79–89.
20. Сурмач М.Ю., Корнейко П.Л. Социологический анализ здоровья в субъективных оценках пожилого населения: методология изучения и данные Гродненской области Республики Беларусь // *Петербургская социология сегодня*. 2024. № 24. С. 5–29. <https://doi.org/10.25990/socinstras.pss-24.vrjh-s205>
21. Трудовой кодекс Республики Беларусь от 26 июля 1999 г. № 296-З. <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=НК9900296> (дата обращения 30.05.2024).

22. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2022 года: Стат. бюл. М., 2021.
23. *Ipsos*. The Perennials: исследование восприятия старшего возраста <https://clck.ru/33tRoM> (дата обращения 16.11.2024).
24. *Laslett P.* The Third Age and the Disappearance of Old Age // In: Preparation for Aging / E. Heikkinen, J. Kuusinen, I. Ruoppila (eds.). Boston: Springer, 1995. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1979-9_2
25. *Laslett P.* What is old age? Variation over time and between cultures // In: Health and Mortality Among Elderly Populations / G. Caselli, A. Lopez (eds). NY: Oxford University Press, 1996. P. 21–38.
26. *OECD*. Self-rated health and disability at age 65 and over // In: Health at a Glance 2021: OECD Indicators. https://www.oecd.org/en/publications/health-at-a-glance-2021_ae3016b9-en.html (дата обращения 12.12.2024).
27. *Wang H., Abbas K.M., Abbasifard M. et al.* Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950–2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. GBD 2019 Demographics Collaborators // *Lancet*. 2020. Vol. 396, № 10258. P. 1160–1203. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30977-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30977-6/fulltext)
28. *WHO*. Russian_WHOQOL-BREF. <https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-bref/docs/default-source/publishing-policies/whoqol-bref/russian-whoqol-bref> (дата обращения 30.05.2024).

Поступила в редакцию 02.01.2025

После доработки 22.01.2025

Принята к публикации 28.01.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 1. P. 156–162

M.Yu. Surmach, P.L. Korneiko

PREDICTORS OF SELF-PERCEPTION OF THE QUALITY OF LIFE OF PEOPLE AGED 60 YEARS AND OLDER LIVING IN THE GRODNO REGION

Grodno State Medical University, 80 Gorky str., Grodno 230009, Grodno region, Republic of Belarus, e-mail: marina_surmach@mail.ru

Approaches to the classification and identification of boundaries of the elderly have been studied, the age structure of the population of the Republic of Belarus and the Grodno region has been calculated, using materials from a database representative of the Grodno region, and an analysis of the quality of life of persons aged 60+ has been carried out. It has been established that, in general, the state of medical and social predictors of self-perception of people 60 years of age and older in the Grodno region can be considered favorable, which is reflected in the maximum values of quality of life in the domains «Microsocial support» and «Social well-being» (95% CI 66,2±0,6%), and also that the integral level of quality of life corresponds to an increased level (64,26±0,52%). A demographically older population with expanded working capacity limits reduces the risk of stigmatization of the elderly. The domain «Physical and psychological well-being» revealed the lowest values (95% CI 61,52±0,55%). The domain has a direct connection with satisfaction with one's own health, with how a person in old age is able to compensate for accumulated disorders and what conditions he has for this. The measures taken in the Republic of Belarus in this direction in the healthcare system receive strong government support.

Key words: *elderly age, Grodno region, Republic of Belarus, predictors of self-perception, quality of life*

GPL®

GPL® MAN & GPL® FEMME

СОВРЕМЕННЫЙ
ВЗГЛЯД
НА ЗДОРОВЬЕ

NEW



Компания Peptides — флагман научных разработок в области антивозрастных технологий, пептидной и непептидной биорегуляции.

Арсенал компании включает более 300 уникальных препаратов, разработанных для сохранения жизненной активности и поддержания здоровья. Эти инновационные решения, не имеющие аналогов в России и за рубежом, направлены на профилактику старения и восстановление естественных процессов обновления организма.



PEPTIDES
ПЕПТИДНАЯ КОМПАНИЯ № 1

www.peptides1.com



ПЕПТИДЫ - МОЛЕКУЛЫ ЗДОРОВЬЯ, КРАСОТЫ И УСПЕХА

**синтетические пептиды
пептидные экстракты
и комплексы
пептидная косметика**

