

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 2 2023
Tom
Vol. 36

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

Состояние гериатрической помощи
в Российской Федерации

Клиническая картина
ассоциированных с возрастом
патологий

Передовые технологии в гериатрии

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ





PEPTIDES

Фиточаи Аюрведа — целебная сила природы

Линия фиточаев «Аюрведа» на основе аюрведических и традиционных трав и специй для восстановления функций различных систем организма и замедления старения.

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

В ее арсенале более 300 препаратов, не имеющих аналогов в России и за ее пределами. Это уникальные средства для профилактики старения и биоревитализации.



PEPTIDES
ПЕПТИДНАЯ КОМПАНИЯ № 1

www.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 6, № 2

Editorial Board:

Khavinson V. Kh. (St. Petersburg) — Editor-in-Chief
Ryzhak G. A. (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)
Kolosova 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

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

Demography of aging

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

Social and behavior gerontology

Grigorieva I. A. (St. Petersburg) — Section editor
Bordovskiy G. A. (St. Petersburg)
Dolgova V. I. (Chelyabinsk)
Eliseyeva I. I. (St. Petersburg)
Golubeva E. Yu. (Arkhangelsk)
Kantemirova R. K. (St. Petersburg)
Mikhailova O. N. (St. Petersburg)
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)
Soloviev A. G. (Arkhangelsk)
Shabrov A.V. (St. Petersburg)
Tatarinova O. V. (Yakutsk)
Tkacheva O. N. (Moscow)
Vorobiev P. A. (Moscow)
Trofimova S. V. (St. Petersburg)

Published since 1997

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

St. PETERSBURG • 2023

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 3 6, № 2

Редакционная коллегия:

Хавинсон В. Х. (Санкт-Петербург) — главный редактор
Рыжак Г. А. (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

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

Демография старения

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

Социальная и поведенческая геронтология

Григорьева И. А. (Санкт-Петербург) —
ответственный редактор
Бордовский Г. А. (Санкт-Петербург)
Голубева Е. Ю. (Архангельск)
Долгова В. И. (Челябинск)
Елисеева И. И. (Санкт-Петербург)
Кантемирова Р. К. (Санкт-Петербург)
Михайлова О. Н. (Санкт-Петербург)
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)
Соловьёв 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. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 2023. Т. 36. № 2. 122 с., ил.

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

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

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

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР В.Х. ХАВИНСОН

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»
академику РАН проф. В.Х. Хавинсону.
Тел. (812) 230 0049;
e-mail: khavinson@gerontology.ru, mmv_ag@mail.ru

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

Подписано в печать 14.06.2023 г. Формат бумаги 60×90¹/₈. Печать офсетная. Усл. печ. л. 15,25.

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

<p>Оловников И.А. «Он всегда говорил про другое...» Алексей Матвеевич Оловников и его необычная наука</p>	162	<p><i>Olovnikov I.A.</i> «He always talked about something else...» Alexey Matveyevich Olovnikov and his unusual science</p>
<p>Власова А.В., Каракулина Е.В., Мартынов А.А. Состояние и перспективы совершенствования гериатрической помощи в Российской Федерации</p>	168	<p><i>Vlasova A.V., Karakulina E.V., Martynov A.A.</i> Status and prospects for improving geriatric care in the Russian Federation</p>
<p>Набережная Ж.Б. Социальный портрет лиц старше трудоспособного возраста, посещающих центры здоровья</p>	175	<p><i>Naberezhnaya Zh.B.</i> Social portrait of persons older the active working age visiting of health centers</p>
<p>Липатова Т.Е., Тюльтяева Л.А., Лыкова А.А., Исламова Е.А. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в гериатрии — одно заболевание или два?</p>	181	<p><i>Lipatova T.E., Tyulytyaeva L.A., Lykova A.A., Islamova E.A.</i> Peptic ulcer of the stomach and duodenum in geriatrics — one disease or two?</p>
<p>Иванов Д.О., Дробинцева А.О., Насыров Р.А. Кисспептины: роль в старении репродуктивной системы и развитии коморбидной патологии</p>	188	<p><i>Ivanov D.O., Drobintseva A.O., Nasyrov R.A.</i> Kisspeptins: role in the aging of the reproductive system and the development of comorbid pathology</p>
<p>Сиротко М.Л., Денисенко М.Б., Золотовская И.А., Комарова М.В. Частота отдельных хронических неинфекционных заболеваний у пациентов старшего возраста с синдромом старческой астении</p>	198	<p><i>Sirotko M.L., Denisenko M.B., Zolotovskaya I.A., Komarova M.V.</i> Frequency of selected chronic noncommunicable diseases in older patients with senile asthenia syndrome</p>
<p>Алферов С.П., Кабанов М.Ю., Курьдкашина А.Г., Гульнова А.В. Особенности повреждения миокарда у пожилых пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии</p>	206	<p><i>Alferov S.P., Kabanov M. Yu., Kurydkashina A.G., Gulnova A.V.</i> Myocardial injury in patients of the intensive care unit of various age groups</p>
<p>Хубулава Г.Г., Михайлов С.С., Козлов К.Л., Шишкевич А.Н., Кравчук В.Н., Олексюк И.Б., Бессонов Е.Ю., Козина Л.С. Влияние стентирования почечных артерий на клинико-гериатрический статус пожилых пациентов с вазоренальной гипертензией</p>	214	<p><i>Khubulava G.G., Mikhailov S.S., Kozlov K.L., Shishkevich A.N., Kravchuk V.N., Oleksyuk I.B., Bessonov E. Yu., Kozina L.S.</i> Effect of renal artery stenting on the clinical and geriatric status of elderly patients with vasorenal hypertension</p>
<p>Бывальцев В.А., Калинин А.А., Шепелев В.В., Алиев М.А., Аглаков Б.М., Кухарев А.В., Ажибеков Н.О., Санжин Б.Б., Сатардинова Э.Е., Комогорцев И.Е. Сравнительный анализ результатов вентральных декомпрессивно-стабилизирующих методик при лечении дегенеративного стеноза шейного отдела позвоночника у пациентов пожилого возраста: ретроспективное исследование</p>	219	<p><i>Byvaltsev V.A., Kalinin A.A., Shepelev V.V., Aliyev M.A., Aglakov B.M., Kukharev A.V., Adzhibekov N.O., Sanzhin B.B., Sataridinova E.E., Komogortsev I.E.</i> Comparative analysis of the results of anterior decompression-stabilization techniques in the treatment of degenerative stenosis of the cervical spine in elderly patients: a retrospective study</p>
<p>Золотенкова Г.В., Поletaева М.П., Громов А.А., Гульгельдиев Г.Г. Гистоморфометрическая характеристика возрастных изменений перстневидного хряща</p>	227	<p><i>Zolotenkova G.V., Poletaeva M.P., Gromov A.A., Gulgeldiev G.G.</i> Histomorphometric characteristics of age-related changes in cricoid cartilage</p>
<p>Мякишева С.Н., Линькова Н.С., Кожевникова Е.О., Полякова В.О., Рыжак Г.А. Пептиды предотвращают формирование секреторного фенотипа хондроцитов, ассоциированного со старением</p>	234	<p><i>Myakisheva S.N., Linkova N.S., Kozhevnikova E.O., Polyakova V.O., Ryzhak G.A.</i> Peptides prevent the forming of secretory phenotype of chondrocytes associated with the aging</p>
<p>Турушева А.В., Котовская Ю.В., Фролова Е.В. Влияние психологической устойчивости как компонента индивидуальной жизнеспособности на риск развития фибрилляции предсердий</p>	239	<p><i>Turusheva A.V., Kotovskaya Yu.V., Frolova E.V.</i> The impact of psychological resilience, as a component of intrinsic capacity, on the risk of developing atrial fibrillation</p>
<p>Раевский К.П., Попов С.П., Коняев В.В., Октысюк П.Д., Гарсия Адова Е.И., Роговенко А.В. Особенности микробиоты кишечника у лиц пожилого возраста в развитии ишемической болезни сердца</p>	247	<p><i>Raevskiy K.P., Popov S.P., Konyaev V.V., Oktyusyuk P.D., Garcia Adova E.I., Rogovenko A.V.</i> Features of the intestinal microbiota in the elderly in the development of coronary heart disease</p>

<i>Иорданишвили А.К., Солдатова Л.Н., Музыкин М.И.</i> Карбокситерапия в устранении болевого симптома (или артралгии) при патологии височно-нижнечелюстного сустава у пожилых людей	251	<i>Iordanishvili A.K., Soldatova L.N., Muzikin M.I.</i> Carboxytherapy for the elimination of pain symptoms (or arthralgia) among the elderly persons with the pathology of the temporomandibular joint
<i>Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Кравченко Е.С., Боровкова Т.А., Хромцова О.М., Мещанинов В.Н.</i> Соматическая патология у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих болезнью Альцгеймера и деменцией альцгеймеровского типа	256	<i>Myakotnykh V.S., Sidenkova A.P., Kravchenko E.S., Borovkova T.A., Khromtsova O.M., Meshchaninov V.N.</i> Somatic pathology in elderly and senile persons suffering from Alzheimer's disease and Alzheimer's type dementia
<i>Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С., Голованова Л.Е., Мальцева Н.В., Бердникова И.П., Маркелов О.А., Шпаковская И.И., Романов С.А., Каплун Д.И.</i> Анализ использования слуховых аппаратов лицами старших возрастных групп	265	<i>Boboshko M. Yu., Garbaruk E.S., Golovanova L.E., Maltseva N.V., Berdnikova I.P., Markelov O.A., Shpakovskaya I.I., Romanov S.A., Kaplun D.I.</i> Analysis of hearing aids application in elderly patients

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

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

За редакционно-издательскую подготовку статей, принятых в печать, взимается оплата в размере 15 000 рублей. В стоимость публикации входит редакторская обработка и 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/usprexi/>. Доступ к статьям, опубликованным в журнале «Advances in Gerontology», см. на сайте <https://www.pleiades.online/ru/journal/advger/>.

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

1. Статья направляется в редакцию в электронном виде по e-mail: mmv_ag@mail.ru; khavinson@gerontology.ru.
2. Статья может быть подана на русском или английском языке.
3. Размер статьи не должен превышать 12 стр., включая список литературы и резюме, обзора — 20 стр. Объем обзорных и общетеоретических статей согласовывается с редакцией журнала. Формат текста: шрифт Times New Roman, кегль 12, интервал 1,5, поля обычные (верхнее и нижнее 2 см, правое 3, левое 1,5 см). Список литературы к статье не должен превышать $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{8}$ объема статьи. В передовых статьях и обзорах цитируется не более 70 источников.
4. В статье и списке литературы не должны упоминаться неопубликованные работы, учебники, авторефераты диссертаций и тезисы конференций местного значения. Библиография, как правило, должна содержать литературу преимущественно за последние 5–7 лет.
5. На первой странице должны быть: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи; 3) название учреждения, которое представляет автор(ы); 4) почтовый адрес учреждения. В конце статьи — обязательно собственноручная подпись каждого автора и полностью фамилия, имя, отчество, точный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты.
6. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных исторических введений и повторов. При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны, руководствуясь «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», указывать вид, число использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления. Работы, в которых вышеупомянутые данные не приводятся, а также работы, при выполнении которых болезненные процедуры проводились без анестезии, к публикации не принимаются.
7. Статья должна быть тщательным образом проверена автором: химические формулы, таблицы, дозировки, цитаты. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректурa авторам не высылается, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
8. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным (до 7 рисунков). Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими. Файлы рисунков, фотографий, диаграмм и схем предоставляются вместе со статьей отдельными файлами в формате исходной программы. В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски (или импрегнации) препарата. Если рисунок дан в виде монтажа, фрагменты которого обозначены буквами, обязательно должна быть общая подпись к нему и пояснения к отдельным фрагментам. Рисунки должны быть также внедрены в текст статьи (в самый конец текста, один за другим, каждый со своей подписью).
9. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.
10. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.
11. Фамилии отечественных авторов в тексте пишут обязательно с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, в квадратных скобках должны стоять не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.
12. В соответствии с ГОСТ 7.0.5–2008, список литературы должен быть оформлен следующим образом:
 - а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (на первом месте фамилия, затем инициалы); сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных; работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов;
 - б) если цитируется несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке;
 - в) в статьях, написанных более чем четырьмя авторами, указывают фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.»; при четырех авторах указывают всех;
 - г) для периодических и продолжающихся изданий необходимо указать: автора(-ов), полное название статьи, две косые линейки (/), источник в стандартном сокращении, место издания, год, том (при необходимости), номер (выпуск), страницы (обозначаются буквой С.) от и до; все элементы выходных данных отделяют друг от друга точкой;
 - д) при ссылке на монографию или сборники необходимо указать название публикации, номер издания (если он есть), место и год издания;
 - е) в монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после названия книги через двоеточие указывают, с какого языка сделан перевод;
 - ж) если заглавие источника состоит из нескольких предположений, все они разделяются двоеточием;
 - з) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют друг от друга точкой с запятой (М.; Л.);
 - и) общее число страниц не указывают;
 - к) если ресурс электронный, необходимо указать его и дату обращения либо индикатор цифрового объекта (doi); автор несет ответственность за правильность библиографических данных.
13. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее основное содержание работы, размером не более половины страницы на русском и английском языках. Фамилии авторов, название статьи и учреждений с адресами даются также на двух языках. Резюме статьи на русском языке с выносом ключевых слов должно быть по-

- мещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы; соответствующий текст на английском языке — после списка литературы.
14. В статье необходимо отразить следующую информацию в виде отдельных разделов: а) благодарности (общая информация о любой помощи в проведении работы и 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 должны быть предложены два возможных рецензента с указанием ФИО, должности, научного звания, места работы и адреса электронной почты рецензента. Кроме того, рекомендуется указать 1–2 фамилии рецензентов, кому нежелательно посылать статью.
 16. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования присланных статей, а также, с согласия автора, помещения статей в виде рефератов или аннотаций; для связи с авторами редакция использует электронную почту.
 17. Публикация статьи в журнале не влечет никаких финансовых отчислений автору.
 18. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются; оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.
 19. Примеры оформления статей — на сайте Геронтологического общества при РАН (www.gersociety.ru), где размещены полные электронные версии журнала в свободном доступе.

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

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

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

СКФ	— скорость клубочковой фильтрации	ч	— час
СОД	— супероксиддисмутаза	<i>Ig</i>	— иммуноглобулины [5 классов: <i>IgA</i> , <i>IgD</i> , <i>IgE</i> , <i>IgG</i> , <i>IgM</i>]
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов	<i>IL</i>	— интерлейкин
С-РБ	— С-реактивный белок	<i>M±m</i>	— доверительный интервал
ТТГ	— тиреотропный гормон	<i>NYHA</i>	— Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
УЗДГ	— ультразвуковое доплеро-сонографическое исследование сосудов головного мозга	<i>pH</i>	— водородный показатель
УЗИ	— ультразвуковое исследование	<i>PCNA</i>	— ядерный антиген пролиферирующих клеток
ФВ	— фракция выброса	<i>TNF-α</i>	— фактор некроза опухоли α
ФК	— функциональный класс (по классификации <i>NYHA</i>)	<i>TNM</i>	— Международная онкологическая классификация (при обозначении стадий цифры пишутся на уровне строки: <i>T3N1M0</i>)
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь лёгких	Обычные аминокислоты, входящие в состав белков:	
ХБП	— хроническая болезнь почек	аланин	— <i>Ala</i>
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность	аргинин	— <i>Arg</i>
ЦИК	— циркулирующие иммунные комплексы	аспарагин	— <i>Asn</i>
ЦНС	— центральная нервная система	аспарагиновая кислота	— <i>Asp</i>
ЧСС	— частота сердечных сокращений	валин	— <i>Val</i>
ЭКГ	— электрокардиограмма	гистидин	— <i>His</i>
эхо-КГ	— эхокардиографическое исследование	глицин	— <i>Gly</i>
ЭЭГ	— электроэнцефалография	глутамин	— <i>Gln</i>
мес	— месяц	глутаминовая кислота	— <i>Glu</i>
мин	— минута	изолейцин	— <i>Ile</i>
млн	— миллион	лейцин	— <i>Leu</i>
млрд	— миллиард	лизин	— <i>Lys</i>
мм рт. ст.	— миллиметр ртутного столба	метионин	— <i>Met</i>
нед	— неделя	пролин	— <i>Pro</i>
с	— секунда	серин	— <i>Ser</i>
с.	— страница	тирозин	— <i>Tyr</i>
сут	— сутки	треонин	— <i>Thr</i>
тыс.	— тысяча	триптофан	— <i>Trp</i>
уд/мин	— ударов в минуту	фенилаланин	— <i>Phe</i>
		цистеин	— <i>Cys</i>

*И.А. Оловников**

«ОН ВСЕГДА ГОВОРИЛ ПРО ДРУГОЕ...» АЛЕКСЕЙ МАТВЕЕВИЧ ОЛОВНИКОВ И ЕГО НЕОБЫЧНАЯ НАУКА



В этой статье мы вспоминаем жизненный и научный путь выдающегося геронтолога-теоретика Алексея Матвеевича Оловникова (1936–2022), известного всему миру благодаря его провидческой гипотезе о роли теломер в клеточном старении. Он предсказал, что концы линейных хромосом не могут быть полностью реплицированы, и это является молекулярным счетчиком, который объясняет ограниченный потенциал делений соматических клеток. Было также предсказано существование ДНК полимеразы, которая удлиняет теломеры в половых, раковых и стволовых клетках. Эти и другие аспекты биологии теломер были подтверждены и являются базовыми для современной геронтологии. Алексей Матвеевич является автором целого ряда гипотез на темы геронтологии, биоритмов, морфогенеза, эволюции. Все его теоретические работы ярки и неординарны, каким был и сам их автор.

Ключевые слова: Оловников, теломеры, старение, маргинотомия, хрономеры

Алексей Матвеевич Оловников (1936–2022) — один из самых известных российских

геронтологов, во многом благодаря его работам о роли теломер в старении (1971–1973). Задолго до того, как научное сообщество задалось вопросами биологии теломер, Алексей Оловников предсказал явление неполной репликации концов линейных хромосом, существование особой ДНК-полимеразы, которая компенсирует эту потерю ДНК, а также связал эти явления с клеточным старением. Несмотря на то, что его предсказания получили экспериментальное подтверждение и термины «укорочение теломер» и «клеточное старение» в современной научной и научно-популярной литературе очень часто встречаются вместе, Алексей Оловников двинулся дальше в теоретическом исследовании механизмов биологического старения, увидев принципиальные несоответствия теломерной теории в применении к целому организму. Алексей Матвеевич обладал уникальным талантом формулировать неочевидные вопросы и находить неочевидные, порой даже экстравагантные, гипотетические ответы относительно различных биологических задач, включая старение, биоритмы, эволюцию, иммунологию, развитие. Неординарным ум и стиль работы, широчайшие научные интересы сформировали уникального теоретического биолога, которого будет очень не хватать всему научному сообществу.

Алексей Матвеевич родился в 1936 г. во Владивостоке в семье журналиста — изобретателя и педагога. Во время войны его отец Матвей Семенович Корман был командирован на фронт в качестве военного корреспондента и пропал без вести в 1941 г. В Москве Татьяна Алексеевна Корман (Оловникова), дочь потомственного купца и предпринимателя города Раненбурга, защитила кандидатскую диссертацию по психологии и работала доцентом-преподавателем в Государственном педагогическом институте. Алексей провел детство с матерью и ее семьей в поселке Ховрино под Москвой, а потом переехал в Москву, где прожил всю свою жизнь. Сын интеллигентов, Алексей

* Корреспонденцию для И.А. Оловникова отправлять на адрес редакции.

Матвеевич безусловно тоже соответствовал этому статусу и, вступив на научный путь, никогда с него не сходил.

Алексей Матвеевич получил высшее образование на кафедре биохимии биолого-почвенного факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (1953–1959 гг.). Первым местом работы его стал Институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, где ему выпала удача работать в отделе иммунологии и онкологии под руководством выдающегося ученого Льва Александровича Зильбера. Там он работал над рядом проблем иммунологии, в частности, вместе с его научным руководителем А.Е. Гурвичем они опубликовали яркую статью, в которой описали новый крайне эффективный метод усиления иммунного ответа [17]. Также им был разработан новый метод агрегат-гемагглютинации, с помощью которого удалось создать высокочувствительный тест на различные антигены, включая один из первых опухолевых маркеров альфа-фетопротеин, которым тогда активно занимались в отделе [7]. Алексей Матвеевич был научным руководителем ряда кандидатских диссертаций, перевел на русский язык несколько книг по иммунологии [2–4], а вот докторская диссертация так и осталась недописанной — всегда находилась более интересная и творческая работа, а научные регалии были ему малоинтересны.

Будучи еще сотрудником института Н.Ф. Гамалеи, осенью 1966 г. Алексей Матвеевич посетил лекцию клеточного биолога А.Я. Фриденштейна в МГУ, на которой услышал про недавно опубликованные наблюдения Леонарда Хайфлика об обнаруженном им лимите клеточных делений, позже названным «лимитом Хайфлика» [9]. В то время существовало мнение, что в правильных условиях культивации деление соматических клеток в культуре не ограничено, и поэтому старение организма не может быть объяснено пределом делений индивидуальных «бессмертных» клеточных клонов. Вопреки этому мнению, Хайфлик четко показал, что деление использованных им культур нормальных диплоидных человеческих фибробластов имеет вполне определенный лимит в 50 ± 10 делений, что позже было независимо воспроизведено и для других культур. Также было отмечено, что 1) этим наблюдениям соответствуют и описанные ранее в литературе результаты с последовательной пересадкой трансплантатов кожи, где наблюдали предел клеточных делений *in vivo*, а 2) способностью к бесконечным делениям наделены только трансформированные клетки. Все эти данные говорили

о том, что теоретически клеточное старение может определять и старение организма. Та лекция стала переломной в карьере Алексея Матвеевича. После лекции, как он рассказывал позже, им овладело желание найти механизм, отсчитывающий число клеточных делений, и решение пришло в тот же вечер в результате мозгового штурма. Он предположил, что молекулярными часами должна служить сама ДНК, которая задействована в каждом делении, но не внутренняя, а концевая ее часть, про функции и тем более репликацию которой тогда никто не задумывался.

В гипотезе «маргинотомии» («отрезания концов ДНК») предполагалось, что теломера представлена буферной повторяющейся последовательностью, конец которой не может быть реплицирован из-за стерической недоступности для репликативного комплекса и поэтому является «ахиллесовой пятой» двойной спирали ДНК [5, 12]. При каждом акте репликации теломера должна укорачиваться на определенную длину (равную мертвой зоне репликативного комплекса), и после определенного числа делений, равному лимиту Хайфлика, буферная зона исчерпывается и укорочение доходит до важных участков, что приводит к клеточному старению и смерти. Было выдвинуто предположение, что должна существовать специализированная ДНК-полимераза (названная тандем-полимеразой), осуществляющая «антимаргинотомия», то есть удлиняющая концы хромосом в нестареющих половых, стволовых и раковых клетках.

Из теории маргинотомии, помимо прочего, следовало, что 1) организмы с кольцевым геномом не стареют, так как концевой недорепликации там не может быть; 2) «антимаргинотомия» может иметь терапевтическое применение; 3) из-за маргинотомии происходит «гибель клеток, участвующих в регуляции активности гипоталамуса и других гомеостатических центров», что может являться первопричиной старения животных. Алексей Матвеевич придумал принцип маргинотомии осенью 1966 г., однако впервые опубликовал статью в 1971 г. в журнале «Доклады АН СССР» (для этого его научные руководители Гарри Израилевич Абелев и Арон Евсеевич Гурвич написали письмо академику А.Н. Белозерскому с просьбой опубликовать экзотическую гипотезу), а позже на английском языке в «Journal of Theoretical Biology» [5, 12]. Как известно, не только сама гипотеза, но и предсказания, сделанные на ее основе, оказались верны [19]. Уже стало азбучной истиной,

что концы линейных хромосом эукариот состоят из тандемных повторов (TTAGGG)_n, укорачиваются при каждом делении, а в некоторых типах клеток удлиняются специализированной обратной транскриптазой, которая была названа теломеразой. Прогресс науки о теломерах и теломеразе будет рассмотрен в специальном памятном выпуске журнала «Biogerontology», посвященном Алексею Матвеевичу Оловникову, выход в свет которого планируется в конце 2023 г.

С теломерной теорией старения связано несколько интересных историй, которые хорошо описаны самим Алексеем Матвеевичем [13]. Например, то, как, возвращаясь с лекции и будучи полностью поглощенным загадкой счётчика делений, он спустился в метро и увидел поезд, выезжающий из тоннеля на станцию, и это навело его на мысль об укорочении концов ДНК. Также он описал, как ему отказали в поездке на научный конгресс по геронтологии в Киев, но он взял отпуск и за свой счет поехал доложить о новой гипотезе, зная, что туда приедет Леонард Хайфлик. Он действительно встретился с ним, правда, мысли Леонарда Хайфлика в тот момент были заняты в первую очередь тем, как спасти от беды геронтолога и диссидента Жореса Медведева, которым активно интересовался КГБ. Последняя яркая история вокруг маргинотомии разыгралась в 2009 г., когда Нобелевский комитет выдал премию по физиологии и медицине американским исследователям Элизабет Блекберн, Кэрол Грайдер и Джеку Шостаку «за открытие того, как хромосомы защищены теломерами и ферментом теломеразой». Многие, в том числе его друг, коллега и соратник Владимир Петрович Скулачёв, тогда сказали, что это была ошибка, и Алексей Оловников должен был быть среди награжденных. Но сам Алексей Матвеевич к этому отнесся совершенно спокойно и считал эту историю делом давно минувших дней, так как его тогдашние интересы ушли далеко за пределы теломер (об этом чуть ниже). Несколькими месяцами позже в качестве своеобразного ответа на Нобелевскую премию ему была присуждена Демидовская премия, которой он был искренне рад и на вручении которой в Екатеринбурге прочитал блестящую лекцию.

Стоит отметить, что механизм маргинотомии не был единственной успешной историей подтверждения гипотез Алексея Матвеевича в то время. Более того, для ее полного подтверждения потребовалось примерно 20 лет, которые в своем биографическом очерке он назвал «одинокими» [13].

А вот гипотеза об «изотранспозиции трансгенов» подтвердилась быстрее. В этой гипотезе, опубликованной в 1974 г. (увы, только в «Вопросах иммунологии» Института им. Н.Ф. Гамалеи), он предвосхитил открытие V(D)J рекомбинации как механизма создания разнообразия антител, предположив, что в геноме есть короткие участки («трансгены»), которые, объединяясь вместе, создают многообразие «V-генов», то есть переменных областей иммуноглобулинов [6]. Неточностью гипотезы было то, что трансгены подвергались «экстракопированию» и объединялись в кодирующий ген вне хромосомы. Несколькими годами позже Судзуми Тонегава экспериментально обнаружил молекулярный механизм этого процесса (оказалось, что «трансгены» объединяются за счет внутривнутрихромосомной рекомбинации) и в 1987 г. получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине «за открытие генетического принципа генерации разнообразия антител».

Будучи биохимиком (приверженцем четких биологических механизмов на всех уровнях биологических систем), а также увидев, что его метод, пусть и не тривиального, но механистического мышления в применении к большим биологическим вопросам, действительно работает, Алексей Матвеевич далее использовал его на протяжении всей своей научной карьеры. Этот метод состоял в предсказании еще неизвестных генетических механизмов на базе основных принципов, которые были сформулированы им в ранних теоретических работах: 1) укорочение концов ДНК при репликации служит счетчиком делений; 2) «экстракопирование» может служить способом создания «расходного» генетического субстрата; 3) гомеостатические центры, находящиеся в ЦНС, и их биологический возраст определяют продолжительность жизни животных. Алексей Матвеевич Оловников был приверженцем запрограммированности старения и всю свою научную карьеру участвовал в дебатах со сторонниками так называемой «стохастической теории старения» (каждый из этих двух взглядов объединяет в себе целый спектр концепций). Он был убежден, что потенциал продолжительности жизни организма можно как реостат выкрутить на другой уровень, надо лишь найти и описать этот реостат, ведь всё, что происходит в живой природе, имеет свой четкий механизм, в том числе и старение.

Теория антагонистической плейотропии и сходные с ней теории, которые утверждают, что существует программа развития, которая действует

лишь до той поры, пока она необходима (чаще всего до конца репродуктивного периода), а дальше берет верх второй закон термодинамики, и организм стареет и разрушается не по программе, а просто в соответствии со своим устройством («ломать — не строить»), у него вызывала отторжение. Надо сказать, однако, что «отторжение» всегда было дружелюбно и аргументировано, а стороны расходились мирно, почерпнув пищу для размышления и дальнейших дискуссий. В качестве примера можно привести то, как он искренне пытался понять точку зрения, согласно которой старение является следствием жизнедеятельности потенциально устойчивого (нестареющего) организма вне зоны устойчивости его функционирования. Не приняв такую концепцию, Алексей Матвеевич, тем не менее, рекомендовал ее к публикации, так как приветствовал любой продуктивный дискурс в геронтологии [10]. Споры были и внутри лагеря сторонников программируемого старения, один из которых продолжался на протяжении десятилетий между Алексеем Оловниковым и Владимиром Скулачевым — двумя яркими личностями и учеными. Как видно из краткого пояснения ниже, Алексей Матвеевич придерживался концепций В.М. Дильмана, в то время как Владимир Петрович — концепций Д. Хармана (свободнорадикальная теория старения), и смотрели они на одну и ту же проблему с разных сторон.

Со временем у Алексея Матвеевича накопились сомнения в том, что укорочение теломер может привести к старению организма, и в ранних 2000-х гг. он отказался от своей гипотезы [14]. Вызвано это, среди прочего, было тем, что 1) отсутствовала корреляция длины теломер у разных линий лабораторных и диких мышей с продолжительностью их жизни; 2) у мышей с отсутствующей активной теломеразой на протяжении нескольких поколений наблюдали нормальное развитие, нормальное старение и продолжительность жизни; 3) существуют вариации потенциала деления между разными типами клеток в одном организме; 4) отсутствует видимый «сигнал старения» вблизи теломер, как предполагалось изначально, и т. д. В новой гипотезе необходимо было учесть также существующие данные о роли ЦНС в старении (в первую очередь нейроэндокринная теория старения Владимира Дильмана и эксперименты Уолтера Пьерпаоли [8, 18]), а также примирить факт иммортализации клеток с помощью теломеразы с тем фактом, что сами теломеры (концы хромосом) являются лишь «свидетелями» клеточного старения. Сложив сум-

му этих фактов и применив свой метод, он пришел к выводу, что 1) нестарение принципиально возможно, как это видно, например, на иммортализованных линиях клеток, но 2) в животном организме хронометрия происходит в ЦНС и в этом участвуют 3) короткие линейные экстрахромосомные ДНК, названные хрономерами, которые копируются с определенных участков хромосом и которые пока не были обнаружены из-за своих малых размеров и идентичности геномной последовательности.

В новой концепции предполагалось, что хромеры являются регуляторами активности ключевых гормонов и их рецепторов в нейроэндокринных и нейротрофических центрах ЦНС. Укорочение и потеря хрономер приводит к нарушению нейроэндокринной системы и старению организма. Плюс ко всем этим предположениям делалось еще одно — старение животных зависит от инфрадианных ритмов (то есть с периодичностью более суток — дни, недели, месяцы, годы), а укорочение хрономер является связующим звеном между ритмами, воспринимаемыми в ЦНС, и старением всего организма. Органом, воспринимающим инфрадианные ритмы (а именно гравитационные ритмы Луны, Земли, Солнца и ритмы, появляющиеся в результате их взаимодействия), согласно гипотезе, является давно охарактеризованные гистологически, но не имеющие понятной функции внутриклеточные кальцифицированные включения пинеалоцитов — так называемый «песок мозга», находящийся в эпифизе [11, 15]. Эта функциональная система получила название «лунасенсор». Алексей Матвеевич не раз отсылал читателя к Дильману, который впервые указывал на центральное значение возрастных изменений свойств системы гипоталамуса в старении [8]. Таким образом, согласно хрономерной гипотезе старения, внешние гравитационные инфрадианные ритмы задают ход биологическим часам при помощи системы, расположенной в эпифизе. При этом хромеры укорачиваются в такт этим ритмам и со временем исчерпываются, нарушая работу нейроэндокринной системы и вызывая старение организма.

Стоит отметить, что пролиферативное старение соматических делящихся клеток объясняется другим механизмом — обычным репликативным укорочением другого типа коротких экстрахромосомных ДНК, названных принтомерами. Роль последних заключается не в отсчете биологического возраста организма, а в регуляции развития и экспрессии генов и рассматривается отдельно от хрономерной гипотезы. То есть, как различные принтомеры в индивидуальных тканях управляют

дифференциальной экспрессией генов, морфогенезом и так далее, так хрономеры в мозге управляют экспрессией гормонов и рецепторов, но поскольку от последних зависит старение, они вынесены в отдельный класс экстрахромосомных ДНК и им уделяется особое внимание. Тут еще раз стоит отметить, что существование так называемого «парагенома», к которому относятся хрономеры и принтомеры и который лежит в основе большей части теоретических работ Алексея Матвеевича, остается на сегодняшний день недоказанным. Он считал парагеном (концепция, которая эволюционировала из первоначальной концепции экстракопирования) необходимым элементом, так как не нашел «мастер-регулятора» среди известных генетических и эпигенетических процессов и был уверен, что «до сих пор не разрешена задача “регуляции регуляторов” и сопряженная с ней проблема клеточной памяти о достигнутом состоянии клеточной специализации».

Даже из этого краткого и абсолютно неполного пояснения становится ясно, насколько сложной и разветвленной является гипотеза, к которой пришел Алексей Матвеевич после выявления недостатков теории маргинотомии. В новой гипотезе он пытался объединить большое число концепций, которые считал центральными для понимания старения, а именно принцип маргинотомии, нейроэндокринную теорию старения, роль гравитационных ритмов, существование парагенома. Большой размер статей, обилие новых терминов для новых, не описанных еще сущностей, желание создать своеобразную «единую теорию поля» для биологии, масса экзотических механизмов и, самое главное, зачастую отсутствие простого объяснения проблемы и просто изложенного ее решения привели к тому, что его более поздние гипотезы остались то ли непонятыми, то ли незамеченными, а возможно преждевременными (как это на самом деле было и с маргинотомией) [1]. Вдобавок к этому, сами взгляды его претерпевали порой радикальные изменения. Например, последней работой Алексея Матвеевича стала гипотеза о метрономной системе мозга, которая предлагает альтернативный механизм восприятия гравитационных ритмов — с помощью специализированных волосковых нейронов, которые контактируют с цереброспинальной жидкостью (существование таких нейронов давно описано) и воспринимают изменения ее движения в ответ на ритмичные изменения положения планеты, но не реагируют на изменения положения тела в пространстве [16]. Отказался ли он от ги-

потезы лунасенсора или метрономная гипотеза является дополнительной? Какова роль парагенома в его последней гипотезе? На эти вопросы нет ответов. В последней своей статье он также пишет: «...самостоятельной программы старения для большинства видов животных не существует, а упорядоченность процессов старения во времени есть следствие выполнения организмом программы продолжительности репродуктивной жизни». Отсюда видно, что его взгляды на старение также претерпели большие изменения, и в итоге он пришел к тому, что вопрос запрограммированности старения является, скорее, семантическим, и многие концепции стохастического старения фактически тоже говорят о запрограммированном старении, но на уровне создания системы, а не контролируемого ее распада. Как бы то ни было, Алексей Матвеевич не раз доказывал свою провидческую способность, и кажется необходимым «продраться» через все хитросплетения его гипотез и почерпнуть из них новые направления для экспериментальной проверки.

Алексей Матвеевич был честным, искренним и добрым человеком. Яркая неординарность и естественная свобода во всем не были наигранными, а являлись неотъемлемой частью его натуры, чего он даже не осознавал. Для многих он казался не от мира сего, и это его не беспокоило. Зато тех людей, в ком видел интересующихся и интересных собеседников, он очень ценил и поддерживал с ними связь и дискуссии на протяжении долгих лет. Особенно ценил он научные семинары, воспринимал их как питательную среду, на которой хорошо созревали его собственные идеи. Зачастую он посещал их с целью получить определенную информацию, не совпадающую с общей целью семинара и понятную ему одному, и найти подтверждение или опровержение своим идеям. «Он молчал невпопад, и не в такт подпевал. Он всегда говорил про другое...», — таким, порой, казался Алексей Матвеевич слушателям семинаров и собеседникам, мало с ним знакомым. Однако те, кто его хорошо знал, замечали и уважали этот режим. Регалии, слава, карьера, импакт-фактор — для него эти понятия были если не из параллельной реальности, то уж точно не первостепенными и даже не второстепенными. Приверженность своему делу, здоровая самоуверенность и независимость от общепринятых в науке догм, отсутствие всякой корысти, скромность и дружелюбность — вот черты, которые характеризуют Алексея Матвеевича как человека и ученого. Таким его мы и запоем. Алексей Матвеевич был большим другом журнала «Успехи геронтологии», членом редакционного со-

вета и опубликовал в журнале ряд статей. У Алексея Матвеевича осталась жена Наталья Ивановна, два сына — Алексей и Иван, двое внуков — Мария и Матвей.

Автор выражает благодарность А.В. Халявкину за критические замечания и советы.

Литература

1. Анисимов В.Н. «Игра в бисер» для биологов или наука послезавтра? (рецензия на статью А.М. Оловникова «Редусомная гипотеза старения и контроля биологического времени в индивидуальном развитии») // Биохимия. 2003. Т. 68, № 2. С. 292–298.
2. Бернет Ф. Целостность организма и иммунитет / Под ред. В.Л. Рыжкова. М.: Мир, 1964.
3. Дэй Ю. Иммунохимия рака / Под ред. Г.И. Абелева. М.: Мир, 1966.
4. Купер Э. Сравнительная иммунология / Под ред. Н.Г. Хрущова. М.: Мир, 1980.
5. Оловников А.М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Докл. АН СССР. 1971. Т. 201, № 6. С. 1496–1499.
6. Оловников А.М. Об изотранспозиции трансгенов как возможном механизме возникновения многообразия антигенов // Вопр. иммунол. 1974. № 6. С. 71–75.
7. Оловников А.М., Цветков В.С. Обнаружение эмбрионального альфа-глобулина методом агрегат-гемагглютинации в сыворотке больных при некоторых формах рака человека // Бюл. Экспер. биол. мед. 1969. Т. 68, № 12. С. 102–104.
8. Dilman V.M., Revskoy S.Y., Golubev A.G. Neuroendocrine-ontogenetic mechanism of aging: toward an integrated theory of aging // Int. Rev. Neurobiol. 1986. Vol. 28. P. 89–156.
9. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains // Exp. Cell Res. 1965. Vol. 37, № 3. P. 614–636.
10. Khaliavkin A.V. Influence of environment on the mortality pattern of potentially non-senescent organisms. General approach and comparison with real populations // Adv. Geront. 2001. Vol. 7. P. 46–49.
11. Olovnikov A. Lunasensor, infradian rhythms, telomeres, and the chromomere program of aging // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2005. Vol. 1057. P. 112–132.
12. Olovnikov A.M. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon // J. Theor. Biol. 1973. Vol. 41, № 1. P. 181–190.
13. Olovnikov A.M. Telomeres, telomerase, and aging: Origin of the theory // Exp. Geront. 1996. Vol. 31, № 4. P. 443–448.
14. Olovnikov A.M. The redusome hypothesis of aging and the control of biological time during individual development // Biochemistry (Mosc). 2003. Vol. 68, № 1. P. 2–33.
15. Olovnikov A.M. Hypothesis: lifespan is regulated by chromomere DNA of the hypothalamus // J. Alzheimer's Dis. 2007. Vol. 11, № 2. P. 241–252.
16. Olovnikov A.M. Planetary Metronome as a Regulator of Lifespan and Aging Rate: The Metronomic Hypothesis // Biochemistry (Mosc). 2022. Vol. 87, № 12. P. 1640–1650.
17. Olovnikov A.M., Gurvich A.E. Immunization with protein-cellulose co-polymer (immunosorbent) // Nature. 1966. Vol. 209, № 5021. P. 417–419.
18. Pierpaoli W., Dall'ara A., Pedrinis E. et al. The pineal control of aging. The effects of melatonin and pineal grafting on the survival of older mice // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1991. Vol. 621, № 1. P. 291–313.
19. Shubernetskaya O.S., Olovnikov A.M. Telomeres // In: Encyclopedia of Gerontology and Population Aging. D. Gu, M.E. Dupre (eds.). Cham: Springer, 2019.

Поступила в редакцию 03.04.2023

После доработки 03.04.2023

Принята к публикации 05.04.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 2. P. 162–167

I.A. Olovnikov

«HE ALWAYS TALKED ABOUT SOMETHING ELSE...» ALEXEY MATVEYEVICH OLOVNIKOV AND HIS UNUSUAL SCIENCE

In this article, we celebrate the life and scientific contributions of the exceptional theoretical gerontologist Alexey Matveyevich Olovnikov (1936–2022), who is renowned for his visionary hypothesis regarding the role of telomeres in aging. He postulated that the ends of linear chromosomes cannot be completely replicated, which explains the limited potential of somatic cell divisions. He also predicted the presence of a specialized DNA polymerase that lengthens telomeres in germ, cancer, and stem cells. These and other aspects of telomere biology have been confirmed and are now the foundations of modern gerontology. Alexey proposed several hypotheses on aging, biorhythms, morphogenesis and evolution, all of which are striking and extraordinary, much like their author.

Key words: Olovnikov, telomeres, aging, marginotomy, chromomeres

А.В. Власова¹, Е.В. Каракулина², А.А. Мартынов³

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2, e-mail: avvla@mail.ru; ² Министерство здравоохранения Российской Федерации, 127994, Москва, ГСП-4, Рахмановский пер., 3/25; ³ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, 107076, Москва, ул. Короленко, 3 стр. 6

Приведены данные по нормативно-правовому обеспечению, ресурсам, структуре, кадровому обеспечению гериатрической службы. Обсуждено состояние гериатрической службы в период пандемии COVID-19, а также планы и направления развития в постковидный период. По итогам 2022 г. гериатрическая служба в своем развитии достигла следующих показателей: 1 303 амбулаторных кабинета, 75 гериатрических центров, подготовлено около 2 тыс. врачей-гериатров, 9,2 млн граждан старше трудоспособного возраста прошли профосмотры, более 16 млн граждан старше трудоспособного возраста находились на диспансерном наблюдении, 106,8 тыс. граждан старше трудоспособного возраста были госпитализированы на геронтологические койки. Подчеркнута необходимость организации многоуровневой гериатрической помощи и реорганизации гериатрической помощи в целом.

Ключевые слова: гериатрическая помощь, гериатрическая служба, гериатрия, старшее поколение

В соответствии с указами президента РФ от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» и от 21 июля 2020 г. № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года», сохранение населения, здоровье и благополучие людей являются национальной целью развития нашей страны.

Интегральным целевым показателем соответствующей работы будет являться повышение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет к 2030 г.¹ В этой связи, в том числе, был дан старт формированию единой гериатрической службы, которая на тот момент представляла разрозненную структуру, несмотря на неоднократные попытки федерального уровня исправить ситуацию.

Часть 1. Гериатрическая помощь: создание и трансформация

Согласно экспертным оценкам, в результате осуществляемой трансформации гериатрическая служба на территории всей страны станет единой системой долговременной медико-социальной помощи гражданам. В ее состав, помимо медицинских организаций, оказывающих гериатрическую помощь, войдут организации социального обслуживания, а также структуры информационной, образовательной и психологической поддержки (государственные и негосударственные).

Этому во многом будет способствовать обеспечение преемственности ведения пациентов между различными уровнями оказания медицинской помощи, а также активное взаимодействие, в том числе на основе информационных технологий, между медицинскими организациями и организациями социальной защиты населения. В частности, наиболее полным результатом по данному направлению развития в настоящее время является обеспечение межведомственного электронного взаимодействия региональных медицинских организаций с учреждениями медико-социальной экспертизы (МСЭ). Согласно экспертным оценкам, по итогам 2022 г. все региональные медицинские организации обеспечили технологическое взаимодействие с учреждениями МСЭ в части передачи направлений на МСЭ в электронном виде. При этом общая доля направлений на МСЭ, переданных в электронном виде в IV квартале 2022 г., составила более 80%.

Стратегическим документом по реализации программы системной поддержки и повышения качества жизни граждан старшего поколения является национальный проект «Демография». Кроме того, распоряжением правительства РФ от 5 февраля 2016 г. № 164-р была утверждена «Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации на период до 2025 г.» [6].

¹ Единый план по достижению национальных целей развития РФ на период до 2024 г. и на плановый период до 2030 г. от 1 октября 2021 г.

Запланированные мероприятия Стратегии сфокусированы на гражданах старшего поколения различных возрастных групп независимо от места их проживания, активности в обществе, нуждаемости в помощи и поддержке, а также на их семьях, лицах, обеспечивающих им поддержку и уход, юридических лицах, оказывающих помощь гражданам старшего поколения. Решение задач, определенных Стратегией, нацелено на улучшение качества жизни граждан старшего поколения в зависимости от их индивидуальной нуждаемости и потребностей, обеспечение более эффективного использования их потенциала и участие в жизни общества. По итогам реализации Стратегии планируется создание условий для активного долголетия граждан старшего поколения, что в итоге будет способствовать повышению уровня и качества их жизни.

Одним из индикаторов реализации Стратегии является увеличение обеспеченности геронтологическими койками в 2025 г. до пяти единиц на 10 тыс. населения 60 лет и старше (2015 г.: факт — 1,26; 2020 г.: план — 2,26; факт — 1,11; 2021 г.: факт — 1,55).

Кроме того, Минздравом России в 2016 г. был утвержден «Порядок оказания медицинской помощи по профилю “гериатрия”», который к настоящему моменту актуализирован с учетом современных подходов к организации оказания медико-социальной помощи населению РФ.

К настоящему моменту в рамках реализации Федерального проекта «Разработка и реализация программы системной поддержки и повышения качества жизни граждан старшего поколения “Старшее поколение”», Национального проекта «Демография» достигнуты следующие результаты:

- организовано системное развитие гериатрической службы с учетом трехуровневой системы оказания медицинской помощи населению;
- в каждом субъекте РФ запланировано создание организационно-методического и научного гериатрического центра, стационарного звена, амбулаторного звена.

В части совершенствования оказания профильной медицинской помощи обеспечивается развитие медицинской помощи по профилю «гериатрия», в том числе создание региональных гериатрических центров.

По итогам 2019 г., в реализацию соответствующих мероприятий было вовлечено семь субъектов РФ: Белгородская, Воронежская, Волгоградская, Калужская и Самарская области, Республика Башкортостан и Пермский край. К 2020 г. в мероприятиях проекта участвовали уже 68 регионов, включая Москву и Санкт-Петербург.

В 2024 г. мероприятиями проекта планируется охватить все регионы (с учетом планируемых изменений законодательства РФ, новые территории также будут последовательно интегрированы в правовое поле РФ) [2].

По итогам 2019 г., количество профильных коек выросло до 5,9 тыс. (2018 г. — 3,3 тыс. коек), функционировал 891 кабинет (2018 г. — 409 кабинетов), 44 гериатрических центра (2018 г. — 3), были подготовлены 1,8 тыс. врачей-гериатров (2018 г. — 1,3 тыс. врачей-гериатров), рис. 1, 2.

Знаковым событием для гериатрии в целом стало утверждение Минздравом России в 2019 г. профессионального стандарт «Врач-гериатр» [3]. Кроме того, были принципиально изменены подходы к финансированию профильной медицин-

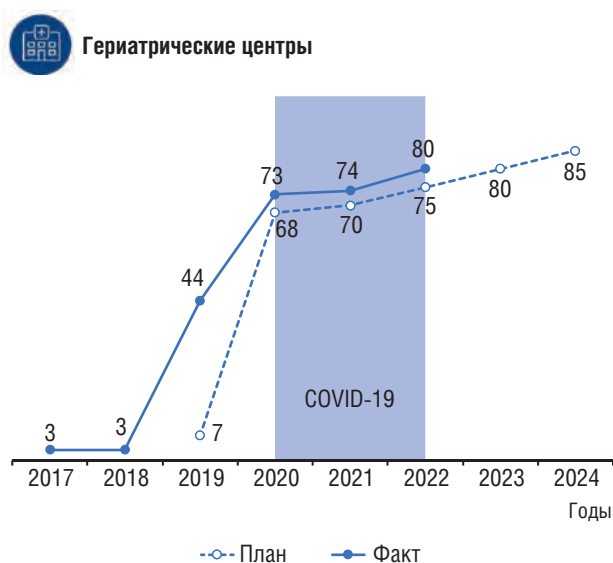


Рис. 1. Динамика развития гериатрических центров

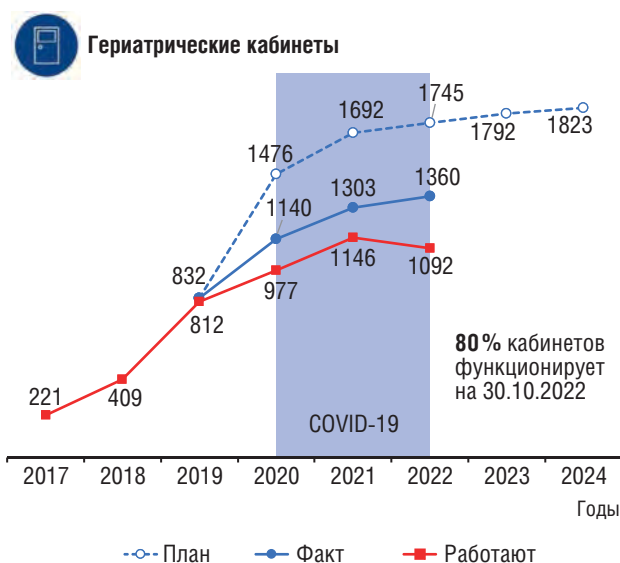


Рис. 2. Динамика развития гериатрических кабинетов

ской помощи в рамках ОМС. В частности, оплата по КСГ «Соматические заболевания, осложненные старческой астенией» стала производиться по коэффициенту 1,5. Рекомендуемый объем специализированной медицинской помощи в стационарных условиях в 2020 г. был увеличен с 0,2 до 0,8 на 1 тыс. населения. Первичный прием врача-гериатра был увеличен вдвое — до 40 мин, оплата также была увеличена в 2 раза. Включение гериатрической амбулаторной помощи в нормативно-правовые акты и методические документы позволило выполнять комплексную гериатрическую оценку (КГО) пожилого пациента на приеме в поликлинике. Началось проведение вакцинации против пневмококковой инфекции граждан старше трудоспособного возраста из групп риска, проживающих в организациях социального обслуживания. Были подготовлены клинические рекомендации по ведению наиболее распространенных заболеваний, связанных с возрастом, — «Старческая астения» (2018); «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» (2020); «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста» (2020); «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста» (2020); «Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста» (2020); «Недержание мочи» (2020). Начато создание совместно с заинтересованными организациями, в том числе с частными, системы оценки потребности в уходе, а также организации системы долгосрочного ухода.

Часть 2. Гериатрическая служба в период преодоления пандемии

В январе 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19).



Рис. 3. Динамика развития геронтологических коек

Несмотря на то, что вирус SARS-CoV-2 считается глобальной проблемой общественного здравоохранения, определенные категории населения подвергаются повышенному риску. К одной из таких категорий отнесены пожилые и старики. Они наиболее уязвимы как для упомянутого вируса, так и для психологических и социальных последствий пандемии и ситуаций, созданных для борьбы с ней.

Старшие возрастные группы в силу возраста обладают выраженной физической, психосоциальной и экологической уязвимостью, обусловленной высокой степенью старческой астении, которая проявляется как совокупная восприимчивость к физическим и психосоциальным нагрузкам, связанным с возрастом. Во время первой, второй, третьей, а теперь уже и четвертой волны вспышки COVID-19 более 20% смертей пришлось на возраст старше 60 лет. Доступность специализированной и, в частности, гериатрической помощи в период пандемии COVID-19 снизилась по всему миру. В России половина гериатрических коек были перепрофилированы под инфекционные для терапии больных COVID-19. ВОЗ рекомендовала в условиях пандемии всем странам уделять особое внимание совершенствованию государственной политики и законодательства в отношении пациентов старших возрастных групп. Кроме того, ВОЗ и Центр по контролю и профилактике заболеваний работали над Глобальной кампанией по борьбе с эйджизмом — инициативой, поддерживаемой 194 государствами-членами ВОЗ, что позволило существенно обновить подходы к гериатрической помощи во время пандемии [1].

Специализированную медицинскую помощь по профилю «гериатрия», в том числе ветеранам, оказывали в 2020 г. во всех субъектах РФ на 7 554 койках, из которых по состоянию на конец сентября 2020 г. в связи с эпидемиологической обстановкой функционировало 4 277. Из них на базе 62 госпиталей ветеранов войн было развернуто 3 068 коек, из них функционировало 1 618 (рис. 3).

Амбулаторную помощь по профилю «гериатрия» оказывали многопрофильные медицинские организации, в которых было открыто 1 692 гериатрических кабинета, из них, по состоянию на конец сентября 2021 г., работало 909 кабинетов. На базе госпиталей ветеранов войн было организовано 46 гериатрических кабинетов, из них работало 35. В 74 регионах было создано 75 гериатрических центров, являющихся методическими центрами в области оказания медицинской помощи по профилю «гериатрия» (в том числе 44 — на базе госпиталей ветеранов войн).

В подведомственных Минздраву России образовательных организациях ежегодно более 700 специалистов проходили повышение квалификации, свыше 500 проходили обучение по этой специальности через профессиональную переподготовку.

В 2020 г. в РФ работал 531 врач-гериатр. Из 1 432 штатных должностей врачей-гериатров, 979 (68,4%) — в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, 453 — в медицинских организациях, оказывающих специализированную медицинскую помощь.

ВОЗ на заседании исполнительного комитета в Женеве 30 января 2023 г. продлила еще на 3 мес режим чрезвычайной ситуации по борьбе с пандемией COVID-19. Вместе с тем, в РФ в течение 2022 г. число заболеваний данной инфекцией уменьшилось. Также по результатам эпидемиологического мониторинга установлено, что в результате мутаций коронавируса регистрируются более легкие клинические формы заболевания.

Часть 3. Планы и направления развития гериатрической службы

Повышение качества и доступности услуг в социальной сфере, создание для этого необходимых условий и формирование соответствующей региональной инфраструктуры в настоящее время является одним из ключевых приоритетов работы правительства РФ в социальной сфере. Для этого в процессы оказания мер поддержки на федеральном и региональном уровнях внедряются принципы «Социального казначейства», развиваются проекты, позволяющие оказывать помощь с учетом индивидуальных особенностей человека (в частности, система долговременного ухода за пожилыми гражданами и инвалидами, сопровождаемое проживание инвалидов), а также проекты, обеспечивающие комплексное оказание помощи по принципу «одного окна» (семейные многофункциональные центры, Единый контакт-центр). По сути, в настоящее время на федеральном уровне ведется пересмотр всех сложившихся в социальной политике правил в интересах человека, что предусматривает:

- равную доступность граждан к государственной помощи;
- социальную справедливость и поддержку реально нуждающихся граждан;
- перевод всех процессов в цифровой формат;
- отказ от сбора, копирования, хранения бумажных документов — колоссальная экономия ресурсов человека и государства;
- кардинальное сокращение сроков предоставления мер поддержки;
- принцип «одного окна».

В этой связи развитие гериатрической службы также продолжилось и постепенно выходит на допандемийный уровень.

Одним из важных направлений развития службы на современном этапе является разработка мер, направленных на профилактику падений и переломов у лиц старшего возраста. В 2020 г. в стране была сформирована Служба профилактики падений и переломов, она включена в Федеральный проект «Старшее поколение».

Специалистами Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России (ЦЭККМП) установлено, что в 2020 г. у 237,3 тыс. пациентов старше 60 лет были зарегистрированы переломы проксимального отдела бедренной кости, включая переломы шейки бедра, чрезвертельный, подвертельный переломы, что в 2 раза превышает данные официальной статистической отчетности.

С 2021 г. согласно плану мероприятий Федерального проекта «Разработка и реализация программы системной поддержки и повышения качества жизни граждан старшего поколения» во всех регионах начинается поэтапное внедрение в практику комплекса мер, направленных на профилактику падений и переломов у лиц пожилого и старческого возраста. В частности, в декабре 2021 г. Минздравом России был утвержден Стандарт первичной медико-санитарной помощи при диагностике и лечении падений у пожилых людей [4]. Согласно нововведениям стандарта, во всех случаях падений необходима консультация терапевта, а также повторная консультация для выявления причин случившегося. Для диагностики падений также необходимы консультации таких специалистов, как врач по лечебной физкультуре (80% случаев), психолог (70% случаев), врач-гериатр (50%). При этом в случае состоявшегося падения, кроме осмотра врача-терапевта, обязательно проводят консультации гериатра, врача ЛФК, диетолога.

Другим значимым направлением развития гериатрии является профилактика и раннее выявление когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста. В этих целях, в том числе, Минздравом России утверждён Стандарт медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста при когнитивных расстройствах [5]. Данный документ объединил перечень гериатрических когнитивных заболеваний, медицинская помощь при которых ранее регулировалась отдельными документами. К их числу относятся деменция при болезни Альцгеймера; сосудистая деменция; деменция при других болезнях, классифицированных в других рубриках; деменция неуточненная;

болезнь Альцгеймера; другие дегенеративные болезни нервной системы, не классифицированные в других рубриках; другие цереброваскулярные болезни; поражения сосудов мозга при болезнях, классифицированных в других рубриках; последствия цереброваскулярных болезней. Для упомянутых заболеваний введены единые условия оказания медицинской помощи — амбулаторно, в дневном стационаре, стационарно. Одновременно стандартом установлена средняя продолжительность лечения законченного случая для всех разновидностей упомянутых нозологических форм — 365 дней. Наряду с этим стандартом изменен перечень медицинских услуг для диагностики данного состояния. В него, в частности, вошел первичный прием врачей-специалистов — гериатра, невролога, психиатра и участкового врача-терапевта. Также расширились возможности лабораторных методов исследования, терапии и контроля за состоянием и лечением таких пациентов.

Пожилых людей с когнитивными заболеваниями во время нахождения в стационарных условиях должны ежедневно осматривать врачи-специалисты (гериатр, невролог и психиатр), за ними должен быть организован медицинский уход. В целях совершенствования помощи по данному направлению в 2022 г. группой российских специалистов разработана «Комплексная междисциплинарная и межведомственная программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста» [7]. В части развития социальной помощи гражданам старше трудоспособного возраста в рамках Федерального проекта «Старшее поколение» реализуются следующие основные направления:

- внедрение региональными организациями системы долговременного ухода;
- участие частных медицинских организаций в оказании медико-социальных услуг лицам 65 лет и старше (участвуют 34 региона; наиболее развито в Москве и Санкт-Петербурге).

Опыт пилотного проекта в 34 регионах по развитию системы долговременного ухода показывает значимые положительные эффекты, что подтверждает целесообразность его дальнейшего расширения на все регионы страны:

- более 140 тыс. пожилых граждан и инвалидов получают профессиональный бесплатный уход на дому;
- свыше 10,7 тыс. членов семей, осуществляющих уход за своими близкими, сохранили рабочие места, включая 3,7 тыс. человек в 2022 г.;
- более 2 тыс. родственников, осуществляющих уход за своими близкими, получили возмож-

ность вернуться на работу; при этом в 14 пилотных регионах имеется опыт трудоустройства родственников граждан, нуждающихся в уходе, помощниками по уходу в организации социального обслуживания наряду с другими гражданами (в 2022 г. в соответствующих пилотных регионах трудоустроены 276 родственников);

- создано дополнительно 8,5 тыс. рабочих мест для предоставления социальных услуг по уходу, включая 3,8 тыс. рабочих мест в 2022 г.; с учетом специфики данной работы (помощники по уходу, социальные координаторы, организаторы ухода), система долговременного ухода обеспечивает занятость граждан, которым сегодня трудно найти работу, включая женщин предпенсионного возраста.

В планах на текущий год: 1) распространить пилотный проект на все субъекты РФ; 2) в первых пяти пилотных регионах (Республика Марий Эл, Кировская обл., Новгородская обл., Рязанская обл., Тамбовская обл.) существенно расширить охват долговременным уходом на дому (до 25% от всех нуждающихся в уходе граждан пожилого возраста и инвалидов).

В целом по итогам 2022 г. гериатрическая служба в своем развитии достигла следующих показателей:

- 1 303 амбулаторных кабинета;
- 75 гериатрических центров;
- подготовлены около 2 тыс. врачей-гериатров;
- 9,2 млн граждан старше трудоспособного возраста прошли профосмотры;
- более 16 млн граждан старше трудоспособного возраста находились на диспансерном наблюдении;
- 106,8 тыс. граждан старше трудоспособного возраста были госпитализированы на геронтологические койки.

Вместе с тем, организационная структура гериатрической службы в стране как единой системы долговременной медицинской и социальной помощи за счет преемственности ведения пациента между различными уровнями системы здравоохранения, а также между службами здравоохранения и социальной защиты в связи с пандемией COVID-19 не достигнута. Сохраняются значительные различия между регионами как по уровню материально-технического обеспечения, так и по обеспеченности врачами-гериатрами в амбулаторных и стационарных условиях.

Основными «медицинскими» ориентирами на 2023 г. Минздрава России являются:

- возвращение к работе в штатном режиме имеющихся объектов гериатрической службы, в частности в амбулаторном звене;

- организация работы гериатрических центров в соответствии с требованиями порядка оказания медицинской помощи по профилю «гериатрия»;
- охват 65,3% граждан старше трудоспособного возраста профилактическими осмотрами, включая диспансеризацию (рис. 4);
- уровень госпитализации на геронтологические койки лиц старше 60 лет — 55,9 на 10 тыс. населения (рис. 5);
- диспансерное наблюдение за 80% лиц старше трудоспособного возраста, у которых выявлены заболевания и патологические состояния;
- создание в 80 регионах (нарастающим итогом) региональных гериатрических центров;
- 95% вакцинация лиц старше трудоспособного возраста из групп риска, проживающих в организациях социального обслуживания, против пневмококковой инфекции;
- внедрение не менее чем в 10 регионах комплекса мер, направленных на профилактику падений и переломов у лиц пожилого и старческого возраста.

Часть 4. Вклад некоммерческих организаций в повышение качества жизни граждан старшего поколения

Помимо усилий органов государственной власти по обозначенным вопросам, значительный вклад в повышение качества жизни граждан старшего поколения вносят различные некоммерческие организации, в частности автономная некоммерческая организация «Агентство стратегических инициатив по продвижению новых проектов». Агентством

реализуется Национальная социальная инициатива, направленная на поддержку человека в жизненных ситуациях. При этом внимание уделяется не только упрощению процедур и оптимизации процесса оказания услуг, но и обеспечению бесшовности прохождения, эмпатии, уважительного отношения к гражданину в его жизненной ситуации.

В рамках реализации Национальной социальной инициативы Агентством совместно с экспертным сообществом и региональными органами исполнительной власти разработан Региональный социальный стандарт, направленный на повышение качества и доступности для людей услуг в социальной сфере. В состав указанного Стандарта вошли лучшие реализованные региональные практики по организации сервисов и инфраструктуры в социальной сфере. Мероприятия Стандарта направлены на улучшение системы предоставления услуг гражданам, для которых первостепенное значение имеет эффективное решение возникшей жизненной ситуации. При этом механизм реализации, ведомственная принадлежность и организационно-правовая форма организации, представляющей услуги в социальной сфере, не имеют для гражданина решающего значения. Внедрение Стандарта носит добровольный характер и осуществляется регионами с учётом имеющихся возможностей (по состоянию на начало 2023 г. пилотную апробацию мероприятий Стандарта планирует почти половина регионов).

Положениями Стандарта предусмотрено, в том числе, обеспечение доступности инфраструктуры социальной поддержки граждан не только на базе социальных учреждений, подведомствен-

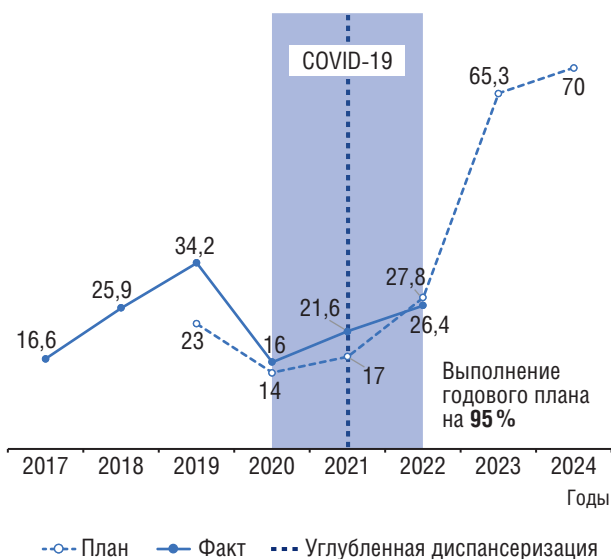


Рис. 4. Охват граждан старше трудоспособного возраста профилактическими осмотрами, включая диспансеризацию, %

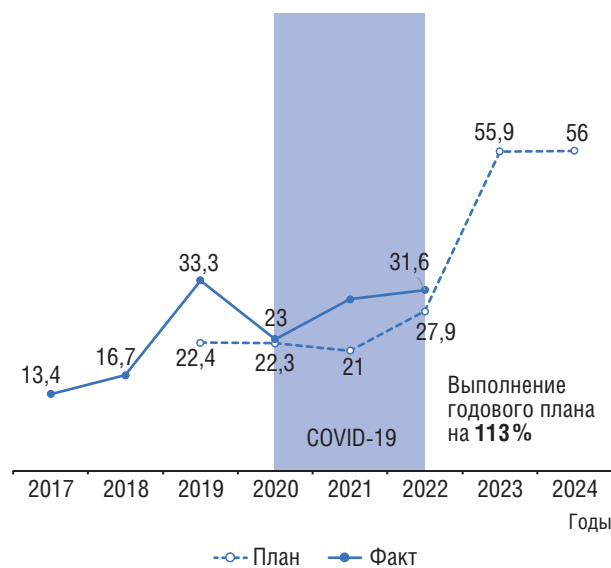


Рис. 5. Уровень госпитализации на геронтологические койки лиц старше 60 лет на 10 тыс. населения соответствующего возраста

ных региональным органам исполнительной власти, но и на базе некоммерческих организаций. Например, в Ленинградской обл. на базе благотворительного фонда «Место под солнцем» создан Мультицентр социальной и трудовой интеграции, который оказывает помощь людям с инвалидностью по вопросам профессионального обучения, социализации, медицинского сопровождения, подготовки документов для трудоустройства, обеспечения работой, сопровождаемого проживания. Также следует принять во внимание, что Стандарт объединяет, по сути, набор элементов и практик, которые планируется постоянно обновлять в рамках деятельности «Агентства стратегических инициатив по продвижению новых проектов» с учетом планов реализации федеральных проектов и программ, а также опыта его внедрения в регионах. Важным аспектом Стандарта является расширение уровня обратной связи региональных органов исполнительной власти от некоммерческих организаций и граждан. Лишь прямая и непосредственная оценка гражданами качества оказываемых услуг в социальной сфере позволит в полной мере обеспечить конкурентное развитие социальной сферы и подчеркнёт важность каждого человека для нашей страны.

Заключение

Кроме обозначенных направлений развития гериатрической службы, по нашему мнению, необходимо активизировать работу по привлечению

внимания гражданского общества к решению проблем людей старшего поколения, популяризации потенциала и достижений геронтологии и гериатрии, созданию дружественной инфраструктуры и психологической атмосферы для граждан старшего поколения.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Эйджизм в период COVID-19 // Клин. геронтол. 2022. № 1–2. С. 5–9. <http://doi.org/10.26347/1607-2499202101-02005-009>
2. Материалы к заседанию Правительства 26 января 2023 г. «О проекте федерального закона “Об особенностях правового регулирования отношений в сферах охраны здоровья, обязательного медицинского страхования, обращения медицинских изделий и лекарственных средств на территориях Донецкой Народной Республики, Луганской Народной Республики, Запорожской области и Херсонской области”», пункт 6 повестки. <http://government.ru/announcements/47630/>
3. Приказ Минздрава России от 07.06.2019 № 413н «Об утверждении профессионального стандарта “Врач-гериатр”».
4. Приказ Минздрава России от 14.12.2021 № 1145н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи пациентам пожилого и старческого возраста при падениях (диагностика и лечение)».
5. Приказ Минздрава России от 17.02.2022 № 81н «Об утверждении стандарта медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста при когнитивных расстройствах (диагностика и лечение)».
6. Распоряжение Правительства РФ от 05.02.2016 № 164-р «Об утверждении Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года».
7. Яхно Н.Н., Ткачева О.Н., Гаврилова С.И. и др. Комплексная междисциплинарная и межведомственная программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста // Рос. журн. гериат. мед. 2022. № 1. С. 6–16. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2022-6-16>

Поступила в редакцию 05.02.2023

После доработки 06.03.2023

Принята к публикации 20.03.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 2. P. 168–174

A.V. Vlasova¹, E.V. Karakulina², A.A. Martynov³

STATUS AND PROSPECTS FOR IMPROVING GERIATRIC CARE IN THE RUSSIAN FEDERATION

- ¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 bldg. 2 Trubetskaya str., Moscow 119991, e-mail: avvla@mail.ru; ² Ministry of Health of the Russian Federation, 3/25 Rakhmanovsky per., Moscow 127994; ³ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, 3 bldg. 6 Korolenko str., Moscow 107076

The data on legal support, resources, structure, staffing of the geriatric service are given. The state of the geriatric service during the COVID-19 pandemic is discussed, as well as plans and directions for development in the post-COVID period. At the end of 2022, the geriatric service in its development reached the following indicators: 1 303 outpatient rooms; 75 geriatric centers; about 2 000 geriatricians trained; 9,2 million citizens older than working age underwent professional examinations; more than 16,0 million citizens older than working age were under dispensary observation; 106,8 thousand citizens older than working age were hospitalized in geriatric beds. It emphasizes the need to organize the provision of multi-level geriatric care and the need to reorganize geriatric care in general.

Key words: *geriatric care, geriatric service, geriatrics, older generation*

Ж.Б. Набережная

СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ ЛИЦ СТАРШЕ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА, ПОСЕЩАЮЩИХ ЦЕНТРЫ ЗДОРОВЬЯ

Астраханский государственный медицинский университет, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121,
e-mail: jnaber@mail.ru

Лица старше трудоспособного возраста, имеющие за плечами груз накопившейся хронической патологии, готовы к выполнению любых предписаний медицинских работников. Врачи центров здоровья имеют больше возможностей просветительской работы с населением и выдачи рекомендаций по ведению здорового образа жизни, сохранению и укреплению здоровья. На основании этого был проведен социологический опрос 135 респондентов с целью составления социального портрета потенциальных посетителей центра здоровья среди лиц старше трудоспособного возраста. В ходе анализа полученных данных, его можно определить следующим образом: чаще всего это женщины 67,17±7,09 года, которые не имеют вредных привычек, проживают в городе, имеют высшее образование, находятся в браке, не работают в силу своего возраста. Они обращаются в медицинские учреждения несколько раз в год, так как имеют длительно текущие хронические заболевания, но при этом оценивают свое здоровье как удовлетворительное. Основными источниками информации о деятельности центра для респондентов послужили знакомые им лица и врачи по месту жительства, рекомендовавшие посетить данное учреждение. В целом 9 из 10 опрошенных были удовлетворены посещением и практически $\frac{2}{3}$ ощутили высокую потребность в нем.

Ключевые слова: социальный портрет, лица старше трудоспособного возраста, посетители, центр здоровья, анкета, респонденты, пенсионный возраст, образ жизни, факторы риска

Значительное увеличение заболеваемости и, как следствие, смертности от неинфекционной патологии представляет собой угрозу социально-экономическому развитию не только отдельно взятого государства, но и всему мировому сообществу [9]. Общемировая тенденция свидетельствует о неизбежном ежегодном старении населения, доля которого, по прогнозам ВОЗ, к 2050 г. достигнет значительных цифр [2]. Такое увеличение доли лиц старших возрастных групп характерно и для РФ.

Достоверно известно, что распространенность хронических неинфекционных заболеваний значи-

тельно выше у данной категории лиц, так как они имеют накопленный вес хронической патологии, что и определяет высокую потребность не только в различных видах медицинской помощи, но и в профилактических мерах [10].

В обществе, имеющем тенденцию к постарению населения, на первый план выходят проблемы медико-социального характера. Исходя из этого, назревает потребность в том, что гериатрическая служба должна функционировать не только как единая система оказания медицинской помощи при наличии какой-либо патологии, но и способствовать продвижению профилактических мер [3, 7].

Одним из перспективных направлений в развитии первичной медико-санитарной помощи является профилактика важнейших неинфекционных заболеваний [8]. Но при высокой загруженности врачей первичного звена и ограниченности во времени в работе с большим потоком пациентов не всегда хватает времени заниматься рекомендациями по отказу от вредных привычек, правильному рациону питания. Поэтому на первый план выходит роль врачей центров здоровья, чья деятельность направлена именно на предупреждение и устранение различных факторов риска.

Так, во всех регионах РФ в рамках программы по формированию у населения здорового образа жизни были открыты центры здоровья [4]. Исключением не стал и наш регион, в нем с 2010 г. открылись эти учреждения. На сегодняшний день актуальным является привлечение пожилых людей к активному посещению центров здоровья, деятельность которых направлена на выявление факторов риска, назначение рекомендаций по введению здорового образа жизни и выработке практических навыков, необходимых для их соблюдения.

Грядущие демографические изменения, влияющие на формирование регрессивного типа населе-

ния, а также приоритетное отношение нашего государства к данной категории лиц явились основанием для принятия правительством РФ «Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в РФ до 2025 г.». Одним из основополагающих направлений данной стратегии является активное долголетие и улучшение качества жизни пожилых людей [1, 5, 6].

Одной из первостепенных задач функционирующих на территории России центров здоровья является массовая информационно-просветительская работа по ведению здорового образа жизни, сохранению и укреплению здоровья населения. Исходя из этого, планирование их профилактической деятельности на популяционном, групповом и индивидуальном уровнях вызывает необходимость изучения социального портрета посетителя данного медицинского учреждения. Под социальным портретом подразумевается характеристика, описание поведения определенной группы людей, складывающегося под влиянием социально-экономических условий жизни общества. В связи со всем вышесказанным, была определена цель исследования — составить социальный портрет лиц старшего трудоспособного возраста, обратившихся в центры здоровья, и выявить основные источники информации для данного контингента лиц.

Для достижения поставленной цели потребовалось решение следующих задач: 1) определить социально-демографические параметры респондентов; 2) отразить характеристики здоровья; 3) оценить образ жизни; 4) установить источники информации о деятельности центров здоровья; 5) оценить удовлетворенность пациентов.

Материалы и методы

Исследование осуществляли в центре здоровья, созданном на функциональной основе в ГБУЗ Астраханской обл. «Областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики», являющимся самостоятельным специализированным учреждением здравоохранения особого типа согласно приказу МЗ РФ № 455 от 23.09.2003 г. «О совершенствовании деятельности органов и учреждений здравоохранения по профилактике заболеваний в Российской Федерации». В центре здоровья работают один совместитель на должности руководителя и девять основных сотрудников, из них пять врачей, три средних медицинских работника и два — прочий персонал. В функции центра здоровья входит проведение диагностики, тестирования, мониторинга состояния здоровья человека и консультирование, обучение и формирование

принципов приверженности к здоровому образу жизни.

Для данного социологического исследования нами была разработана авторская анкета пациента центра здоровья, содержащая 25 вопросов. Анкета была разработана в связи с поставленной целью и содержала несколько блоков.

Первый блок позволил получить контактную информацию о социально-демографических параметрах, таких как возраст и пол, образование, социальное и семейное положение, место жительства, которые в дальнейшем позволили составить социальный портрет.

Второй блок анкеты включал вопросы о состоянии здоровья пациентов. Так, им были заданы следующие вопросы:

- К какой группе здоровья Вы относитесь?
- Как Вы оцениваете своё здоровье?
- Как часто Вы обращаетесь за медицинской помощью?
- Имеются ли у Вас хронические заболевания?

Третий блок анкеты содержал вопросы об образе жизни пациентов: приверженность к вредным привычкам, оценка материальных и жилищных условий, характер питания, место проживания, эмоциональный фон. Ответы на эти вопросы позволили дополнить социальный портрет.

Каждый вопрос из трех блоков подразумевал только один ответ.

Четвертый блок анкеты включал вопросы, касающиеся информированности пациентов о деятельности центров здоровья, а именно:

- Откуда Вы узнали о центре здоровья?
- Вы знали, что центр здоровья занимается только профилактикой заболеваний?
- Как часто Вы посещали центр здоровья?
- Цель Вашего обращения в центр здоровья?

Вопросы данного блока предполагали несколько вариантов ответов.

Пятый блок включал вопросы о субъективной оценке удовлетворенности пациентов деятельностью центров здоровья, которая определялась длительностью пребывания, желанием выполнять полученные рекомендации, потребностью в следующем посещении.

В ходе социологического исследования было собрано и проанализировано 135 анкет лиц старшего трудоспособного возраста. Обработку результатов проводили с использованием прикладных программ Microsoft Excel.

Так как наше исследование проводили в 2020 г., то данная категория опрошенных не успела попасть

под пенсионную реформу в России и не затронула эту категорию лиц. В связи с этим мы использовали прежнюю градацию пенсионного возраста — у женщин с 55 лет, а у мужчин с 60 лет.

В ходе анализа полученных данных социологического исследования мы использовали экстенсивные коэффициенты, средние величины с критериями разнообразия и достоверности.

Результаты и обсуждение

При анализе ответов на вопросы первого блока было выявлено, что преобладали женщины (80,7%) в соотношении к мужчинам как 4:1. Средний возраст опрошенных составил $67,17 \pm 7,09$ года, со средним разнообразием данного признака ($C_v=10,6\%$). Практически $3/4$ опрошенных респондентов находились в возрастной группе 60–74 лет (60–64 года — 26,7%, 65–69 лет — 25,2%, 70–74 года — 22,2%). Каждый десятый респондент был в возрасте 55–59 лет (10,4%), на оставшиеся возрастные группы пришлось 15,5% (75–79 лет — 8,1%, 80–84 года — 7,4%).

В целом в зависимости от социального положения преобладали неработающие пенсионеры, при этом число работающих пенсионеров преобладало среди мужчин почти в 2 раза по сравнению с женщинами. Среди всех опрошенных респондентов более $2/3$ имели высшее или среднее специальное образование (табл. 1).

По семейному положению респонденты были практически в равных долях — как состоящие в браке (49,6%), так и вне его (50,4%). Однако имели место гендерные отличия: так, замужних женщин было 44%, а женатых мужчин 73,1%. Из числа опрошенных 85,2% были жителями Астрахани,

причем отличий по полу выявлено не было (женщины — 84,4%, мужчины — 88,5%).

Вопросы второго блока освещали оценку здоровья, сделанную самими респондентами. Большинство отнесли себя к больным с длительно текущими хроническими заболеваниями (45,9%), практически здоровыми посчитали себя $1/4$ (25,2%), в равных долях составили больные с частыми острыми заболеваниями и здоровые лица (по 13,3%), и только 2,2% отнесли себя к больным с обострением длительно текущих заболеваний, и то это были только женщины.

При оценке своего здоровья большинство респондентов посчитали его удовлетворительным, однако, в зависимости от пола, прослеживались некоторые отличия: так, среди мужчин никто не оценил свое здоровье как хорошее, в отличие от женщин (табл. 2).

При оценке частоты обращения за медицинской помощью было выявлено, что более $2/3$ респондентов обращались несколько раз (68,9%), более $1/4$ — один раз год (26,7%), остальные, причем только женщины, — реже одного раза (4,4%). Однако при этом 17% респондентов отметили, что у них нет хронических заболеваний, 5,2% затруднились ответить на данный вопрос. Гендерных отличий выявлено не было.

При оценке образа жизни абсолютное большинство респондентов отметили, что не курят (94,8%). Однако среди мужчин курящих было 19,2%, среди женщин — только 1,8%.

Из числа опрошенных практически равные доли составили лица как совсем не употребляющие алкоголь (46,7%), так и употребляющие только по праздникам (45,2%). Один раз в месяц упо-

Таблица 1

Социальный статус респондентов, абс. число (%)

Пол	Социальное положение		Образование			
	работающие	неработающие	высшее	среднее специальное	среднее	неполное среднее
Мужчины	13 (50)	13 (50)	10 (38,5)	10 (38,5)	6 (23)	–
Женщины	27 (24,8)	82 (75,2)	38 (34,9)	34 (31,2)	31 (28,4)	6 (5,5)
Итого	40 (29,6)	95 (70,4)	48 (35,6)	44 (32,6)	37 (27,4)	6 (4,4)

Таблица 2

Субъективная оценка здоровья, сделанная пациентами, абс. число (%)

Пол	Хорошо	Удовлетворительно	Плохо	Затрудняюсь ответить
Мужчины	–	24 (92,3)	2 (7,7)	–
Женщины	13 (11,9)	75 (68,8)	14 (12,9)	7 (6,4)
Итого	13 (9,6)	99 (73,3)	16 (11,9)	7 (5,2)

требляли 4,4%, а один раз в неделю — 3,7%. По данному вопросу были существенные гендерные отличия. Так, среди мужчин наибольшую долю составили лица, употребляющие по праздникам (61,5%), и равные доли — употребляющие один раз в неделю и не пьющие совсем (по 11,5%). Среди женщин было отмечено 55,1% не употребляющих и 41,3% — только по праздникам.

При оценке питания было отмечено, что более половины имели трехразовое, горячее питание в день (51,1%). Более $\frac{1}{3}$ принимали четырехразовое горячее питание (37%) и только 11,9% — менее 3 раз в день. Как ни парадоксально, но четырехразовое питание мужчины отметили в половине случаев (50%), а женщины — только в $\frac{1}{3}$ (33,9%). Менее 3 раз в сутки прием горячей пищи отметили практически равные доли респондентов (11,5 и 11,9% соответственно).

Материальное благосостояние семьи в $\frac{1}{3}$ случаев опрошенные оценили как хорошее (33,3%), почти $\frac{2}{3}$ — как среднее (64,5%) и только 2,2% — как плохое (это отметили только женщины). Жилищные условия 8 из 10 респондентов отметили как хорошие, $\frac{1}{5}$ — как удовлетворительные и только 1,5% — как плохие. Это и не удивительно, так как преобладающее большинство респондентов проживали в отдельных квартирах (72,6%) и частных домах (22,2%). Домашнюю обстановку 9 из 10 определили как спокойную. Но следует отметить некоторые гендерные отличия. Так, все мужчины, несмотря на их материальные и жилищные условия, место проживания (11,6% в коммунальной квартире), отметили только спокойную домашнюю обстановку.

Первый вопрос четвертого блока освещал ответы на вопрос, от кого респонденты получили

информацию о центре здоровья. Так, $\frac{2}{5}$ узнали от своих знакомых, от лечащего врача — практически в 2 раза меньше, а на средства массовой информации сослался каждый седьмой респондент. Имелись существенные отличия в ответах в зависимости от половой принадлежности. Так, несмотря на то, что подавляющее большинство узнали от своих знакомых, доля мужчин, получивших информацию от лечащего врача, превалировала над долей женщин. И, как ни странно, но информации из СМИ не отметил ни один мужчина (табл. 3).

Практически равные доли составили лица как осведомленные о профилактической деятельности центра здоровья (48,9%), так и не совсем осведомленные, и не осведомленные вовсе (27,4 и 23,7% соответственно). По данному вопросу также были выявлены гендерные отличия. Совершенно равные доли у мужчин составили лица, знавшие полностью и частично о деятельности центра (по 42,3%).

На вопрос о цели своего обращения большинство опрошенных указали, что хотели пройти обследование для установления диагноза или получения дополнительных рекомендаций. Каждый пятый хотел выявить факторы риска в ходе обследования. В зависимости от половой принадлежности отличались цели обращения респондентов. Так, у мужчин не возникало желания выявить факторы риска и вести здоровый образ жизни. У женщин превалировало получение дополнительных рекомендаций (табл. 4).

Более половины опрошенных обращались в центр здоровья 1 раз в год (53,3%), 29,6% — 2 раза и каждый шестой — 3 раза и более (17,1%). Среди мужчин лица, обращавшиеся 1 и 2 раза в год, составили равные доли (по 50%). Структура частоты обращений женщин была аналогична общей.

Таблица 3

Источники информации о центре здоровья, абс. число (%)

Пол	Врач медицинской организации	Знакомые	СМИ	Другие источники
Мужчины	8 (30,8)	15 (57,7)	—	3 (11,5)
Женщины	23 (21,1)	40 (36,7)	19 (17,4)	27 (24,8)
<i>Итого</i>	31 (23)	55 (40,7)	19 (14,1)	30 (22,2)

Таблица 4

Цель обращения респондентов в центр здоровья, абс. число (%)

Пол	Выявить факторы риска	Установить диагноз	Дополнительные рекомендации	Вести ЗОЖ	Сочетание целей
Мужчины	—	21 (80,8)	5 (19,2)	—	—
Женщины	30 (27,5)	29 (26,6)	43 (39,5)	2 (1,8)	5 (4,6)
<i>Итого</i>	30 (22,2)	50 (37)	48 (35,6)	2 (1,5)	5 (3,7)

Удовлетворенность респондентов посещением центра здоровья, абс. число (%)

Пол	Полностью удовлетворен	Удовлетворен, но ожидал большего	Не вполне удовлетворен	Совсем не удовлетворен
Мужчины	24 (92,3)	–	–	2 (7,7)
Женщины	84 (77,1)	17 (15,6)	6 (5,5)	2 (1,8)
<i>Итого</i>	108 (80)	17 (12,6)	6 (4,4)	4 (3)

Пятый блок начинался с вопроса о мнении респондента об удовлетворенности посещением данного учреждения. Так, $\frac{4}{5}$ опрошенных были вполне удовлетворены, каждый восьмой был удовлетворен, но при этом ожидал большего. Обращает на себя внимание тот факт, что среди мужчин были диаметрально противоположные оценки после своего обращения. Так, абсолютное большинство было вполне удовлетворены, но были также и совсем неудовлетворенные (табл. 5).

Из числа всех опрошенных подавляющее большинство пребывали в центре здоровья 1–2 ч и только у 3,7% длительность нахождения была 3–4 ч (среди мужчин таковых не было). Полностью выполнять полученные рекомендации согласились 9 из 10 опрошенных (91,8%), частично — 6,7%. Причем все мужчины согласились их выполнять, а вот среди женщин 1,8% категорически отказались и 8,3% — лишь частично согласились. Однако высокую потребность в посещении данного учреждения отметили практически $\frac{2}{3}$ респондентов (63,7%), остальные — среднюю. Противоположную картину наблюдали среди мужчин (34,6 и 65,4% соответственно). Лиц с низкой потребностью выявлено не было.

Заключение

На основании проведенного социологического опроса лиц старше трудоспособного возраста нами был составлен социальный портрет посетителя центра здоровья этой возрастной категории. В последующем его предлагается использовать для оптимизации профилактической деятельности центров здоровья по работе с данной категорией граждан. Это женщина, средний возраст — $67,05 \pm 6,98$ года, неработающая пенсионерка, имеет высшее образование, находится в браке, проживает в городе, относит себя к группе больных с длительно текущими хроническими заболеваниями, оценивает своё здоровье как удовлетворительное, но при этом обращается за медицинской помощью несколько раз год. Она придерживается здорового образа жизни, так как не курит и не упо-

ребляет алкоголь, 3 раза в день принимает горячую пищу, имеет средние материальные и хорошие жилищные условия, проживает в отдельной квартире в спокойной домашней обстановке. Она узнала о центре здоровья от своих знакомых и обратилась в него для получения дополнительных рекомендаций, в целом осталась вполне удовлетворенной от посещения данного учреждения, так как считает, что имеет высокую потребность и нуждается в профилактике, при этом согласна полностью выполнять полученные рекомендации.

Данные настоящего исследования позволили выявить, что наибольшая доля респондентов узнала о центре здоровья из бесед со своими знакомыми. Что является источником получения информации, на который, с одной стороны, нельзя повлиять, однако, с другой стороны, возникает возможность использовать данных посетителей как источник информации уже для их знакомых. При этом очень значимым является, чтобы у них сложилось позитивное мнение о посещении центра здоровья. Поэтому, учитывая особенности пожилого возраста, врачам данного учреждения необходимо уделять больше времени данной категории лиц, так как именно от сформированного положительного мнения зависит дальнейшее распространение информации их знакомым и родственникам. Также необходимо учитывать, что данная возрастная группа посещает различные общественные организации, такие как ветеранские клубы, клубы для пожилых людей по интересам, в которых также можно распространить информацию о центрах здоровья.

В 2 раза реже источником информации явились рекомендации врачей по поводу посещения данного учреждения, хотя данная категория лиц прислушиваются к мнению врачей и выполняют их рекомендации. Отсюда напрашивается предложение обеспечить поликлиники по месту жительства наглядным материалом, содержащим краткую информацию о деятельности центров здоровья, результатах их работы, доступности, что способствовало бы привлечению большего контингента лиц. Таким образом появится возможность использовать инфор-

мационный потенциал амбулаторно-поликлинических учреждений в ходе диспансеризации для активации распространения информации.

Гериатрической службе следует наладить взаимодействие с центрами здоровья для обеспечения профилактических мероприятий, в первую очередь нацеленных на выявление факторов риска и ведение здорового образа жизни. Необходимо при административной и финансовой поддержке государственной власти шире использовать средства массовой информации для распространения социальной рекламы. Все это поможет повысить эффективность ее предоставления и совершенствования оказания данного вида медицинской помощи, что, в конечном счете, будет способствовать пропаганде активного долголетия.

Литература

1. Анисимов В.Н., Бордовский Г.А., Финагентов А.В., Шабров А.В. Государственная поддержка граждан старшего поколения: какая геронтология нужна современной России? (часть 1) // *Успехи геронтол.* 2020. Т. 33. № 4. С. 616–624.
2. Всемирная организация здравоохранения. Всемирный доклад о старении и здоровье. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186468/WHO_FWC_ALC_15.01_rus.pdf (дата обращения 15.09.2022).
3. Кириченко Н.В., Баклушина Е.К., Моисеенков Д.И., Пайкова А.С. Состояние и проблемы организации гериатрической помощи в регионе со «старой» возрастной структурой населения (на примере Ивановской области) // *Вестн. Ивановской мед. академии.* 2018. Т. 23. № 2. С. 6–10.
4. Коробов Л.Н., Любовцева Е.В., Наумова Е.А. и др. Удовлетворенность пациентов медицинской помощью в Центрах здоровья для взрослых Чувашии // *Социология медицины.* 2015. № 1. С. 34–37.
5. Сафарова Г.Л., Кипяткова В.А., Сафарова А.А. Влияние социально-экономических факторов на смертность в России в старших возрастах // *Успехи геронтол.* 2021. Т. 34. № 6. С. 910–918.
6. *Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года.* Распоряжение Правительства РФ от 5 февраля 2016 г. № 164-р.
7. Ткачева О.Н. Современная концепция развития гериатрической помощи в Российской Федерации // *Вестн. Росздравнадзора.* 2016. № 4. С. 31–35.
8. Фомичева М.Л., Воевода М.И., Захарова М.А. Социально-демографический портрет пациента Центра здоровья Новосибирской области в организации мероприятий по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // *Атеросклероз.* 2016. Т. 12. № 1. С. 35–39.
9. Шеметова Г.Н., Сидорова Н.В., Губанова Г.В. Роль центров здоровья в оказании профилактической помощи населению // *Саратовский науч.-мед. журн.* 2017. № 13 (4). С. 803–805.
10. Эделева А.Н., Сабгайда Т.П., Стародубов В.И. Неоднородность груза хронической патологии у пожилых // Социальные аспекты здоровья населения (электронный научный журн.). 2019. № 65 (3). <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1070/30/lang,ru/> (дата обращения 15.07.2022).

Поступила в редакцию 06.09.2022
После доработки 24.11.2022
Принята к публикации 25.01.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 2. P. 175–180

Zh.B. Naberezhnaya

SOCIAL PORTRAIT OF PERSONS OLDER THE ACTIVE WORKING AGE VISITING OF HEALTH CENTERS

Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., Astrakhan 414000, e-mail: jnaber@mail.ru

Persons older an active working age, having behind shoulders a cargo of the collected chronic pathology are ready to performance of any instructions from medical workers. Doctors of the centers of health have more possibilities of carrying out of educational work on the population and delivery of recommendations on conducting a healthy way of life, conservation and strengthening of health. On the basis of it sociological interrogation of 135 respondents, with objective of concept of a social portrait of potential visitors of the center of health among persons older an active working age has been lead. During the analysis of the received data, it is possible to define it as follows. It is women in the age of 67,17±7,09 the years, not having the bad habits, living in the city, having the higher education, being in marriage, idle by virtue of the age more often. Addressing in medical institutions some times in a year as have it is long current chronic diseases, but thus estimating all the same the health as satisfactory. As the basic sources of the information on activity of the center for respondents, their familiar persons and doctors on a residence have served, recommended to visit the given establishment. As a whole 9 from 10 interrogated have been satisfied by visiting and practically $\frac{2}{3}$ have felt high demand for it.

Key words: *social portrait, persons older an active working age, visitors, center of health, questionnaire, respondents, pension age, way of life, risk factors*



80
лет



Основан в 1937

САМСОН-МЕД

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

Эволюционные решения на службе здоровья

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



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

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

8 (800) 1000-554
(ЗВОНОК БЕСПЛАТНЫЙ)

vk.com/samsonmed

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

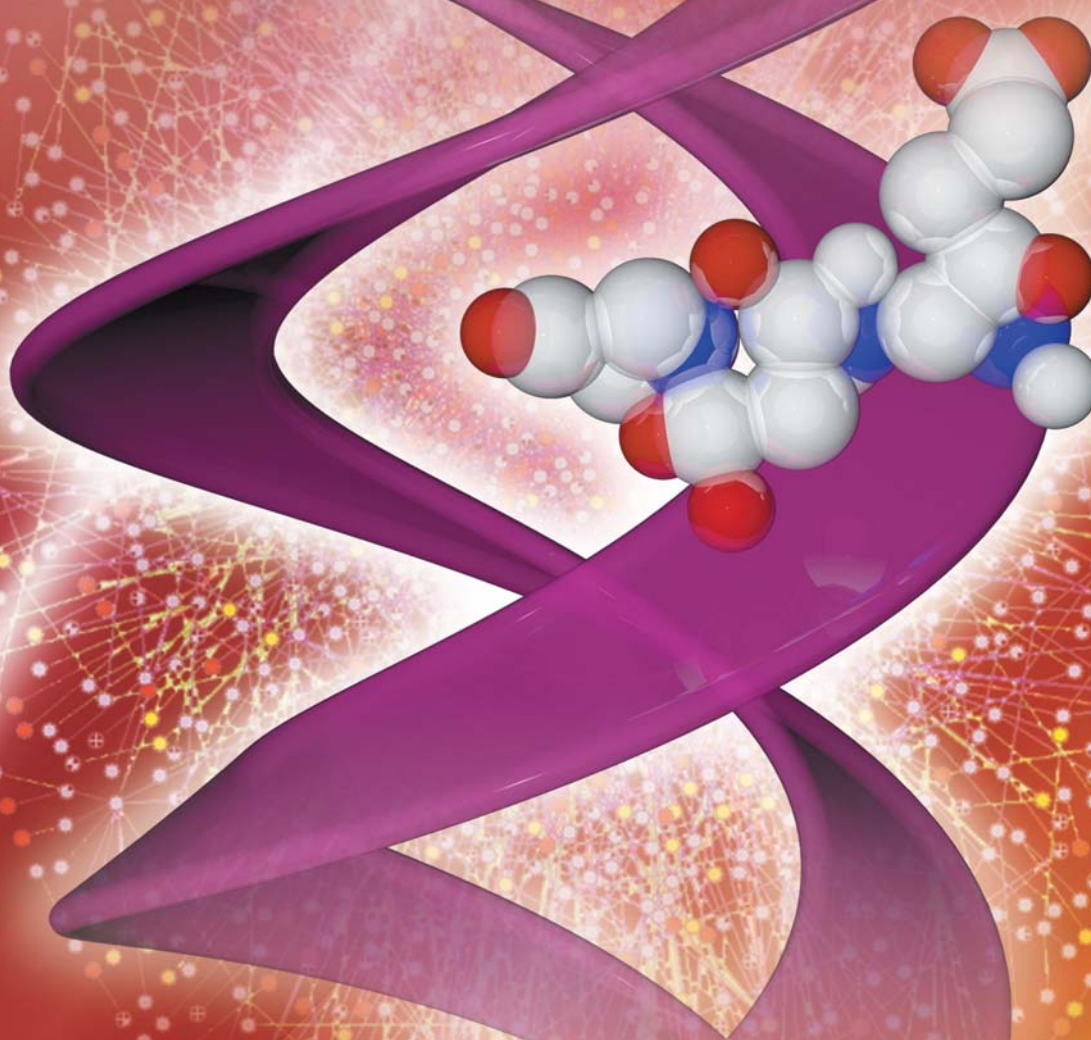
[samson.med](https://www.instagram.com/samson.med)

samsonmed.ru



GARMONIA, Ltd.

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



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

Т.Е. Липатова, Л.А. Тюльтяева, А.А. Лыкова, Е.А. Исламова

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В ГЕРИАТРИИ — ОДНО ЗАБОЛЕВАНИЕ ИЛИ ДВА?

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов,
410012, ул. Большая Казачья, 112, e-mail: larisa72@list.ru

Авторы обсуждают особенности терминологии язвы желудка и язвы двенадцатиперстной кишки. Проведено клинико-эндоскопическое и морфологическое обследования (определение относительной площади и плотности рецепторов половых гормонов в слизистой оболочке антрального отдела желудка) 760 пациентов разного возраста и пола. Обнаружено, что шесть клинических (длительность анамнеза, частота встречаемости сопутствующей патологии, дискомфорт в эпигастральной области, отрыжка, изжога, наследственная предрасположенность) и два морфологических параметра (оптическая плотность рецепторов эстрогенов и прогестеронов) статистически значимо различались у мужчин и женщин старше 60 лет, страдающих язвой дуоденальной, а не желудочной локализации. Полученные результаты согласуются с данными медицинской литературы, согласно которым половые различия в патогенезе язвообразования свойственны в большей степени именно язве дуоденальной локализации. Учитывая, что половые различия в патогенезе дуоденальной язвы, в отличие от желудочной, сохраняются вплоть до пожилого возраста, авторы призывают к раздельному изучению язвы желудка и язвы двенадцатиперстной кишки, что, вероятно, приведет к необходимости считать их двумя разными болезнями.

Ключевые слова: язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, пожилой возраст, половые различия

«Решения могут устареть, а проблемы остаются».

Нильс Бор

Язвы в органах пищеварения могут локализоваться на всём протяжении пищеварительной трубки. Известны и используются термины «язвенный эзофагит», обозначающий язву пищевода, «язвенный колит», характеризующийся образованием язвы в толстой кишке. Однако отсутствуют термины «язвенный гастрит» или «язвенный дуоденит», которые обозначали бы язву желудка или двенадцатиперстной кишки. Язву, локализирующуюся в желудке и двенадцатиперстной кишке, называ-

ют термином «язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки» и рассматривают как одно заболевание, в отличие от язвы, локализирующейся в пищеводе или в кишечнике.

Еще в 1922 г. М.П. Кончаловский предложил называть язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки именно «болезнью» или «диатезом», подчеркивая тем самым, что «язва не есть местная болезнь слизистой оболочки, а есть болезнь всего организма» [8]. Но ведь и язвенный колит со всеми его системными проявлениями — тоже болезнь всего организма, а не только кишечника. Однако отсутствует термин «язвенная болезнь кишечника». Таким образом, налицо некоторая нелогичность терминологии, которая сложилась исторически. Эту нелогичность можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, часто встречается у одного и того же человека сочетание язв в желудке и в двенадцатиперстной кишке, хотя, с другой стороны, сочетание язвы пищевода и язвы желудка тоже не является редкостью, и при язвенном колите чаще, чем в популяции, встречаются язвы желудка и двенадцатиперстной кишки [3, 6]. Во-вторых, известна общность патогенеза язвы желудка и язвы двенадцатиперстной кишки от «нет кислоты — нет язвы» [13] до «нет *Helicobacter pylori* — нет *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвы» [14]. Однако повышенная кислотность и персистенция *Helicobacter pylori* имеют гораздо меньшее значение в формировании язвы желудка, чем язвы двенадцатиперстной кишки [10–12]. В-третьих, объединение в одно заболевание язв, локализирующихся в желудке и в двенадцатиперстной кишке, объясняется некоторой схожестью их клинических проявлений: абдоминальная боль, связанная с приемом пищи, дискомфорт в эпигастральной области, положительный эффект от применения антисекреторных препаратов. С другой стороны, имеются и не менее важные различия: абдоминальная

боль при этих двух язвах разная и по локализации, и по времени возникновения, и по связи с приемом пищи, и по сочетанию с другими симптомами (изжога, отрыжка, тошнота и т. д.). Сроки рубцевания язв, преимущественный возраст и пол пациентов, тактика ведения больных, эффективность антисекреторной терапии, диспансеризация, прогноз также различаются при желудочной и при дуоденальной локализации язв.

Правомочно ли объединение язвы желудка и язвы двенадцатиперстной кишки в одно заболевание? Этот вопрос редко поднимается в медицинской литературе. Озвучивали разные точки зрения [1, 2, 7]. Предлагали взгляд на язву желудка и язву двенадцатиперстной кишки как на два разных заболевания, но только у людей до 40 лет, поскольку у них были выявлены существенные различия в клинических проявлениях и механизмах формирования этих язв [2]. Однако пациентов старше 60 лет не включали в исследование, несмотря на то, что именно люди пожилого возраста сейчас являются преобладающими среди пациентов медицинских учреждений. Таким образом, пока нет однозначного ответа на вопрос, одно ли это заболевание — язва желудка и язва двенадцатиперстной кишки, в том числе в гериатрической практике. Соответственно, исследования, позволяющие внести вклад в понимание сути различий между язвой желудка и язвой двенадцатиперстной кишки у пациентов старше 60 лет, являются актуальными.

Цель работы — анализ клинического течения и морфофункциональных параметров у пациентов старше 60 лет в зависимости от локализации язвы.

Материалы и методы

Были обследованы 170 пациентов старше 60 лет с язвенными дефектами гастродуоденальной зоны, из них у 90 человек выявлена язва двенадцатиперстной кишки, у 80 — язва желудка. В качестве группы сравнения обследовали 590 взрослых людей до 60 лет, из которых 435 имели язву двенадцатиперстной кишки и 155 — язву желудка. Не включали в исследование пациентов с осложнениями язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, с острыми инфекционными заболеваниями, онкологическими заболеваниями, хирургическими операциями на органах пищеварения в анамнезе, а также пациентов с алкогольной или наркотической зависимостью.

Анализ клинического течения язвенной болезни проводили на основе врачебного осмотра и эндоскопического обследования. У мужчин и женщин стар-

ше и моложе 60 лет сравнивали частоту встречаемости и локализацию язв, длительность анамнеза, наследственную предрасположенность, площадь и сроки рубцевания язв. Сопоставляли частоту встречаемости абдоминального болевого синдрома, его интенсивность, локализацию, характеристики боли, частоту встречаемости диспепсического синдрома, в том числе дискомфорта в эпигастриальной области, чувства раннего насыщения, чувства переполнения, отрыжки. Сравнивали частоту встречаемости изжоги, горького привкуса во рту, запора. Оценивали частоту встречаемости сопутствующей патологии, в том числе артериальной гипертензии, ИБС, хронических заболеваний дыхательных путей, желчнокаменной болезни.

В качестве морфофункциональных параметров определяли относительную площадь и плотность рецепторов половых гормонов в слизистой оболочке антрального отдела желудка (рецепторов эстрогенов — ER, рецепторов прогестерона — PR, рецепторов андрогенов — AR). Относительную площадь экспрессии (S, %) вычисляли как отношение площади иммунопозитивных клеток к общей площади препарата. В качестве специфических антител использовали моноклональные мышиные антитела к рецепторам эстрогеновых — ER (1:20, «Dako», Дания), прогестероновых — PR (1:50, «Dako», Дания) и андрогеновых — AR (1:50, «Dako», Дания) гормонов. Применяли методику для визуализации иммуногистохимической реакции, предложенную С.В. Петровым и Н.В. Райхлиным [9].

Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы IBM SPSS Statistic 21 с применением критериев оценки значимости различия Манна—Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациентов старше 60 лет (42%) чаще, чем у молодых пациентов (14%), язвы локализовались в желудке ($p < 0,001$), площадь их была больше ($1,1 \pm 0,2$ см), чем у пациентов до 60 лет ($0,7 \pm 0,1$ см), $p < 0,05$, сроки рубцевания длительней ($21,8 \pm 1,6$ и $18,9 \pm 1,2$ дня), $p < 0,001$, анамнез болезни продолжительней ($p < 0,05$). Короткий анамнез (до 5 лет) язвенной болезни встречался чаще у женщин старше 60 лет, чем у мужчин того же возраста ($p < 0,05$), но только при локализации язвы в двенадцатиперстной кишке. При локализации язвы в желудке половые различия по длительности анамнеза не выявлены.

Независимо от локализации язвы, боль в животе у пациентов старше 60 лет, по сравнению с пациентами моложе 60 лет, встречалась реже (77 и 97%), $p < 0,05$, интенсивность её пациенты оценивали как более низкую ($p < 0,001$). Локализация боли в эпигастральной области у пациентов старше 60 лет отмечена в 54% случаев, тогда как у пациентов моложе 60 лет боль локализовалась там чаще — в 75% ($p < 0,01$). По мере увеличения возраста росло число больных (с 10 до 16%) с локализацией боли в мезогастральной области, в левом подреберье и за грудиной ($p < 0,05$). У пациентов старше 60 лет чаще, чем у пациентов моложе 60 лет, наблюдали боль после еды ($p < 0,01$) или боль была не связана с приемом пищи ($p < 0,01$), тогда как голодная, поздняя, ночная боль встречалась реже (31 и 84%), $p < 0,01$.

Как при желудочной, так и при дуоденальной локализации язвы, диспепсический синдром у людей старше 60 лет встречался чаще, чем у пациентов моложе 60 лет (50 и 25%), $p < 0,001$. В том числе ощущение дискомфорта в эпигастральной области отмечали в 2 раза чаще (40 и 20%), $p < 0,001$, чувство раннего насыщения — в 2 раза чаще (10 и 5%), $p < 0,01$, чувство переполнения — в 5 раз чаще (22 и 4%), $p < 0,001$, отрыжку — почти в 3 раза чаще (25 и 9%), $p < 0,001$, изжогу — почти в 2 раза чаще (40 и 25%), $p < 0,001$, горький привкус во рту — почти в 3 раза чаще (20 и 8%), $p < 0,05$, запор — в 1,2 раза чаще (79 и 64%), $p < 0,01$.

При локализации язвы в желудке не было выявлено значимых половых различий в клинических проявлениях болезни у пациентов старше 60 лет, однако при язве в двенадцатиперстной кишке половые различия в клинических проявлениях заболевания были обнаружены. Так, мужчины данной возрастной группы реже, чем женщины, ощущали дискомфорт в эпигастральной области (13 и 33%), $p < 0,05$, отрыжку (13 и 30%), $p < 0,05$, но чаще — изжогу (48 и 35%), $p < 0,05$.

Аналогично при локализации язвы в желудке не было выявлено половых различий в частоте встречаемости наследственной предрасположенности к заболеванию, тогда как при локализации язвы в двенадцатиперстной кишке у пациентов старше 60 лет она встречалась чаще у мужчин (37,5%), чем у женщин (13%), $p < 0,05$.

Сопутствующая патология у пациентов старше 60 лет чаще встречалась при дуоденальной локализации язвы (табл. 1): артериальная гипертензия — в 2,5 раза чаще, чем у пациентов моложе

60 лет ($p < 0,01$), при желудочной локализации язвы — в 1,8 раза чаще (без статистической значимости). ИБС у пациентов старше 60 лет с язвой желудка встречалась в 9 раз чаще, а у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки — в 7 раз чаще, чем у пациентов моложе 60 лет (в обеих группах $p < 0,001$). Хронические заболевания дыхательных путей у пожилых больных язвой двенадцатиперстной кишки встречались в 2,9 раза чаще, чем у пациентов моложе 60 лет ($p < 0,001$), а у пациентов с язвой желудка — практически с той же частотой. Желчнокаменная болезнь у пациентов старше 60 лет встречалась в 2,9 раза чаще, чем у пациентов моложе 60 лет при локализации язвы в двенадцатиперстной кишке ($p < 0,01$), а при локализации язвы в желудке не достигла статистической значимости.

Только при дуоденальной локализации язвы оптическая плотность рецепторов эстрогенов и прогестеронов у женщин как моложе, так и старше 60 лет была ниже, чем у мужчин аналогичного возраста, $p < 0,05$ (табл. 2). При желудочной локализации язвы оптическая плотность рецепторов эстрогенов и прогестеронов была ниже у женщин, по сравнению с мужчинами, лишь у пациентов моложе 60 лет. Исключительно при желудочной локализации язвы оптическая плотность рецепторов андрогенов у женщин старше 60 лет была выше, чем у женщин моложе 60 лет ($p < 0,05$), но не имела статистически значимых различий с аналогичным показателем у мужчин старше 60 лет.

Язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки во второй половине XX в. академик В.Х. Василенко называл «загадочным заболеванием» [4, 5]. За прошедшие годы была обнаружена *Helicobacter pylori*, внедрены в клиническую практику эндоскопические методы исследования и ингибиторы протонной помпы, разработаны схемы лечения заболевания, однако язвенная болезнь не перестала быть загадочной. По-прежнему распространённость заболевания, и особенно его осложнений, остается высокой [6]. Не ясно, почему в пожилом возрасте чаще, чем в молодом, встречается желудочная локализация язв. Не объяснена цикличность заболевания, возможность самопроизвольного рубцевания преимущественно дуоденальных язв при сохранившихся внешних условиях. В литературе крайне мало обсуждается вопрос о том, следует ли считать язву желудка и язву двенадцатиперстной кишки одним заболеванием или двумя разными с общим конечным проявлением — язвой слизистой оболочки. В таком случае,

Таблица 1

Частота встречаемости сопутствующей патологии у пациентов моложе и старше 60 лет с желудочной и дуоденальной локализацией язвы, абс. число (%)

Сопутствующее заболевание	Двенадцатиперстная кишка		Желудок		Достоверность различий
	пациенты 18–59 лет, n=435	пациенты 60 лет и старше, n=90	пациенты 18–59 лет, n=155	пациенты 60 лет и старше, n=80	
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	100 (23)	27 (30)	27 (17,4)	14 (17,5)	$p^{1)*}=0,158$ $p^{2)*}=0,985$ $p^{3)*}=0,145$ $p^{4)*}=0,0572$
ИБС, стенокардия напряжения I–III ФК	25 (5,7)	48 (53,3)	11 (7,1)	40 (50)	$p^{1)*}=1,24E-32$ $p^{2)*}=4,05E-14$ $p^{3)*}=0,531$ $p^{4)*}=0,667$
Артериальная гипертензия	29 (6,7)	15 (16,7)	13 (8,4)	12 (15)	$p^{1)*}=0,002$ $p^{2)*}=0,738$ $p^{3)*}=0,481$ $p^{4)*}=0,762$
Хронический бескаменный холецистит в стадии ремиссии	72 (16,6)	16 (17,8)	17 (11,0)	9 (11,3)	$p^{1)*}=0,782$ $p^{2)*}=0,945$ $p^{3)*}=0,095$ $p^{4)*}=0,233$
Желчнокаменная болезнь	15 (3,4)	9 (10,0)	4 (2,6)	6 (7,5)	$p^{1)*}=0,006$ $p^{2)*}=0,078$ $p^{3)*}=0,627$ $p^{4)*}=0,566$
Хронический панкреатит в стадии ремиссии	27 (6,2)	9 (10,0)	15 (9,7)	9 (11,3)	$p^{1)*}=0,194$ $p^{2)*}=0,702$ $p^{3)*}=0,146$ $p^{4)*}=0,784$
Хронические заболевания дыхательной системы в стадии ремиссии	27 (6,2)	16 (17,8)	9 (5,8)	5 (6,3)	$p^{1)*}=2,59E-3$ $p^{2)*}=0,878$ $p^{3)*}=0,858$ $p^{4)*}=0,023$

Примечание. $p^{1)*}$ — достоверность различий между пациентами 18–59 лет и старше 60 лет с язвой двенадцатиперстной кишки; $p^{2)*}$ — достоверность различий между пациентами 18–59 лет и старше 60 лет с язвой желудка; $p^{3)*}$ — достоверность различий между пациентами 18–59 лет с язвой двенадцатиперстной кишки и язвой желудка; $p^{4)*}$ — достоверность различий между пациентами старше 60 лет с язвой двенадцатиперстной кишки и язвой желудка; полу жирным шрифтом выделены значения $p < 0,05$.

Сравнительная характеристика изучаемых параметров у пациентов с желудочной и дуоденальной локализацией язвы

Параметр	Желудок	Двенадцатиперстная кишка
<i>Клиническое течение</i>		
Частота встречаемости язв	Старше 60 лет > моложе 60 лет	–
Площадь язв	Старше 60 лет > моложе 60 лет	–
Сроки рубцевания язв	Старше 60 лет > моложе 60 лет	–
Продолжительность анамнеза	Старше 60 лет > моложе 60 лет	Старше 60 лет > моложе 60 лет М > Ж (у пациентов старше 60 лет)
<i>Болевой синдром</i>		
Частота встречаемости боли	Старше 60 лет < моложе 60 лет	Старше 60 лет < моложе 60 лет
Интенсивность боли	Старше 60 лет < моложе 60 лет	Старше 60 лет < моложе 60 лет
Локализация боли		
эпигастральная область	Старше 60 лет < моложе 60 лет	Старше 60 лет < моложе 60 лет
мезогастральная область	Старше 60 лет > моложе 60 лет	Старше 60 лет > моложе 60 лет
левое подреберье	Старше 60 лет > моложе 60 лет	Старше 60 лет > моложе 60 лет
за грудиной	Старше 60 лет > моложе 60 лет	Старше 60 лет > моложе 60 лет
<i>Характеристика боли</i>		
Голодная, поздняя, ночная	Старше 60 лет < моложе 60 лет	Старше 60 лет < моложе 60 лет
<i>Диспепсический синдром</i>		
Частота встречаемости диспепсического синдрома	Старше 60 лет > моложе 60 лет	Старше 60 лет > моложе 60 лет
Дискомфорт в эпигастральной области	Старше 60 лет > моложе 60 лет	Старше 60 лет > моложе 60 лет М < Ж (у пациентов старше 60 лет)
Чувство раннего насыщения	Старше 60 лет > моложе 60 лет	Старше 60 лет > моложе 60 лет
Чувство переполнения	Старше 60 лет > моложе 60 лет	Старше 60 лет > моложе 60 лет
Отрыжка	Старше 60 лет > моложе 60 лет	Старше 60 лет > моложе 60 лет М < Ж (у пациентов старше 60 лет)
Изжога	Старше 60 лет > моложе 60 лет	Старше 60 лет > моложе 60 лет М > Ж (у пациентов старше 60 лет)
Горький привкус во рту	Старше 60 лет > моложе 60 лет	Старше 60 лет > моложе 60 лет
Запор	Старше 60 лет > моложе 60 лет	Старше 60 лет > моложе 60 лет
Наследственная предрасположенность	–	М > Ж (у пациентов старше 60 лет)
<i>Сопутствующая патология</i>		
Артериальная гипертензия	–	Старше 60 лет > моложе 60 лет
ИБС	Старше 60 лет > моложе 60 лет	Старше 60 лет > моложе 60 лет
Хронические заболевания дыхательных путей	–	Старше 60 лет > моложе 60 лет
Желчнокаменная болезнь	–	Старше 60 лет > моложе 60 лет
<i>Морфофункциональные параметры</i>		
<i>Оптическая плотность рецепторов половых гормонов</i>		
ER	М > Ж (только у пациентов до 60 лет)	Старше 60 лет > моложе 60 лет М > Ж (в любом возрасте)
PR	М > Ж (только у пациентов до 60 лет)	М > Ж (в любом возрасте)
AR	Старше 60 лет > моложе 60 лет (только у женщин) М > Ж (только у пациентов до 60 лет)	–

Параметр	Желудок	Двенадцатиперстная кишка
<i>Площадь экспрессии</i>		
Эстрогеновые рецепторы	Ж>М (только у пациентов до 60 лет)	Ж>М (только у пациентов до 40 лет)
Андрогеновые рецепторы	М>Ж (в любом возрасте)	М>Ж (в любом возрасте)
Прогестероновые рецепторы	Ж>М (только у пациентов до 60 лет)	Старше 60 лет>моложе 60 лет Ж>М (только у пациентов до 40 лет)

Примечание. Старше 60 лет>моложе 60 лет — данный параметр у пациентов старше 60 лет статистически значимо больше, чем у пациентов моложе 60 лет; старше 60 лет<моложе 60 лет — данный параметр у пациентов старше 60 лет статистически значимо меньше, чем у пациентов моложе 60 лет; М>Ж — данный параметр у мужчин статистически значимо больше, чем у женщин; М<Ж — данный параметр у мужчин статистически значимо меньше, чем у женщин.

не следует ли «объединить» с этими двумя локализациями язв еще и язву пищевода, а также язвы толстой кишки при язвенном колите? И не имеет ли смысл во избежание тавтологии термин «язвенная болезнь» заменить на термин «язва» с указанием места её локализации, что будет соответствовать Международной классификации болезней?

В проведенном нами исследовании обнаружено, что сопутствующая патология у пациентов старше 60 лет отмечается чаще при локализации язвы в двенадцатиперстной кишке, чем в желудке. Выявлены существенные различия изучаемых параметров язвы у пациентов не только старше и моложе 60 лет, но и у пациентов разного пола, причем, как правило, именно при дуоденальной ее локализации. В литературе [2] имеются сведения о половых различиях в патогенезе и клиническом течении язвы также только при дуоденальной ее локализации, но в исследование были включены пациенты до 40 лет. В проведенном нами исследовании обнаружено, что у пациентов старше 60 лет тоже наблюдаются половые различия в клиническом течении и патогенезе язвы именно двенадцатиперстной кишки, а не желудка. Шесть клинических (длительность анамнеза, частота встречаемости сопутствующей патологии, дискомфорт в эпигастальной области, отрыжка, изжога, наследственная предрасположенность) и два морфологических (оптическая плотность рецепторов эстрогенов и прогестеронов) параметра статистически значимо различались у мужчин и женщин старше 60 лет, страдающих язвой именно дуоденальной локализации. Учитывая угасание половой функции с возрастом, по мере старения половые различия должны стираться. Однако при дуоденальной локализации язвы, судя по полученным данным, они сохраняются и у пациентов старше 60 лет в отличие от пациентов с желудочной локализацией язвы. В связи с этим возникают вопросы: биологический возраст у пациентов с дуоденальной язвой меньше,

чем у пациентов с язвой желудка? Или же действие половых гормонов на пищеварительную трубку связано не только с сиюминутными, но и отдаленными последствиями, причем почему-то именно в отношении двенадцатиперстной кишки, а не желудка? По утверждению В.Х. Василенко, «то, что не подвергалось сомнению и критике, рано считать достоверным и доказанным» [4, 5]. Поэтому в настоящее время мы можем призвать к отдельному изучению патогенеза язвы, локализующейся в желудке и в двенадцатиперстной кишке, что, в конечном итоге, вполне вероятно позволит считать их двумя разными заболеваниями, в патогенезе которых много общего, но много и различий.

Заключение

Обнаружены различия в клиническом течении и морфологических характеристиках язвы желудка и язвы двенадцатиперстной кишки у пациентов старше 60 лет. Выявленные данные указывают на то, что они, вероятно, не являются одной болезнью и их следует изучать как два самостоятельных заболевания.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Амиров Н.Ш. Гетерогенность патогенеза язвообразования в желудке и в двенадцатиперстной кишке // В сб.: Тезисы докладов I конгресса по патофизиологии. М., 1996.
2. Арбузова В.Г. Сравнительная характеристика клинико-патогенетических особенностей язвенной болезни желудка и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: Дис. докт. мед. наук. М., 2003.
3. Арямкина О.Л., Савоненкова Л.Н., Демьяненко А.А. Коморбидность с болезнями верхних отделов пищеварительного тракта при хронических воспалительных заболеваниях кишечника // Ульяновский мед.-биол. журн. 2016. № 3. С. 16–20.
4. Василенко В.Х. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. М., 1981.
5. Василенко В.Х. Чего мы не знаем о язвенной болезни (пути изучения проблемы). // В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии. М., 1970. Вып. 3. С. 3–17.
6. Денисова Т.П., Тюльтева Л.А., Шульдяков В.А. и др. Популяционная гастроэнтерология. Саратов: Издательский центр ПАТА, 2011.

7. Колотилова М.Л., Иванов Л.Н. Нейрогенно-генетическая теория этиологии и патогенеза язвенной болезни // Вестн. РАМН. 2014. № 7–8. С. 10–16.

8. Кончаловский М.П. О язве желудка и двенадцатиперстной кишки (выступление в прениях) // Тер. арх. 1923. № 6. С. 179.

9. Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Казань: Титул, 2004.

10. Циммерман Я.С. Стойкие заблуждения современной гастроэнтерологии // Клин. фармакол. и тер. 2016. Т. 25. № 5. С. 5–13.

11. Циммерман Я.С. Терминологические проблемы гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 1996. № 4. С. 6–10.

12. Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Язвенная болезнь: что в ней изменилось за последние 50 лет? // Клин. мед. 2020. Т. 98. № 8. С. 583–587.

13. Schwartz K. Beitrage uber penetrierende Magen — und Jejunalgeschwure // Klin. Chir. 1910. № 57. P. 96–128.

14. Tytgat G.N.J. No Helicobacter pylori, no Helicobacter pylori-associated peptic ulcer disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 1995. № 9. P. 39–42.

Поступила в редакцию 23.01.2023

После доработки 23.01.2023

Принята к публикации 10.02.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 2. P. 181–187

T.E. Lipatova, L.A. Tyulytaeva, A.A. Lykova, E.A. Islamova

PEPTIC ULCER OF THE STOMACH AND DUODENUM IN GERIATRICS — ONE DISEASE OR TWO?

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov 410012,
e-mail: larisa72@list.ru

The authors discuss the peculiarities of the terminology of gastric and duodenal ulcers. A clinical, endoscopic and morphological study (determination of the relative area and density of sex hormone receptors in the mucous membrane of the antrum of the stomach) of 760 patients of different ages and genders was carried out. It was found that six clinical parameters (duration of anamnesis, frequency of occurrence of concomitant pathology, epigastric discomfort, belching, heartburn, hereditary predisposition) and two morphological parameters (optical density of estrogen and progesterone receptors) statistically significantly differed in men and women over 60 years old suffering from duodenal ulcer, not gastric localization. The results obtained are consistent with the data of the medical literature, according to which, sexual differences in the pathogenesis of ulceration are more characteristic of ulcers of duodenal localization. Considering that sex differences in the pathogenesis of duodenal ulcers, unlike gastric ulcers, persist until old age, the authors call for a separate study of stomach ulcers and duodenal ulcers, which will probably lead to the need not to combine them two different diseases.

Key words: *gastric ulcer, duodenal ulcer, old age, sex differences*

Д.О. Иванов, А.О. Дробинцева, Р.А. Насыров

КИССПЕПТИНЫ: РОЛЬ В СТАРЕНИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ И РАЗВИТИИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2, e-mail: anna.drobintseva@gmail.com

Обзор литературы посвящен роли кисспептинов в старении организма. Приводятся данные об участии кисспептинов в развитии менопаузы и старении яичников, а также в метаболическом синдроме. Кроме того, описывается роль кисспептинов в развитии возраст-ассоциированных заболеваний, таких как сахарный диабет, ИБС и болезнь Альцгеймера. Представлены данные о вовлеченности кисспептинов и рецепторов к ним в развитие злокачественных новообразований, приведены доказательства антиметастатических свойств белка кисспептина, а также возможность использования его в качестве онкомаркера.

Ключевые слова: кисспептины, пептидные гормоны, старение репродуктивной системы, метаболические заболевания, супрессия метастазирования

Кисспептины (КП) представляют собой семейство пептидов, кодируемых геном *KISS1*. Продукт этого гена — гидрофобный белок, состоящий из 145 аминокислот, который является предшественником метастина, 54-аминокислотного белка (названного так за свою способность препятствовать метастазированию). Метастин и короткие пептиды (10, 13 и 14 аминокислот) имеют общее название кисспептины. Пептиды характеризуются изменчивостью у разных видов, однако С-конец, состоящий из 10 аминокислот и отвечающий за связывание с рецептором к КП *KISS1R*, является консервативным как у позвоночных, так и у беспозвоночных животных [4].

КП и их рецептор (*KISS1R*) играют важную роль в регуляции многих физиологических процессов, таких как половое созревание, функционирование репродуктивной системы, инвазия трофобласта, роды и лактация, секреция инсулина, вазоконстрикция и развитие метаболического синдрома [44].

Как известно, при старении наблюдается снижение пульсирующей секреции гипоталамического гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [52]. КП является регулятором гипоталамо-гипофизарно-

гонадной оси, активируя синтез и секрецию ГнРГ через рецептор *KISS1R*. В свою очередь, ГнРГ регулирует экспрессию рецептора *KISS1R* [37]. В исследовании на крысах разного возраста было показано, что экспрессия *GPR54* (аналог *KISS1R* у крыс) и КП в гипоталамусе значительно снижается при старении. Авторы предполагают, что снижение уровня КП и его рецептора *GPR54* в гипоталамусе может быть ответственным за снижение уровня ГнРГ, наблюдаемое в пожилом возрасте [30]. Кроме того, показано, что КП выполняют роль трансммиттеров в передаче сигналов от половых гормонов (эстрогенов, андрогенов), а также осуществляют посреднические функции между лептином и ГнРГ-секретирующими центрами гипоталамуса, в результате осуществляя процессы «прямой/обратной связи» в пределах гонадной оси и сигнализируя об энергетическом балансе в названные центры [39]. Таким образом, КП тесно связаны со старением и дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, а также ассоциированной с этим метаболическими нарушениями.

Ген *KISS1* первоначально был определен как подавляющий метастазирование, так как обладает способностью подавлять миграцию клеток при меланоме, а также при раке молочной железы [34]. Показано, что экспрессия гена *KISS1* подавляет активность матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типа [17], что может рассматриваться в качестве механизма, посредством которого КП подавляет метастазы опухолей.

С момента открытия КП и *KISS1R* появились многочисленные данные об указанном белке, свидетельствующие о его роли в старении как репродуктивной системы, так и других органов человека. Целью данного обзора является систематизация и анализ данных литературы об участии КП и *KISS1R* в процессах старения организма человека.

Роль кисспептинов в старении репродуктивной системы

В работе Tamer Erel С. и соавт. [49] оценивали уровень гормона КП в плазме крови у женщин репродуктивного возраста ($n=131$). Установлено, что максимальную концентрацию гормона в плазме крови наблюдали у женщин 20–24 лет, тогда как в поздний репродуктивный период, после 35 лет, происходит значительное ее уменьшение ниже 500 пг/мл. При корреляционном анализе концентрации КП в крови и возраста женщин показано статистически достоверное снижение уровня КП в зависимости от увеличения возраста женщин.

Репродуктивное старение, в частности старение яичников, у человека остается малоизученным. Многими исследователями показано, что репродуктивное старение характеризуется снижением экспрессии КП в гипоталамусе [27, 30]. С другой стороны, женщины со сниженным овариальным резервом имеют значительное увеличение симпатических нервных волокон в яичниках, стимуляция которых β -адреномиметиками индуцирует экспрессию КП яичниками [31]. Чтобы лучше понять роль КП в старении репродуктивной системы, нами подробно охарактеризованы их функции в яичниках и вовлеченность в наступление менопаузы.

Регуляция функции яичников

Показано участие КП в фолликулогенезе: фармакологически введенный в яичник, он влияет на рост антральных фолликулов и, таким образом, моделирует переход антральных фолликулов в графовы пузырьки и желтые тела [55].

В исследовании D. Fernandois и соавт. [12] измеряли уровень мРНК и белка КП яичников у 6-, 8-, 10- и 12-месячных крыс. Выяснилось, что экспрессия КП в яичнике была выше у 10- и 12-месячных крыс по сравнению с 6-месячными, и данное увеличение КП коррелировало с повышением в норме норадреналина, наблюдаемым при старении. У более молодых животных (6- и 10-месячных) введение КП вызвало увеличение количества графовых пузырьков и желтых тел и, соответственно, уменьшило количество антральных фолликулов в яичнике. Дальнейшие исследования выявили влияние бета-адренергической блокады на экспрессию КП яичником. Для этого проводили хирургическую денервацию и вводили пропранолол (неселективный бета-адреноблокатор) в течение 2 мес 6-, 8- и 10-месячным крысам, в конце курса измеряли уровень мРНК и белка КП. Через 20 дней после симпатической денервации наблюдали сниже-

ние уровня мРНК и белка КП у крыс 10 и 12 мес по сравнению с контрольной группой (физиологический раствор). Поскольку пропранолол вводили внутривенно, он мог влиять как на центральное, так и на периферическое действие симпатической нервной системы. Однако у 8-месячных крыс никаких значительных изменений в уровне мРНК и белка КП не наблюдали. Также было выявлено, что введение пропранолола и хирургическая денервация в течение периода субфертильности у крысы увеличивают экспрессию рецептора фолликулостимулирующего гормона в яичнике [13].

В исследовании на мышах *KISS1R*^{+/-} показано, что при наличии только одного аллеля гена рецептора наблюдается преждевременное угасание функции яичников и уменьшение числа фолликулов, тогда как концентрация циркулирующих гонадотропинов остается неизменной. При отсутствии обоих аллелей *KISS1R*^{-/-} не происходило созревания фолликулов и овуляции, причем при однократном введении гонадотропных гормонов стимуляции процессов овуляции не наблюдали [50].

Проведенные в последнее время исследования на животных указывают на связь аномального функционирования системы КП/*KISS1R* и синдрома истощения яичников. У мышей с мутацией в гене *GPR54* наблюдали преждевременное снижение скорости овуляции, прогрессирующую потерю ооцитов и антральных фолликулов, уменьшение количества преантральных фолликулов и снижение фертильности [14]. Более того, в тканях яичников мышей 48-недельного возраста с преждевременным старением яичников отсутствовали растущие фолликулы и желтые тела, картина соответствовала атрофии яичников. Данные, полученные в исследованиях на животных, являются важными и для человека, например скрининг изолированных гетерозиготных мутаций гена *KISS1R* у людей позволит выявить предрасположенность к синдрому истощения яичников [17].

При репродуктивном старении у женщин наблюдается уменьшение фолликулярного резерва яичников, повышение их симпатической иннервации и сниженный уровень КП в гипоталамусе. Однако уровень КП в яичниках при старении повышается. В экспериментах на крысах было показано, что повышение симпатической иннервации яичников приводит к увеличению экспрессии КП. Возможно, увеличение экспрессии КП в период субфертильности является компенсаторным изменением, способствующим сохранению роста фолликулов [31].

КП играет ключевую роль в регуляции репродуктивной системы не только у женщин, но и у мужчин. Этот пептид стимулирует секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ), которая индуцирована ГнРГ. Препубертатные и взрослые особи разных видов млекопитающих, в том числе и человека, реагируют на однократное введение КП, а периодическое введение КП может ускорить половое созревание [15].

Однако женская и мужская репродуктивная системы реагируют на введение КП по-разному. Женщины в лютеиновой и перивультарной фазах менструального цикла устойчиво реагируют на один внутривенный болюс КП, но женщины в ранней и средней фолликулярной фазах — нет. У мужчин как внутривенное болюсное введение, так и инфузия КП приводят к немедленному увеличению ЛГ [28, 42].

Нами показано, что в климактерический период в ткани яичника повышается экспрессия КП и рецептора к нему по сравнению с тканями яичника женщин репродуктивного возраста [2, 3]. Этот феномен может объясняться эндокринологическими особенностями организма женщины в менопаузе. В перименопаузе яичники становятся менее чувствительны к действию гонадотропинов, в результате чего снижается продукция эстрогенов. Следствием этого является снятие ингибирующего действия эстрогенов на гипоталамо-гипофизарную систему по механизму отрицательной обратной связи. Это приводит к повышению уровня гонадотропинов, причем содержание фолликулостимулирующего гормона увеличивается раньше и достигает более высокого уровня по сравнению с ЛГ [1]. Аналогично в гипоталамусе выработка КП регулируется эстрадиолом по принципу обратной связи, и снижение эстрогенов приводит к стимуляции синтеза КП, также есть данные о снижении чувствительности рецептора к КП при старении.

Кисспептины и менопауза

Проводили исследования о влиянии менопаузы на экспрессию КП. Для этого измеряли уровень КП в сыворотке крови у женщин в пре- и постменопаузе. Согласно результатам, менопауза не влияет на уровень КП в плазме крови, однако в группах с ожирением и в состоянии постменопаузы уровень КП был выше, чем в группах без ожирения и в перименопаузе [7, 36].

Избыточная секреция КП у женщин в перименопаузу, стимулируя секрецию ГнРГ, опосредует увеличение экспрессии ЛГ, становится причиной возникновения вазомоторных симптомов, которые

испытывает женщина в период постменопаузы, например «приливы», которые существенно снижают качество жизни [48].

Интересно, что женщины, которым в период постменопаузы провели 24-часовую инфузию КП, никак не отвечали на его введение. В отличие от ожидаемого значительного увеличения уровня ЛГ в сыворотке, наблюдали умеренное снижение среднего уровня ЛГ, причем без заметных флюктуаций. У женщин, которые в течение 2 нед до инфузии КП применяли пластыри с эстрадиолом, также не наблюдали стимулирующего эффекта КП на высвобождение ЛГ. Эти результаты позволяют предположить, что эстрадиол модулирует амплитуду импульса ЛГ в ответ на КП только после достижения пороговой дозы [28].

Постменопаузальная нейрональная гипертрофия в инфундибулярном ядре гипоталамуса приводит к тому, что эти нейроны повышают экспрессию КП, а вследствие повышения уровня КП увеличивается и уровень ГнРГ. Гипертрофия связана с нарушением функции яичников и потерей отрицательной эстрогенной обратной связи с нейронами, экспрессирующими рецептор к эстрогену α (ER α) на своей поверхности. Также наблюдали, что введение кисспептина-10 (КП-10) после менопаузы не увеличивает секрецию ЛГ из-за функционирования системы КП на максимуме. Из-за этого стимуляция экзогенными факторами не способна повысить эффективность этой системы [36].

Все представленные выше сведения о гормоне КП свидетельствуют о том, что он играет значительную роль в развитии фолликулов и старении репродуктивной системы женщин. Для того, чтобы ясно понимать механизмы старения яичников и связи старения с КП, необходимы дальнейшие исследования.

Значение кисспептинов в старении и развитии патологии сердечно-сосудистой системы

В литературе встречаются неоднозначные данные насчет связи уровня КП и АД. В исследовании G.M. Nijher и соавт. [33] здоровым мужчинам и женщинам вводили КП-54, что не приводило к изменению ЧСС и АД. Однако группа ученых во главе с F. Andreozzi и соавт. в исследовании 2017 г. заметила, что с поправкой на возраст, пол и ИМТ, в группе мужчин с более высоким уровнем КП наблюдали повышенное АД [6].

КП-10 — мощный вазоконстриктор и ингибитор ангиогенеза. В исследовании K. Sato и соавт. [43] оценивали влияние КП-10 на эндотели-

альные клетки пупочной вены человека (HUVES), макрофаги, клетки гладких мышц аорты человека и атеросклеротические поражения у мышей с дефицитом аполипопротеина E (ApoE). В результате исследования было выявлено, что КП-10 значительно увеличивал адгезию моноцитов человека к клеткам HUVES, тогда как при обработке белком P234 — антагониста KISS1R — такого эффекта не наблюдали, что свидетельствует о вовлеченности именно системы KISS1/KISS1R в механизмы адгезии. КП-10 стимулировал экспрессию мРНК TNF- α , IL-6, MCP-1, ICAM-1 (CD54), VCAM-1 и E-селектина в культуре HUVES. В клетках гладких мышц аорты человека КП-10 значительно подавлял вызванную ангиотензином II миграцию и пролиферацию клеток, но усиливал апоптоз и активность матриксных металлопротеиназ (ММП)-2 и ММП-9 за счет активации внеклеточной регулируемой сигнальной киназы 1 и 2, p38, Вах и каспазы-3 [58].

Четырехнедельная инфузия КП-10 мышам ApoE^{-/-} значительно ускорила развитие атеросклеротических поражений аорты с увеличением инфильтрации моноцитов/макрофагов и воспалением сосудов, а также снижением количества клеток гладких мышц аорты. Проатеросклеротические эффекты эндогенного и экзогенного КП-10 были полностью отменены инфузией антагониста КП — белка P234 у мышей ApoE^{-/-} [43].

Таким образом, КП-10 может способствовать ускорению прогрессирования и нестабильности атероматозных бляшек, приводящих к их разрыву [54], то есть антагонист KISS1R может быть полезен для профилактики и лечения атеросклероза. Таким образом, система KISS1/KISS1R может служить новой терапевтической мишенью для атеросклеротических заболеваний.

Влияние кисспептинов на развитие метаболических заболеваний

Кисспептины и сахарный диабет

Так как КП и его рецептор KISS1R экспрессируются в гипоталамусе, β -клетках поджелудочной железы, печени и жировой ткани, предполагается, что КП играет роль в ключевых аутокринных и паракринных метаболических процессах. Нарушение функционирования КП способствует мальабсорбции глюкозы и ожирению. По данным литературы, КП увеличивает секрецию стимулированного глюкозой инсулина (GSIS) у крыс и обезьян. Интересно, что КП может ингибировать GSIS при более низких концентрациях КП и глюкозы, но стимулировать GSIS при высоких концентра-

циях КП, и этот процесс не зависит от возраста и пола [16, 19, 26].

Имеются нейроанатомические и функциональные связи между КП и важными нейропептидами, регулирующими аппетит в гипоталамусе. В исследовании С. Izzi-Engbeaya и соавт. [19] показано, что КП усиливает GSIS у людей *in vivo*, воздействуя на островковые клетки поджелудочной железы, не влияя на чувствительность к инсулину, и не влияя на аппетит. Также в этом исследовании продемонстрировано, что *in vitro* КП оказывает прямое действие на β -клетки, которые, как известно, несут на себе рецепторы KISS1R. Эти данные указывают на то, что КП играет роль в гомеостазе глюкозы у людей и, следовательно, является гормональным медиатором, связывающим репродуктивную и метаболическую системы.

В работе Р.А. Kołodziejcki и соавт. [26] была выявлена отрицательная корреляция КП и ИМТ. Кроме того, концентрация в сыворотке инсулина, глюкогона и индекс инсулинорезистентности отрицательно коррелировали с КП.

При сахарном диабете (СД) 1-го типа у самок крыс наблюдали снижение экспрессии КП в гипоталамусе. Помимо этого, не повышается уровень пептида при овариоэктоми, приводящей у животных контрольной группы к увеличению экспрессии КП. У самцов с СД снижение уровня КП не наблюдали, однако при орхиэктоми также блокируется усиление экспрессии КП. Таким образом, нарушения центральной регуляции репродуктивной системы из-за СД 1-го типа могут приводить к гипогонадотропным состояниям у мужчин и андрогенитальному синдрому у женщин, а также бесплодию [5].

В основе патогенеза СД 2-го типа лежит нарушение регуляции секреции глюкогона из α -клеток поджелудочной железы, а также может развиваться нарушение секреции GSIS из β -клеток. Исследователи W.J. Song и соавт. [45] показали, что глюкогон посредством передачи сигналов cAMP-РКА-CREB [cellular adenosine-3'-5'-cyclic monophosphate (cAMP) — protein kinase A (РКА), response element-binding protein (CREB)] стимулирует печеночную продукцию нейропептида КП, который действует на β -клетки, подавляя GSIS. Эти наблюдения указывают на гормональную связь между печенью и поджелудочной железой в регуляции гликемии и предполагают, что при СД 2-го типа существует последовательная связь между гиперглюкогаемией через печеночный КП с нарушенной секрецией инсулина.

В печени мышей с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе, которые получали питание с высоким содержанием жиров, а также у мышей с СД 2-го типа наблюдали более высокую выработку КП, а также более высокий уровень КП в плазме крови. Кроме того, у людей с СД 2-го типа также выявили повышенный уровень КП в крови и ткани печени по сравнению со здоровыми людьми [11].

Киспептины и ожирение

Установленное участие КП в регуляции секреции инсулина и контроле пищевого поведения дает повод задуматься над связью КП и ожирения. У людей низкий уровень КП в сыворотке крови связан с повышенным ИМТ и большей окружностью талии [6].

У крыс активность синтеза мРНК КП и его рецептора в яичнике одинакова в группе с ожирением, вызванным диетой, и в контрольной группе [26]. У самцов крыс с ожирением наблюдали сниженную экспрессию КП в гипоталамусе, несмотря на низкий уровень тестостерона. Избыточная масса тела приводила к некоторым нейроэндокринным эффектам старения, таким как подавление гипоталамической экспрессии КП и снижение уровня тестостерона и ЛГ в сыворотке крови [42].

Нарушение работы KISS1R приводит к ожирению и инсулинорезистентности у самок мышей. Исследования KISS1R у нокаут-мышей показали, что после 7 нед жизни у самок начинается значительное увеличение массы тела. По мере старения нокаут-мышей у них наблюдали прибавку массы тела, последняя была на 30% больше, чем в контрольной группе. Хотя и у самцов, и у самок наблюдали увеличение процентного содержания жира в организме, но только у самок выявлено значительное увеличение массы тела и нарушение толерантности к глюкозе [18].

Дальнейшее исследование показало, что самки экспериментальной группы ели меньше по сравнению с мышами контрольной группы. Также у них наблюдали уменьшение энергозатрат, вызванное, в первую очередь, снижением двигательной активности. Известно, что на замедление метаболизма также может влиять пониженная экспрессия гормонов щитовидной железы. При замедленном метаболизме снижается количество калорий, необходимых для основного обмена веществ, лишние калории начинают откладываться в виде жира. Для проверки этой гипотезы оценивали уровень циркулирующего тироксина (T_4) у нокаут-мышей и мышей контрольной группы, различий в концен-

трации T_4 выявлено не было, то есть ожирение у мышей в эксперименте не было связано с нарушением секреции гормонов щитовидной железы. Затем пытались связать увеличение массы тела самок и дефицит эстрадиола, однако в результате эксперимента выяснилось, что нарушение передачи КП не зависело от уровня эстрадиола. Таким образом, отсутствие передачи сигналов KISS1R, независимо от изменений уровня эстрадиола, способствует регуляции сытости и энергетическому гомеостазу [51].

Роль киспептинов в развитии злокачественных новообразований

В настоящее время онкологические заболевания по-прежнему являются одной из основных причин смертности, ожидается, что смертность от рака может достичь 13,1 млн случаев к 2030 г. [9]. Особую опасность представляют агрессивные карциномы с высоким риском метастазирования, так как из-за развития метастазов увеличивается летальность и снижается эффективность лечения рака. Опухолевые клетки характеризуются эпителиально-мезенхимальным переходом (EMT), сложными биологическими и морфологическими изменениями, которые уменьшают их зависимость от межклеточной сигнализации. Таким образом, мезенхимальные опухолевые клетки способны проникать в отдаленные органы, избегая распознавания иммунной системой, пока они не создают макроскопическую массу во вторичных органах [23, 47].

Антиметастатические свойства белка КП могут быть опосредованы частичной блокировкой клеточного цикла и индукцией апоптоза злокачественных клеток. Установлено, что КП выступают не только в качестве ингибиторов метастазирования меланомы, но и как регуляторы метастатического потенциала в различных раковых образованиях [32]. Ученые обнаружили различия в уровне КП и KISS1R в клетках доброкачественных и злокачественных опухолей. Большинство полученных данных свидетельствует о снижении экспрессии КП в метастазирующих образованиях, при этом имеются сведения о полном отсутствии КП в метастазах. Корреляция гистопатологической стадии опухоли с уровнем экспрессии КП показала, что количество белка снижается по мере прогрессирования рака. Высокий уровень экспрессии был обнаружен в доброкачественных образованиях, на более поздних стадиях наблюдали снижение уровня экспрессии [41].

Механизм действия КП отличается от других антиметастатических генов, которые блокируют от-

деление клеток и миграцию из первичной опухоли. Действия КП связаны с ингибированием некоторых звеньев в метастатическом каскаде, таких как подвижность, инвазивность, ангиогенез и пролиферация. КП индуцирует деградацию транскрипционного фактора NF-κB, который взаимодействует с промотором MMP-9, фермента, участвующего в расщеплении внеклеточного матрикса за счет деградации коллагена IV и V типа. Таким образом, это способствует снижению экспрессии MMP-9, что, в свою очередь, ингибирует способность опухолевых клеток образовывать метастазы [9, 47].

Кроме того, КП отрицательно регулирует рецептор хемокинов CXCR4, что, возможно, связано с подвижностью раковых клеток и, следовательно, с метастазированием. CXCR4 и его лиганд SDF-1 вызывают мобилизацию ионов кальция, активацию митоген-активированных протеинкиназ (МАРК) и пути Akt (KISS1R блокирует мобилизацию ионов кальция и фосфорилирование Akt, опосредованное через CXCR4, что приводит к апоптозу). Следовательно, КП ингибирует эпителиально-мезенхимальный переход, который тесно связан с прогрессированием рака и метастатической активностью.

Экспрессия КП также приводит к фосфорилированию киназы фокальной адгезии (ФАК), вызывающей образование чрезмерных очаговых адгезий и стрессовых волокон, что объясняет, таким образом, действие КП на ингибирование хемотаксиса [9]. КП также подавляет ангиогенез посредством ингибирования экспрессии VEGF и поэтому рост опухоли блокируется, как это было показано на ксенотрансплантатах рака предстательной железы [16, 46].

Однако действие КП зависит от клеточного окружения. Фактически, в большинстве карцином с высокой метастатической способностью уровень КП является низким или не обнаруживаемым, тогда как высокая экспрессия наблюдается в карциномах с низкой метастатической способностью [47].

Ниже приведены конкретные примеры вовлеченности КП в канцерогенез и возможность его применения в качестве прогностического маркера.

Кисспептины и рак молочной железы. Роль КП как супрессора метастазирования также изучалась в клетках рака молочной железы. Однако результаты довольно противоречивы. Часть исследований показывает, что уровень мРНК КП значительно ниже в метастатических клетках рака молочной железы более поздней стадии. Было об-

наружено, что экспрессия КП выше в клетках молочной железы при T1N0M0 по сравнению с метастазами в мозге. Кроме того, было высказано предположение, что КП также могут подавлять пролиферацию клеток при раке молочной железы. Данные, полученные при исследовании последнего, согласуются с представлением о КП как антиметастатическим белке, когда ингибирование или потеря его экспрессии может способствовать образованию метастазов [10].

Антиметастатическое действие КП заключается в блокировании определенных онкогенов, таких как WASF3, экспрессия WASF3 выше при более агрессивных карциномах молочной железы. Отсутствие WASF3 в раковых клетках связано с потерей их способности размножаться и проникать в другие ткани. При отсутствии экспрессии WASF3 в клетках рака молочной железы активация синтеза мРНК КП очевидна. При супрессии КП наблюдали увеличение активности MMP-9 и никаких изменений в уровне WASF3. Как следствие, считается, что потеря экспрессии КП в клетках рака молочной железы может быть связана с ростом опухоли и неблагоприятным прогнозом для пациента [57].

Введение КП-10 привело к увеличению активности MMP-9 и способствовало подвижности клеток рака молочной железы *in vitro*, вызывая перестройку цитоскелета. Тройной негативный рак молочной железы (TNBC) не обладает экспрессией ERα, PR и рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2), является наиболее агрессивным типом рака молочной железы. Экспрессия мРНК КП и белка KISS1R активируется при опухолях TNBC по сравнению с нормальной тканью молочной железы. Передача сигналов KISS1R способствует устойчивости к лекарственным средствам путем увеличения экспрессии эффлюксного переносчика лекарственных средств, белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP) и индукции активности и транскрипции рецепторной тирозинкиназы AXL. Транскрипты BCRP и AXL повышены в опухолях TNBC по сравнению с нормальной молочной железой, а опухоли TNBC, экспрессирующие KISS1R, также экспрессируют AXL и BCRP. Однако в TNBC KISS1R способствует инвазии опухоли, то есть КП может быть непосредственно связан с агрессивностью рака молочной железы [46].

Кисспептины и рак эндометрия. KISS1R экспрессируется в раковых клетках эндометрия, а также в эутопическом и эктопическом эндометрии

у женщин, страдающих эндометриозом. Наличие КП в данном случае не имеет отношения к прогнозу течения заболевания, тогда как отсутствие экспрессии KISS1R в опухолях эндометрия было связано с плохим прогнозом, и наоборот, у пациентов с опухолями, которые сверхэкспрессировали KISS1R, был лучший прогноз [22].

При воздействии экзогенного КП-10 *in vitro*, раковые клетки, лишённые KISS1R, по-видимому, не поражаются. Напротив, снижение пролиферации и метастатической способности наблюдали *in vitro* в KISS1R-положительных опухолевых клетках. Не было обнаружено связи между размером опухоли и уровнем КП. Исследование на мышах показало, что экзогенный КП-10 может ингибировать метастазирование в лимфатические узлы при раке эндометрия, лишённом KISS1R. Полученные данные свидетельствуют о том, что передача сигналов KISS1/KISS1R может ингибировать метастазирование при раке эндометрия, увеличение экспрессии KISS1R связано с более благоприятным исходом для пациента [16].

Киспептины и рак яичников. При раке яичников роль KISS1 остается загадкой, поскольку существует некоторая противоречивость в отношении его противораковой активности. Для оценки КП-10 в качестве онкомаркера проводили сравнение его концентрации в плазме крови у пациентов с раком яичников на разных стадиях заболевания. Результаты сопоставляли с данными по традиционному маркеру данной опухоли — гликопротеину CA125. Среднее значение концентрации КП на I стадии (поражены только яичники) составило 25,1 пМ/л, тогда как на IV стадии (наблюдаются удаленные метастазы за пределами малого таза и брюшины) оно снизилось до 11,8 пМ/л, в контроле концентрация КП составила около 13,1 пМ/л. Концентрация CA125 существенно изменялась только по достижении II стадии заболевания, когда опухолевые клетки уже распространились по всему малому тазу. Из этого был сделан вывод, что КП оказались более чувствительным показателем развития рака яичника, чем применяемый в клинической практике CA125 [20, 21].

Значительно более высокая экспрессия КП и его рецептора коррелирует с ингибированием клеточной миграции, сенсбилизацией раковых клеток к химиотерапии и подавлением метастазов при раке яичников. Кроме того, роль КП как супрессора метастазирования была указана с использованием мышинных моделей *in vivo*. В соответствии с этим было высказано предположение, что KISS-1 и его рецептор функционируют как супрессоры мета-

стазирования, улучшая прогноз пациентов с раком яичников [29, 55].

Киспептины и рак предстательной железы. Уровень экспрессии КП значительно выше в доброкачественных тканях предстательной железы по сравнению с первичным и метастатическим раком предстательной железы. Поэтому экспрессия КП в опухоли может служить важным маркером превращения доброкачественного состояния в злокачественное.

Также существуют предварительные данные, что у пациентов с метастатическим раком предстательной железы повышенная экспрессия КП способна повышать чувствительность раковых клеток к химиотерапии [53].

Киспептины и рак мочевого пузыря. Экспрессия КП в здоровом уротелиальном эпителии значительно выше в отличие от опухолевых клеток мочевого пузыря, где уровень экспрессии КП низкий или даже не обнаруживается. Предполагается, что основной причиной подавления гена KISS1 при некоторых злокачественных новообразованиях уротелиального эпителия является изменение эпигенетической сигнатуры КП вследствие гиперметилирования. Следовательно, раковая клетка с большей вероятностью будет метастазировать, что определяет плохой прогноз.

Кроме того, было также показано, что экспрессия КП отрицательно коррелирует с гистопатологической стадией, причем более низкая экспрессия гена KISS1 наблюдается в случаях с позитивными сосудистыми инвазиями, подтверждая, что экспрессия КП имеет прогностическое значение и коррелирует с отрицательными прогностическими признаками и худшим исходом у пациентов [59].

При анализе имеющихся данных показано, что гиперэкспрессия или, наоборот, отсутствие экспрессии КП и их рецепторов в тканях метастазирующих опухолей различной локализации определяет прогрессирование заболевания. Обычно выявление экспрессии КП или KISS1R в опухолевой ткани коррелирует с ингибированием клеточной миграции, сенсбилизацией раковых клеток к химиотерапии и подавлением метастазов, как установлено в случаях карциномы молочной железы, яичника, эндометрия и предстательной железы. Установлена роль КП как антиметастатического агента, разобраны механизмы действия КП на опухолевые клетки. Таким образом, сигнальная система KISS1/KISS1R может служить регулятором метастазирования опухолей и является потенциальным прогностическим маркером опухолевых процессов.

Возникла идея об использовании КП и их синтетических производных в качестве фармакологических агентов. Такие лекарства могут быть очень перспективны, поскольку они являются природными пептидами и не оказывают токсического действия. Дополнительным преимуществом КП по сравнению с широкодоступными в настоящее время агонистами ГнРГ является сравнительно быстрое подавление гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, без сопутствующего увеличения секреции ЛГ и ФСГ. Тем не менее, регулярное введение КП может повлиять на нормальную эндокринную функцию и начало полового созревания из-за активации высвобождения ГнРГ [56].

Лечение на основе КП может быть гипотетически простым, если метастатические опухолевые клетки экспрессируют рецептор KISS1R, но ограничение состоит в том, что многие опухолевые клетки не экспрессируют KISS1R. Кроме того, недостатком КП как фармакологического агента является короткий период полувыведения пептида из организма, поэтому усилия ученых в настоящее время направлены на создание синтетических аналогов КП с улучшенными свойствами, такими как стабильность и невосприимчивость к действию протеаз [35].

На данный момент было проведено два клинических исследования одного из аналогов КП ТАК-683: первое — рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование у здоровых мужчин в 2013 г.; второе — с применением препарата на здоровых мужчинах и на пациентах с раком предстательной железы в 2015 г. Оба исследования показали, что аналог эффективен и хорошо переносится людьми, как здоровыми, так и больными, и значительно снижает действие тестостерона и его секрецию [38].

Кисспептин и болезнь Альцгеймера

Считается, что КП является нейропротектором, снижающим токсичность β -амилоида ($A\beta$) при болезни Альцгеймера. Пептид обнаружен в варолиевом мосту, где нейродегенеративные изменения и отложение $A\beta$ происходят на последних стадиях заболевания.

В исследовании А. Chilumuri и соавт. [8] в стволе головного мозга 72-летнего мужчины с диагнозом болезни Альцгеймера обнаружена колокализация КП и $A\beta$. КП связывает фибриллярные формы β -амилоида, и сверхэкспрессия KISS1 значительно защищает нейроны от токсичности $A\beta$. Кроме того, нейропротекторные свойства КП не зави-

сят от его взаимодействия с рецептором KISS1R. Предполагают, что сам КП связывается с амилоидными пептидами, снижает их поглощение нервными клетками и последующее фосфорилирование β -амилоида.

Дополнительным подтверждением нейропротекторного действия КП стало отсутствие эффекта при применении антител к КП-10, инактивирующих эндогенный КП. Имеются также данные о том, что фибриллярные формы $A\beta$ стимулируют секрецию КП *in vitro* [40].

В исследовании W.C. Jiang и соавт. [24] показано, что инъекция КП-13 в боковой желудочек и гиппокамп активирует рецепторы к КП, упрощает создание распознавания объектов и улучшает память. Пирамидные нейроны сектора CA1 гиппокампа особенно повреждаются при болезни Альцгеймера. После введения β -амилоида в гиппокамп, КП-13 оказывает нейропротекторное действие, улучшает пространственную память и значительно предотвращает гибель нейронов [25].

Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих выводов, а также определения региональной экспрессии КП при болезни Альцгеймера.

Заключение

Многочисленные исследования позволили установить, что кисспептины и рецептор к ним играют важную роль в процессах старения репродуктивной системы и развитии коморбидной патологии. Убедительно показано нейропротекторное действие кисспептинов при болезни Альцгеймера, а также установлена связь между нарушением функционирования рецептора к кисспептину и развитием ожирения и инсулинорезистентности, которые, в свою очередь, утяжеляют течение беременности. Кроме того, перспективной является разработка кисспептина в качестве молекулярного биомаркера некоторых типов злокачественных опухолей, а также в качестве новой мишени для таргетной терапии возраст-ассоциированных заболеваний репродуктивной системы.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Гинекология от пубертата до постменопаузы: Практич. рук. для врачей / Под ред. Э.К. Айламазяна. М.: МЕДпрессинформ, 2006.
2. Дробинцева А.О., Медведев Д.С., Макаренко С.В., Полякова В.О. Роль сиртуинов и кисспептина в старении яичников // Успехи геронтол. 2021. Т. 34. № 1. С. 18–23.
3. Дробинцева А.О., Полякова В.О., Родичкина В.Р., Кветной И.М. Кисспептины в ткани яичника человека в онтогенезе // Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 524–529.

4. Пальцев М.А., Дробинцева А.О., Полякова В.О., Кветной И.М. Кисспептины — новое семейство регуляторных пептидов: роль в молекулярных механизмах патологии человека // Молекулярная мед. 2014. № 6. С. 3–8.
5. Шлаков А.О., Деркач К.В. Пептидергические сигнальные системы мозга при сахарном диабете // Цитология. 2012. Т. 54. № 10. С. 733–741.
6. Andreozzi F., Mannino G.C., Mancuso E. et al. Plasma kisspeptin levels are associated with insulin secretion in nondiabetic individuals // PLoS one. 2017. Vol. 12, № 6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179834>
7. Çelik F., Belviranlı M., Okudan N. Circulating levels of leptin, nesfatin-1 and kisspeptin in postmenopausal obese women // Arch. Physiol. Biochem. 2016. Vol. 122, № 4. P. 195–199. <https://doi.org/10.3109/13813455.2016.1171365>
8. Chilumuri A., Ashioti M., Nercessian A.N., Milton N.G. Immunolocalization of kisspeptin associated with amyloid- β deposits in the pons of an Alzheimer's disease patient // J. Neurodegenerat. Dis. 2013. Vol. 2013. P. 1–11. <https://doi.org/10.1155/2013/879710>
9. Ciaramella V., Della Corte C.M., Ciardiello F., Morgillo F. Kisspeptin and cancer: molecular interaction, biological functions, and future perspectives // Front. Endocr. 2018. Vol. 9. P. 115.
10. Cvetković D., Babwah A.V., Bhattacharya M. et al. Kisspeptin/KISS1R system in breast cancer // J. Cancer. 2013. Vol. 4, № 8. P. 653. <https://doi.org/10.7150/jca.7626>
11. Dudek M., Ziarniak K., Cateau M.L. et al. Diabetes type 2 and kisspeptin: central and peripheral sex-specific actions // Trends Endocr. Metab. 2019. Vol. 30, № 11. P. 833–843. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.07.002>
12. Fernandois D., Cruz G., Na E.K. et al. Kisspeptin level in the aging ovary is regulated by the sympathetic nervous system // J. Endocr. 2017. Vol. 232, № 1. P. 97–105. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0181>
13. Fernandois D., Na E., Cuevas F. et al. Kisspeptin is involved in ovarian follicular development during aging in rats // J. Endocr. 2016. Vol. 228, № 3. P. 161–170. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0429>
14. Gaytan F., Garcia-Galiano D., Dorfman M.D. et al. Kisspeptin receptor haplo-insufficiency causes premature ovarian failure despite preserved gonadotropin secretion // Endocrinology. 2014. Vol. 155. P. 3088–3097. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1110>
15. Gore A.C., Walker D.M., Zama A.M. et al. Early life exposure to endocrine-disrupting chemicals causes lifelong molecular reprogramming of the hypothalamus and premature reproductive aging // Molec. Endocr. 2011. Vol. 25, № 12. P. 2157–2168. <https://doi.org/10.1210/me.2011-1210>
16. Gründker C., Bauerschmitz G., Knapp J. et al. Inhibition of SDF-1/CXCR4-induced epithelial–mesenchymal transition by kisspeptin-10 // Breast Cancer Res. Treatm. 2015. Vol. 152, № 1. P. 41–50.
17. Hu K.L., Chang H.M., Zhao H.C. et al. Potential roles for the kisspeptin/kisspeptin receptor system in implantation and placentalation // Hum. Reprod. Update. 2019. Vol. 25, № 3. P. 326–343. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy046>
18. Hussain M.A., Song W.J., Wolfe A. There is kisspeptin and then there is kisspeptin // Trends Endocr. Metab. 2015. Vol. 26, № 10. P. 564–572. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.07.008>
19. Izzi-Engbeaya C., Comninou A.N., Clarke S.A. et al. The effects of kisspeptin on β -cell function, serum metabolites and appetite in humans // Diabetes Obesity Metab. 2018. Vol. 20, № 12. P. 2800–2810. <https://doi.org/10.1111/dom.13460>
20. Jayasena C.N., Abbara A., Narayanaswamy S. et al. Direct comparison of the effects of intravenous kisspeptin-10, kisspeptin-54 and GnRH on gonadotrophin secretion in healthy men // Hum. Reprod. 2015. Vol. 30, № 8. P. 1934–1941. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev143>
21. Jayasena C.N., Comninou A.N., Januszewski A. et al. Plasma kisspeptin: a potential biomarker of tumor metastasis in patients with ovarian carcinoma // Clin. Chem. 2012. Vol. 58, № 6. P. 1061–1063. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011>
22. Ji K., Ye L., Mason M.D., Jiang W.G. The Kiss-1/Kiss-1R complex as a negative regulator of cell motility and cancer metastasis // Int. J. molec. Med. 2013. Vol. 32, № 4. P. 747–754.
23. Ji K., Ye L., Ruge F. et al. Implication of metastasis suppressor gene, Kiss-1 and its receptor Kiss-1R in colorectal cancer // BMC Cancer. 2014. Vol. 14. Article number 723. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-723>
24. Jiang W.C., Xu S., Dudman J.T. Hippocampal representations of foraging trajectories depend upon spatial context // Nat. Neurosci. 2022. Vol. 25. P. 1693–1705. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01201-7>
25. Khonacha S. E., Mirbehbahani S.H., Davoudi S. et al. Kisspeptin-13 prevented the electrophysiological alterations induced by amyloid-beta pathology in rat: Possible involvement of stromal interaction molecules and pCREB // Brain Res. Bull. 2022. Vol. 184. P. 13–23.
26. Kołodziejcki P. A., Pruszyńska-Oszmałek E., Korek E. et al. Serum levels of spexin and kisspeptin negatively correlate with obesity and insulin resistance in women // Physiol. Res. 2018. Vol. 67, № 1. P. 45–56. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933467>
27. Lederman M.A., Lebesgue D., Gonzalez V.V. et al. Age-related LH surge dysfunction correlates with reduced responsiveness of hypothalamic anteroventral periventricular nucleus kisspeptin neurons to estradiol positive feedback in middle-aged rats // Neuropharmacology. 2010. Vol. 58. P. 314–320. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.06.015>
28. Lippincott M.F., Chan Y.M., Rivera Morales D. et al. Continuous kisspeptin administration in postmenopausal women: impact of estradiol on luteinizing hormone secretion // J. clin. Endocr. Metab. 2017. Vol. 102, № 6. P. 2091–2099. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3952>
29. Makri A., Msaouel P., Petraki C. et al. KISS1/KISS1R expression in eutopic and ectopic endometrium of women suffering from endometriosis // In vivo. 2012. Vol. 26, № 1. P. 119–127.
30. Mattam U., Talari N.K., Thiriveedi V.R. et al. Aging reduces kisspeptin receptor (GPR54) expression levels in the hypothalamus and extra-hypothalamic brain regions // Exp. Ther. Med. 2021. Vol. 22, № 3. P. 1019. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10451>
31. Merhi Z., Thornton K., Bonney E. et al. Ovarian kisspeptin expression is related to age and to monocyte chemoattractant protein-1 // J. Assist. Reprod. Genetics. 2016. Vol. 33, № 4. P. 535–543. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0672-x>
32. Nagai K., Doi R., Katagiri F. et al. Prognostic value of metastin expression in human pancreatic cancer // J. Exp. clin. Cancer Res. 2009. Vol. 28, № 1. P. 9. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-28-9>
33. Nijher G.M., Chaudhri O.B., Ramachandran R. et al. The effects of kisspeptin-54 on blood pressure in humans and plasma kisspeptin concentrations in hypertensive diseases of pregnancy // Brit. J. clin. Pharmacol. 2010. Vol. 70, № 5. P. 674–681. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03746.x>
34. Ohtaki T., Shintani Y., Honda S. et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor // Nature. 2001. Vol. 411, № 6837. P. 613–617. <https://doi.org/10.1038/35079135>
35. Parker P.A., Coffman E.A., Pohler K.G. et al. Acute and subacute effects of a synthetic kisspeptin analog, C6, on serum concentrations of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, and testosterone in prepubertal bull calves // Theriogenology. 2019. Vol. 130. P. 111–119. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.03.002>
36. Peng J., Xu H., Yang B. et al. Plasma levels of kisspeptins in postmenopausal Chinese women do not show substantial elevation // Peptides. 2010. Vol. 31, № 12. P. 2255–2258. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.09.001>
37. Pinilla L., Aguilar E., Dieguez C. et al. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms // Physiol. Rev. 2012. Vol. 92. P. 1235–1316. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2010>
38. Prague J.K., Dhillon W.S. Potential clinical use of kisspeptin // Neuroendocrinology. 2015. Vol. 102, № 3. P. 238–245.

39. Roa J., Castellano J.M., Navarro V.M. Kisspeptins and the control of gonadotropin secretion in male and female rodents // *Peptides*. 2009. Vol. 30. P. 57–66.
40. Salis E. Kisspeptin neuroprotection against amyloid- β induced damage // *Alzheimer's & Dementia: J. Alzheimer's Ass.* 2017. Vol. 13, № 7. P. 1494. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.07.584>
41. Sanchez-Carbayo M., Capodieci P., Cordon-Cardo C. Tumor suppressor role of KiSS-1 in bladder cancer: loss of KiSS-1 expression is associated with bladder cancer progression and clinical outcome // *Amer. J. Pathol.* 2003. Vol. 162, № 2. P. 609–617. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63854-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63854-0)
42. Sánchez-Garrido M.A., Ruiz-Pino F., Manfredi-Lozano M. et al. Obesity-induced hypogonadism in the male: premature reproductive neuroendocrine senescence and contribution of Kiss1-mediated mechanisms // *Endocrinology*. 2014. Vol. 155, № 3. P. 1067–1079. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1584>
43. Sato K., Shirai R., Hontani M. et al. Potent vasoconstrictor kisspeptin-10 induces atherosclerotic plaque progression and instability: reversal by its receptor GPR 54 Antagonist // *J. Amer. Heart Ass.* 2017. Vol. 6, № 4. e005790. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005790>
44. Seminara S. B., Messenger S., Chatzidaki E. E. et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty // *New Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349, № 17. P. 1614–1627. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035322>
45. Song W.J., Mondal P., Wolfe A. et al. Glucagon regulates hepatic kisspeptin to impair insulin secretion // *Cell Metab.* 2014. Vol. 19, № 4. P. 667–681. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.03.005>
46. Song G.Q., Zhao Y. Kisspeptin-10 inhibits the migration of breast cancer cells by regulating epithelial-mesenchymal transition // *Oncol. Rep.* 2015. Vol. 33, № 2. P. 669–674. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3619>
47. Stathaki M., Armakolas A., Dimakakos A. et al. Kisspeptin effect on endothelial monocyte activating polypeptide II (EMAP-II)-associated lymphocyte cell death and metastases in colorectal cancer patients // *Molec. Med.* 2014. Vol. 20, № 1. P. 80–92.
48. Szeliga A., Czyzyk A., Podfigurna A. et al. The role of kisspeptin/neurokinin B/dynorphin neurons in pathomechanism of vasomotor symptoms in postmenopausal women: from physiology to potential therapeutic applications // *Gynec. Endocr.* 2018. Vol. 34, № 11. P. 913–919. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1480711>
49. Tamer Erel C., Betul Ozcivit I., Inan D. et al. Serum kisspeptin levels along reproductive period in women: is it a marker for aging? // *Gynec. Endocr.* 2022. Vol. 38, № 3. P. 267–272. <https://doi.org/10.1080/09513590.2022.2028768>
50. Tena-Sempere M. Roles of kisspeptins in the control of hypothalamic-gonadotropic function: focus on sexual differentiation and puberty onset // *Pediatr. Neuroendocr.* 2010. Vol. 17. P. 52–62. <https://doi.org/10.1159/000262528>
51. Tolson K.P., Garcia C., Yen S. et al. Impaired kisspeptin signaling decreases metabolism and promotes glucose intolerance and obesity // *J. clin. Investig.* 2014. Vol. 124, № 7. P. 3075–3079.
52. Veldhuis J.D. Aging and hormones of the hypothalamo-pituitary axis: Gonadotropic axis in men and somatotrophic axes in men and women // *Ageing Res. Rev.* 2008. Vol. 7. P. 189–208.
53. Wang H., Jones J., Turner T. et al. Clinical and biological significance of KISS1 expression in prostate cancer // *Amer. J. Pathol.* 2012. Vol. 180, № 3. P. 1170–1178. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.11.020>
54. Watanabe T., Sato K. Roles of the kisspeptin/GPR54 system in pathomechanisms of atherosclerosis // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2020. Vol. 30, № 6. P. 889–895. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.02.017>
55. Wiiger M.T., Bideli H., Fodstad O. et al. The MOC31PE immunotoxin reduces cell migration and induces gene expression and cell death in ovarian cancer cells // *J. Ovar. Res.* 2014. Vol. 7. Article number 23. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-7-23>
56. Xie Q., Kang Y., Zhang C. et al. The role of kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction // *Front. Endocr. (Lausanne)*. 2022. Vol. 13. P. 925206. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.925206>
57. Zajac M., Law J., Cvetkovic D.D. et al. GPR54 (KISS1R) transactivates EGFR to promote breast cancer cell invasiveness // *PloS One*. 2011. Vol. 6, № 6. e21599. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021599>
58. Zhang Y., Hou Y., Wang X. et al. The effects of kisspeptin-10 on serum metabolism and myocardium in rats // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, № 7. P. 0179164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179164>
59. Zhang Y., Huang Z., Zhu Z. et al. Upregulated UHRF1 promotes bladder cancer cell invasion by epigenetic silencing of KISS1 // *PloS One*. 2014. Vol. 9, № 10. e104252. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104252>

Поступила в редакцию 09.02.2023

После доработки 21.03.2023

Принята к публикации 27.03.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 2. P. 188–197

D.O. Ivanov, A.O. Drobintseva, R.A. Nasyrov

KISSPEPTINS: ROLE IN THE AGING OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM AND THE DEVELOPMENT OF COMORBID PATHOLOGY

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., St. Petersburg 194100,
e-mail: anna.drobintseva@gmail.com

The literature review is devoted to the role of kisspeptins in aging. There are data about the involvement of kisspeptins in the development of menopause and ovarian aging, as well as metabolic syndrome. In addition, the role of kisspeptins in the development of age-related diseases such as diabetes mellitus, coronary heart disease, and Alzheimer's disease is described. Involvement of kisspeptins and kisspeptin receptors in the development of malignant neoplasms are postulated. Evidence of the antimetastatic properties of the kisspeptin protein, as well as the possibility of using it as a tumor marker, is presented.

Key words: *kisspeptins, peptide hormones, aging of the reproductive system, metabolic diseases, suppression of metastasis*

М.А. Сиротко¹, М.Б. Денисенко², И.А. Золотовская¹, М.В. Комарова^{1,3}

ЧАСТОТА ОТДЕЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ

¹ Самарский государственный медицинский университет, 443099, Самара, Чапаевская ул., 89, e-mail: sirotkoml@mail.ru; ² Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», 109028, Москва, Покровский бульвар, 11; ³ Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева, 443086, Самара, Московское шоссе, 34

Актуальным направлением медико-социальных исследований является проведение проспективных исследований когорты пациентов старшего возраста с хроническими неинфекционными заболеваниями, направленных на изучение уровня летальности с учетом наличия/отсутствия синдрома старческой астении. Проведено проспективное клинико-эпидемиологическое обследование 1 261 пациента 80 лет и старше, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях. Были сформированы три группы пациентов: без синдрома старческой астении (7,6%), в состоянии преастении (23,5%), со старческой астенией (68,9%). Через один календарный год был проведен анализ причин смерти респондентов всех трех групп. Высокая статистически значимая частота распространенности хронических заболеваний у пациентов с синдромом старческой астении по сравнению с не имеющими признаков данного синдрома отмечена при артериальной гипертензии, ХСН, остеоартрозе, возрастной макулярной дегенерации, ХБП, деменции, онкологических заболеваниях, анемии, неосложненного сахарного диабета. В структуре причин смерти пациентов 80 лет и старше преобладали болезни системы кровообращения, нервной системы, новообразования, заболевания печени, сахарный диабет. Отношение шансов риска умереть в течение 1 года у пациентов, не имеющих синдрома старческой астении, составляет 0,32 (по сравнению с пациентами со старческой астенией, у которых риск принят за 1).

Ключевые слова: *пожилой и старческий возраст, старческая астения, коморбидность, проспективное исследование, летальность*

С возрастом, который является значимым критерием развития многочисленных хронических заболеваний, для пациентов пожилого и старческого возраста повышается риск развития коморбидности. Взаимосвязи хронических заболеваний и синдрома старческой астении сложны и многофакторны. С одной стороны, множественные одновременно существующие в организме пожилого

человека хронические неинфекционные заболевания взаимно отягощают друг друга, способствуют развитию зависимости от посторонней помощи, инвалидности и увеличению смертности. На фоне множественной хронической патологии происходит истощение функциональных резервов стареющего организма со снижением интенсивности ответных восстановительных компенсаторных и регенераторных реакций. Количество хронических заболеваний, «накопленных» гериатрическим пациентом, постепенно ограничивает активность, приводит к ухудшению общего самочувствия и способствует развитию старческой хрупкости. С другой стороны, развитие синдрома старческой астении (ССА) утяжеляет течение хронических заболеваний, ухудшает прогноз, повышает смертность [1, 3, 17].

Исследователи отмечают связь старческой астении с нарушением социальной адаптации пациента, зависимостью от посторонней помощи, нарушениями когнитивной сферы, полиморбидностью [2, 5, 11, 12, 15]. По данным Р. Hanlon и соавт., при наличии четырех и более хронических заболеваний особенно высок риск развития ССА [ОШ 27,1 (ДИ 25,3–29,1)] [19].

Взаимное отягощение симптоматики, зачастую стертую и атипичную течение болезней у гериатрических пациентов осложняют диагностику и лечение [7]. Поэтому проведение проспективных исследований с включением когорты пациентов старшего возраста с хроническими неинфекционными заболеваниями, направленных на изучение уровня их летальности с учетом наличия/отсутствия ССА, является актуальной научно-практической проблемой.

Цель работы — изучение частоты отдельных хронических неинфекционных заболеваний у пациентов 80 лет и старше с учетом наличия/отсутствия

у них ССА. Задачи: 1) выявить наиболее распространенные из зарегистрированных хронических неинфекционных заболеваний у пациентов с ССА, преастенией и без астении в амбулаторных условиях; 2) оценить риск смерти пациентов с ССА, преастенией и без астении при их динамическом наблюдении; 3) провести анализ структуры причин смерти пациентов 80 лет и старше при наличии и отсутствии ССА.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе поликлинического отделения крупного лечебного учреждения — ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 4» (Самара), которое оказывает первичную медико-санитарную помощь значительной части населения Октябрьского района. К поликлиническому отделению на постоянное медицинское обслуживание прикреплены 64 933 человека, из них 47 500 — взрослые, из которых пациенты 80 лет и старше составляют 6,4% (3 024 человека). В поликлинике работает 29 территориальных врачебных участков.

В процессе исследования была разработана карта медико-социального обследования пациентов старшего возраста и сформирована выборка на каждом врачебном участке. На основе карты в 2018 г. был проведен опрос респондентов (непосредственно пациентов или их родственников на приеме в поликлинике, на дому участковыми медицинскими сестрами). Исследование дополнительно детальным анализом первичной медицинской документации.

Отбор респондентов происходил случайным образом, но с двумя заранее заданными обязательными условиями: во-первых, включение в выборку прикрепленных пациентов с каждого территориального врачебного участка поликлиники и, во-вторых, с соблюдением соотношения по полу (мужчины:женщины — 1:3). Данное соотношение было найдено эмпирически по территориальному участку с минимальным числом пациентов 80 лет и старше — 33 человека (8 мужчин и 25 женщин).

Из заполненных карт медико-социального обследования нами была сформирована база данных и проведена их статистическая обработка (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021621415, дата регистрации 01.07.2021 г.).

В исследование был включен 1 261 человек (42% от общего числа прикрепленных и получающих медицинскую помощь в данном поликлини-

ческом отделении жителей возрастной группы 80 лет и старше). Количество мужчин составило 347 (27,5%), женщин — 914 (72,5%), что соответствует распределению по полу в старших возрастных группах в целом по Самаре.

В настоящем исследовании в качестве диагностического инструментария по изучению распространенности ССА в популяции амбулаторных пациентов 80 лет и старше был использован опросник «Возраст не помеха», разработанный и валидированный в Российском геронтологическом научно-клиническом центре [9].

Следующим этапом работы для оценки влияния ССА на продолжительность жизни респондентов явилось проспективное наблюдение трех групп пациентов (без старческой астении, с преастенией и со старческой астенией). Через один календарный год после первоначального этапа нами был проведен анализ причин смерти участников всех трех групп. Данные о причинах смерти были получены из автоматизированной системы (АС) «Смертность», наполняемость которой обеспечивается медицинскими организациями Самарской обл. на основе выданных учетных форм № 106/у-08 «Медицинское свидетельство о смерти». Учитывая уровень летальности пациентов в каждой из трех изучаемых групп, были рассчитаны отношения шансов риска смерти с использованием метода логистической регрессии.

Для статистического анализа использовали SPSS 25. Количественные признаки представлены в виде среднего и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$). Сравнение признаков, оцененных в номинальной шкале, в разных группах выполняли с помощью анализа таблиц сопряженности с расчётом критерия χ^2 , при размерности таблицы сопряженности 2×2 использовали поправку Йетса. Для оценки силы влияния различных факторов на риск смерти строили множественную логистическую регрессию методом пошагового включения потенциальных предикторов. Критическое значение уровня значимости (p) принимали равным 0,05. Исследование соответствует этическим требованиям, от всех пациентов своевременно было получено информированное добровольное согласие на использование персональных данных.

Результаты и обсуждение

Анализ ответов по опроснику «Возраст не помеха» по сумме набранных баллов позволил сформировать три группы пациентов: без синдрома старческой астении — 0 баллов, 96 (7,6%) человек,

в состоянии преастении — в среднем 1,6 балла, 296 (23,5%) человек, со старческой астенией — в среднем 4,3 балла, 869 (68,9%) человек, табл. 1.

В целом частота распространенности ССА у пациентов 80 лет и старше, обследованных в амбулаторных условиях, составила 70%, преастении — 23%. С учетом пола респондентов, частота старческой астении у мужчин старше 80 лет составила 57,6%, преастении — 31,1%, у женщин выявлено иное распределение — 73,2 и 20,6% соответственно.

Самыми частыми заболеваниями у пациентов старческого возраста были болезни органов кровообращения, а из них самым распространенным синдромом, который был зарегистрирован у пациентов всех изучаемых групп, явилась артериальная гипертензия (табл. 2).

Артериальная гипертензия отмечена почти у 60% пациентов, не страдающих ССА, и у каждого 7 из 10 респондентов с признаками преастении и астении (здесь и далее приводится разница между группами пациентов с астенией и без нее — она статистически значима, $\chi^2=9,461$, $\rho=0,009$).

Из других болезней системы кровообращения, выявленных у амбулаторных пациентов старше 80 лет, отмечен высокий уровень заболеваемости стабильной стенокардией у каждого третьего (разница между группами пациентов статистически не значима, $\chi^2=2,289$, $\rho=0,318$) и ХСН — у каж-

дого четвертого (разница между группами пациентов статистически значима, $\chi^2=11,967$, $\rho=0,003$).

На втором месте по частоте у пациентов отмечены заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани, в частности остеоартроз. Почти 41% пациентов, имеющих ССА, страдают данной патологией, отличие с группой «крепких» пациентов статистически значимо ($\chi^2=6,365$, $\rho=0,041$, см. табл. 2).

Значительно ухудшают состояние здоровья пациента старшего возраста и качество его жизни заболевания органа зрения. Доля возрастной макулярной дегенерации составляет в группе респондентов со старческой преастенией и астенией 30%, отличия с группой не имеющих ССА статистически значимы ($\chi^2=33,145$, $\rho<0,001$, см. табл. 2).

При сравнительном анализе частоты ХБП у пациентов с ССА (16,9%) и без нее (7,3%) отмечена более чем двухкратная разница наличия данной патологии у респондентов с ССА (разница между группами статистически значима, $\chi^2=5,977$, $\rho=0,05$).

По нашим данным, подтверждена статистическая значимость наличия деменции у лиц с преастенией в 2 раза чаще по сравнению с не имеющими признаков старческой астении и в 3 раза чаще у лиц, страдающих астенией, также при сравнении с сохранными пациентами (разница между группами статистически значима, $\chi^2=8,087$, $\rho=0,018$).

Таблица 1

Сравнительный анализ пациентов 80 лет и старше по возрасту и наличию/отсутствию синдрома старческой астении, абс. число (%)

Возраст, лет	Без старческой астении	С преастенией	Со старческой астенией	$P_{общая}$	Межгрупповые сравнения		
					P_{0-1}	P_{0-2}	P_{1-2}
80–84	72 (75)	201 (67,9)	477 (54,9)	<0,001	0,236	<0,001	<0,001
85–89	18 (18,8)	53 (17,9)	256 (29,5)		0,974	0,037	<0,001
90–99	6 (6,2)	40 (13,5)	133 (15,3)		0,082	0,025	0,513
100 и более	–	2 (0,7)	3 (0,3)		0,991	0,705	0,815
<i>Итого</i>	96 (100)	296 (100)	869 (100)	–	–	–	–

Таблица 2

Распределение пациентов 80 лет и старше с наличием/отсутствием синдрома старческой астении по хроническим заболеваниям/синдромам, абс. число (%)

Заболевание/синдром	Без старческой астении	Преастения	Со старческой астенией
Артериальная гипертензия	57 (59,4)	213 (72)	644 (74,1)
Стабильная стенокардия	28 (29,2)	104 (35,1)	320 (36,8)
ХСН	13 (13,5)	71 (24)	252 (29)
Остеоартроз	30 (31,3)	101 (34,1)	354 (40,7)
Возрастная макулярная дегенерация	21 (21,9)	91 (30,7)	267 (30,7)

Изученные отличия между группами с наличием и отсутствием старческой астении и диагнозом онкологического заболевания показали, что разница между группами является статистически значимой: у пациентов со старческой астенией онкопатология была выявлена в 3,4 раза чаще, чем без нее ($\chi^2=9,902$, $p=0,007$).

Анемия в изучаемой выборке респондентов в 2 раза чаще выявлена у лиц с преастенией и в 3 раза чаще, чем у «крепких» пациентов (разница статистически значима, $\chi^2=6,349$, $p=0,042$).

Болезни предстательной железы имеются у пациентов всех трех групп более чем у каждого третьего мужчины старше 80 лет (33,3–39,5%), однако статистически значимых отличий в этих группах не выявлено ($\chi^2=0,594$, $p=0,743$).

Также отдельного внимания заслуживают результаты изучения у респондентов наличия/отсутствия сахарного диабета и его форм. Для неосложненной формы заболевания отмечено превышение таких пациентов в группах пациентов с преастенией (в 1,3 раза) и астенией (в 1,5 раза) по сравнению с группой «крепких» пациентов». Для формы заболевания с повреждением органов-мишеней статистически значимых отличий в группах не выявлено ($\chi^2=3,091$, $p=0,543$).

Для оценки влияния ССА на продолжительность жизни респондентов нами было проведено проспективное наблюдение за тремя группами пациентов (без старческой астении, с преастенией и со старческой астенией). Всего по трем группам был выявлен 131 умерший пациент: 5 человек — из группы без старческой астении, 11 — из груп-

пы с преастенией и 115 — из группы со старческой астенией (табл. 3).

В соответствии с имеющимся числом пациентов в каждой изучаемой группе, летальность в группе без старческой астении составила 5,2%, в группе с преастенией — 3,7%, в группе со старческой астенией — 13,2%. Таким образом, в течение года из пациентов, у которых была диагностирована старческая астения, умирает каждый седьмой.

При сравнении частоты наступления летального исхода в группе респондентов со старческой астенией и в группе без старческой астении разница статистически значима ($p=0,036$). Также статистически достоверна разница в частоте смерти при сравнении группы пациентов со старческой астенией и группы с преастенией ($p<0,001$).

Что касается статистически не значимой разницы между группами пациентов с преастенией и без старческой астении, то можно предположить более внимательное отношение к изменению своего здоровья и активное лечение имеющихся заболеваний у тех, кто перешел в группу преастенией, и, возможно, малой длительностью периода наблюдения за изучаемой выборкой больных.

При помощи метода логистической регрессии было изучено одновременное влияние на риск смерти таких факторов, как пол, возраст и наличие старческой астении. Возраст оказался статистически не значимым и в логистическую модель не вошел. Рассчитанные отношения шансов (ОШ) наступления смерти респондентов в зависимости от пола и наличия или отсутствия старческой астении представлены в табл. 4.

Таблица 3

Результаты проспективного наблюдения (1 год) пациентов 80 лет и старше с наличием/отсутствием синдрома старческой астении, абс. число (%)

Исход	Без старческой астении (0)	Преастения (1)	Со старческой астенией (2)	<i>p</i>	<i>p</i> ₀₋₁	<i>p</i> ₀₋₂	<i>p</i> ₁₋₂
Жив	91 (94,8)	285 (96,3)	754 (86,8)	<0,001	0,731	0,036	<0,001
Умер	5 (5,2)	11 (3,7)	115 (13,2)		0,731	0,036	<0,001

Таблица 4

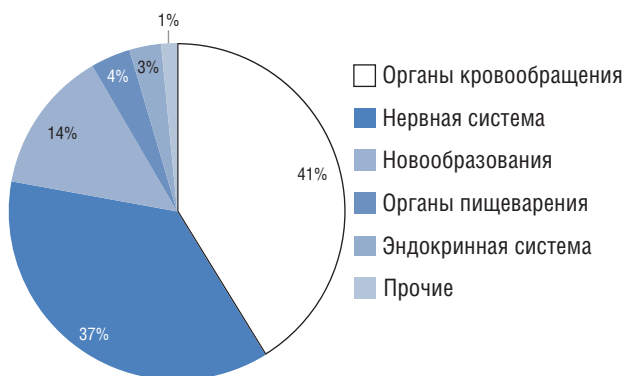
Отношения шансов (ОШ) риска наступления смерти при мониторинге пациентов с наличием/отсутствием синдрома старческой астении

Фактор риска смерти	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Пол (женщины по сравнению с мужчинами)	0,56 (0,38–0,83)	0,004
Со старческой астенией (референтная группа)	1	–
Без старческой астении	0,32 (0,13–0,81)	0,016
С преастенией	0,23 (0,12–0,44)	<0,001

В качестве референтной взята наиболее многочисленная группа респондентов со старческой астенией и ее значение ОШ принято за 1. При расчете ОШ умереть в течение 1 года у пациентов, не имеющих ССА, оно составило 0,32 (95% ДИ 0,13–0,81, $\rho=0,016$). При расчете ОШ умереть в течение 1 года у пациентов с преастенией оно составило 0,23 (95% ДИ 0,12–0,44, $\rho<0,001$).

При анализе умершего 131 пациента 80 лет и старше по причинам смерти, согласно МКБ-10, установлено, что самую многочисленную группу умерших составили пожилые люди с болезнями системы кровообращения — 41,2% (рисунок). Вторую группу по частоте летального исхода составили пациенты с болезнями нервной системы (36,6%). Третье место среди умерших лиц 80 лет и старше занимали пациенты с новообразованиями (13,7%). При ранжировании причин смерти респондентов на четвертом месте расположены болезни органов пищеварения (3,8%). На пятом месте находятся болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (3,1%).

В клинических рекомендациях по коморбидной патологии отмечено, что у лиц 65 лет и старше полиморбидность весьма распространена и встречается с частотой 47,3–98% [6]. Сочетание полиморбидности и ССА препятствует активному долголетию, ухудшает качество жизни, тем самым увеличивая риск неблагоприятных исходов, инвалидизации и смертности пожилых людей. В проспективном исследовании М. Cardona и соавт. [14] у пациентов старше 65 лет, госпитализированных по разным причинам в стационар, самым значимым независимым предиктором краткосрочной смерти было наличие ССА, при этом риск смерти увеличивался в 2 раза. Результаты исследования BELFRAIL с участием 567 человек 80 лет и стар-



Количество умерших пациентов 80 лет и старше по различным причинам, срок наблюдения — 1 год

ше показали, что ССА явился сильным фактором риска смертности в этой возрастной группе [25].

Особое внимание диагностике и прогнозу ССА с учетом индивидуальных особенностей пожилого пациента следует уделять в первичном звене здравоохранения [4]. По нашим данным, самым частым состоянием у пациентов старческого возраста выявлена артериальная гипертензия — более чем в 70% наблюдений как у имеющих ССА, так и с преастенией. Данный факт подтверждается в исследованиях В.Н. Лариной и соавт. — 88,2% [8], Д.П. Курмаева и соавт. — 77,59% [7], N.A. Ricci и соавт. — 84,4% [21].

По данным А.В. Турушевой, у группы пациентов с ССА проявления сердечно-сосудистых заболеваний составили: инфаркт миокарда — у 14,1%, фибрилляция предсердий — у 36,2%, ОНМК — у 18,4%, что в сумме (почти 70%) также можно оценить как самую распространенную патологию [10]. В исследовании А. Dougos и соавт. [16] было показано, что значения АД <140/90 мм рт. ст. во время антигипертензивной терапии могут быть связаны с повышенным риском смертности у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе.

В исследовании N.A. Ricci и соавт. у пациентов с большим количеством факторов сердечно-сосудистого риска выявлена наиболее высокая частота встречаемости ССА и преастении ($\rho=0,005$) [21].

В проспективном исследовании, в которое вошли 497 пациентов с сердечной недостаточностью (средний возраст — 85,2±7,3 года) и продолжительностью наблюдения 1 год, 57,5% оказались хрупкими в соответствии с критериями фенотипической модели [22]. Смертность была выше у пациентов с низкой физической активностью [ОШ 1,64 (1,10–2,45)] и истощением [ОШ 1,83 (1,21–2,77)]. Хрупкость была связана с повышенным риском повторных госпитализаций [ОШ 1,66 (1,17–2,36)] и снижением функциональных резервов организма [ОШ 1,67 (1,01–2,79)].

Высокий уровень заболеваемости болезнями системы кровообращения у пожилых людей по результатам нашего проспективного исследования подтверждается наибольшей долей (41,2%) случаев летальности с диагнозом болезней системы кровообращения от общего числа умерших от всех причин.

Следующей по частоте распространенности хронических неинфекционных заболеваний в нашем исследовании выявлена патология костно-мышечной системы и соединительной ткани, почти по-

ловина пациентов с ССА страдают остеортозом. В работе В.Н. Лариной и соавт. [8] выявлена еще бóльшая частота данных болезней (88,2%), наше отличие, возможно, связано с недоучетом данной патологии в амбулаторных условиях.

Актуальность ХБП у пожилых людей высока, но, как показано в работе G. Van Pottelbergh и соавт. [26], влияние снижения расчетной СКФ на смертность и функционирование до сих пор неясно.

Нарушение когнитивных функций у самого старого населения является одним из клинически значимых синдромов развития старческой астении. В многоцентровом обсервационном исследовании J. Намано и соавт. с включением 382 амбулаторных пациентов (средний возраст — $77,4 \pm 7,9$ года) во время прохождения осмотра у врачей общей практики выявлено, что старческая астения явилась одним из факторов, наряду с неврологическими заболеваниями, раком и заболеваниями почек, определяющим более высокий риск развития осложнений и смерти [18].

На примере проспективного популяционного когортного исследования с участием 1 212 пожилых людей (416 мужчин, средний возраст — 93,3 года) можно отметить, что самый высокий риск смертности (ОШ 2,60; 95% ДИ 2,06–3,27) отмечен у пациентов с анемией и когнитивными нарушениями [29]. По нашим данным, летальность в группе пациентов 80 лет и старше со старческой астенией составила 13,2%, болезни нервной системы (36,6% случаев) заняли второе место среди причин смерти в данной выборке.

Взаимосвязь частоты возникновения онкологических заболеваний и увеличения возраста неоднократно доказана в многочисленных клинических и эпидемиологических исследованиях [14, 28]. Особо следует отметить выявленный нами более высокий уровень частоты онкологических заболеваний у лиц с преастенией по сравнению с имеющими старческую астению. Для объяснения этого факта требуются дополнительные исследования.

В исследовании N.A. Ricci и соавт. сахарный диабет 2-го типа был более распространен у хрупких и прехрупких пациентов ($p \leq 0,001$) [21]. В нашей работе также выявлена бóльшая распространенность сахарного диабета у пациентов с преастенией (в 1,3 раза) и астенией (в 1,5 раза) по сравнению с группой «крепких» пациентов.

Следует согласиться с выводами исследования Z. Rezaei-Shahsavarloo и соавт., что проведение проспективных исследований с участием пациентов с ССА и наличием сочетанной множественной

патологии актуально и практически востребовано, поскольку составление индивидуального плана лечения и наблюдения позволяет уменьшить нарушения когнитивных функций, степень зависимости от посторонней помощи и риск снижения уровня физического функционирования, сократить число койко-дней лечения, уменьшить риск повторных госпитализаций и уровень смертности [20].

Заключение

Достаточное число проспективных популяционных когортных исследований во многих странах, направленных на выявление и изучение различных ассоциаций хронических неинфекционных заболеваний и синдрома старческой астении у растущей в демографическом отношении возрастной группы 80 лет и старше, позволяет накапливать и реализовывать научно-практический опыт диагностики и лечения коморбидных состояний [13, 23, 24, 27].

В результате проведенного обследования в амбулаторных условиях трех сформированных групп пациентов 80 лет и старше с наличием синдрома старческой астении, преастении и без астении выявлены наиболее распространенные из зарегистрированных у них ранее хронических неинфекционных заболеваний в каждой группе. Высокая частота хронических заболеваний у пациентов с синдромом старческой астении по сравнению с не имеющими признаков данного синдрома, разница в уровне которых подтверждена статистически, отмечена при артериальной гипертензии, ХСН, остеоартрозе, возрастной макулярной дегенерации, ХБП, деменции, онкологических заболеваниях, анемии, неосложненного сахарного диабета.

При расчете отношения шансов риска умереть в течение 1 года у пациентов, не имеющих синдрома старческой астении, оно составляет 0,32, у пациентов с преастенией — 0,23 (по сравнению с пациентами со старческой астенией, у которых риск принят за 1). У женщин по сравнению с мужчинами риск смерти составляет 0,56.

В структуре причин смерти пациентов 80 лет и старше преобладают болезни системы кровообращения. На втором ранговом месте отмечены болезни нервной системы, на третьем — новообразования.

В дальнейшем необходимо продолжать изучение сложных и многофакторных взаимосвязей различных хронических неинфекционных заболеваний и синдрома старческой астении у населения самого старшего возраста для снижения риска прогрессирования заболеваний и неблагоприятных исходов.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Булгакова С.В., Тренева Е.В., Захарова Н.О. и др. Саркопения: многокомпонентная стратегия диагностики и терапии (обзор литературы) // Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 405–414.
2. Вегнер Е.А., Кривошапова К.Е., Барбараш О.Л. Сложности диагностики синдрома старческой астении среди пожилого населения различных стран // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020. Т. 9. № 4. С. 95–104.
3. Гусева В.М., Захарова Н.О., Курмаев Д.П. Характеристика жесткости магистральных артерий у пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 2. С. 320–325.
4. Драпкина О.М., Самородская И.В., Ларина В.Н. Вызовы и перспективы профилактической медицины на уровне первичного звена // Проф. мед. 2018. Т. 21. № 5. С. 15–21.
5. Клинические рекомендации по старческой астении Российской ассоциации геронтологов и гериатров 2020 года.
6. Коморбидная патология в клинической практике: Клинические рекомендации // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2017. Т. 16. № 6. С. 5–56.
7. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Захарова Н.О., Воронина Е.А. Определение предикторов развития старческой астении у мужчин пожилого и старческого возраста на фоне полиморбидности // Современные пробл. здравоохран. и мед. статистики. 2020. № 3. С. 442–461.
8. Ларина В.Н., Кудина Е.В., Головкин М.Г. и др. Встречаемость гериатрических синдромов у амбулаторных пациентов старшего возраста // Леч. дело. 2019. № 2. С. 13–20.
9. Качева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 2. С. 236–242.
10. Турушева А.В., Фролова Е.В., Богданова Т.А. Распространенность синдрома старческой астении и его влияние на функциональный статус в зависимости от используемой диагностической модели: результаты исследования «Хрусталь» // Рос. семейный врач. 2021. Т. 25. № 1. С. 35–43.
11. Шлепцова М.В., Фролова Е.В. Распространенность основных гериатрических синдромов в практике врача-гериатра амбулаторного этапа и возможности их коррекции // Рос. семейный врач. 2018. Т. 22. № 2. С. 30–36.
12. Шостак Н.А., Мурадянц А.А., Кондрашов А.А. Саркопения и перекрестные синдромы — значение в клинической практике // Клиницист. 2016. Т. 10. № 3. С. 10–14.
13. Boshuizen H.C., Izaks G.J., Van Buuren S., Ligthart G.J. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study // Brit. med. J. 1998. № 316. P. 1780.
14. Cardona M., O'Sullivan M., Lewis E.T. et al. Prospective Validation of a Checklist to Predict Short-term Death in Older Patients After Emergency Department Admission in Australia and Ireland // Acad. Emerg. Med. 2019. Vol. 26, № 6. P. 610–620.
15. Dodds R.M., Sayer A.A. Sarcopenia, frailty and mortality: the evidence is growing // Age Ageing. 2016. Vol. 45, № 5. P. 570–571.
16. Douros A., Tolle M., Ebert N. et al. Control of blood pressure and risk of mortality in a cohort of older adults: the Berlin Initiative Study // Europ. Heart J. 2019. Vol. 40, № 25. P. 2021–2028.
17. Inouye S.K., Studenski S., Tinetti M.E., Kuchel G.A. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept // J. Amer. Geriatr. Soc. 2007. Vol. 55, № 5. P. 780–791.
18. Hamano J., Oishi A., Kizawa Y. Prevalence and characteristics of patients being at risk of deteriorating and dying in primary care // J. Pain Symptom Manage. 2019. Vol. 57, № 2. P. 266–272.
19. Hanlon P., Nicholl B.I., Jani B.D. et al. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants // Lancet. Publ. Hlth. 2018. Vol. 3, № 7. P. 323–332.
20. Rezaei-Shahsavarloo Z., Atashzadeh-Shoorideh F., Gobbens R.J.J. et al. The impact of interventions on management of frailty in hospitalized frail older adults: a systematic review and meta-analysis // BMC Geriatr. 2020. Vol. 20, № 1. P. 526.
21. Ricci N.A., Pessoa G.S., Ferrioli E. et al. Frailty and cardiovascular risk in community-dwelling elderly: a population-based study // Clin. Interv. Aging. 2014. Vol. 6, № 9. P. 1677–1685.
22. Rodríguez-Pascual C., Paredes-Galán E., Ferrero-Martínez A.I. et al. The frailty syndrome is associated with adverse health outcomes in very old patients with stable heart failure: A prospective study in six Spanish hospitals // Int. J. Cardiol. 2017. № 236. P. 296–303.
23. Turusheva A., Frolova E., Korystina E. et al. Do commonly used frailty models predict mortality, loss of autonomy and mental decline in older adults in northwestern Russia? A prospective cohort study // BMC Geriatr. 2016. Vol. 16, № 1. P. 98.
24. Turusheva A., Frolova E., Hegendoerfer E., Degryse J.-M. Predictors of short-term mortality, cognitive and physical decline in older adults in northwest Russia: a population-based prospective cohort study // Aging Clin. Exp. Res. 2017. Vol. 29, № 4. P. 665–673.
25. Vaes B., Depoortere D., Van Pottelbergh G. et al. Association between traditional cardiovascular risk factors and mortality in the oldest old: untangling the role of frailty // BMC Geriatr. 2017. Vol. 17, № 1. P. 234.
26. Van Pottelbergh G., Den Elzen W.P.J., Degryse J., Gusekloo J. Prediction of mortality and functional decline by changes in eGFR in the very elderly: the Leiden 85-plus study // BMC Geriatr. 2013. Vol. 13, № 1. P. 61.
27. Vetrano D.L., Palmer K.M., Galluzzo L. et al. Hypertension and frailty: a systematic review and meta-analysis // Brit. med. J. Open. 2018. Vol. 8, № 12. e024406.
28. Villacampa-Fernández P., Navarro-Pardo E., Tarín J.J., Cano A. Frailty and multimorbidity: two related yet different concepts // Maturitas. 2017. Vol. 95. P. 31–35.
29. Wangping J., Ke H., Shengshu W. et al. Associations Between Anemia, Cognitive Impairment, and All-Cause Mortality in Oldest-Old Adults: A Prospective Population-Based Cohort Study // Front. Med. (Lausanne). 2021. Vol. 8. P. 613426.

Поступила в редакцию 19.09.2022

После доработки 05.03.2023

Принята к публикации 09.03.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 2. P. 198–205

M.L. Sirotko¹, M.B. Denisenko², I.A. Zolotovskaya¹, M.V. Komarova^{1,3}FREQUENCY OF SELECTED CHRONIC NONCOMMUNICABLE DISEASES
IN OLDER PATIENTS WITH SENILE ASTHENIA SYNDROME

¹ Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya str., Samara 443099, e-mail: sirotkoml@mail.ru; ² National Research University «Higher School of Economics», 11 Pokrovsky Boulevard, Moscow 109028; ³ Samara National Research University, 34 Moskovskoye shosse, Samara 443086

An important area of medical and social research is prospective studies of a cohort of older patients with chronic non-communicable diseases aimed at studying the level of mortality, taking into account the presence/absence of senile asthenia syndrome. A prospective clinical and epidemiological study was conducted on 1 261 people aged 80 years and older receiving medical care on an outpatient basis. Three groups of patients were formed: without senile asthenia syndrome (7,6%), in a state of pre-asthenia (23,5%), with senile asthenia (68,9%). After a calendar year, an analysis was made of the causes of death of respondents in all three groups. A high statistically significant incidence of chronic diseases in patients with senile asthenia syndrome compared with those without signs of this syndrome was noted in arterial hypertension, chronic heart failure, osteoarthritis, age-related macular degeneration, chronic kidney disease, dementia, cancer, anemia, uncomplicated diabetes mellitus. In the structure of causes of death in patients aged 80 years and older, diseases of the circulatory system, nervous system, neoplasms, liver diseases, and diabetes mellitus predominated. The odds ratio of the risk of dying within a year in patients without frailty syndrome is 0,32 (compared to patients with frailty, in which the risk is taken as 1).

Key words: *elderly and senile age, senile asthenia, comorbidity, prospective study, lethality*

С.П. Алферов, М.Ю. Кабанов, А.Г. Курыдкашина, А.В. Гульнова

ОСОБЕННОСТИ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Госпиталь для ветеранов войн, 193079, Санкт-Петербург, ул. Народная, 21, корп. 2, e-mail: gvv@zdrav.spb.ru

В статье рассмотрена проблема повреждения миокарда различного генеза у пациентов разного возраста, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. В исследование были включены пациенты с различной патологией, имеющие достоверные проявления полиорганной недостаточности и высокий риск неблагоприятного исхода. С помощью параметрических (*t*-критерий Стьюдента) и непараметрических (*U*-критерий Манна–Уитни, критерий χ^2 Пирсона) статистических методов проведен анализ выраженности воспалительного ответа, органной дисфункции, потребности в заместительной терапии, в частности ИВЛ и вазопрессорной поддержке. Изучена частота поражения миокарда на основании повышения сердечного тропонина. Проведено сопоставление повышения тропонина с морфологическими изменениями сердца на основании анализа эхо-КГ, коронароангиографии и секционного материала. Выполнен анализ роли сердечного тропонина в прогнозе неблагоприятных событий. В результате исследования установлено, что степень выраженности органной дисфункции, воспалительного ответа и потребность в заместительной терапии статистически значимо преобладают у пожилых пациентов, так же как и феномен повреждения миокарда. Основная доля поражения миокарда носила неспецифический характер. При этом сам факт повышения сердечного тропонина в сыворотке крови у пациентов старшего возраста отделения реанимации является независимым фактором риска неблагоприятных исходов вне зависимости от их возраста.

Ключевые слова: тропонин, полиорганная недостаточность, коронарная недостаточность, искусственная вентиляция легких, вазопрессорная поддержка, коронарография, эхокардиография, риск неблагоприятных событий

Развитие современного этапа медицины предполагает применение высокотехнологических лабораторных и инструментальных методов исследования. В частности, лабораторное определение высокоспецифичных маркеров повреждения миокарда, таких как сердечный тропонин, позволило гораздо чаще выявлять признаки повреждения сердечной мышцы, зачастую не связанные с ише-

мией миокарда и развитием классической картины инфаркта [1–3, 5].

Неишемическое повреждение миокарда возможно при различных патологических состояниях с первичным заболеванием сердца (миокардит) или при опосредованном воздействии на сердце экстракардиальных причин (травма, токсическое воздействие, системная воспалительная реакция, синдром полиорганной недостаточности и т.д.) [8, 9]. И даже в рамках классического ишемического повреждения миокарда есть множественные варианты развития патологического процесса, объединенные в настоящее время в четвертое универсальное определение инфаркта миокарда [15]. Таким образом, сам факт повреждения миокарда является крайне неблагоприятным прогностическим признаком, особенно для пациентов отделения реанимации.

Учитывая накопленный и обобщенный опыт, можно достоверно говорить об особенностях и специфике течения заболеваний в различных возрастных группах [4]. Однако еще многие моменты требуют уточнения и изучения и, в частности, особенности течения тяжелых острых и декомпенсированных состояний в сочетании с повреждением миокарда у пациентов различного возраста [6, 10, 12, 14, 16, 17] вне контекста инфаркта миокарда.

Цель исследования — определение частоты повреждения миокарда у пациентов разного возраста отделения реанимации на фоне различных клинических состояний, в том числе и новой коронавирусной инфекции, выявление особенностей повреждения миокарда в различных возрастных группах, морфологических изменений, роли сердечного тропонина в оценке прогноза для жизни пациентов.

Материалы и методы

В основу исследования положен анализ результатов лечения 2 503 больных различных возрастных групп, находившихся в отделении реани-

нимации и интенсивной терапии (ОРИТ) СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» в период за 2021 г. и 8 мес 2022 г. (табл. 1). Все больные были разделены на две группы: 1-я — моложе 60 лет; 2-я — 60 лет и старше. Из них 2 067 пациентов получали терапию по поводу тяжелой и крайне тяжелой форм новой коронавирусной инфекции, 233 пациента находились в ОРИТ с острой хирургической патологией и 203 пациента терапевтического профиля. Средний возраст больных составил $75,7 \pm 13,7$ года с разбросом минимальных и максимальных значений от 18 до 103 лет, причем большая часть пациентов (91%) относились к группе пожилого и старческого возраста ($80,8 \pm 9,2$ года). Летальность составила 59%, причем значительно большее число умерших отмечено среди пожилых пациентов — 1 450 (63,7%).

Пациенты имели высокую степень органной дисфункции и риск неблагоприятного исхода в период нахождения в ОРИТ по различным оценочным шкалам (SOFA, APACHE II). Для оценки органной дисфункции использовали шкалу SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), которая учитывает нарушения функций дыхательной, сердечно-сосудистой систем, системы коагуляции, ЦНС,

печеночную и почечную недостаточность. В исследовании также использовали шкалу APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), которая на основании балльной оценки позволяет оценить риск неблагоприятного исхода для пациентов в ОРИТ [7, 13].

Для оценки тяжести органных поражений использовали клинические данные, такие как необходимость в заместительной терапии с использованием ИВЛ и потребность в вазопрессорной поддержке норадреналином.

В качестве лабораторных маркеров органной дисфункции и системного воспалительного ответа применяли такие показатели, как уровень гемоглобина, лейкоцитов, С-РБ, IL-6, D-димера, лактата, прокальцитонина, интегрального показателя почечной функции — расчетного клиренса креатинина (по формуле Cockcroft—Gault), уровень АЛТ и АСТ как маркеров почечной и печеночной недостаточности.

Оценку повреждения миокарда проводили на основании повышения уровня сердечного тропонина I (лабораторная норма 0–0,017 нг/мл) с сопоставлением изменений на ЭКГ. В качестве критериев оценки изменений ЭКГ использовали такие

Таблица 1

Общая характеристика пациентов отделения реанимации

Характеристика	Параметр	
Всего пациентов, <i>n</i>	2 503	
Пациенты с новой коронавирусной инфекцией, <i>n</i>	2 067	
Больные терапевтического профиля без новой коронавирусной инфекции, <i>n</i>	203	
С острой хирургической патологией без новой коронавирусной инфекции, <i>n</i>	233	
Возраст, лет, <i>n</i> (%)	75,7±13,7 (18–103)	
	до 60 лет	60 лет и старше
	228 (9%) 47,7±9,3	2 275 (91%) 80,8±9,2
Умерли, <i>n</i> (%)	1 479 (59%)	
	до 60 лет	60 лет и старше
	29 (12,7%)	1 450 (63,7%)
	<i>p</i> <0,0001	
Средний балл по шкале SOFA, баллы	5,9±9,4	
	до 60 лет	60 лет и старше
	4,3±6,7	5,1±12,5
	<i>p</i> >0,05	
Средний балл по шкале APACHE II, баллы	22,3±12,9	
	до 60 лет	60 лет и старше
	21,1±9,5	26,4±19,1
	<i>p</i> >0,05	

показатели, как наличие очаговых изменений миокарда в целом (патологический зубец Q, элевация или депрессия сегмента ST, инверсия зубцов T), преходящих динамических изменений миокарда, свидетельствующих о нестабильности коронарного кровотока. В случае отсутствия динамики, изменения ЭКГ рассматривали в рамках хронического ишемического процесса. В качестве визуализационных методик проводили оценку данных эхо-КГ и коронароангиографии (КАГ). По данным эхо-КГ оценивали глобальную сократительную способность миокарда ЛЖ — ФВ ЛЖ по Симпсону и наличие

нарушений локальной сократимости. По данным КАГ оценивали степень выраженности и распространенность стенозирующего поражения по разным сосудистым бассейнам коронарного русла.

В случае гибели пациента проводили сравнительный анализ клинических и патологоанатомических данных. Всех пациентов, умерших в ОРИТ, подвергали патологоанатомическому исследованию. По результатам морфологического исследования анализировали данные, свидетельствующие о развитии острого инфаркта миокарда или дистрофических изменений сердечной мышцы.

По завершении анализа летальности был рассчитан относительный риск неблагоприятных событий у пациентов ОРИТ на фоне повреждения миокарда при повышенном уровне тропонина.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 7.0. При симметричном распределении данных в описательной части использовали показатели среднего (\bar{X}) и доверительного интервала ($\pm CI$). В случаях асимметричного распределения данных с выраженным разбросом пиковых значений в описательной части применяли показатели медианы (Me), минимальных и максимальных значений ($min-max$). Для статистической оценки применяли параметрические методы анализа — t -критерий Стьюдента и непараметрические — U -критерий Манна–Уитни, χ^2 -критерий Пирсона, а также расчет относительного риска неблагоприятных событий и анализ корреляции повышения уровня сердечного тропонина и различных факторов. Достоверно значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 2

Распределение пациентов по потребности в заместительной респираторной терапии и исходу ИВЛ		
Показатель	Параметр	
Потребность в ИВЛ, n (%)	1 421 (56,7%)	
	до 60 лет	60 лет и старше
	56 (24,5%)	1 365 (60%)
	$p < 0,0001$	
Сроки начала проведения ИВЛ, сут	$\bar{X} \pm CI$	
	3,1 \pm 1,2	
	до 60 лет	60 лет и старше
	3,0 \pm 1,9	3,3 \pm 1,5
$p > 0,05$		
Сроки проведения ИВЛ, сут	$\bar{X} \pm CI$	
	7,7 \pm 2,9	
	до 60 лет	60 лет и старше
	6,8 \pm 1,6	9,1 \pm 3,3
$p > 0,05$		
<i>Исходы проводимой ИВЛ</i>		
Экстубация, n (%)	41 (2,9%)	
	до 60 лет	60 лет и старше
	26 (46,4%)	15 (1,1%)
	$p < 0,0001$	
Перевод на ИВЛ в другой стационар, n (%)	40 (2,8%)	
	до 60 лет	60 лет и старше
	13 (23,2%)	27 (2%)
	$p < 0,0001$	
Смерть в период ИВЛ, n (%)	1 340 (94,3%)	
	до 60 лет	60 лет и старше
	17 (30,4%)	1323 (96,9%)
	$p < 0,001$	
Смерть в отсроченный период ИВЛ после экстубации, n (%)	9 (22%)	
	до 60 лет	60 лет и старше
	2 (7,7%)	7 (46,7%)
	$p = 0,004$	

Результаты и обсуждение

Большая часть пациентов нуждались в проведении ИВЛ с преобладанием показаний у пожилых больных (табл. 2). Сроки начала и длительность ИВЛ существенно не отличались. Возможность экстубации была достоверно выше у относительно молодых пациентов. Показатели неблагоприятных исходов ИВЛ (смерть в период ИВЛ и в отсроченный период после экстубации) значительно преобладали у пожилых больных. Общее число умерших пациентов, которым проводили ИВЛ, составило 1 349 человек. Оставшимся 130 пациентам, от общего числа умерших, ИВЛ проводили только в период сердечно-легочной реанимации.

Различия в показателях потребности в ИВЛ, сроках начала и длительности оценивали при помощи t -критерия Стьюдента, а для оценки исходов ИВЛ использовали χ^2 -критерий Пирсона.

Таблица 3

Распределение пациентов по потребности в заместительной вазопрессорной терапии

Показатель	Параметр	
Потребность в вазопрессорной поддержке (норадреналин), <i>n</i> (%)	996 (39,8%)	
	до 60 лет	60 лет и старше
	31 (13,6%)	965 (42,4%)
	$p < 0,0001$	
Сроки начала вазопрессорной поддержки, сут	$\bar{X} \pm CI$	
	2,3±0,8	
	до 60 лет	60 лет и старше
	2,6±0,5	1,9±1,1
$p > 0,05$		
Продолжительность вазопрессорной поддержки, сут	$\bar{X} \pm CI$	
	5,4±3,2	
	до 60 лет	60 лет и старше
	4,1±2,8	5,9±4,3
$p > 0,05$		
Средняя суточная дозировка норадреналина, мкг/кг в минуту	$\bar{X} \pm CI$	
	0,561±0,137	
	до 60 лет	60 лет и старше
	0,512±0,33	0,641±0,1
$p > 0,05$		

Также меньшее число пациентов нуждались в вазопрессорной поддержке норадреналином (табл. 3), причем преобладающее число больных, нуждающихся в терапии, составили пожилые лица. При этом сроки начала, длительность и средние суточные дозы препарата существенно не отличались. Для сравнения сроков начала, продолжительности и дозировки норадреналина использовали *t*-критерий Стьюдента, а для оценки потребности в вазопрессорной поддержке в целом — χ^2 -критерий Пирсона.

При оценке лабораторных маркеров органной дисфункции и системного воспалительного ответа у пациентов старшей возрастной группы отмечали следующие особенности: более выраженная анемия с минимальным значением гемоглобина 31 г/л, что требовало более частого применения гемотрансфузии: преобладание воспалительных изменений преимущественно за счет более высокого лейкоцитоза и больших значений *D*-димера и прокальцитонина (табл. 4). Оценку статистических различий проводили по *U*-критерию Манна—Уитни.

Проявления полиорганной дисфункции по лабораторным маркерам в виде цитолитического синдрома как проявления печеночной недостаточности, и снижения расчетного клиренса креа-

Таблица 4

Лабораторные показатели органной дисфункции и системного воспалительного ответа у пациентов

Показатель	Параметр	
Гемоглобин, г/л	Me (min–max)	
	84,5 (31–169)	
	до 60 лет	60 лет и старше
	99,6 (58–169)	79,3 (31–157)
$p < 0,01$		
Потребность в гемотрансфузии, <i>n</i> (%)	382 (15,3%)	
	до 60 лет	60 лет и старше
	23 (1%)	359 (15,8%)
	$p < 0,05$	
Лейкоцитоз, $\cdot 10^9/\text{л}$	Me (min–max)	
	13,6 (2,2–158,6)	
	до 60 лет	60 лет и старше
	12,1 (3,3–43,4)	17,7 (2,2–158,6)
$p < 0,01$		
С-РБ, мг/л	Me (min–max)	
	232,1	
	до 60 лет	60 лет и старше
	216,7 (25–513)	255,5 (33–586)
$p > 0,05$		
IL-6, пг/мл	Me (min–max)	
	166,3 (11–5000)	
	до 60 лет	60 лет и старше
	137,2 (17–5000)	192,8 (11–5000)
$p > 0,05$		
D-димер, мг/л	Me (min–max)	
	8,8 (0,99–21,7)	
	до 60 лет	60 лет и старше
	1,8 (0,99–12,6)	10,3 (1,2–21,7)
$p < 0,05$		
Лактат, ммоль/л	Me (min–max)	
	2,6 (0,51–9,8)	
	до 60 лет	60 лет и старше
	1,1 (0,51–6,1)	2,7 (0,68–9,8)
$p > 0,05$		
Прокальцитонин, нг/мл	Me (min–max)	
	13,7 (0,05–100)	
	до 60 лет	60 лет и старше
	3,4 (0,05–22,9)	17,3 (0,05–100)
$p < 0,01$		

тинина (pКК) — как почечной недостаточности, достоверно преобладали у пациентов старше 60 лет (табл. 5). Сравнительный анализ проводили с использованием *U*-критерия Манна—Уитни.

Таблица 5

Таблица 6

Биохимические маркеры органной дисфункции у пациентов

Показатель	Параметр	
pКК (по формуле Cockcroft–Gault), мл/мин	Me (min–max)	
	34,9 (5–202)	
	до 60 лет	60 лет и старше
	68,1 (8–202)	25,5 (5–122)
$p < 0,05$		
АЛТ, Е/л	Me (min–max)	
	70,8 (7,1–2 555)	
	до 60 лет	60 лет и старше
	24,5 (7,1–1 112)	73,8 (17–2 555)
$p < 0,05$		
АСТ, Е/л	Me (min–max)	
	101,2 (12,9–4 571)	
	до 60 лет	60 лет и старше
	41,8 (12,9–3 211)	112,4 (24,5–4 571)
$p < 0,05$		

Повышение уровня сердечного тропонина I в сыворотке крови наблюдали во всех группах пациентов вне зависимости от возраста, однако достоверно оно превалировало у пациентов старше 60 лет — 93,2% против 16,2% у пациентов до 60 лет (табл. 6).

Средние значения сердечного тропонина I существенно не отличались, однако обращало на себя внимание в основном незначительное отклонение лабораторного показателя с единичными пиковыми отклонениями в обеих группах, максимальное значение у пожилых пациентов — 37,2 нг/мл, у молодых — 75,9 нг/мл. Сравнения проводили с применением *t*-критерия Стьюдента, *U*-критерия Манна–Уитни и χ^2 -критерия Пирсона.

Отклонение уровня тропонина I оценивали совместно с изменениями на ЭКГ. В обеих группах превалировали диффузные неспецифические изменения процессов реполяризации. У пожилых больных отмечено преобладание хронических очаговых изменений миокарда в рамках ранее перенесенных острых коронарных событий в анамнезе.

Прижизненный диагноз инфаркта миокарда у пожилых пациентов составил порядка 70%, в то время как в группе до 60 лет — 24,3%. Существенных отличий в количестве пациентов с I и II типом инфаркта миокарда не отмечали. Как правило, повышение уровня сердечного тропонина I наблюдали отсроченно в обеих группах пациентов, в среднем с 3-х суток нахождения в ОРИТ.

Распределение пациентов по маркерам некроза миокарда и его клиническим проявлениям

Показатель	До 60 лет	60 лет и старше
Всего больных, <i>n</i>	228	2 275
Повышение уровня тропонина I выше референтных значений, <i>n</i> (%)	37 (16,2%)	2 121 (93,2%)
	$p < 0,001$	
Значение сердечного тропонина I, нг/мл	Me (min–max)	
	1,11 (0,02–75,9)	3,09 (0,04–37,2)
	$p > 0,05$	
Прижизненный диагноз инфаркта миокарда, <i>n</i> (%)	9 (24,3%)	1 569 (70,6%)
	$p < 0,001$	
1-го типа	1 (11%)	213 (13,6%)
	2-го типа	8 (89%)
$p > 0,05$		
Изменения на ЭКГ, <i>n</i> (%)	1 (2,7%)	115 (5,2%)
	$p > 0,05$	
очаговые изменения, острые динамические очаговые изменения	1 (100%)	21 (18,3%)
	$p < 0,05$	
неспецифические изменения реполяризации	36 (97,3%)	2106 (94,8%)
	$p > 0,05$	
Время повышения уровня сердечного тропонина после поступления в ОРИТ, сут	$\bar{X} \pm CI$	
	3,6±1,9	3,2±1
	$p > 0,05$	
Уровень сердечного тропонина I через 24 ч после первичного повышения, нг/мл	$\bar{X} \pm CI$	
	1,97±8,1	2,74±9,4
	$p > 0,05$	

Еще одной особенностью наблюдения за пациентами являлось отсутствие отчетливой динамики уровня тропонина в течение первых суток наблюдения, оцененное с помощью *U*-критерия Манна–Уитни (табл. 7).

Был проведен анализ корреляции повышения уровня сердечного тропонина и различных лабораторных показателей. Установлена сильная корреляция уровня тропонина и маркеров воспаления. Коэффициент корреляции Спирмена для тропонина и С-РБ составил 0,76 ($p < 0,001$), для тропонина и IL-6 — 0,875 ($p < 0,0001$), тропонина и прокальцитонина — 0,91 ($p < 0,0001$). При анализе корреляции с другими лабораторными показателя-

Таблица 7

Уровень тропонина в течение 24 ч наблюдения за пациентами, Me (min–max), $p > 0,05$		
Параметр	До 60 лет	60 лет и старше
Первичное повышение	1,11 (0,02–75,9)	3,09 (0,04–37,2)
Через 24 ч после первичного повышения	0,72 (0,02–66,1)	2,06 (0,02–30,1)

ми связи отмечено не было, коэффициент корреляции был значительно ниже — 0,3.

Проведен анализ относительного риска повышения уровня сердечного тропонина в зависимости от применения агрессивных терапевтических стратегий с использованием ИВЛ (RR 1,34; 95% CI 1,29–1,39; $p < 0,0001$) и вазопрессорной поддержки норадреналином (RR 1,3; 95% CI 1,25–1,3; $p < 0,0001$).

При проведении эхо-КГ (табл. 8) у пациентов с повышенным уровнем тропонина в обеих группах отмечено снижение глобальной сократимости миокарда ЛЖ, однако достоверно более значимое уменьшение ФВ ЛЖ регистрировали у пожилых пациентов, равно как и наличие нарушений локальной сократимости значительно преобладало у больных старше 60 лет. Оценку ФВ ЛЖ проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Был проведен анализ корреляции снижения ФВ ЛЖ и уровня тропонина. Получена обратная корреляционная зависимость, коэффициент корреляции Спирмена — 0,435; степень корреляции умеренная, зависимость признаков достоверно значима, $\rho = 0,002$.

Для визуализации коронарного русла применяли КАГ. Было выполнено 25 исследований — 11 у пациентов до 60 лет и 14 у лиц старше 60 лет. КАГ была выполнена не всем пациентам с повышенным уровнем тропонина из-за тяжести состояния и по техническим причинам, связанным с ограниченными противоэпидемическими мерами в период работы госпиталя в качестве инфекционного стационара.

По результатам КАГ (табл. 9) у пациентов более молодой группы лишь в 1 (9%) случае за-

Таблица 8

Функциональный показатель состояния миокарда у пациентов, по данным эхо-КГ		
ФВ ЛЖ по Симпсону, %	$\bar{X} \pm CI$	
		43,8±21,1
	до 60 лет	60 лет и старше
	58,6±8,5	39,4±13,1
$p < 0,05$		

регистровали полную окклюзию коронарного русла, потребовавшую эндоваскулярного лечения, в остальных случаях отмечали гемодинамически незначимое поражение коронарных артерий. Полную окклюзию коронарных артерий зарегистрировали у 4 (28,5%) пожилых пациентов, при этом гемодинамически значимое сужение артерий сердца зафиксировали у 9 (64,3%). У пациентов моложе 60 лет поражение носило однососудистый характер, в то время как у пациентов старше 60 лет поражение было многососудистым во всех случаях наблюдения. По результатам КАГ, 11 пациентам выполнено стентирование коронарного русла: в одном случае — у пациента моложе 60 лет, в 10 случаях — старше 60 лет.

За период наблюдения умерли 1 479 пациентов, из них до 60 лет — 29 больных, из которых 3 (1%) пациентам клинически был выставлен диагноз инфаркта миокарда (2-го типа) прижизненно. При этом увеличение уровня тропонина до момента гибели отмечали в 9 (31%) наблюдениях. По результатам макроскопического и гистологического исследований, данных о некрозе миокарда не было получено. Относительный риск неблагоприятного исхода (смерти) в зависимости от повышения уровня тропонина для пациентов моложе 60 лет составил 2,32 (95% CI 1,14–4,7; $p = 0,02$).

В группе пожилых умерли 1 450 пациентов, из них с повышенным уровнем тропонина 1 391 (96%). Из числа умерших больных прижизненно инфаркт миокарда (1-го и 2-го типа) был диагностирован у 1 229 (88,4%), из которых 7 было выполнено стентирование коронарного русла. При этом посмертный диагноз инфаркта миокарда по результатам патологоанатомического исследования

Таблица 9

Распределение пациентов по степени выраженности стеноза, по данным коронароангиографии

Пациенты	Степень выраженности стеноза, %				
	<50	51–75	76–95	95–99	100
Моложе 60 лет	3	7	0	0	1
60 лет и старше	0	1	4	5	4

был лишь у 93 (9,7%) пациентов. Изучение и анализ летальных исходов вне контекста инфаркта миокарда у пациентов с повышенным уровнем тропонина требуют дальнейшего уточнения и не входили в задачи данного исследования. Относительный риск развития неблагоприятного исхода (смерти) в зависимости от повышения уровня тропонина для пожилых пациентов составил 1,7 (95% CI 1,38–2,097; $p < 0,0001$).

В целом полученные данные соответствуют мировой статистике в рамках значения повышенного уровня тропонина у пациентов некардиологического профиля. Согласно данным литературы, среди основных причин повышения уровня тропонина, не связанных с развитием инфаркта миокарда, были отмечены такие, как сердечная недостаточность, применение вазопрессоров/гипотензия, системная воспалительная реакция и сепсис, а также нахождение на ИВЛ [7–9]. В нашем случае также отмечена значимая корреляционная зависимость повышения уровня тропонина и проявлений сердечной недостаточности (снижение ФВ ЛЖ), выраженности воспалительного ответа (уровень С-РБ, IL-6, прокальцитонина). Фиксировали высокий относительный риск повышения уровня тропонина у пациентов, находящихся на ИВЛ и вазопрессорной поддержке.

Однако по-прежнему остается недостаточно данных о повреждении миокарда у пациентов различных возрастных групп в ОРИТ. Прежде всего это касается пожилых пациентов, имеющих определенные возрастные изменения структуры и функционирования органов и систем [4] на фоне тяжелой, зачастую декомпенсированной коморбидной патологии. Так, в исследовании О. Tang и соавт. на основании изучения 1 835 пациентов 67–89 лет было продемонстрировано повышение уровня тропонина на фоне ИБС, сердечной недостаточности, ХБП, заболеваний легких, гипертонической болезни и деменции [14]. Практически все авторы отмечают, что высокий уровень сердечных тропонинов был ассоциирован с повышенной смертностью [10, 12, 14].

На фоне современной эпидемиологической обстановки, связанной с новой коронавирусной инфекцией, выявлено, что пациенты с COVID-19, имеющие в анамнезе заболевания сердечно-сосудистой системы, чаще подвержены повреждению миокарда и имеют повышенный уровень сердечного тропонина [17]. Последний у пациентов с COVID-19, как правило, был ассоциирован с более тяжелым течением заболевания и повы-

шением смертности от инфекционного заболевания в 4 раза [11]. Стенозирующее поражение артерий сердца может являться как первопричиной развития острой коронарной недостаточности, так и способствовать усугублению ишемии миокарда на фоне вторичных причин при шоке, анемии и прочее. Зачастую оно, особенно у пожилых пациентов, требует эндоваскулярной коррекции.

Выводы

Повреждение миокарда, оцененное по результатам повышения уровня сердечного тропонина, у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии является частым осложнением основного патологического процесса, преимущественно у лиц старше 60 лет.

Повреждение миокарда в большинстве случаев было сопряжено с тяжелым общим соматическим состоянием, с тяжелыми формами полиорганной недостаточности и выраженным воспалительным ответом, которые характеризовались крайней степенью неблагоприятного прогноза и требовали назначения различных заместительных методик, в частности применения вазопрессорной поддержки и ИВЛ. У пожилых пациентов повышение уровня тропонина, как правило, сочеталось с гемодинамически значимым поражением коронарного русла по данным коронароангиографии.

Повреждение миокарда у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии также характеризуется замедленной динамикой уровня сердечного тропонина и низким процентом подтверждения некроза миокарда по данным патологоанатомического исследования.

Пожилым возраст, тяжесть состояния, динамика уровня тропонина, сопровождающаяся зачастую изменениями на ЭКГ и эхо-КГ, неблагоприятный прогноз для жизни пациентов были основными факторами, способствующими прижизненной гипердиагностике инфаркта миокарда у пациентов старше 60 лет. Повышение уровня сердечного тропонина, вне зависимости от интерпретации данного показателя, является независимым фактором риска неблагоприятных исходов в обеих группах пациентов, с большей достоверностью для пожилых пациентов.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Вельков В.В. Ишемическое и неишемическое повышение высокочувствительных тропонинов: интерпретация, оценка рисков, терапия // Клинико-лабораторный консилуим. 2013. № 2–3 (46). С. 20–38.

2. *Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы: Клинические рекомендации (2020)*. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST-unlocked.pdf (дата обращения 17.10.2022).
3. *Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: Клинические рекомендации (2020)*. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST-unlocked.pdf (дата обращения 17.10.2022).
4. *Руководство по геронтологии и гериатрии* / Под ред. акад. РАМН проф. В.Н. Ярыгина, проф. А.С. Мелентьева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
5. *Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда (3-е изд., перераб. и доп.)*. М.: МИА, 2006.
6. *Чаулин А.М.* Диагностическая ценность сердечных тропонинов у пожилых пациентов, не страдающих инфарктом миокарда // *Современные пробл. науки и образования (сетевое издание)*. 2020. № 6. <https://science-education.ru/article/view?id=30302> (дата обращения 18.01.2023).
7. *Abdalla M., Sumit S., Baha'a A. et al.* Effect of troponin I elevation on duration of mechanical ventilation and length of intensive care unit in patients with sepsis // *J. clin. Med. Res.* 2019. Vol. 11, № 2. P. 127–132.
8. *Baron J., Lewandrowski E., Januzzi J. et al.* Measurement of high-sensitive troponin T in non-cardiac medical intensive care unit patients. Correlation to mortality and length of stay // *Amer. J. Pathol.* 2014. Vol. 141, № 4. P. 488–493.
9. *Newby L., Jesse R., Babb J. et al.* ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 60, № 23. P. 2427–2463.
10. *Norman J., Mueller M., Biener M. et al.* Effect of older age on diagnostic and prognostic of high-sensitive troponin T in patients presenting to an emergency department // *Amer. Heart J.* 2012. Vol. 164, № 5. P. 698–705.
11. *Santoso A., Pranata R., Wibowo A. et al.* Cardiac injury is associated with mortality and critically ill pneumonia in COVID-19: a meta-analysis // *Amer. J. Emerg. Med.* 2021. Vol. 44. P. 352–357.
12. *Sedighi S., Prud'Homme P., Ghachem A. et al.* Increased level of high-sensitivity cardiac Troponin T in a geriatric population is determined by comorbidities compared to age // *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2019. Vol. 22. P. 187–191.
13. *Singer M., Deutschman C., Seymour C. et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *J.A.M.A.* 2016. Vol. 315, № 8. P. 801–810.
14. *Tang O., Daya N., Matsushita K. et al.* Performance of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays to Reflect Comorbidity Burden and Improve Mortality Risk Stratification in Older Adults with Diabetes // *Diabetes Care.* 2020. Vol. 43, № 6. P. 1200–1208.
15. *Thygesen K., Alpert J., Jaffe A. et al.* Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) // *Europ. Heart J.* 2019. Vol. 40. P. 237–269.
16. *Webb I., Yam S., Cooke R. et al.* Elevated baseline cardiac troponin levels in elderly – another variable to consider? // *Heart Lung. Circ.* 2015. Vol. 24. P. 142–148.
17. *Yang C., Jin Z.* An Acute Respiratory Infection Runs into the Most Common Non-communicable Epidemic-COVID-19 and Cardiovascular Diseases // *J.A.M.A. Cardiol.* 2020. Vol. 5, № 7. P. 743–744.

Поступила в редакцию 27.10.2022

После доработки 10.03.2023

Принята к публикации 20.03.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 2. P. 206–213

S.P. Alferov, M. Yu. Kabanov, A.G. Kurydkashina, A.V. Gulnova

MYOCARDIAL INJURY IN PATIENTS OF THE INTENSIVE CARE UNIT OF VARIOUS AGE GROUPS

Hospital for War Veterans, 21/2 Narodnaya str., St. Petersburg 193079, e-mail: gvv@zdrav.spb.ru

The article deals with the problem of myocardial damage of various genesis in patients of the intensive care unit and intensive care unit of various age groups. The study included patients with various pathologies with significant manifestations of multiple organ failure and high risks of adverse outcomes. Parametric (Student's *t*-test) and nonparametric (Mann–Whitney *U*-test, Pearson's χ^2 criterion) statistical methods were used to analyze the severity of the inflammatory response, organ dysfunction, and the need for replacement therapy, in particular ventilator and vasopressor support in patients of different age groups. The frequency of myocardial damage was studied on the basis of an increase in cardiac troponin in patients of the intensive care unit. A comparison of the increase in troponin with morphological changes of the heart was carried out based on the analysis of ECHO, coronary angiography and sectional material. The role of cardiac troponin in the prognosis of adverse events in patients of different ages was analyzed. As a result of the study, it was found that the degree of severity of organ dysfunction, inflammatory response and the need for replacement therapy significantly prevail in elderly patients, as well as the phenomenon of myocardial damage. The main proportion of myocardial lesions was nonspecific. At the same time, the very fact of an increase in cardiac troponin in patients of the intensive care unit is an independent risk factor for adverse outcomes, regardless of the age of the patients.

Key words: *troponin, multiple organ failure, coronary insufficiency, mechanical lung ventilation, vasopressor support, coronary angiography, echocardiography, risk of adverse events*

Г.Г. Хубулава¹, С.С. Михайлов^{1,2}, К.Л. Козлов³, А.Н. Шишкевич^{1,2},
В.Н. Кравчук^{1,2}, И.Б. Олексюк¹, Е.Ю. Бессонов¹, Л.С. Козина³

ВЛИЯНИЕ СТЕНТИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ НА КЛИНИКО-ГЕРИАТРИЧЕСКИЙ СТАТУС ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВАЗОРЕНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, 6, e-mail: mikhailov.vma@gmail.com; ² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, 41; ³ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, 197110, пр. Динамо, 3

Исследование заключалось в определении влияния стентирования почечных артерий у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании со стенозом почечных артерий на клиничко-гериатрический статус по таким показателям, как число принимаемых препаратов, когнитивный статус, определяемый по шкале MMSE, распространенность частоты падений, психоэмоциональный статус по шкале Бека, качество сна по шкале ВАШ, индекс возрастной дискриминированности по опроснику эйджизма E. Palmogre, качество жизни по опроснику SF-36. В исследовании приняли участие 72 пациента пожилого возраста с артериальной гипертензией в сочетании со стенозом почечных артерий. По итогам проведенного исследования, в результате стентирования почечных артерий отмечается уменьшение числа принимаемых препаратов, улучшение когнитивного статуса по шкале MMSE, уменьшение распространенности частоты падений, улучшение психоэмоционального статуса по шкале Бека и качества сна по шкале ВАШ, снижение уровня возрастной дискриминированности, повышение качества жизни по всем шкалам опросника SF-36.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пациенты пожилого возраста, стеноз почечной артерии, клиничко-гериатрический статус, качество жизни, возрастная дискриминированность

Наиболее распространённое заболевание у пациентов пожилого возраста — это артериальная гипертензия (АГ), которая имеет высокую распространенность и является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, заболеваемости и смертности во всем мире [9]. У пациентов старших возрастных групп снижение уровня АД важно для минимизации/предотвращения необратимых изменений в сосудистой системе и органах-мишенях, однако это не всегда возможно, особенно при вторичных формах артериальной гипертензии, например вследствие стеноза почечных артерий [1, 6]. Ситуация, как правило, осложняется высоким уровнем полиморбидности и необходимо-

стью назначения большого числа медикаментозных препаратов [3, 7, 8, 11]. Все это приводит к ухудшению клиничко-гериатрического статуса пациентов и снижению качества жизни.

Инструментальные методы лечения, в частности стентирование почечных артерий, позволяют добиться снижения уровня АД, уменьшения числа медикаментозных препаратов, необходимых для поддержания целевых значений АД [2, 4, 5]. Все это может положительно влиять на показатели клиничко-гериатрического статуса и качество жизни пожилых пациентов [10].

Цель исследования — оценка влияния стентирования почечных артерий у пациентов пожилого возраста с АГ на изменение клиничко-гериатрического статуса.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 72 пациента, медиана возраста — 68 [63; 73] лет. В таблице представлена характеристика обследуемых пациентов.

Среди пациентов с ХБП было 45 (62,5%) со стадией СII, со стадией СIIIa — 18 (25%), со стадией СIIIb — 4 (5,6%). Медиана длительности АГ составила 15 [13; 20] лет. Среди обследуемых пациентов больше всего было с АГ III степени, а именно 68 (94%), при этом количество пациентов с резистентной АГ составило 59 (81,9%). Медиана длительности резистентной АГ у обследуемых пациентов составила 4 [3; 5] года. Медиана офисного САД составила 160 [150; 170] мм рт. ст. Медиана числа принимаемых препаратов составила 4 [3, 4].

Что касается интраоперационного периода, то медиана длительности операции составила 40 [30; 50] мин. Количество контрастного препарата

составило 150 [80; 200] мл. Лучевой доступ использовали в 25 (34,7%) случаях, плечевой доступ — в 3 (4,2%), бедренный доступ — в 44 (61,1%).

При оценке анатомии поражения чаще всего наблюдали устьевое поражение почечной артерии — 54 (75%) наблюдения, бифуркационное поражение — 10 (13,9%), а обычные стенозы на протяжении встречали в 8 (11,1%) случаях. Субокклюзии выявлены в 36 (50%) случаях. Медиана диаметра имплантированных стентов составила 6 [5; 6] мм, а медиана длины стента — 18 [17; 19] мм.

Интраоперационные осложнения были в 4 (5,6%) случаях: гематома в месте бедренного доступа — 3 (4,2%), диссекция подвздошной артерии, требующая стентирования, — 1 (1,4%). Также в послеоперационном периоде отмечали снижение почечной функции в 14 (19,4%) случаях ($p < 0,05$). При этом ухудшение почечной функции достоверно ассоциировано с наличием у пациентов синдрома мальнутриции либо высокого риска ее развития ($r = +0,727$, $p < 0,05$), что делает наличие данного синдрома относительным противопоказанием к стентированию до его коррекции. Эффект от реваскуляризации в виде снижения АД был достигнут в 59 (81,9%) случаях.

Для оценки изменения клинко-гериатрического статуса проводили сравнение до и после стентирования таких показателей, как число принимаемых препаратов; когнитивный статус, определяемый по шкале MMSE; распространенность частоты падений; психоэмоциональный статус по шкале Бека; качество сна по шкале ВАШ; индекс возрастной дискриминированности по опроснику эйджизма E. Palmore; качество жизни по опроснику SF-36.

Результаты и обсуждение

Прежде всего было отмечено влияние стентирования почечных артерий на число принимаемых препаратов. Так, пациентам, которым выполняли стентирование почечных артерий, чаще всего назначали пять препаратов — 30 (41,7%) случаев, четыре препарата — 19 (26,4%), шесть препаратов — 16 (22,2%), семь препаратов — 4 (5,6%), три препарата — 3 (4,2%). После стентирования почечных артерий уменьшилось число принимаемых препаратов у 59 (81,9%) пациентов, а именно: один препарат отменили у 1 (1,4%) пациента, два препарата — у 32 (44,4%), три препарата — у 26 (36,1%). Таким образом, один препарат стал получать 1 (1,4%) пациент, два пре-

Характеристика обследуемых пациентов

Параметр	Показатель
Количество мужчин, <i>n</i> (%)	59 (81,9)
Курильщики, <i>n</i> (%)	25 (34,7)
Рост, см	173 [166; 179]
ИМТ, кг/м ²	27 [25; 28]
Избыточная масса тела, <i>n</i> (%)	59 (81,9)
ИБС, <i>n</i> (%)	26 (36,1)
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, <i>n</i> (%)	21 (29,2)
Стентирование в анамнезе, <i>n</i> (%)	11 (15,3)
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе, <i>n</i> (%)	12 (16,7)
Инфаркт миокарда в анамнезе, <i>n</i> (%)	11 (15,3)
Уровень креатинина, мкмоль/л	97 [88; 110]
СКФ, мл/мин на 1,73 м ²	66 [58; 76]
ХБП, <i>n</i> (%)	65 (90,3)
ХОБЛ, <i>n</i> (%)	3 (4,2)
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	9 (12,5)
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%)	4 (5,6)
Генерализованный атеросклероз, <i>n</i> (%)	40 (55,6)
Инсульт в анамнезе, <i>n</i> (%)	6 (8,3)

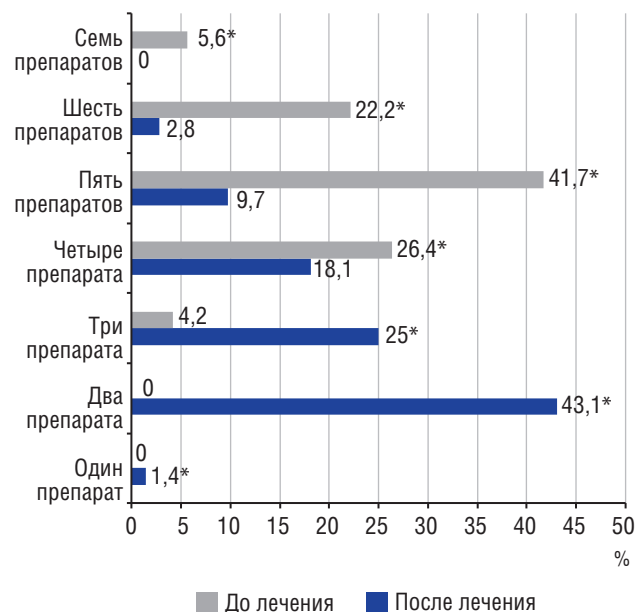


Рис. 1. Распределение пациентов по числу принимаемых препаратов до и после стентирования почечных артерий. Здесь и на рис. 2–6: * $p < 0,05$ между показателями до и после лечения

парата — 31 (43,1%), три препарата — 18 (25%), четыре препарата — 13 (18,1%), пять препаратов — 7 (9,7%), шесть препаратов — 2 (2,8%). Распределение пациентов по числу принимаемых препаратов представлено на рис. 1.

Что касается изменения гериатрического статуса, то мы получили следующие данные. В отношении когнитивного статуса отмечали достоверное улучшение на $2,5 \pm 0,2$ балла по шкале MMSE. Распределение пациентов по степени тяжести когнитивных нарушений до и после стентирования почечных артерий представлено на *рис. 2*.

Так, до вмешательства тяжелая степень когнитивных нарушений составила $4,5 \pm 0,01$ случая на 100 пациентов, а после стентирования — $2,8 \pm 0,01$ случая на 100 пациентов, что в 1,6 раза меньше. Средняя степень когнитивных нарушений составила $43,5 \pm 0,4$ случая на 100 пациентов до и $31,8 \pm 0,3$ случая на 100 пациентов — после стентирования, что в 1,4 раза меньше. Легкая степень когнитивных нарушений составила $22,5 \pm 0,3$ случая на 100 пациентов до и $33 \pm 0,3$ случая на 100 пациентов — после стентирования, что в 1,5 раза больше и свидетельствует о перераспределении пациентов в сторону более легких нарушений после лечения. Отсутствие нарушений составило $29,4 \pm 0,3$ случая на 100 пациентов до и $32,4 \pm 0,4$ случаев на 100 пациентов — после стентирования, что в 1,1 раза меньше, однако без статистической значимости. Таким образом, до стентирования почечных артерий превалировала средняя степень когнитивных нарушений, после — легкая либо вовсе их отсутствие.

Частота падений от 1 до 5 раз за полгода достоверно снизилась с $45,1 \pm 1,8$ до $20,5 \pm 1,1$ случаев на 100 пациентов ($p < 0,05$). Распределение пациентов по частоте падений до и после рентгеноэндова-

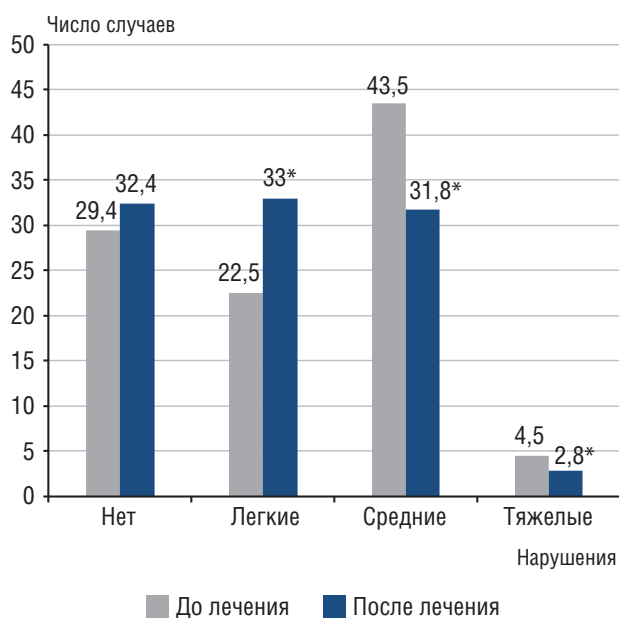


Рис. 2. Распределение пациентов по степени тяжести когнитивных нарушений до и после стентирования почечных артерий ($M \pm t$, случаев на 100 пациентов)

скулярного вмешательства представлено на *рис. 3*. До вмешательства превалировала частота падений 3–4 случая, после — 1–2 падения или отсутствие, что свидетельствует об улучшении состояния пациентов. Так, до стентирования пять падений и более составило $10,6 \pm 0,1$ случая на 100 пациентов, после вмешательства достоверно ниже — $5,1 \pm 0,1$ случая на 100 пациентов, что в 2,1 раза меньше; до вмешательства 3–4 падения составило $31,3 \pm 0,4$ случая на 100 пациентов, после вмешательства достоверно ниже — $20,4 \pm 0,3$ случая на 100 пациентов, что в 1,5 раза меньше; до вмешательства 1–2 падения составило $29,1 \pm 0,3$ случая на 100 пациентов, после вмешательства недостоверно выше — $32,1 \pm 0,3$ случая на 100 пациентов, что в 0,8 раза больше; до вмешательства отсутствие падений составило $29 \pm 0,3$ случая на 100 пациентов, после вмешательства достоверно выше — $42,4 \pm 0,7$ случая на 100 пациентов, что в 1,9 раза больше. Это свидетельствует о перераспределении пациентов в сторону более легких нарушений после лечения, чем до него.

При оценке психоэмоционального статуса отмечено достоверное улучшение на $4,2 \pm 0,3$ балла ($p < 0,05$). Распределение пациентов по степени психоэмоциональных расстройств до и после рентгеноэндовазального вмешательства представлено на *рис. 4*. До стентирования почечных артерий у пациентов превалировала субдепрессия, после вмешательства наблюдали отсутствие психоэмоциональных нарушений, что свидетельствует об улучшении состояния. Так, до стенти-

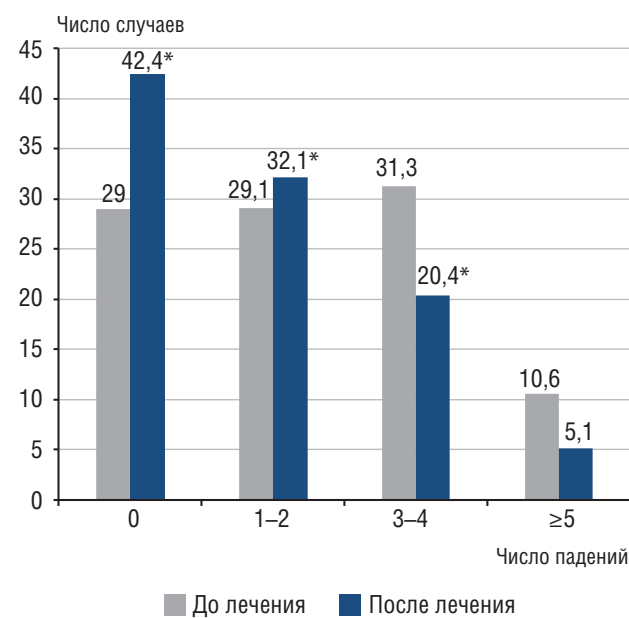


Рис. 3. Распределение пациентов по частоте падений до и после стентирования почечных артерий ($M \pm t$, случаев на 100 пациентов)

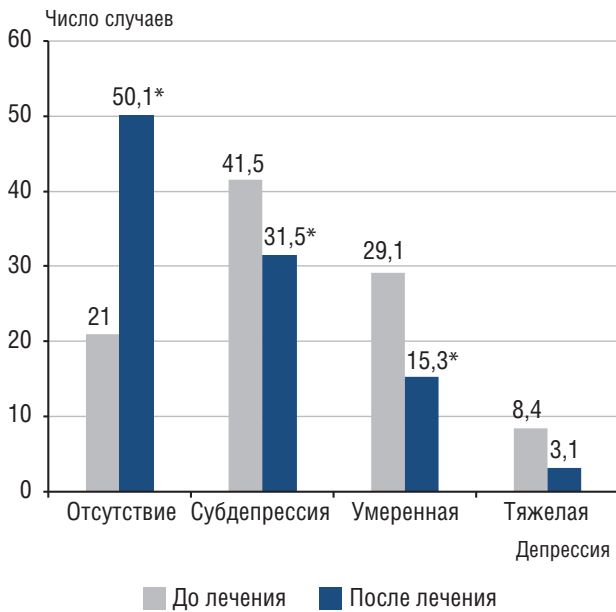


Рис. 4. Распределение пациентов по степени психоэмоциональных расстройств до и после стентирования почечных артерий ($M \pm t$, случаев на 100 пациентов)

рования тяжелая депрессия составила $8,4 \pm 0,1$ случая на 100 пациентов, после — $3,1 \pm 0,01$ случая на 100 пациентов, что в 2,2 раза меньше. Умеренная депрессия до рентгеноэндоваскулярного вмешательства составила $29,1 \pm 0,4$ случая на 100 пациентов, после — $15,3 \pm 0,3$ случая на 100 пациентов, что в 2 раза меньше. Субдепрессия составила $41,5 \pm 0,7$ случая на 100 пациентов до стентирования, $31,5 \pm 0,3$ случая на 100 пациентов — после него, что в 1,3 раза меньше. Отсутствие депрессии составило $21 \pm 0,3$ случая на 100 пациентов до стентирования и $50,1 \pm 0,7$ случая на 100 пациентов — после него, что в 2,4 раза больше и свидетельствует о перераспределении пациентов в сторону более легких психоэмоциональных нарушений.

При оценке качества сна по шкале ВАШ отмечено увеличение показателя на $3,3 \pm 0,4$ балла — с $5,8 \pm 0,01$ балла до стентирования до $9,1 \pm 0,01$ балла после вмешательства ($p < 0,05$). Качество сна до и после рентгеноэндоваскулярного вмешательства представлено на рис. 5. Так, до стентирования нарушения сна составили $48,7 \pm 1,1$ случая на 100 пациентов, после него — $38,2 \pm 1$ случай на 100 пациентов, что в 1,1 раза меньше. Отсутствие нарушений сна до стентирования составило $51,3 \pm 1,3$ случая на 100 пациентов, после него — $61,8 \pm 1,5$ случая на 100 пациентов, что в 1,2 раза больше. Это свидетельствует о перераспределении пациентов в сторону более легких нарушений после лечения, чем до него. Таким образом, до стентирования превалировало наличие нарушений сна, после него — отсутствие наруше-

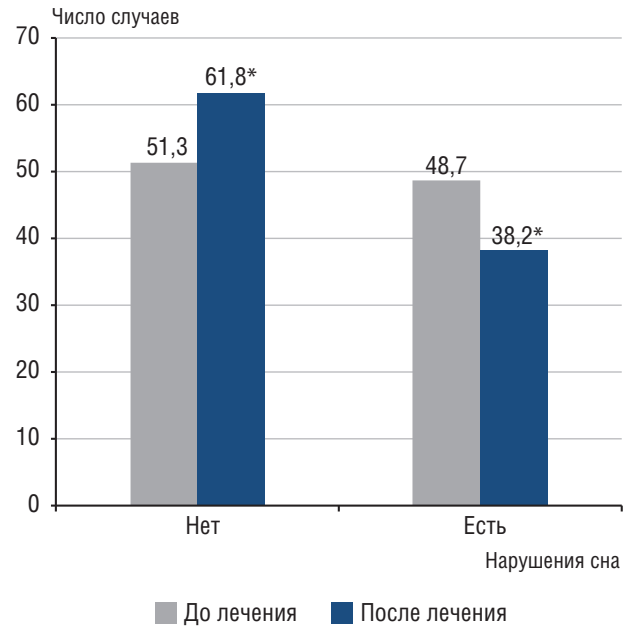


Рис. 5. Качество сна у пожилых пациентов до и после стентирования почечных артерий ($M \pm t$, случаев на 100 пациентов)

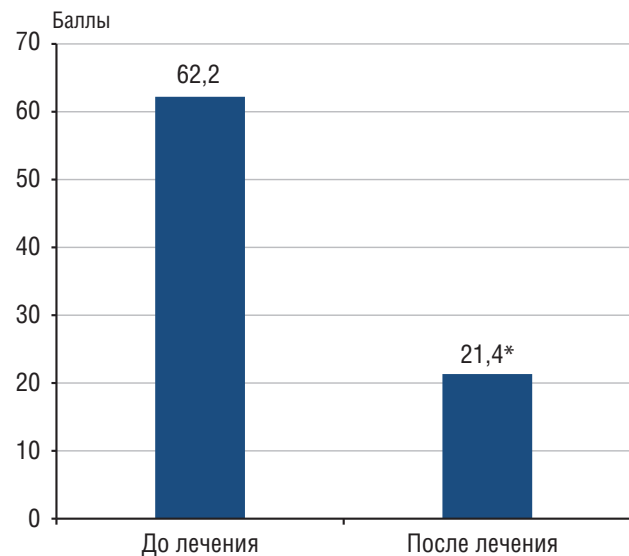


Рис. 6. Уровень возрастной дискриминированности у пожилых пациентов до и после стентирования почечных артерий

ний, что свидетельствует об улучшении состояния пациентов после вмешательства.

Что касается показателей уровня возрастной дискриминированности, то у пациентов, которым планировали стентирование почечных артерий, данный показатель был на уровне высокой степени — $62,2 \pm 3,5$ балла. Однако после вмешательства показатель достоверно снизился — до $21,4 \pm 4,3$ балла и оказался в зоне среднего уровня ($p < 0,05$), рис. 6.

При оценке качества жизни было выявлено, что стентирование почечных артерий способству-

ет повышению данного показателя с $55,5 \pm 2,3$ до $78 \pm 4,4$ балла по опроснику SF-36 по всем шкалам. Так, было отмечено улучшение качества жизни после рентгеноэндоваскулярных методов лечения АГ в 2,3 раза по показателю общего здоровья, улучшение ролевого эмоционального функционирования — в 1,6 раза, повышение жизнеспособности — в 1,7 раза и улучшение психического здоровья — в 1,4 раза.

Выводы

Таким образом, применение стентирования почечных артерий для лечения резистентной артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста является эффективным и безопасным методом лечения, способствует достижению целевых значений АД с одновременным снижением числа принимаемых препаратов, улучшением гериатрического статуса по психоэмоциональному и когнитивному локусу, что в итоге приводит к повышению качества жизни, связанного со здоровьем, и снижению степени возрастной дискриминированности.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Баратов А.К., Рахимов Ф.Р. Стентирование почечных артерий в лечении вазоренальной гипертензии // Урол. ведомости. 2017. Т. 7. № 5. С. 17–18.

2. Козлов К.Л., Богомолов А.Н., Е.В. Рыбин и др. Рентгеноэндоваскулярные методы лечения при вазоренальной гипертензии: Учебно-методические рекомендации. СПб.: ВМА им. С.М. Кирова, 2015.

3. Хубулава Г.Г., Козлов К.Л., Шишкевич А.Н. и др. Лечение пациентов пожилого и старческого возраста с сочетанным поражением коронарных артерий и клапана аорты // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 4. С. 775–779.

4. Хубулава Г.Г., Козлов К.Л., Шишкевич А.Н., Михайлов С.С. Применение радиочастотной абляции почечных артерий в лечении артериальной гипертензии // Вестн. Рос. ВМА. 2016. № 3 (55). С. 81–83.

5. Хубулава Г.Г., Козлов К.Л., Шишкевич А.Н., Михайлов С.С. Рентгенохирургические методики в диагностике и лечении артериальной гипертензии // Вестн. Рос. ВМА. 2017. № 1 (57). С. 215–218.

6. Хубулава Г.Г., Козлов К.Л., Михайлов С.С. Особенности артериальной гипертензии у пациентов пожилого и старческого возраста // Клини. геронтол. 2018. Т. 24. № 7–8. С. 40–44.

7. Almagro P., Ponce A., Komal S. et al. Multimorbidity gender patterns in hospitalized elderly patients // PLoS One. 2020. Vol. 15, № 1. P. 227–252.

8. Forman D.E., Maurer M.S., Boyd C. et al. Multimorbidity in Older Adults with Cardiovascular Disease // J. Amer. Coll. Cardiol. 2018. Vol. 71, № 19. P. 2149–2161.

9. Osthega Y., Dillon C., Hughes J.P. et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004 // J. Amer. Geriatr. Soc. 2007. Vol. 55, № 7. P. 1056–1065.

10. Park H.Y., Park J.-W., Song H.J. et al. The Association between Polypharmacy and Dementia: A Nested Case-Control Study Based on a 12-Year Longitudinal Cohort Database in South Korea // PLoS One. 2017. Vol. 12, № 1. P. 169–181.

11. Salive M.E. Multimorbidity in older adults // Epidem. Rev. 2013. Vol. 35. P. 1–9.

Поступила в редакцию 19.12.2022

После доработки 19.12.2022

Принята к публикации 01.02.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 2. P. 214–218

G.G. Khubulava¹, S.S. Mikhailov^{1,2}, K.L. Kozlov³, A.N. Shishkevich^{1,2},
V.N. Kravchuk^{1,2}, I.B. Oleksyuk¹, E. Yu. Bessonov¹, L.S. Kozina³

EFFECT OF RENAL ARTERY STENTING ON THE CLINICAL AND GERIATRIC STATUS OF ELDERLY PATIENTS WITH VASORENAL HYPERTENSION

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Academician Lebedev str., St. Petersburg 194044, e-mail: mikhailov.vma@gmail.com; ² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015; ³ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dynamo, St. Petersburg 197110

The study consists in determining the effect of renal artery stenting in patients with arterial hypertension in combination with renal artery stenosis on the dynamics of clinical and geriatric status in terms of such indicators as the number of drugs taken, cognitive status, determined by the MMSE scale, prevalence of the frequency of falls, psycho-emotional status by the Beck scale, the quality of sleep on the VAS scale, the index of age discrimination according to the E. Palmore ageism questionnaire, the quality of life according to the SF 36 questionnaire. The study involved 72 elderly patients with arterial hypertension in combination with renal artery stenosis. According to the results of the study, as a result of stenting of the renal arteries, there is a decrease in the number of drugs taken, an improvement in the cognitive status on the MMSE scale, a decrease in the frequency of falls, an improvement in the psycho-emotional status on the Beck scale, an improvement in the quality of sleep on the VAS scale, a decrease in the level of age discrimination, an increase in the quality of life according to questionnaire SF-36 on all scales.

Key words: arterial hypertension, elderly patients, renal artery stenosis, clinical and geriatric status, quality of life, age discrimination

В.А. Бывальцев^{1,2,3}, А.А. Калинин^{1,2}, В.В. Шепелев¹, М.А. Алиев¹, Б.М. Аглаков¹,
А.В. Кухарев¹, Н.О. Ажибеков⁴, Б.Б. Санжин¹, Э.Е. Сатардинова³, И.Е. Комогорцев¹

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ВЕНТРАЛЬНЫХ ДЕКОМПРЕССИВНО-СТАБИЛИЗИРУЮЩИХ МЕТОДИК ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕГЕНЕРАТИВНОГО СТЕНОЗА ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹ Иркутский государственный медицинский университет, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: byval75vadim@yandex.ru; ² Клиническая больница «РЖД-Медицина», Иркутск, 664005, Иркутск, ул. Боткина, 10; ³ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, 664049, Иркутск, мкр-н Юбилейный, 100; ⁴ Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Казахстан, 050060, Алматы, ул. Отепова, 19а

Цель исследования — сравнительный анализ клинической и рентгенологической эффективности применения двухуровневой дискэктомии со спондилодезом кейджами и одноуровневой корпэктомии с имплантацией телескопического протеза при лечении двухсегментарного дегенеративного стеноза шейного отдела позвоночника у пациентов старшей возрастной группы. В ретроспективное исследование были включены 74 пациента пожилого возраста (старше 60 лет), выделено две когорты: 1-я ($n=38$) — пациенты, которым выполняли поэтапную двухуровневую дискэктомию с последующим межтеловым спондилодезом кейджами; 2-я ($n=36$) — пациенты, прооперированные по методике одноуровневой корпэктомии с установкой дистракционного протеза тела. Для сравнительного анализа использовали общие сведения о пациентах (пол, возраст, ИМТ, степень физического статуса по ASA), характеристики оперативных вмешательств (время операции, объем кровопотери), особенности послеоперационного периода, клинические данные, рентгенологические исходы, наличие осложнений. Анализ проводили в минимальном 36-месячном периоде. В результате установлено, что проведение двухуровневой дискэктомии со спондилодезом кейджами при лечении двухсегментарного дегенеративного стеноза шейного отдела позвоночника у пациентов старшей возрастной группы было ассоциировано с меньшей кровопотерей и уровнем локального болевого синдрома. В отдаленном послеоперационном периоде зарегистрированы лучшие клинические исходы и меньшее количество ревизионных вмешательств после одноуровневой корпэктомии с имплантацией телескопического протеза.

Ключевые слова: шейный отдел позвоночника, дегенеративные заболевания, стеноз позвоночного канала, пожилой возраст, передняя шейная дискэктомия и стабилизация, передняя шейная корпэктомия и стабилизация, телескопический протез тела позвонка

эктомия и стабилизация, телескопический протез тела позвонка

Дегенеративное заболевание шейного отдела позвоночника является частой причиной развития неврологической симптоматики с выраженным болевым синдромом и значимым снижением качества жизни [6]. Полисегментарное поражение позвоночных сегментов считается наиболее распространенной формой данной патологии, особенно в пожилом возрасте [15]. Передний доступ при заболевании 1-го и 2-го сегментов имеет хорошие клинические исходы и высокую скорость формирования костного блока [14]. В специализированной литературе указывается на противоречивые исходы двухуровневой дискэктомии с межтеловым спондилодезом (Anterior Cervical Discectomy and Fusion, ACDF) и одноуровневой корпэктомии с транстеловым спондилодезом (Anterior Cervical Corpectomy and Fusion, ACCF). Так, по некоторым данным, 1) ACCF ассоциируется с лучшими клиническими результатами и частотой формирования спондилодеза по сравнению с двухуровневой ACDF [18]; 2) ACCF и ACDF обладают схожими отдаленными клиничко-инструментальными результатами [10, 12]; 3) ACCF сопряжено с большей кровопотерей, рисками травмы твердой мозговой оболочки и позвоночной артерии, высокой частотой развития псевдоартроза по сравнению с двухуровневым ACDF [11, 16]. В описанных клинических сериях для корпэктомии использовали аутографт или сетчатый имплантат с дополнительной фиксацией

передней шейной пластиной. Результаты применения телескопических протезов при двухуровневых дегенеративных заболеваниях немногочисленны [6, 17]. Недостаток информации об использовании расширяющихся протезов тела после корпэктомии у пациентов с двухсегментарным дегенеративным заболеванием шейного отдела позвоночника, в том числе у пациентов пожилого возраста, явился побудительным моментом для выполнения данного научного проекта.

Цель исследования — сравнительный анализ клинической и рентгенологической эффективности применения двухуровневой дискэктомии со спон-

дилодезом кейджами и одноуровневой корпэктомии с имплантацией телескопического протеза при лечении двухсегментарного дегенеративного стеноза шейного отдела позвоночника у пациентов старшей возрастной группы.

Материалы и методы

Были ретроспективно изучены результаты хирургического лечения 74 пациентов пожилого возраста по ВОЗ (старше 60 лет), прооперированных на шейном отделе позвоночника в Центре нейрохирургии ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина”» (Иркутск) в период с 2011 по 2021 г. Исследование одобрено этическим комитетом Иркутского ГМУ (протокол № 3 от 15.11.2019 г.). Анализ клинического материала проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Во всех случаях у пациентов выявлены симптоматичные дегенеративные заболевания на двух смежных шейных сегментах. Дизайн исследования с критериями исключения представлен на рис. 1.

Критерии включения: болевой синдром в шейном отделе позвоночника и корешковая клиническая симптоматика; неэффективность консервативной терапии в течение 6–8 нед; вентральная компрессия спинного мозга и спинномозговых корешков по данным нейровизуализации; доступная информация о пациентах в отдаленном периоде (минимальный катамнез 36 мес). Критерии исключения: дорсальная или циркулярная компрессия спинного мозга; степень физического статуса ASA выше III класса; ревизионные декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства; значимый остеопороз — снижение минеральной плотности костной ткани на 2,8 или более по T-критерию (по ВОЗ, 1995 г.); декомпенсированная соматическая патология; отсутствие согласия пациента на участие в исследовании.

Оперативные вмешательства осуществляла одна хирургическая бригада в положении пациента на спине из левостороннего продольного ретрофарингеального доступа, с использованием ИВЛ и с внутривенной анестезией под оптическим увеличением «Pentero 900» («Carl Zeiss», Германия), специализированного инструментария («Aescular», Германия), ранорасширителя («Sara», Германия) и интраоперационного рентгенологического контроля С-дуги («Philips», Нидерланды).

Пациенты были разделены на две группы: 1-я (n=38, ACDF) — пациентам выполняли поэтапную двухуровневую дискэктомию, резекцию задних костных остеофитов с последующим межтеловым спондилодезом кейджами со встроением механиз-

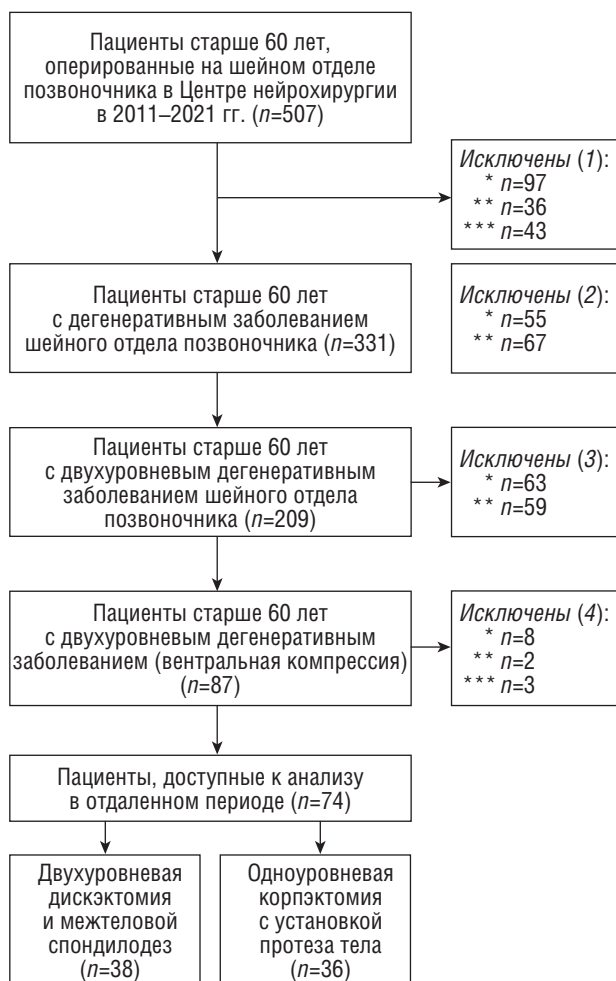


Рис. 1. Дизайн исследования.

Критерии исключения (1): * травма шейного отдела позвоночника; ** воспалительные заболевания позвоночника; *** опухоль позвоночника / корешков спинного мозга. Критерии исключения (2): * одноуровневое дегенеративное заболевание шейного отдела позвоночника; ** полисегментарное (более двух уровней) дегенеративное заболевание шейного отдела позвоночника. Критерии исключения (3): * дорсальная компрессия невральных структур; ** циркулярная компрессия невральных структур. Критерии исключения (4): * потеря связи с респондентом; ** отказ от участия в исследовании; *** смерть пациента, не связанная с проведенным вмешательством и/или его осложнениями

мом фиксации в смежные позвонки; 2-я ($n=36$, ACCF) — пациентам проводили одноуровневую корпэктомии, удаление смежных межпозвоночных дисков, резекцию задних костных остеофитов с установкой дистракционного протеза тела, фиксируемого к смежным позвонкам концевыми пластинами, интегрированными в телескопический имплантат.

Исследовали общие данные о пациентах (пол, возраст, ИМТ, степень физического статуса по ASA, наличие сопутствующей патологии). Для сравнительного анализа использовали технические особенности вмешательства (продолжительность операции, объем кровопотери), специфичность послеоперационного ведения пациентов (длительность стационарного лечения), клинические параметры (уровень локального болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале, ВАШ).

При выписке и в отдаленном послеоперационном периоде (минимальный катамнез 36 мес) пациенты были активно вызваны для комплексного клинично-инструментального обследования. Исследовали уровень болевого синдрома по ВАШ в шейном отделе позвоночника и верхних конечностях, функциональный статус по модифицированной шкале Японской ортопедической ассоциации (Modified Japanese Orthopaedic Association Score, mJOA), послеоперационные осложнения, инструментальные данные (по шейным спондилограммам оценивали величину шейного лордоза C_{II-VII} по методу Кобба; по результатам мультиспиральной КТ (МСКТ) изучали степень спондиледоза по шкале Bridwell [2], по данным МРТ анализировали де-

генеративные изменения в смежных с операцией сегментах.

Статистическая обработка результатов была проведена с помощью прикладных программ обработки данных баз Microsoft Excel 2010 и Statistica 13.5. Для оценки значимости различий выборочных совокупностей использовали критерии непараметрической статистики, в качестве нижней границы достоверности приняли уровень $<0,05$. Данные представлены медианой и интерквартильным размахом в виде Me (25%; 75%). Использованы критерии непараметрической статистики — Манна—Уитни ($M-U$) для межгруппового сравнения, критерий Вилкоксона (W) для зависимых выборок, χ^2 для биноминальных признаков.

Результаты и обсуждение

Сведения о пациентах, включенных в исследование, представлены в *табл. 1*. По изучаемым признакам — полу, возрасту, ИМТ, степени физического статуса по ASA, сопутствующей патологии, факту курения — межгрупповых различий не выявлено ($\rho > 0,05$). Более чем у 60% пациентов обеих групп хирургические вмешательства проводили в нижнешейном отделе позвоночника (C_{V-VII}).

При сравнительном анализе технических особенностей оперативных вмешательств выявлены статистически значимо меньшие показатели продолжительности операции и объема кровопотери в группе двухуровневой дискэктомии с межтеловым спондиледозом кейджами по сравнению с группой одноуровневой корпэктомии с установкой дис-

Таблица 1

Характеристика пациентов обеих групп

Показатель		1-я группа, $n=38$	2-я группа, $n=36$	p
Возраст, лет, Me (Q_{25-75})		69 (61; 75)	67 (62; 73)	0,36
Пациенты мужского пола, n (%)		23 (60,5)	22 (61,1)	0,24
ИМТ, $кг/м^2$, Me (Q_{25-75})		26,2 (23,3; 27,4)	26,5 (24,1; 27,7)	0,49
Оценка по ASA, n (%)	I	10 (26,3)	12 (33,3)	0,25
	II	16 (42,1)	15 (41,7)	
	III	12 (31,6)	9 (25)	
Локализация оперативного вмешательства, n (%)	C_{III-V}	4 (10,5)	2 (5,5)	0,88
	C_{IV-VI}	10 (26,3)	11 (30,6)	
	C_{V-VII}	24 (63,2)	23 (63,9)	
Сопутствующая патология, n (%)	Сахарный диабет	8 (21,1)	6 (16,7)	0,61
	Артериальная гипертензия	9 (23,7)	7 (19,4)	
	Заболевания легких	5 (13,2)	4 (11,1)	
	Заболевания почек	1 (2,6)	3 (8,3)	
Курение, n (%)		8 (21,1)	7 (19,4)	0,28
Катамнез наблюдения, мес, Me (Q_{25-75})		48 (37; 55)	44 (38; 57)	0,18

тракционного протеза тела: 95 (85; 110) мин и 155 (120; 210) мин ($p=0,01$) соответственно, 30 (20; 40) и 170 (140; 225) мл ($p<0,001$) соответственно. При этом показатели времени активизации и длительности стационарного лечения были сопоставимыми — 1 (0; 2) и 1 (1; 2) сут ($p=0,58$) соответственно, 10 (9; 10) и 10 (9; 11) сут ($p=0,71$) соответственно.

При исследовании уровня локального послеоперационного болевого синдрома по ВАШ выявлена значительно меньшая его интенсивность у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й в течение периода раннего послеоперационного наблюдения ($p<0,05$), рис. 2.

После операции в обеих группах отмечен значимый регресс дооперационного уровня болевого синдрома и улучшение функционального состояния ($p<0,05$). На момент выписки зафиксирован сопоставимый уровень анализируемых клинических

параметров ($p>0,05$), при этом в отдаленном послеоперационном периоде зарегистрирована статистически значимо меньшая интенсивность боли по ВАШ в шейном отделе позвоночника ($p<0,05$) и верхних конечностях ($p<0,05$), а также лучшее функциональное состояние по mJOA ($p<0,05$) во 2-й группе по сравнению с 1-й (табл. 2).

Выявленные послеоперационные осложнения отражены в табл. 3, сравнительный анализ не выявил статистически значимых межгрупповых различий ($p=0,27$). При формировании межмышечной гематомы проводили её дренирование, инфекция области хирургического вмешательства успешно купировалась пролонгированным курсом антибактериальной терапии. Явления дисфагии и дисфонии спонтанно регрессировали в течение периода госпитализации. Паралич спинномозгового корешка C_V восстанавливался после дополнительного курса антиневритической терапии в период 2–5 мес.

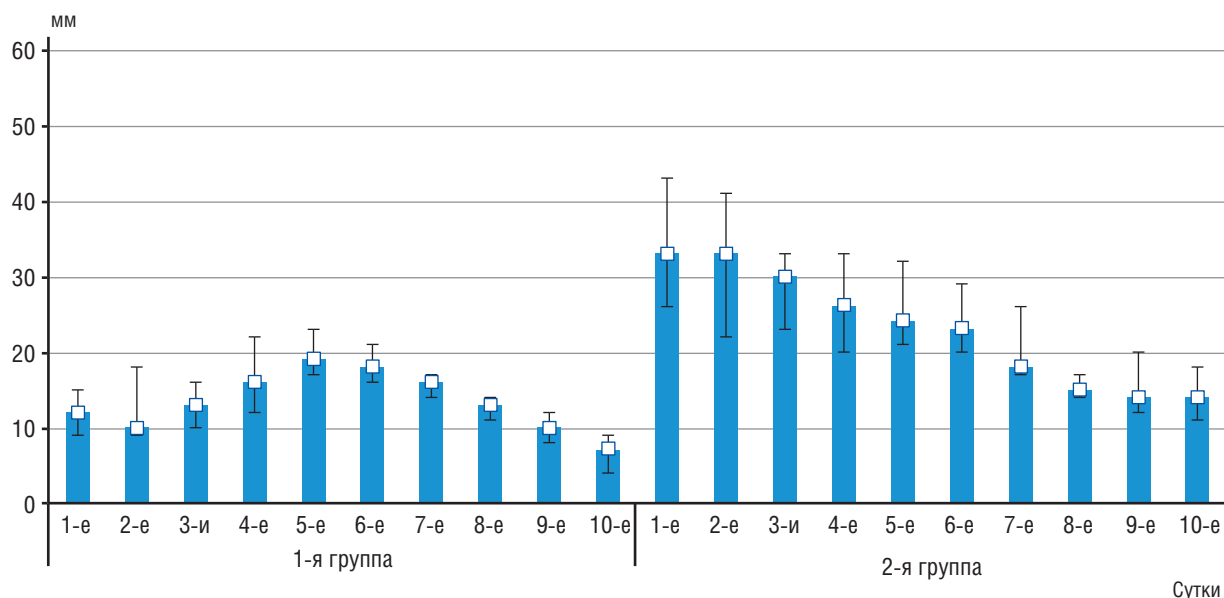


Рис. 2. Уровень локального болевого синдрома по ВАШ у пациентов обследуемых групп

Таблица 2

Показатели уровня болевого синдрома по ВАШ и функционального состояния по mJOA у пациентов обследуемых групп

Показатель	Группа	Точки контроля		
		до операции	при выписке	отдаленный период
ВАШ, шейный отдел, мм, Me (Q_{25-75})	1-я	86 (81; 94)	10 (6; 12)	19 (10; 24)
	2-я	81 (76; 95)	10 (7; 12)	8 (5; 12)*
ВАШ, верхние конечности, мм, Me (Q_{25-75})	1-я	89 (75; 92)	3 (2; 5)	8 (4; 12)
	2-я	91 (76; 93)	4 (2; 6)	2 (0; 5)*
mJOA, баллы, Me (Q_{25-75})	1-я	9 (9; 11)	11 (9; 13)	12 (8; 14)
	2-я	9 (8; 12)	10 (9; 14)	15 (13; 16)*

* Достоверность различий между группами на одинаковых этапах исследования.

Предоперационный угол шейного лордоза определен в 1-й группе $9,5^\circ$ (8; 11) и во 2-й — $10,5^\circ$ (9; 12), $\rho=0,34$. После операции угол шейного лордоза в 1-й группе увеличился до $21,5^\circ$ (19,5; 24), во 2-й — до $24,5^\circ$ (21,5; 28), $\rho=0,03$. В отдаленном послеоперационном периоде отмечено значимое снижение лордотической конфигурации шейного отдела позвоночника после двухуровневой дискэктомии с межтеловым спондилодезом кейджами до $17,5^\circ$ (16; 19), $\rho=0,04$. При этом в группе одноуровневой корпэктомии с установкой дистракционного протеза тела данная тенденция не наблюдалась и угол шейного лордоза составил 23° (21; 26), $\rho=0,76$.

Полноценный спондилодез I и II степени по шкале Bridwell в отдаленном послеоперационном периоде зарегистрирован в 1-й группе у 35/38 (92,1%) пациентов, во 2-й — у 32/36 (88,9%) пациентов ($\rho=0,08$).

По данным МРТ шейного отдела позвоночника, дегенеративное поражение смежных сегментов зарегистрировано в 7 (18,4%) случаях после двухуровневой дискэктомии с межтеловым спондилодезом кейджами и в 1 (2,8%) случае — после одноуровневой корпэктомии с установкой дистракционного протеза тела ($\rho=0,03$).

На рис. 3, 4 представлены клинические примеры пациентов обеих групп и инструментальные методы исследования.

Учитывая тенденцию к увеличению средней продолжительности жизни населения, закономерно повышается доля пациентов пожилого возраста,

Послеоперационные осложнения у пациентов обеих групп

Показатель	1-я группа, n=38	2-я группа, n=36
Дисфагия	1	1
Дисфония	1	1
Межмышечная гематома	–	1
Инфекция области хирургического вмешательства	1	1
Паралич корешка C _V	2	1
<i>Итого, n (%)</i>	5 (13,1)*	5 (13,9)*

* $p=0,27$.

требующих хирургического лечения [9]. Выяснено, что стенозирующие дегенеративные заболевания шейного отдела позвоночника чаще всего верифицируются у пациентов старше 60 лет [5, 7]. Учитывая анатомо-физиологические особенности шейных сегментов, основной целью оперативных вмешательств при компрессионной радикулопатии или миелопатии является декомпрессия спинного мозга и его корешков с последующей стабилизацией [20]. По данным разных авторов, двухсегментарная передняя компрессия невралгических структур является показанием для выполнения вентральных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств — ACDF и ACCF [4, 19, 21].

Имеющаяся в современной литературе информация о сравнительном анализе вышеописанных способов хирургического лечения является не-

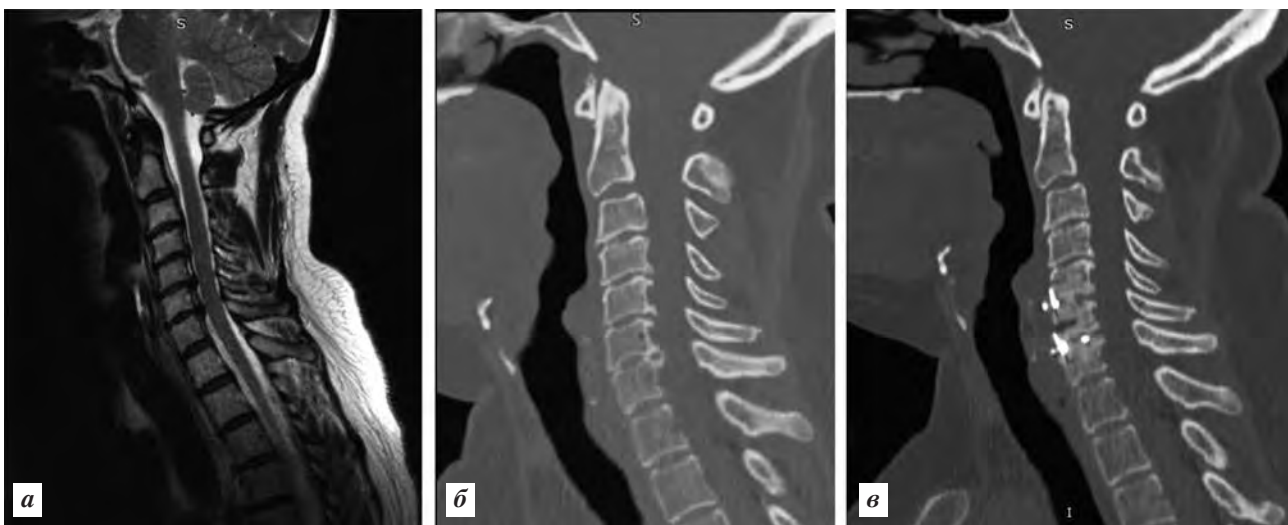


Рис. 3. Пациентка К., 67 лет, 1-я группа, двухуровневая дискэктомия C_{V-VII} со спондилодезом кейджами: а — предоперационная сагиттальная МРТ-грамма (грыжи межпозвоноковых дисков C_{V-VII} со стенозированием позвоночного канала, вентральная компрессия невралгических структур); б — предоперационная сагиттальная МСКТ-грамма (диск-остеофитные комплексы C_{V-VII} со стенозированием позвоночного канала); в — послеоперационная сагиттальная МСКТ-грамма (межтеловой блок C_{V-VII}, отсутствие дегенеративного заболевания смежных сегментов)



Рис. 4. Пациент П., 66 лет, 2-я группа, одноуровневая корпэктомия C_{V1} , дискэктомия C_{V-VII} , транстеловой спондилодез телескопическим протезом: а — предоперационная сагиттальная МРТ-грамма (грыжи межпозвоночных дисков C_{V-VII} со стенозированием позвоночного канала, вентральная компрессия невральных структур); б — предоперационная сагиттальная МСКТ-грамма (стенозирование позвоночного канала в сегментах C_{V-VII}); в — послеоперационная сагиттальная МСКТ-грамма (транстеловой блок $C_{V-C_{VII}}$, отсутствие дегенеративного заболевания смежных сегментов)

однозначной. Так, по данным М. Oh и соавт. [11], при сравнении результатов одноуровневой ACCF и двухуровневой ACDF установлены преимущества последней: продолжительность операции ($p=0,001$) и объем кровопотери ($p=0,001$) были значительно выше в группе ACCF, тогда как высота оперированного сегмента ($p=0,018$) и послеоперационный шейный лордоз ($p=0,009$) были значительно ниже в группе с ACCF. Аналогичные данные, указывающие на преимущества ACDF перед ACCF по длительности пребывания в стационаре, объему кровопотери, продолжительности операции, послеоперационному изменению шейного лордоза, получены в исследовании Y. Qiu и соавт. [13]. Кроме того, биомеханическое исследование на кадаверных моделях К. Aghayev и соавт. [1] показало большую стабильность ACDF с дополнительной фиксацией шейной пластиной по сравнению с ACCF и установкой РЕЕК-протеза тела позвонка.

При этом J. Burkhardt и соавт. [3] указывают на то, что обе методики ACDF и ACCF у пациентов с двухсегментарной цервикальной миелопатией имеют одинаково хорошие результаты через 1 год после операции: формирование спондилодеза для ACDF составило 97,5%, а для ACCF — 94,7% ($p=0,59$); очень удовлетворены по шкале Ликерта были 86,5% пациентов в группе ACDF и 82,9% — в группе ACCF ($p=0,62$). В исследовании В. На и соавт. [8] также не вы-

явлено преимуществ между двухуровневой ACDF и одноуровневой ACCF по клиническим исходам (Japanese Orthopedic Association Score, критерии Odom) и рентгенологическим параметрам (высота оперированного сегмента, сегментарный и глобальный шейный лордоз).

В то же время, у пациентов с мигрированными грыжами шейных межпозвоночных дисков технология ACCF обладает техническими преимуществами по сравнению с ACDF при размере дискового фрагмента больше осевой длины тела позвонка, так как корпэктомия позволяет обеспечить большую и безопасную ревизию эпидурального пространства с полноценным удалением компримирующего субстрата [18].

Противоречивая информация о сравнении результатов двухуровневой ACDF и одноуровневой ACCF связана, с одной стороны, с тем, что в исследуемых клинических сериях после корпэктомии использовали аутографт и переднюю шейную пластину. С другой стороны, анализируемый двухуровневой спондилодез не подразумевал использование самофиксирующихся имплантатов, что требовало также дополнительную фиксацию оперированных сегментов передней шейной пластиной.

Применение телескопических протезов после корпэктомии у пациентов с дегенеративным заболеванием шейного отдела позвоночника, несмотря на хорошие клинические результаты, является предметом дискуссии. Кроме этого, исследования,

посвященные сравнению клинических и рентгенологических параметров двухуровневой дискэктомией с межтеловым спондилодезом кейджами без дополнительной стабилизации передней шейной пластиной и одноуровневой корпэктомии с установкой дистракционного протеза тела при лечении двухсегментарного дегенеративного стеноза шейного отдела позвоночника у пациентов пожилого возраста, отсутствуют.

Так, по данным V. Byvaltsev и соавт. [6], при использовании дистракционного протеза тела ADD-plus («Ulrich», Германия) после одноуровневой корпэктомии отмечено значимое клиническое улучшение по уровню болевого синдрома по ВАШ с 75 до 8,5 мм ($p=0,02$), Neck Disability Index — с 55 до 12% ($p=0,009$) и Japanese Orthopaedic Association — с 12 до 14 ($p=0,01$), при низкой скорости спондилодеза — 47,4% по результатам КТ. В исследовании M. Tohamy и соавт. [17] применение титанового протеза тела X-Core® Mini («NuVasive», San Diego, США) показало значимое клиническое улучшение по Neck Disability Index ($p<0,001$), уровню болевого синдрома в шейном отделе ($p=0,001$) и верхней конечности ($p<0,001$), а также полноценное формирование костного блока по данным рентгенографии у всех оперированных пациентов.

В проведенном исследовании мы сравнили две группы пациентов, имеющих двухсегментарное дегенеративное заболевание шейных сегментов, оперированных методиками двухуровневой дискэктомии с межтеловым спондилодезом кейджами со встроенным механизмом фиксации в смежные позвонки и одноуровневой корпэктомии с установкой дистракционного протеза тела, фиксируемого к смежным позвонкам концевыми пластинами, интегрированными в телескопический имплантат. Нами установлены преимущества одноуровневой АССФ перед двухуровневой АСДФ при лечении двухсегментарного дегенеративного стеноза шейного отдела позвоночника с вентральной компрессией невральных структур у пациентов пожилого возраста по клиническим и инструментальным параметрам в минимальном 36-месячном периоде наблюдения.

Ограничения исследования. К ограничениям исследования, потенциально имеющим возможность повлиять на его результаты, следует отнести: 1) ретроспективный дизайн; 2) одноцентровой характер; 3) недоступность данных для анализа в промежуточном послеоперационном периоде; 4) отсутствие анализа результатов хирургического лечения пациентов, оперированных с исполь-

зованием других конструкций и хирургических технологий.

Заключение

Использование двухуровневой дискэктомии с межтеловым спондилодезом кейджами при лечении двухсегментарного дегенеративного стеноза шейного отдела позвоночника у пациентов старшей возрастной группы имеет меньшую длительность операции и объем кровопотери по сравнению с одноуровневой корпэктомией с установкой дистракционного протеза тела. Применение обеих хирургических методик приводит к схожему клиническому улучшению на момент выписки, сопоставимому числу послеоперационных хирургических осложнений и частоте формирования костного блока.

Использование одноуровневой корпэктомии с установкой дистракционного протеза тела позволяет достичь лучших отдаленных клинических исходов, восстановления и сохранения угла шейного лордоза в катамнезе, а также обеспечивает меньшее число дегенеративного заболевания смежных сегментов по сравнению с двухуровневой дискэктомией с межтеловым спондилодезом кейджами.

Требуется продолжение исследований, в том числе проспективных рандомизированных, посвященных сравнительному анализу различных декомпрессивно-стабилизирующих хирургических методик при многоуровневом дегенеративном заболевании шейного отдела позвоночника, в том числе на большем числе респондентов.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Aghayev K., Doulgeris J.J., Gonzalez-Blohm S.A. et al. Biomechanical comparison of a two-level anterior discectomy and a one-level corpectomy, combined with fusion and anterior plate reconstruction in the cervical spine // Clin. Biomech. 2014. Vol. 29, № 1. P. 21–25.
2. Bridwell K.H., Lenke L.G., McEneaney K.W. et al. Anterior fresh frozen structural allografts in the thoracic and lumbar spine. Do they work if combined with posterior fusion and instrumentation in adult patients with kyphosis or anterior column defects? // Spine. 1995. Vol. 20, № 12. P. 1410–1418.
3. Burkhardt J.K., Mannion A.F., Marbacher S. et al. A comparative effectiveness study of patient-rated and radiographic outcome after 2 types of decompression with fusion for spondylotic myelopathy: anterior cervical discectomy versus corpectomy // Neurosurg. Focus. 2013. Vol. 35, № 1. P. E4.
4. Byvaltsev V.A., Kalinin A.A., Belykh E.G. et al. An Algorithmic Posterior Approach to the Treatment of Multilevel Degenerative Cervical Spine Disease: A Multicenter Prospective Study // Int. J. Spine Surg. 2022. Vol. 16, № 5. P. 890–898.
5. Byvaltsev V.A., Kalinin A.A., Hernandez P.A. et al. Molecular and Genetic Mechanisms of Spinal Stenosis Formation: Systematic Review // Int. J. molec. Sci. 2022. Vol. 23, № 21. P. 13479.
6. Byvaltsev V.A., Kalinin A.A., Aliyev M.A. et al. Poor Fusion Rates Following Cervical Corpectomy Reconstructed with an Expandable Cage: Minimum 2-Year Radiographic and Clinical Outcomes // Neurosurgery. 2021. Vol. 89, № 4. P. 617–625.

7. Grodzinski B., Stubbs D.J., Davies B.M. Most degenerative cervical myelopathy remains undiagnosed, particularly amongst the elderly: modelling the prevalence of degenerative cervical myelopathy in the United Kingdom // *J. Neurol.* 2023. Vol. 270, № 1. P. 311–319.
8. Ha B.Y., Sim H.B., Lyo I.U. et al. Comparisons of Two-level Discectomy and Fusion with Cage Alone versus Single-level Corpectomy and Fusion with Plate in the Treatment of Cervical Degenerative Disc Disease // *Korean J. Spine.* 2012. Vol. 9, № 3. P. 197–204.
9. Johansen T.O., Vangen-Lønne V., Holmberg S.T. et al. Surgery for degenerative cervical myelopathy in the elderly: a nationwide registry-based observational study with patient-reported outcomes // *Acta Neurochir.* 2022. Vol. 164, № 9. P. 2317–2326.
10. Lau D., Chou D., Mummaneni P.V. Two-level corpectomy versus three-level discectomy for cervical spondylotic myelopathy: a comparison of perioperative, radiographic, and clinical outcomes // *J. Neurosurg. Spine.* 2015. Vol. 23, № 3. P. 280–289.
11. Oh M.C., Zhang H.Y., Park J.Y., Kim K.S. Two-level anterior cervical discectomy versus one-level corpectomy in cervical spondylotic myelopathy // *Spine.* 2009. Vol. 34, № 7. P. 692–696.
12. Park Y., Maeda T., Cho W., Riew K.D. Comparison of anterior cervical fusion after two-level discectomy or single-level corpectomy: sagittal alignment, cervical lordosis, graft collapse, and adjacent-level ossification // *Spine J.* 2010. Vol. 10, № 3. P. 193–199.
13. Qiu Y., Xie Y., Chen Y. et al. Adjacent two-level anterior cervical discectomy and fusion versus one-level corpectomy and fusion in cervical spondylotic myelopathy: Analysis of perioperative parameters and sagittal balance // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020. Vol. 194. P. 105919.
14. Razi A., Saleh H., DeLacure M.D., Kim Y. Anterior Approach to the Subaxial Cervical Spine: Pearls and Pitfalls // *J. Amer. Acad. Orthop. Surg.* 2021. Vol. 29, № 5. P. 189–195.
15. Shin H.J., Kim P., Ju C.I., Kim S.W. Anterior Approaches for Two-Level Cervical Degenerative Disease: A Comparative Study of at least 6-Year Follow-Up // *Korean J. Neurotrauma.* 2021. Vol. 17, № 2. P. 118–125.
16. Song K.J., Lee K.B., Song J.H. Efficacy of multilevel anterior cervical discectomy and fusion versus corpectomy and fusion for multilevel cervical spondylotic myelopathy: a minimum 5-year follow-up study // *Europ. Spine J.* 2012. Vol. 21, № 8. P. 1551–1557.
17. Tohamy M.H., Osterhoff G., Abdelgawaad A.S. et al. Anterior cervical corpectomy and fusion with stand-alone cages in patients with multilevel degenerative cervical spine disease is safe // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2022. Vol. 23, № 1. P. 20.
18. Wang Y., Qian Y., Wang J. et al. Anterior discectomy could still be an alternative to corpectomy in highly migrated cervical disc herniation // *Brit. J. Neurosurg.* 2017. Vol. 31, № 6. P. 709–713.
19. Wei L., Cao P., Xu C. et al. Comparison of Three Anterior Techniques in the Surgical Treatment of Three-Level Cervical Spondylotic Myelopathy with Intramedullary T2-Weighted Increased Signal Intensity // *Wld Neurosurg.* 2019. Vol. 126. P. e842–e852.
20. Williams J., D'Amore P., Redlich N. et al. Degenerative Cervical Myelopathy: Evaluation and Management // *Orthop. clin. North Amer.* 2022. Vol. 53, № 4. P. 509–521.
21. Xu Z., Rao H., Zhang L. et al. Anterior Cervical Discectomy and Fusion Versus Hybrid Decompression and Fusion for the Treatment of 3-Level Cervical Spondylotic Myelopathy: A Comparative Analysis of Cervical Sagittal Balance and Outcomes // *Wld Neurosurg.* 2019. Vol. 132. P. e752–e758.

Поступила в редакцию 07.01.2023

После доработки 29.01.2023

Принята к публикации 01.02.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 2. P. 219–226

V.A. Byvaltsev^{1,2,3}, A.A. Kalinin^{1,2}, V.V. Shepelev¹, M.A. Aliyev¹, B.M. Aglakov¹,
A.V. Kukharev¹, N.O. Adzhibekov⁴, B.B. Sanzhin¹, E.E. Satardinova³, I.E. Komogortsev¹

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF ANTERIOR DECOMPRESSION-STABILIZATION TECHNIQUES IN THE TREATMENT OF DEGENERATIVE STENOSIS OF THE CERVICAL SPINE IN ELDERLY PATIENTS: A RETROSPECTIVE STUDY

¹ Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk 664003,
e-mail: byval75vadim@yandex.ru; ² Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine», 10 Botkina str.,
Irkutsk 664005; ³ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, 100 micr. Jubileinyi,
Irkutsk 664049; ⁴ Kazakhstan Medical University «Higher School of Public Health»,
19a Otepova str., Almaty 050060, Kazakhstan

The purpose of the study was to compare the clinical and radiological efficacy of 2-level anterior cervical discectomy and fusion (ACDF) and 1-level anterior cervical corpectomy and fusion (ACCF) in the treatment of two-segment degenerative stenosis of the cervical spine in elderly patients. The retrospective study included 74 elderly patients (over 60 years old), two cohorts were identified: the 1st ($n=38$) — patients who underwent staged 2-level ACDF; the 2nd ($n=36$) — patients operated on using the technique of 1-level ACCF. For comparative analysis, we used general information about patients (gender, age, body mass index, physical status according to ASA), characteristics of surgical interventions (time of surgery, volume of blood loss), features of the postoperative period, clinical data, radiological outcomes, and the presence of complications. Analysis of the results was carried out in a minimum period of 36 months. As a result, it was found that 2-level ACDF in the treatment of two-segment degenerative stenosis of the cervical spine in older patients is associated with less blood loss and the level of local pain syndrome. At the same time, better clinical outcomes and fewer revision interventions after 1-level ACCF were recorded in the long-term postoperative period.

Key words: cervical spine, degenerative diseases, spinal stenosis, elderly age, anterior cervical discectomy and fusion, anterior cervical corpectomy and fusion, telescopic vertebral body prosthesis

Г.В. Золотенкова^{1,2}, М.П. Полетаева¹, А.А. Громов¹, Г.Г. Гульгельдиев^{1,3}

ГИСТОМОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕРСТНЕВИДНОГО ХРЯЦА

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, e-mail: poletaeva_m_p@staff.sechenov.ru; ² Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения г. Москвы, 115516, Москва, Тарный проезд, 3; ³ Центральное бюро судебно-медицинской экспертизы, 744000, Туркменистан, Ашхабад, ул. Аба Аннаев, 8

В работе представлены результаты гистоморфометрического исследования возрастных изменений гиалиновой хрящевой ткани на примере изучения перстневидного хряща от 88 трупов мужчин разного возраста. Проведена сравнительная оценка параметров между группами и изучена динамика основных возрастных изменений. В результате исследований наибольшая корреляция с возрастом зафиксирована у следующих показателей: длина ($r=0,88$) и ширина ($r=0,89$) зоны окостенения, площадь костной ($r=0,87$), жировой ($r=0,77$) и ретикулярной ткани ($r=0,86$), число хондробластов ($r=-0,7$). Установлено, что происходящие с возрастом преобразования перстневидного хряща характеризуются уменьшением площади хрящевой ткани, среднее число хондроцитов и хондробластов также имеет тенденцию к постоянному снижению с возрастом. Возрастные преобразования костной ткани характеризуются увеличением ее площади и трансформацией самой структуры ткани — меняется число костных балок и их размеры — длина и ширина. Результаты проведенного исследования позволяют оценить возрастную динамику количественных маркеров инволюционных процессов гиалиновой хрящевой ткани у мужчин на примере изучения перстневидного хряща и дополнить имеющиеся представления о патогенезе болезней хряща, ассоциированных с возрастом.

Ключевые слова: гортань, перстневидный хрящ, гистоморфометрия, хрящевая ткань, старение, возраст

Демографическая картина современного общества на фоне прогнозируемого роста продолжительности жизни (средняя скорость — до 3 мес в год по данным Оеррен, Vapel 2002) демонстрирует увеличение доли пожилых людей [7]. Это стимулирует научный интерес к изучению процессов возрастных изменений, лежащих в основе старения [5, 6]. В настоящее время исследования в области биологии старения представляют наиболее перспективный тренд развития науки [18, 19]. Дегенеративно-деструктивные заболевания опорно-двигательного аппарата относятся к часто встречающимся проблемам пожилых людей. Их

распространенность напрямую коррелирует с возрастом [2, 16], зачастую приводя к инвалидизации. Следовательно, изучение морфологической характеристики возрастной перестройки опорно-двигательного аппарата, в том числе и хрящевой ткани, как одного из элементов, его формирующих, является актуальным и социально востребованным.

Известно, что метаболические и структурные изменения, происходящие в хрящевой ткани, служат основой для возникновения и дальнейшего прогрессирования ряда заболеваний, например остеоартроза (остеоартрита) [9, 17, 20]. При этом в патогенезе, помимо возрастного фактора риска, имеет значение и механический фактор [19]. Большинство проведенных исследований сосредоточены на изучении возрастных особенностей строения гиалиновой хрящевой ткани в области суставного хряща [10, 12, 15]. Суставной хрящ располагается в области соединения активного прикрепления мышц и поэтому на процессы его перестройки, организации и скорость развития дегенеративных (возрастных) изменений существенное влияние оказывают динамическое действие окружающих тканей, регулярные движения в суставах. Хрящи гортани из-за особенностей своего расположения не задействованы в активном движении, нагрузка на данную область существенно ниже, поэтому дегенеративные процессы, происходящие в этой области, следует расценивать именно как проявление процесса старения. Получение новых данных о возрастных изменениях, перестройках в хрящах гортани расширит представление об основах биологии старения хрящевой ткани в целом.

В связи с вышесказанным, цель исследования — изучение и анализ морфологических и гистоморфометрических особенностей строения перстневидного хряща у лиц мужского пола в различные возрастные периоды.

Материалы и методы

Было исследовано 88 перстневидных хрящей, забор которых производили в ходе секционного исследования паспортизированных трупов мужского пола в танатологических отделениях бюро СМЭ Москвы в период с января по декабрь 2019 г. Разрешение локального этического комитета получено в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), протокол № 02-18 от 14.02.2018. Критерии включения: давность смерти не более 1 сут; отсутствие травматических повреждений исследуемой ткани, органа, признаков патологических изменений, заболеваний соединительной ткани, эндокринной патологии, выраженных признаков хронической экзогенной интоксикации. Методика подготовки материала для исследования включала следующие этапы: изъятие подъязычно-гортанно трахеального комплекса при судебно-медицинском вскрытии, его фиксация в 5% растворе формалина на 3 сут, разделение его на отдельные хрящи и изъятие перстневидного хряща для дальнейшего исследования. На следующем этапе в области середины пластинки вырезали фрагмент хряща шириной 0,7–1 см, осуществляли декальцинацию образцов и стандартную гистологическую проводку с окрашиванием срезов гематоксилином и эозином [14].

Исследование проведено с помощью светового микроскопа «Axio Scope.A1» («ZEISS», Германия) с камерой «Zeiss AxioCam 105 color» («ZEISS», Германия), при этом осуществляли фотографирование, полученные микрофотографии сохранялись в TIFF-формате. При выборке полей зрения руководствовались критериями отсутствия краевых дефектов и артефактов в поле зрения. Морфометрию осуществляли с помощью морфометрической программы и программы графического редактора Adobe Photoshop 2018. При проведении морфометрии ориентировались на методологические подходы к проведению подобного рода исследований [3, 4, 8, 11, 13].

Таблица 1

Распределение материала по возрастным группам

Группа	Возраст, лет	Абс. число	%	М
1-я	До 20	15	17,04	16,8
2-я	21–35	18	20,45	28
3-я	36–60	19	21,59	44,8
4-я	61–75	20	22,72	67
5-я	76 и старше	16	18,18	86,1
Итого	–	88	100	–

Для дифференцированного исследования возрастных изменений весь изучаемый материал был разделен на группы (табл. 1). В основе данного деления лежат фундаментальные положения о фазах биологического развития человека в период постнатального онтогенеза. Именно данный подход мы использовали в своих предыдущих работах, посвященных изучению возрастной трансформации костной и хрящевой ткани [1, 3, 13]. Акцент данного исследования направлен на изучение процессов старения, вследствие чего в фазе возрастных изменений из классической триады (рост и развитие, стабилизация, инволюция) мы дополнительно выделили две подгруппы — 61–75 лет, 76 лет и старше. Была сформирована программа изучения возрастных изменений хрящевой ткани, состоящая из 15 морфометрических признаков (табл. 2). Измерения признаков проводили в 2–15 полях зрения в зависимости от размера препарата и исследуемого параметра.

Полученные результаты внесены в базу данных Microsoft Excel, проведена статистическая обработка посредством программы статистического анализа данных IBM SPSS Statistics 21. Большинство полученных показателей соответствовали нормальному распределению, поэтому был использован метод параметрической статистики: для каждого показателя рассчитано среднее значение, стандартное отклонение, коэффициенты корреляции и значимость отличий (ρ). Корреляционный анализ цифровых показателей проводили как для всей выборки, так и по отдельным возрастным группам. Результаты сравнений считали достоверными при $\rho < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изучение гистологической структуры перстневидного хряща позволило установить, что его микроструктура претерпевает значительные изменения с возрастом. Морфометрические характеристики хрящевой и костной ткани для всех возрастных периодов представлены в табл. 2.

При анализе зависимости морфометрических параметров от возраста по всей выборке максимальный коэффициент корреляции отмечен у следующих показателей: длина ($r=0,88$) и ширина костной ткани ($r=0,89$), площадь костной ткани в препарате ($r=0,87$), площадь жировой ($r=0,77$) и ретикулярной ткани ($r=0,86$), число хондробластов ($r=-0,7$) и изограуп хондроцитов ($r=-0,6$), средняя длина ($r=0,62$), средняя ширина ($r=0,65$) и число трабекул в поле зрения ($r=0,63$).

Возрастная группа до 20 лет характеризуется наличием только хрящевой ткани в препарате (рисунки, а). В данной группе ткань образована

Средние значения ($M \pm 2\sigma$) морфометрических параметров перстневидного хряща в различных возвратных группах и коэффициент корреляции с возрастом, $n=88$

Параметр	Возрастная группа, лет					
	<i>r</i>	до 20	21–35	36–60	61–75	76 и старше
Длина среза хряща, мм	0,316	20,66±1,34	23,32±0,88	23,84±0,96	23,74±1,16	23,002±1,84
Ширина среза хряща, мм	0,173	4,54±0,24	5,10±0,20	4,95±0,49	4,92±0,42	4,99±0,28
Длина окостенения, мм	0,885	0	2,67±2,04*	11,9±4,71*	16,13±3,77	18,02±4,46
Ширина зоны окостенения, мм	0,901	0	0,95±0,34*	2,07±1,1*	3,35±0,78*	4,04±0,91*
Общая площадь препарата, мм ²	0,259	95,28±8,90	118,88±7,07	118,2±14,1	116,72±10,55	115,2±14,49
Площадь костной ткани, мм ²	0,883	0*	2,95±2,5*	27,6±20,7*	55,69±22,02*	74,74±23,31*
Площадь жировой ткани, мкм ²	0,787	0	0,18±0,06	0,91±0,88	4,04±4,25	20,3±6,69
Площадь ретикулярной ткани, мкм ²	0,867	0	0,26±0,07*	0,83±0,86*	5,03±3,11*	10,85±3,07*
Соотношение жировой ткани к ретикулярной	0,508	0	1,54±0,51	1±0,28	0,92±0,55	1,93±0,61
Число хондробластов, ед.	-0,694	297,27±38,90*	63,33±18,42*	26,37±14,7*	16,45±4,75	13,69±3,4
Число изогрупп хондроцитов, ед.	-0,612	20,53±6,52*	34,11±7,09*	29,74±13,1*7	13,7±5,2*	6,81±1,47*
Средняя длина костных балок, мм	0,575	0	0,36±0,01	0,68±0,01	1,1±0,09	0,5±0,02
Средняя ширина костных балок, мм	0,619	0	0,22±0,01	0,46±0,01	0,47±0,01	0,35±0,01
Средняя площадь костных балок, мм ²	0,53	0*	0,001±0,000*	0,003±0,001*	0,01±0,001*	0,002±0,001*
Среднее число костных балок, ед.	0,601	0	3±0,69	4,947±1,13	5,25±1,29	4,31±2,02

* Статистически значимые различия между возрастными группами, $p < 0,05$.

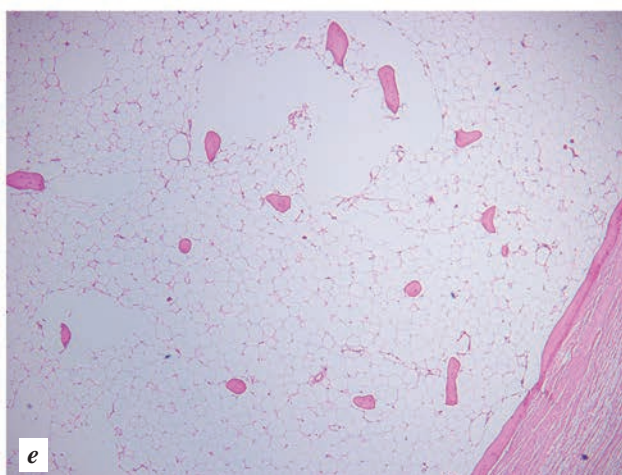
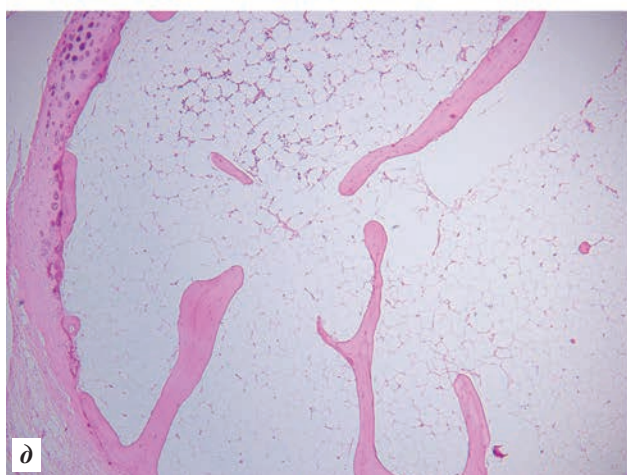
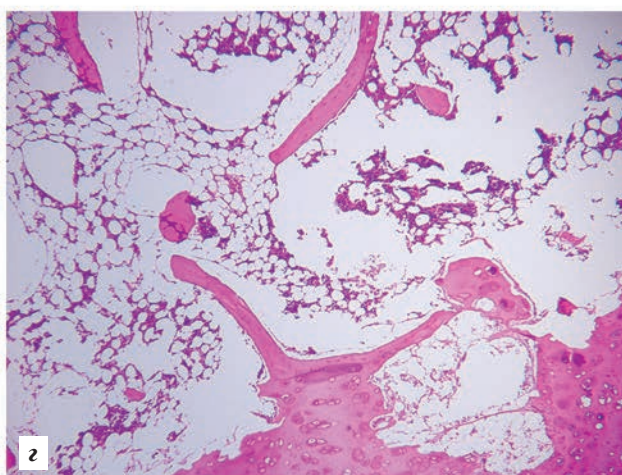
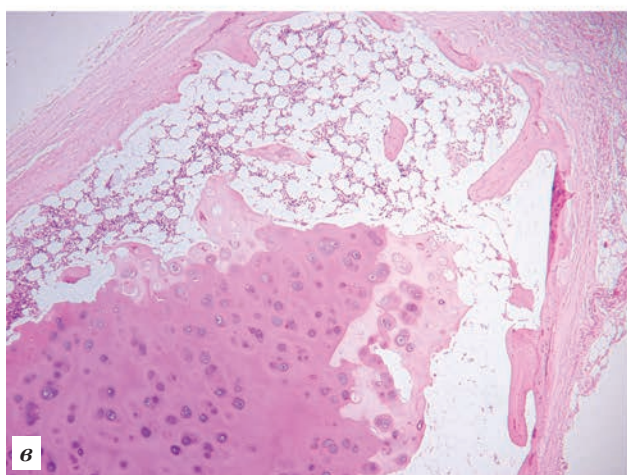
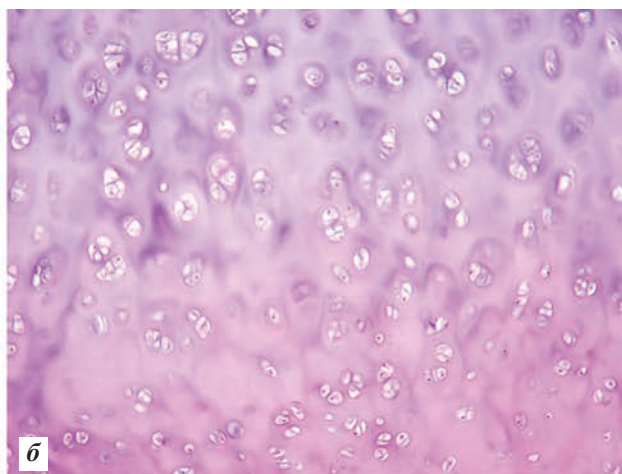
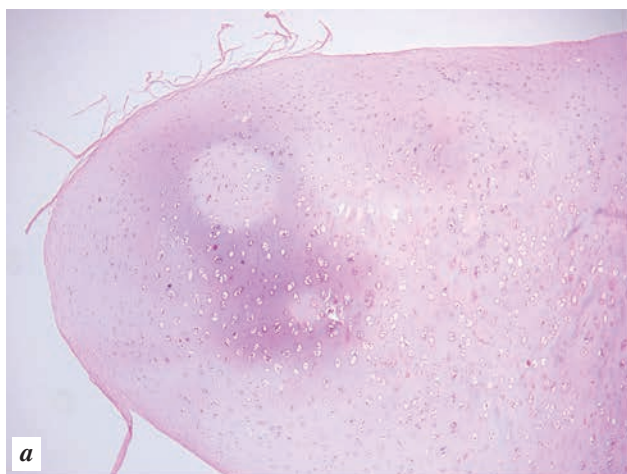
молодым и зрелым хрящом. С возрастом в молодом хряще появляются участки трансформации, представленные более крупными клетками, образующие изогруппы из 2–5 клеток (зрелый хрящ). Приблизительно к 15–16 годам отмечается появление «островков» с более базофильно окрашенным матриксом (зона зрелой хрящевой ткани), которые с возрастом постепенно замещают собой молодую хрящевую ткань (см. рисунок, б). Количественные характеристики данной возрастной группы: среднее значение хондробластов в поле зрения микроскопа $297 \pm 38,9$ ед., среднее число изогрупп хондроцитов — $20,5 \pm 6$ ед.

В возрастной группе 21–35 лет появляется костная ткань, площадь которой на протяжении данного временного отрезка постепенно увеличивается (см. рисунок, в). Соотношение всего препарата к вновь образованной костной ткани — 40:1. Костная ткань представлена широкими короткими трабекулами, средняя ширина трабекул — $0,22 \pm 0,01$ мм, длина — $0,36 \pm 0,01$ мкм. Среднее число костных балок в поле зрения $3 \pm 0,69$, их

площадь — $0,001 \pm 0,0001$ мм². Характеристики хрящевой ткани следующие: среднее число хондробластов — $63,3 \pm 18,4$ ед., число изогрупп хондроцитов — $34,11 \pm 7$ ед. Жировая и ретикулярная ткань представлена в межтрабекулярном пространстве в малом объеме, с явным преобладанием ретикулярной ткани.

Возрастная группа 36–60 лет характеризуется активным увеличением площади костной ткани, соотношение костной ткани к площади всего препарата составляет 1:4,3 (см. рисунок, г). Костная ткань характеризуется увеличением среднего числа трабекул ($4,9 \pm 1,1$), их длины ($0,68 \pm 0,01$ мм), ширины ($0,46 \pm 0,01$ мм) и общей площади ($0,003 \pm 0,0001$ мм²). Межтрабекулярное пространство увеличено по сравнению с предыдущей группой, соотношение жировой и ретикулярной ткани 1:1. Число хондробластов — $26,3 \pm 14,7$ ед., изогруппы хондроцитов — $29,7 \pm 13,17$ ед.

В группе 61–75 лет процесс оссификации хрящевой ткани продолжается, костная ткань распространяется на большую часть среза перстневидно-



Особенности гистологического строения перстневидного хряща в разные возрастные периоды: а — перстневидный хрящ в 2 года, окраска гематоксилином и эозином, ув. 40 [отчетливо видны хондробласты, которые занимают почти всю площадь хряща, в области середины среза заметен участок трансформации (перехода) в зрелые хондроциты]; б — перстневидный хрящ в 14 лет, окраска гематоксилином и эозином, ув. 100 (хондроциты образуют изо группы в большом количестве); в — перстневидный хрящ в 25 лет, окраска гематоксилином и эозином, ув. 40 (костная ткань представлена широкими короткими трабекулами, жировая и ретикулярная ткань в небольшом количестве в межтрабекулярном пространстве); г — перстневидный хрящ в 48 лет, окраска гематоксилином и эозином, ув. 40 (удлиненные костные трабекулы, жировая и ретикулярная ткань в равном соотношении); д — перстневидный хрящ в 70 лет, окраска гематоксилином и эозином, ув. 40 [хрящевая ткань (слева) представлена зрелым хрящом, остальной препарат занимает костная ткань (длинные широкие костные балки), преобладание жировой ткани]; е — перстневидный хрящ в 92 года, окраска гематоксилином и эозином, ув. 40 (одиночные разрозненные костные трабекулы небольшого размера, пространство между трабекулами заполнено в большей части жировой тканью)

го хряща (см. рисунок, *д*). Соотношение площади костной ткани к препарату — 1:2. При этом увеличивается как число ($5,25 \pm 1,29$), так длина и ширина трабекул; данные показатели достигают своего максимального значения — $1,1 \pm 0,09$ и $0,47 \pm 0,01$ мм соответственно. Площадь трабекул также имеет максимальное значение среди всех возрастных групп — $0,01 \pm 0,001$ мм². Количество жировой и ретикулярной ткани растет на протяжении всего возрастного промежутка. Соотношение ретикулярной и жировой ткани почти одинаково, с невыраженной тенденцией к преобладанию ретикулярной. В оставшемся участке хрящевой ткани число хондробластов — $16,45 \pm 4,75$ ед., изогрупп хондроцитов — $13,7 \pm 5,2$ ед.

В возрастном интервале 76 лет и старше в строении преобладает костная ткань, она занимает почти весь образец, за исключением одного полюса хряща (см. рисунок, *е*). Соотношение костной ткани ко всему препарату — 1:1,5. Число трабекул — $4,3 \pm 2,2$, их длина — $0,5 \pm 0,02$ мм, ширина — $0,35 \pm 0,01$ мм, площадь — $0,002 \pm 0,001$ мм², данные числовые характеристики уменьшаются в сравнении с предыдущей возрастной группой. Пространство между трабекулами заполнено в большей части жировой тканью. В сохранившейся хрящевой ткани в образце среднее число хондробластов — $13,68 \pm 3,4$ ед., изогрупп хондроцитов — $6,81 \pm 1,47$ ед.

Таким образом, возрастные изменения, происходящие в перстневидном хряще, связаны с процессами созревания хрящевой ткани, ее оссификацией и замещением ретикулярной ткани на жировую в увеличивающемся межтрабекулярном пространстве. Происходящий процесс подобен возрастным склеротическим изменениям стромы внутренних органов.

Преобразования хрящевой ткани. Гиалиновый матрикс хряща с возрастом изменяется по структуре и окраске, становится неоднородным, пестрым, отмечается базофильное окрашивание с участками просветления в области зоны начала окостенения и вокруг изогрупп, что может быть объяснено накоплением и связыванием коллагена с продуктами конечного гликирования, изменением свойств матрикса, что вызывает изменение структуры клеток, клеточного состава и влияет на биомеханические свойства хрящевой ткани [6, 9, 15, 17]. С возрастом число хондробластов в поле зрения микроскопа значимо уменьшается, максимальное число отмечено в группе до 20 лет. В группе 21–35 лет отмечали уменьшение данного показателя в 4,7 раза, в дальнейшем, при сравнении старших возрастных групп, снижение не так выражено, но значи-

мо — в 2,4 раза (36–60 лет), в 1,6 раза (группа 61–75 лет). Минимальное число хондробластов наблюдали у лиц старше 76 лет. Число изогрупп хондроцитов достигает максимального значения в группе 21–35 лет, далее имеет тенденцию к постепенному уменьшению, достигая минимума в группе 76 лет и старше.

Преобразования костной ткани. На фоне процесса созревания хрящевой ткани происходит ее оссификация. Первое появление костной ткани мы отметили у лиц старше 20 лет. В возрасте 21–35 лет данный показатель (ширина костной ткани, площадь костной ткани) имеет наименьшее значение, костная ткань представлена малочисленными небольшого размера костными трабекулами. Максимальное увеличение (в 9,3 раза) площади костной ткани мы зафиксировали в возрастной группе 36–60 лет. В последующие годы площадь костной ткани продолжает увеличиваться, однако интенсивность данного прироста уже менее выражена — в 2 раза в возрастной группе 61–75 лет и в 1,3 раза в группе 76 лет и старше. Возрастные изменения, происходящие в перстневидном хряще, связаны не только с процессом оссификации, но и с трансформацией структуры самой костной ткани. Так, мы отметили, что с возрастом в оссифицированных участках меняются размерные характеристики костных трабекул и их число в поле зрения. Ширина костных балок имеет минимальное значение в возрасте 21–35 лет, постепенно увеличивается на протяжении всего периода 36–60 лет, остается практически неизменной в возрастной группе 61–75 лет и только у лиц 76 лет и старше уменьшается (в 1,15 раза). Динамика длины костных балок имеют схожую картину: постепенное ее увеличение в возрастных группах до 61–75 лет, в 2 раза — в группе 36–60 лет, стагнация показателя на максимальных цифрах в возрасте 61–75 лет и уменьшение у лиц 76 лет и старше. Наибольшие значения площади костных балок зафиксированы у лиц пожилого возраста (группа 61–75 лет), при этом максимальное увеличение показателя (в 3,75 раза) было в группе 36–60 лет, последующий прирост в группе 61–75 лет уже не столь выраженный (в 1,6 раза). В самой старшей возрастной группе значение площади уменьшается в 5 раз по сравнению с предыдущей группой. Число костных балок с момента появления в возрасте 21–35 лет увеличивается в 1,6 раза в возрасте 36–60 лет, незначительно увеличивается в следующей возрастной группе и снижается в 1,2 раза в группе 76 лет и старше. Максимальное значение отмечено в группе 61–75 лет, минимальное — в 21–35 лет.

Таким образом, начавшись после 20 лет, процесс окостенения перстневидного хряща продолжается на протяжении всего последующего возрастного диапазона, изученного в работе, меняется лишь скорость происходящих изменений. При этом, учитывая морфометрические характеристики костных трабекул, стадия относительной стабилизации наступает только в пожилом возрасте. О стадии инволюции костной ткани свидетельствуют процессы изменения количества и линейных размеров костных трабекул у лиц старческого возраста: на фоне продолжающегося процесса оссификации перстневидного хряща происходит выраженное уменьшение размеров (истончение) трабекул, встречающихся в единичном числе в поле зрения.

Процесс замещения хрящевой ткани костной закономерно сопровождается трансформацией межтрабекулярного пространства. Изменение соотношения ретикулярной к жировой ткани в межтрабекулярном пространстве меняется на протяжении всех возрастных периодов: в 21–35 лет преобладает ретикулярная ткань более чем в 1,5 раза, в 36–60 и 61–75 лет соотношение площади приблизительно одинаково, в старческом возрасте — явное преобладание жировой ткани над ретикулярной в 2 раза.

Изменения, происходящие в возрастных группах, совпадают с общей тенденцией старения хрящевой и костной ткани. При сравнении полученных результатов с аналогичным исследованием самого крупного хряща гортани — щитовидного хряща — отмечено, что последовательность возрастных перестроек в перстневидном хряще имеет аналогичный характер, но и свои особенности [3, 4]. Выявлены различия в первом появлении начальных участков костной ткани: в щитовидном хряще данный процесс отмечается в возрасте 17–19 лет, локализуется у нижнего края пластины и распространяется вверх; в перстневидном хряще процесс окостенения отмечается у лиц старше 21 года и начинается с верхней части хряща, в области перехода пластинки в дугу хряща. Продолжающаяся оссификация хрящевой ткани к 80 годам в большинстве случаев охватывает весь щитовидный хрящ, а перстневидный хрящ может оставаться хрящевым в области дуги. То есть наблюдается явная этапность в процессе окостенения хрящей, составляющих гортань, где первым в данные процессы вовлекается щитовидный хрящ и затем через 3–6 лет аналогичные процессы начинаются в других хрящах гортани (перстневидном, черпаловидных). Таким образом, возрастные перестройки в перстневидном хряще идут с небольшим опозданием по всем возрастным группам, что может быть объяснено иным его топографическим

расположением, особенностями формы и структуры (более толстые «мощные» стенки хряща).

При сравнении особенностей строения костной ткани в перстневидном хряще и большеберцовой кости отмечено, что структурные изменения костной ткани при общей схожести процессов возрастной перестройки отличаются по срокам возникновения [13]. В костной ткани перстневидного хряща можно отметить начальные признаки остеопороза, представляющие собой значительное снижение показателей средней площади костных балок, уменьшение длины и незначительное уменьшение ширины трабекул. Вышесказанные изменения наблюдают у лиц старческого возраста (76 лет и старше) в отличие от более раннего выявления этих изменений в губчатой кости [4, 13]. Однако учитывая, что костная ткань появляется в перстневидном хряще только после 20 лет, а ее максимум формируется к 60 годам, оставаясь практически неизменным в группе 61–75, мы можем говорить о схожей продолжительности временных отрезков, соответствующих периодам роста, стабилизации и инволюции.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что процессы, сопровождающие старение перстневидного хряща, взаимосвязаны и взаимообусловлены. Результаты исследований позволяют задокументировать возрастную динамику количественных маркеров инволюционных процессов гиалиновой хрящевой ткани у мужчин на примере изучения перстневидного хряща. Перстневидный хрящ, как и суставные хрящи, изменяется на протяжении всей жизни. Возрастные изменения перстневидного хряща являются разноуровневыми и характеризуются выраженной гетерохронией, гетеротопией и гетерометрией. Полученные данные дополняют и расширяют имеющиеся знания о биологических (морфологических) процессах старения хряща: определены возрастные периоды, соответствующие времени максимальной выраженности дегенеративных (дистрофических) изменений, описана динамика этих изменений в различных возрастных группах. Результаты проведенного исследования представляют научный интерес, дополняя имеющиеся представления о патогенезе остеоартроза и других ассоциированных с возрастом заболеваний хряща.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Золотенкова Г.В., Рогачев А.И., Пиголкин Ю.И. и др. Классификация возраста в судебной медицине с использованием методов машинного обучения // Современные технологии в мед. 2022. Т. 14. № 1. С. 15–24. <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.1.02>

2. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) // Травматол. и ортопед. России. 2018. Т. 24. № 1. С. 155–168. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168>
3. Пиголкин Ю.И., Полетаева М.П., Золотенкова Г.В., Волков А.В. Возрастные изменения гистологической структуры щитовидного хряща у лиц мужского пола // Суд.-мед. эксперт. 2017. Т. 60. № 5. С. 11–14. <https://doi.org/10.17116/sudmed201760511-14>
4. Полетаева М.П., Золотенкова Г.В. Диагностика биологического возраста человека по морфометрическим параметрам щитовидного хряща // Судебная мед. 2019. Т. 5. № S1. С. 174–175
5. Хавинсон В.Х. Пептиды, геном, старение. М.: РАН, 2020.
6. Avelar R.A., Ortega J.G., Tacutu R. et al. A multidimensional systems biology analysis of cellular senescence in aging and disease // Genome Biol. 2020. Vol. 21, № 1. P. 91. <https://doi.org/10.1186/s13059-020-01990-9>
7. Da Silva P.F.L., Schumacher B. Principles of the Molecular and Cellular Mechanisms of Aging // J. Investig. Dermatol. 2021. Vol. 141 № 4S. P. 951–960. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.11.018>
8. Dempster D.W., Compston J.E., Drezner M.K. et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee // J. Bone Mineral Res. 2013. Vol. 28, № 1. P. 2–17. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1805>
9. Fujii Y. et al. Cartilage Homeostasis and Osteoarthritis // Int. J. molec. Sci. 2022. Vol. 23, №11. P. 6316. <https://doi.org/10.3390/ijms23116316>
10. Karydi C., García-Donas J.G., Tsiminikaki K. et al. Estimation of Age-at-Death Using Cortical Bone Histomorphometry of the Rib and Femur: A Validation Study on a British Population // Biology. 2022. № 11. Vol. 11. P. 1615. <https://doi.org/10.3390/biology11111615>
11. Malhan D., Muelke M., Rosch S. et al. An Optimized Approach to Perform Bone Histomorphometry // Front. Endocr. 2018. № 9. P. 666. Doi:10.3389/fendo.2018.00666
12. Partido Navadizo M., Alemán Aguilera I. Utility of the sternal synostosis for age-at-death estimation in a Mediterranean population // Forensic Sci. Med. Pathol. 2022. Vol. 18, № 4. P. 423–428. <https://doi.org/10.1007/s12024-022-00506-0>
13. Pigolkin Y.I., Zolotenkov D.D., Gridina N.V. et al. Histometric Symptoms of Age-Sensitive Changes of Bone Tissue // Adv. Geront. 2018. Vol. 8, № 4. P. 320–327. <https://doi.org/10.1134/S2079057018040124>
14. Principles of Light Microscopy: From Basic to Advanced. Cham: Springer, 2022. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-04477-9>
15. Pritzker K.P.H., Gahunia H.K. Articular Cartilage: Homeostasis, Aging and Degeneration // In: H. Gahunia, A. Gross, K. Pritzker et al. (eds). Articular Cartilage of the Knee. New York, NY: Springer, 2020. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7587-7_3
16. Ramasamy T.S., Yee Y.M., Khan I.M. Chondrocyte Aging: The Molecular Determinants and Therapeutic Opportunities // Front. Cell Dev. Biol. 2021. № 9. P. 625497. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.625497>
17. Sacitharan P.K. Ageing and Osteoarthritis // Subcellular Biochem. 2019. № 91. P. 123–159. https://doi.org/10.1007/978-981-13-3681-2_6
18. Salhotra A., Shah H.N., Levi B., Longaker M.T. Mechanisms of bone development and repair // Nat. Rev. molec. Cell Biol. 2020. Vol. 21, № 11. P. 696–711. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00279-w>
19. Schreiner A.J., Stoker A.M., Bozynski C.C. et al. Clinical Application of the Basic Science of Articular Cartilage Pathology and Treatment // J. Knee Surg. 2020. Vol. 33, № 11. P. 1056–1068. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712944>
20. Zhang M., Theleman J.L., Lygrisse K.A., Wang J. Epigenetic Mechanisms Underlying the Aging of Articular Cartilage and Osteoarthritis // Gerontology. 2019. Vol. 65, № 4. P. 387–396. <https://doi.org/10.1159/000496688>

Поступила в редакцию 09.01.2023
После доработки 27.02.2023
Принята к публикации 06.03.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 2. P. 227–233

G.V. Zolotenkova^{1,2}, M.P. Poletaeva¹, A.A. Gromov¹, G.G. Gulgeldiev^{1,3}

HISTOMORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF AGE-RELATED CHANGES IN CRICOID CARTILAGE

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 build. 2 Trubetskaya str., Moscow 119991, e-mail: poletaeva_m_p@staff.sechenov.ru; ² Bureau of Forensic Medicine of the Moscow Department of Health, 3 Tarny proezd, Moscow 115516; ³ Central Bureau of Forensic Medical Examination, 8 Aba Annaýew str., Ashgabat 744000, Turkmenistan

The paper presents the results of a histomorphometric study of age-related changes in hyaline cartilage tissue by the example of studying cricoid cartilage from 88 corpses of males of various ages. A comparative assessment of the parameters between the groups was carried out and the dynamics of age-related changes in the main ones was studied. As a result of the studies, the greatest correlation with age was recorded in the following indicators: length ($r=0,88$) and width ($r=0,89$) of the ossification zone, the area of bone ($r=0,87$), adipose ($r=0,77$) and reticular tissue ($r=0,86$), the number of chondroblasts ($r=-0,7$). It was found that the transformations of cricoid cartilage occurring with age are characterized by a decrease in the area of cartilage tissue, the average number of chondrocytes and chondroblasts also tends to decrease steadily with increasing age. Age-related bone tissue transformations are characterized by an increase in the area of bone tissue and the transformation of the tissue structure itself: the number of bone beams and their dimensional characteristics (length and width) change. The results of the study allow us to evaluate the age dynamics of quantitative markers of involution processes of hyaline cartilage tissue in men by the example of studying cricoid cartilage and supplement the existing ideas about the pathogenesis of age-associated cartilage diseases.

Key words: larynx, cricoid cartilage, histomorphometry, cartilage tissue, aging, age

С.Н. Мякишева¹, Н.С. Линькова^{1, 2, 3}, Е.О. Кожевникова¹,
В.О. Полякова^{1, 2, 3}, Г.А. Рыжак¹

ПЕПТИДЫ ПРЕДОТВРАЩАЮТ ФОРМИРОВАНИЕ СЕКРЕТОРНОГО ФЕНОТИПА ХОНДРОЦИТОВ, АССОЦИИРОВАННОГО СО СТАРЕНИЕМ

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: ibg@gerontology.ru; ² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4; ³ Белгородский национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85

Секреторный фенотип, связанный со старением хондроцитов (SASP), формирует условия для развития заболеваний опорно-двигательного аппарата, в частности остеоартрита. Поиск эффективных методов терапии последнего является актуальной задачей молекулярной геронтологии. Цель работы — охарактеризовать SASP хондроцитов и провести сравнительную оценку влияния пептида AED и полипептидного комплекса хрящевой ткани (ППКХ) на этот показатель. Установлено, что SASP хондроцитов характеризуется повышением синтеза проапоптозных белков p16, p21, p53, провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 α и снижением синтеза Sirt1. Пептиды AED и ППКХ нормализуют синтез молекул, формирующих SASP хондроцитов. Этот эффект может объяснять их геропротекторное действие и эффективность в исследованиях различных патологий опорно-двигательного аппарата, в том числе при остеоартрите.

Ключевые слова: SASP, клеточное старение, хондроциты, пептиды, остеоартроз

Заболевания опорно-двигательного аппарата, включая остеоартрит (ОА), являются одной из ведущих причин инвалидизации лиц среднего и пожилого возраста во всем мире [11]. ОА представляет собой заболевание синовиальных суставов, которое характеризуется деградацией хряща и разрастанием кости в виде остеофитов и субхондрального утолщения. ОА постепенно прогрессирует, приводя к нарастанию болевого синдрома и потере подвижности. Одним из определяющих факторов риска ОА является возраст старше 60 лет [12]. На молекулярно-клеточном уровне ОА характеризуется ускоренным старением хондроцитов и нарушением их функций. Клеточное старение хондроцитов включает активацию апоптоза и формирование секреторного фенотипа, связанного со старением (SASP) [7]. SASP клеток хряща характеризуется секрецией сигнальных молекул, включая провоспалительные медиаторы и ферменты, разрушающие

внеклеточный матрикс. SASP хондроцитов способствует развитию хронического системного воспаления. Воспаление является одним из основных факторов риска развития возраст-ассоциированных заболеваний, включая ОА [5]. Сенесцентные клетки накапливаются по мере старения организма, что приводит к снижению пролиферации и нарушению регенерации и функций тканей [10]. SASP хондроцитов при старении характеризуется повышенной экспрессией проапоптозного белка p53, ингибитора циклинзависимой киназы p21 и p16INK4a (p16) [18]. Число хондроцитов с гиперэкспрессией p53 характерно для ОА и ускоренного старения хрящевой ткани [9]. Повышенная экспрессия p16 коррелирует с синтезом воспалительных цитокинов в хондроцитах [19]. Зависимость между снижением синтеза сиртуинов (Sirt) и ускоренным старением была выявлена при различных заболеваниях, ассоциированных с возрастом [13]. Sirt1 расщепляется с образованием неактивного N-концевого (NT) полипептида и C-концевого (CT) фрагмента в хондроцитах при провоспалительном стрессе, а соотношение NT/CT Sirt1 в сыворотке крови является показателем ранней стадии ОА [6]. Провоспалительные цитокины, такие как IL-1 α и TNF- α , также секретируются на ранних стадиях ОА. Они продуцируются активированными хондроцитами, синовиоцитами и мононуклеарными клетками [8]. Экспрессия IL-1 α обнаружена на поверхности стареющих хондроцитов и коррелирует с повышением синтеза других факторов SASP [16].

Терапия ОА является актуальной задачей геронтологии в связи с высокой распространенностью этого заболевания. Разработка пептидных хондропротекторов, которые могут способствовать сохранению основных физиологических функций

суставов, является одной из наиболее актуальных задач молекулярной медицины. Установлено, что полипептидные комплексы, выделенные из различных органов и тканей, а также их биологически активные компоненты (ди-, три-, тетрапептиды) обладают выраженной тканеспецифической активностью как в культурах клеток, так и в экспериментальных моделях у молодых и старых животных [14, 15]. В связи с этим существует возможность использовать пептидные биорегуляторы для лечения различных возраст-ассоциированных заболеваний, в том числе ОА. Такими биорегуляторами являются полипептидный комплекс хрящевой ткани (ППКХ) и трипептид *AED* (*Ala-Glu-Asp*). ППКХ — полипептидный комплекс, получаемый путем экстракции из хрящевой и костной тканей молодых животных. ППКХ рекомендован для профилактики и поддерживающей терапии при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: артрозе и артрите, ревматизме, остеохондрозе, остеопорозе, подагре и др. [3]. В состав ППКХ входят пептиды с молекулярной массой 75–10 000 Да. Был проведен анализ состава ППКХ. В нем методами матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации и ультраэффективной жидкостной хроматомасс-спектрометрии был найден трипептид *AED*, обладающий биологической активностью, сходной с ППКХ [1, 2].

Цель работы — охарактеризовать SASP хондроцитов и провести сравнительную оценку влияния пептида *AED* и ППКХ на этот показатель.

Материалы и методы

Первичную культуру хондроцитов получали из межпозвоночных дисков молодых (3 мес) и старых (20 мес) беспородных белых крыс. Хрящи межпозвоночных дисков нарезают на фрагменты размером около 1 мм² и помещали в чашки Петри диаметром 35 мм с адгезионным покрытием в среду α MEM (модифицированная среда Игла, «Sigma», США) с добавлением 10% сыворотки эмбрионов коров («HyClone», США) и гентамицина (50 мкг/мл). Через 4–7 сут из фрагментов хряща начинали выселяться клетки. При достижении клетками 80% монослоя их пассировали с помощью смеси трипсина и версена в соотношении 1:3 [4]. Клетки на 4-м пассаже разделяли на пять групп: 1-я — контрольная; 2-я, 3-я — добавление пептида *AED* в концентрации 200 и 2 000 нг/мл; 4-я, 5-я — добавление ППКХ в концентрации 200 и 2 000 нг/мл. В предварительном исследовании пролиферативной активности культур хондроцитов было показано, что указанные концен-

трации пептида *AED* и ППКХ являются наиболее эффективными.

Для сравнительного анализа синтеза белков, составляющих SASP хондроцитов, было проведено иммуоцитохимическое окрашивание культур. Для пермеабилзации клеточных мембран в течение 10 мин применяли 0,1% Тритон X-100 («Биолот», Россия), растворенный в фосфатно-солевом буфере. Культуры хондроцитов инкубировали в 1% фосфатно-солевом буфере (pH 7,5) в течение 45 мин для блокировки неспецифического связывания антител. Инкубацию с первичными антителами проводили в течение 45 мин при комнатной температуре. В работе использовали первичные моноклональные антитела к p16 (1:100), p21 (1:150), p53 (1:100), IL-1 α (1:50), TNF- α (1:200), Sirt1 (1:100) («Thermo Fisher Scientific», США). Ядра клеток докрасивали Hoechst 33258 («Thermo Fisher Scientific», США), в результате чего они флуоресцировали темно-синим. Зеленая и красная флуоресценция характеризовала экспрессию исследуемых маркеров (инкубация со вторичными антителами, конъюгированными с флуорохромом Alexa Fluor 488 или Alexa Fluor 647 (1:2000) («Thermo Fisher Scientific», США) в течение 45 мин при комнатной температуре, в темноте. Исследование проводили на конфокальном микроскопе «LSM 710» («Zeiss GmbH», Германия). Полученные изображения анализировали с помощью программы ImageJ (National Institutes of Health, США). В каждом случае анализировали пять полей зрения при ув. 200. Площадь экспрессии рассчитывали как отношение площади иммунопозитивных клеток к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах.

Статистическая обработка включала подсчет среднего арифметического, стандартного отклонения и доверительного интервала для каждой выборки и проводилась в программе Statistica 7.0. Для анализа вида распределения применяли критерий Шапиро—Уилка. Для проверки статистической однородности нескольких выборок использовали критерий Крускала—Уоллиса. Для попарного сравнения групп применяли *t*-критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы (об отсутствии различий) принимали равным 0,01.

Результаты и обсуждение

Экспрессия p16 в культуре хондроцитов, полученных от старых животных, была в 4,3 раза выше по сравнению с этим показателем в культурах хондроцитов молодых крыс (табл. 1). Пептид *AED*

в концентрации 200 нг/мл снижал экспрессию проапоптозного белка p16 в 3 раза, а в концентрации 2 000 нг/мл — в 2,8 раза в культурах хондроцитов, полученных от старых животных. При добавлении ППКХ в концентрации 2 000 нг/мл в культуру хондроцитов, выделенных у старых крыс, площадь экспрессии уменьшалась в 4,7 раза (см. табл. 1).

Экспрессия проапоптозного белка p21 в культуре хондроцитов, полученных от старых животных, была в 4,5 раза выше по сравнению с этим показателем в культурах хондроцитов, выделенных у молодых крыс (см. табл. 1). Пептид AED снижал экспрессию p21 при добавлении в культуру старых хондроцитов в обеих концентрациях в 5,1–5,2 раза по сравнению с контрольной группой. При добавлении ППКХ в концентрации 2 000 нг/мл в культуру хондроцитов, выделенных у старых крыс, площадь экспрессии p21 уменьшалась в 4,1 раза по сравнению с этим показателем в культурах хондроцитов старых животных (см. табл. 1).

Экспрессия p53 в культуре хондроцитов, полученных от старых животных, была в 5 раз выше по сравнению с этим показателем в культурах хондроцитов от молодых животных (см. табл. 1). Пептид AED в концентрации 200 нг/мл снижал экспрессию проапоптозного белка p53 в 2,2 раза, а в концентрации 2 000 нг/мл — в 2,5 раза по сравнению с соответствующей контрольной группой. ППКХ в концентрации 200 нг/мл при добавлении в культуру хондроцитов, выделенных у старых крыс, снижал экспрессию p53 в 1,6 раза, а в концентрации 2 000 нг/мл — в 3,9 раза по сравнению с этим показателем в культурах хондроцитов старых крыс (см. табл. 1). Пептиды AED и ППКХ не влияли на экспрессию всех трех проапоптозных белков в культурах хондроцитов, полученных от молодых животных (см. табл. 1).

При старении хондроцитов наблюдали снижение синтеза Sirt1 в 4,3 раза (табл. 2). При добавлении пептида AED в концентрации 200 нг/мл происходит увеличение экспрессии Sirt1 в 3,6 раза, а в концентрации 2 000 нг/мл — в 4,6 раза по сравнению с этим показателем в культурах хондроцитов, полученных от старых животных. При добавлении ППКХ в концентрации 200 нг/мл происходит увеличение экспрессии Sirt1 в культуре хондроцитов старых крыс в 3,3 раза, а в концентрации 2 000 нг/мл — в 4,7 раза по сравнению с соответствующей контрольной группой (см. табл. 2).

Экспрессия провоспалительного цитокина TNF-α была выше в 2,1 раза в культурах хондроцитов, полученных от старых животных, по сравнению с этим показателем в культурах хондроци-

тов молодых животных (см. табл. 2). Только при добавлении ППКХ в концентрации 2 000 нг/мл в культуру хондроцитов от старых животных происходило достоверное снижение площади экспрессии TNF-α в 1,9 раза по сравнению с соответствующей контрольной группой. При старении хондроцитов наблюдали увеличение синтеза IL-1α в 3,8 раза (см. табл. 2). Снижение экспрессии IL-1α в 1,6 и 1,9 раза в культурах хондроцитов старых животных наблюдали при добавлении ППКХ в концентрации 200 и 2 000 нг/мл. Пептиды AED и ППКХ не влияют на синтез Sirt1 и провоспалительных цитокинов в хондроцитах, полученных от молодых животных (см. табл. 2).

Заключение

SASP характеризует функциональную активность и метаболизм клеток при старении [20] и может являться одной из причин развития ассоциированных с возрастом заболеваний, в частности остеоартрита. Изученные нами сигнальные молекулы, проапоптозные белки p16, p21, p53, провоспалительные цитокины TNF-α, IL-1α, а также белок Sirt1 участвуют в формировании и регуляции SASP [17, 21]. При старении хондроцитов наблюдается увеличение продукции белков p16, p21, p53, TNF-α, IL-1α и снижение синтеза Sirt1. Полипептидный комплекс хрящевой ткани и пептид AED способствовали нормализации синтеза указанных выше молекул при старении хондроцитов *in vitro*. Следует отметить, что наибольший геропротекторный эффект на синтез проапоптозных белков при формировании SASP хондроцитов оказывал пептид AED, а на продукцию провоспалительных цитокинов и Sirt1 — полипептидный комплекс хрящевой ткани. Эти данные способствуют пониманию молекулярных основ геро- и хондропротекторного действия полипептидного комплекса хрящевой ткани и пептида AED, описанных ранее при лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, в частности дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника у людей старших возрастных групп [2, 3].

Таким образом, SASP хондроцитов характеризуется повышением синтеза проапоптозных белков p16, p21, p53, провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1α и снижением продукции гистоновой деацетилазы Sirt1. Пептид AED снижает синтез проапоптозных факторов при старении хондроцитов. Полипептидный комплекс хрящевой ткани уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1α и стимулирует синтез Sirt1, снижение экспрессии которого характерно для

Таблица 1

Влияние пептидов на синтез проапоптозных белков в хондроцитах, полученных от молодых и старых животных

Группа	Площадь экспрессии, %							
	p16		p21		p53		p53	
	культуры хондроцитов от молодых животных	культуры хондроцитов от старых животных	культуры хондроцитов от молодых животных	культуры хондроцитов от старых животных	культуры хондроцитов от молодых животных	культуры хондроцитов от старых животных	культуры хондроцитов от молодых животных	культуры хондроцитов от старых животных
Контрольная	0,55±0,09	2,35±0,12*	0,48±0,06	2,18±0,19*	0,69±0,15	3,47±0,22*	0,53±0,10	1,17±0,06**
AED, 200 нг/мл	0,47±0,11	0,78±0,13**	0,49±0,05	0,43±0,06**	0,53±0,10	1,17±0,06**	0,66±0,14	2,23±0,14**
ППКХ, 200 нг/мл	0,50±0,10	2,01±0,11	0,55±0,08	1,99±0,08	0,50±0,10	1,25±0,09**	0,50±0,10	0,90±0,05**
AED, 2000 нг/мл	0,52±0,11	0,85±0,11**	0,50±0,06	0,42±0,05**	0,47±0,09	0,90±0,05**	0,47±0,09	0,90±0,05**
ППКХ, 2000 нг/мл	0,49±0,08	0,51±0,10**	0,39±0,09	0,53±0,07**	0,47±0,09	0,90±0,05**	0,47±0,09	0,90±0,05**

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой в культурах хондроцитов молодых животных; ** $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой в культурах хондроцитов старых животных.

Таблица 2

Влияние пептидов на синтез Sirt1 и провоспалительных цитокинов в хондроцитах, полученных от молодых и старых животных

Группа	Площадь экспрессии, %					
	Sirt1		TNF- α		IL-1 α	
	культуры хондроцитов от молодых животных	культуры хондроцитов от старых животных	культуры хондроцитов от молодых животных	культуры хондроцитов от старых животных	культуры хондроцитов от молодых животных	культуры хондроцитов от старых животных
Контрольная	4,78±0,34	1,12±0,06*	0,37±0,06	0,78±0,08*	0,44±0,07	1,66±0,12*
AED, 200 нг/мл	5,15±0,30	4,02±0,08**	0,39±0,08	0,65±0,11	0,40±0,06	1,34±0,18
ППКХ, 200 нг/мл	4,65±0,27	3,66±0,11**	0,32±0,09	0,69±0,12	0,36±0,06	1,01±0,10**
AED, 2000 нг/мл	5,04±0,33	5,11±0,15**	0,34±0,06	0,73±0,07	0,44±0,08	1,40±0,17
ППКХ, 2000 нг/мл	4,99±0,29	5,31±0,13**	0,38±0,07	0,41±0,06**	0,35±0,06	0,87±0,10**

сенесцентных клеток. Эти молекулярные аспекты пептидной геропротекции могут лежать в основе хондропротекторных свойств полипептидного комплекса хрящевой ткани и пептида *AED* и объяснять их эффективность при остеоартрите у людей пожилого возраста.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Журкович И.К., Ковров Н.Г., Рыжак Г.А. и др. Идентификация коротких пептидов в составе полипептидных комплексов, выделенных из органов животных // Успехи современной биол. 2020. Т. 140. № 2. С. 140–148.
2. Повознюк В.В., Хавинсон В.Х., Макогончук А.В. и др. Изучение влияния пептидных регуляторов на структурно-функциональное состояние костной ткани крыс при старении // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 2. С. 134–137.
3. Рыжак Г.А., Попович И.Г., Хавинсон В.Х. Перспективы применения пептидного биорегулятора для профилактики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний опорно-двигательного аппарата (обзор экспериментальных данных) // Патогенез. 2019. Т. 17. № 3. С. 13–24.
4. Сахенберг Е.И., Николаенко Н.С., Пинаев Г.П. Исследование распластывания и организации актинового цитоскелета стромальных клеток костного мозга и клеток хряща при их раздельном и совместном культивировании на разных белках внеклеточного матрикса // Цитология. 2014. Т. 56. № 10. С. 708–716. <https://doi.org/10.1134/s1990519x15010083>
5. Baker D.J., Wijshake T., Tchkonja T. et al. Clearance of P16Ink4a-Positive Senescent Cells Delays Ageing-Associated Disorders // Nature. 2011. Vol. 479. P. 232–236. <https://doi.org/10.1038/nature10600>
6. Batshon G., Elayyan J., Qiq O. et al. Serum NT/CT SIRT1 ratio reflects early osteoarthritis and chondrosenescence // Ann. Rheum. Dis. 2020. Vol. 79, № 10. P. 1370–1380. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217072>
7. Childs B.G., Durik M., Baker D.J., Van Deursen J.M. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy // Nat. Med. 2015. Vol. 21, № 12. P. 1424–1435. <https://doi.org/10.1038/nm.4000>
8. Ding X., Zhang Y., Huang Y. et al. Cadherin-11 involves in synovitis and increases the migratory and invasive capacity of fibroblast-like synoviocytes of osteoarthritis // Int.

Immunopharmacol. 2015. P. 26. №1. P. 153–161. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.03.024>

9. Hashimoto S., Nishiyama T., Hayashi S. et al. Role of p53 in human chondrocyte apoptosis in response to shear strain // Arthr. and Rheum. 2009. Vol. 60, № 8. P. 2340–2349. <https://doi.org/10.1002/art.24706>

10. He S., Sharpless N.E. Senescence in health and disease // Cell. 2017. Vol. 169. P. 1000–1011. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.015>

11. Hunter D.J., Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis // Lancet (London, England). 2019. Vol. 393, № 10182. P. 1745–1759. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9)

12. Johnson V.L., Hunter D.J. The epidemiology of osteoarthritis // Best Pract. Res. clin. Rheumatol. 2014. Vol. 28. P. 5–15. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2014.01.004>

13. Julien C., Tremblay C., Emond V. et al. Sirtuin 1 reduction parallels the accumulation of tau in Alzheimer disease // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2009. Vol. 68, № 1. P. 48–58. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181922348>

14. Khavinson V.K. Peptides and Ageing // Neuroendocr. Lett. 2002. Vol. 23, № 3. P.11–144.

15. Khavinson V.K., Malinin V.V. Gerontological Aspects of Genome Peptide Regulation. Basel: Karger AG, 2005.

16. Laberge R., Sun Y., Orjalo A.V. et al. mTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation // Nat. Cell Biol. 2015. Vol. 17, № 8. P. 1049–1061. <https://doi.org/10.1038/ncb3195>

17. Liu Y., Zhang Z., Li T. et al. Senescence in osteoarthritis: from mechanism to potential treatment // Arthr. Res. Ther. 2022. Vol. 24, № 1. P. 174. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02859-x>

18. Loeser R.F. Aging and osteoarthritis: the role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix // Osteoarthr. Cartil. 2009. Vol. 17. P. 971–979. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.03.002>

19. Phillipot D., Guerit D., Platano D. et al. p16INK4a and its regulator miR-24 link senescence and chondrocyte terminal differentiation-associated matrix remodeling in osteoarthritis // Arthr. Res. Ther. 2014. Vol. 16, № 1. P. R58. <https://doi.org/10.1186/ar4494>

20. Wiley C.D., Campisi J. The metabolic roots of senescence: mechanisms and opportunities for intervention // Nat. Metab. 2021. Vol. 3. P. 1290–1301. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00483-8>

21. Wu C.-J., Liu R.-X., Huan S.-W. et al. Senescent skeletal cells cross-talk with synovial cells plays a key role in the pathogenesis of osteoarthritis // Arthr. Res. Ther. 2022. Vol. 24. P. 59. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02747-4>

Поступила в редакцию 22.03.2023

После доработки 22.03.2023

Принята к публикации 27.03.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 2. P. 234–238

S.N. Myakisheva¹, N.S. Linkova^{1,2,3}, E.O. Kozhevnikova¹, V.O. Polyakova^{1,2,3}, G.A. Ryzhak¹

PEPTIDES PREVENT THE FORMING OF SECRETORY PHENOTYPE OF CHONDROCYTES ASSOCIATED WITH THE AGING

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dynamo, St. Petersburg 197110, e-mail: ibg@gerontology.ru; ² Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, 2–4 Ligooskii pr., St. Petersburg 191036; ³ Belgorod State National Research University, 85 Pobeda str., Belgorod 308015

Secretory phenotype associated with the aging (SASP) of chondrocytes forms the conditions for the musculoskeletal system diseases development, in particular, osteoarthritis (OA). The search for effective methods for OA treating is an urgent task of molecular gerontology. The purpose of this work is to characterize the SASP of chondrocytes and to conduct a comparative assessment of the effect of AED peptide and the cartilage polypeptide complex (CPC). It was found that chondrocyte's SASP is characterized by an increase of the synthesis of p16, p21, p53 pro-apoptotic proteins, TNF- α , IL-1 α pro-inflammatory cytokines and a decrease of Sirt1 synthesis. Peptides AED and CPC normalize the synthesis of molecules that form SASP of chondrocytes. This effect may explain their geroprotective effect and effectiveness in studies of various pathologies of the musculoskeletal system, including OA.

Key words: SASP, cellular aging, chondrocytes, peptides, osteoarthritis

А.В. Турушева¹, Ю.В. Котовская², Е.В. Фролова¹

ВЛИЯНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ КАК КОМПОНЕНТА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ НА РИСК РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ*

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 194275, Санкт-Петербург, Просвещения пр., 45, e-mail: anna.turusheva@gmail.com; ² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Авторы провели эпидемиологическое поперечное исследование случайной выборки из свободно живущей популяции пожилых людей 65 лет и старше ($n=611$) для оценки у них влияния степени психологической устойчивости на риск развития фибрилляции предсердий (ФП). Для оценки степени психологической устойчивости использовали Шкалу чувства связанности с точкой отсечения 47 баллов и более. ФП была выявлена у 30,1 % ($n=184$) участников исследования. Участники, набравшие 47 баллов и более по Шкале чувства связанности, после поправки на все используемые коварианты в исследовании имели на 42,9 % ниже риск развития ФП. Таким образом, психологическая устойчивость является одним из защитных факторов, снижающих риск развития ФП в пожилом и старческом возрасте. Использование Шкалы чувства связанности с точкой отсечения менее 47 баллов позволяет выявлять пожилых пациентов, находящихся в группе риска развития ФП.

Ключевые слова: индивидуальная жизнеспособность, психологическая устойчивость, Шкала чувства связанности, фибрилляция предсердий

Традиционная модель здравоохранения, ориентированная на болезни, оказалась недостаточной для удовлетворения потребностей растущего пожилого населения. Модель старения, которая основана на концепции старческой астении, более совершенна, чем традиционный болезнь-ориентированный подход. Однако на сегодняшний день насчитывается более 50 моделей старческой астении, большинство из них опирается на подсчет дефицитов или комбинируют дефицитарный и фенотипический подход. Концепция здорового старения, одобренная ВОЗ в 2015 г., привлекает внимание исследователей в геронтологии и гериатрии, так как позволяет перенести акцент с дефицитарного подхода, заложенного в понятии старческой астении,

на индивидуальную жизнеспособность пожилого человека. Последняя отражает «совокупность всех физических и психических способностей человека» и позволяет ему длительное время оставаться активным членом общества и быть независимым от посторонней помощи [6].

Эмоциональный статус (psychological) является одним из основных компонентов предложенной концепции индивидуальной жизнеспособности [6]. По данным исследований, пожилые люди с одинаковыми заболеваниями, равным функциональным статусом, проживающие в одинаковых условиях внешней среды, но имеющие разный эмоциональный статус и уровень психологической устойчивости, могут иметь разный прогноз [8].

Одним из подходов к определению степени психологической устойчивости является использование Шкалы чувства связанности (The sense of coherence, SOC), предложенной А. Antonovsky в начале 70-х гг. прошлого века [17]. Шкала оценивает три компонента [15]:

- постижимость (comprehensibility) — это вера в то, что все происходит упорядоченно и предсказуемо, что человек понимает все события, происходящие в его жизни, и может разумно спрогнозировать, что произойдет в будущем;
- управляемость (manageability) — это вера в то, что у человека есть навыки, поддержка, помощь или ресурсы, необходимые для заботы о различных вещах и себе, и что все поддается управлению и находится под его контролем;
- осмысленность (meaningfulness) — это вера в то, что все события в жизни интересны и приносят удовлетворение, что они действительно стоят того, чтобы продолжать дальше жить и «сражаться с трудностями».

* Исследование проведено при поддержке гранта президента РФ (192-RP).

По данным исследований, люди, демонстрирующие высокие показатели по Шкале чувства связанности, имеют более низкий риск развития депрессии, лучшие показатели качества жизни вне зависимости от количества сопутствующих заболеваний и гериатрических синдромов.

Старение населения неразрывно связано с увеличением доли больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и сердечно-сосудистой смертностью. Лидирующей причиной смерти от ССЗ и главной причиной госпитализаций, связанных с аритмией, у пациентов пожилого и старческого возраста является фибрилляция предсердий (ФП). Одним из значимых факторов риска, ассоциированных с увеличением риска развития ФП, является хронический стресс [14, 16]. В то же время, ряд исследований демонстрируют связь между высоким уровнем психологической устойчивости и снижением риска развития ССЗ [16].

Цель исследования — оценка влияния степени психологической устойчивости как компонента индивидуальной жизнеспособности с использованием Шкалы чувства связанности на риск развития ФП у лиц 65 лет и старше.

Материалы и методы

Данная работа была выполнена в рамках проспективного когортного исследования «Хрусталь». В исследование случайным образом были отобраны 611 человек 65 лет и старше. Критерием включения был возраст — 65 лет и старше. Пожилых людей приглашали на осмотр в поликлинику по телефону, если отобранный участник исследования не мог самостоятельно прийти в поликлинику, то его посещали на дому. Критерии исключения не использовались. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Информированное согласие было получено от всех участников исследования.

Основные методы обследования:

- для оценки психологической устойчивости использовали краткую версию Шкалы чувства связанности [11];
- данные о наличии острых и хронических заболеваний, в том числе ФП, а также о приеме лекарственных препаратов были получены путем опроса участников исследования и анализа амбулаторных карт;
- курение — при сборе информации уточняли возраст начала курения, стаж курения и число выкуриваемых сигарет в день;
- уровень образования оценивали путем опроса участников исследования;

- комплексная гериатрическая оценка включала оценку уровня когнитивных функций (Краткая шкала оценки психического статуса — КШОПС), эмоционального статуса (Гериатрическая шкала депрессии), нутритивного статуса (Мини-опросник питания), наличия сенсорных дефицитов, уровня физического функционирования (Краткая батарея тестов физического функционирования — КБТФФ, кистевая динамометрия);
- для диагностики синдрома старческой астении (ССА) использовали опросник «Возраст не помеха» и КБТФФ;
- лабораторные тесты: клинический анализ крови, содержание общего холестерина, С-РБ.

Статистический анализ данных проводили при помощи программ SPSS 20.0 («SPSS Inc.», США) и MedCalc11/5/00 (Medcalc Software, Oostende). Для оценки межгрупповых различий использовали критерий χ^2 , критерий Манна—Уитни, многофакторный анализ (простая и множественная логистическая и линейная регрессии), тест сравнения пропорций. Критической границей значимости результатов была принята величина $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 611 человек 65–91 года (средний возраст — $75,1 \pm 6$ лет), из них 27,5% (168) — мужчины. ФП была выявлена у 30,1% (184) участников исследования. Статистически значимых различий в распространенности ФП между мужчинами и женщинами найдено не было ($p > 0,05$).

У участников исследования с ФП чаще диагностировали ИБС, инфаркт миокарда (ИМ), облитерирующий атеросклероз нижних конечностей и ХОБЛ ($p < 0,05$), табл. 1. Участники исследования с ФП чаще принимали гипотензивные препараты ($p < 0,05$). Тем не менее, прием гипотензивных препаратов не оказывал значимого влияния на степень контроля уровня АД ($p > 0,05$). Наличие ФП было ассоциировано с увеличением частоты таких гериатрических синдромов, как ССА, недержание мочи, потеря независимости от посторонней помощи, когнитивные нарушения и депрессия. В то же время, наличие ФП не было ассоциировано с высоким уровнем С-РБ и анемией ($p > 0,05$) (см. табл. 1).

При оценке взаимосвязи показателей по Шкале чувства связанности и частоты ФП мы выявили, что участники с ФП набирали значительно меньше баллов по данной шкале по сравнению с участниками без ФП ($p < 0,05$), см. табл. 1.

Клинико-демографические показатели у участников исследования с фибрилляцией предсердий и без нее в анамнезе, n=611

Параметр	С фибрилляцией предсердий, n=184	Без фибрилляции предсердий, n=520	P
<i>Демографические характеристики</i>			
Пол, n (%)	49 (26,6)	119 (27,9)	>0,05
Возраст, средн.±станд. откл., лет	74,7±5,7	75,2±6,0	>0,05
Обследованы на дому, n (%)	19 (10,3)	51 (11,9)	>0,05
Образование, n (%)			>0,05
начальное	37 (30,1)	71 (27,7)	
среднее	65 (52,8)	150 (58,6)	
высшее	21 (17,1)	35 (13,7)	
Курение, n (%)			>0,05
никогда не курили	153(83,2)	348 (81,5)	
курят	16 (8,7)	50 (11,7)	
бросили курить	15 (8,2)	29 (6,8)	
<i>Частота выявления хронических неинфекционных заболеваний</i>			
Инфаркт миокарда, n (%)	31 (16,8)	46 (10,8)	<0,05
ОНМК, n (%)	24 (13,0)	67 (15,7)	>0,05
ИБС, n (%)	170 (92,4)	314 (73,5)	<0,05
АД, n (%)			>0,05
оптимальное	7 (8)	24 (12,2)	
высокое нормальное	5 (5,7)	14 (7,1)	
артериальная гипертензия I степени	27 (31)	72 (36,5)	
II степени	4 (4,6)	4 (2)	
III степени	44 (50,6)	83 (42,1)	
Прием гипотензивных препаратов, n (%)			<0,05
не принимают	92 (50)	279 (65,3)	
ИАПФ	57 (31)	109 (25,5)	
β-блокаторы	17 (9,2)	17 (4)	
β-блокаторы + ИАПФ	18 (9,8)	22 (5,2)	
Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, n (%)	71 (38,6)	65 (15,2)	<0,05
Сахарный диабет, n (%)	35 (19)	76 (17,8)	>0,05
ХОБЛ, n (%)	56 (30,4)	86 (20,1)	<0,05
Бронхиальная астма, n (%)	10 (5,4)	17 (4)	>0,05
<i>Частота выявления гериатрических синдромов</i>			
КШОПС, n (%)			<0,05
30–28 баллов	48 (26,1)	132 (30,9)	
27–24 балла	77 (41,8)	194 (45,4)	
≤23 баллов	59 (32,1)	101 (23,7)	
Депрессия, n (%)	100 (54,3)	182 (42,6)	<0,05
Шкала чувства связанности, Me [ИКИ]	40,5 [35,8–45]	43 [37–48]	<0,05
MNA, n (%)			>0,05
>23,5 балла	146 (79,3)	348 (81,5)	
17–23,5 балла	34 (18,5)	72 (16,9)	
<17 баллов	4 (2,2)	7 (1,6)	

Параметр	С фибрилляцией предсердий, n=184	Без фибрилляции предсердий, n=520	p
Синдром старческой астении (ССА), n (%)			
без ССА	105 (57,1)	290 (67,9)	<0,05
преастения	20 (10,9)	30 (7,0)	
ССА	59 (32,1)	104 (24,4)	
КБТФФ <8 баллов, n (%)	60 (32,6)	139 (32,6)	>0,05
Средние значения кистевой динамометрии до 90-го центиля, n (%)	37 (20,1)	75 (17,6)	>0,05
Недержание мочи, n (%)	94 (51,1)	157 (36,9)	<0,05
Индекс Бартел <95 баллов, n (%)	53 (28,8)	92 (21,5)	<0,05
<i>Лабораторные показатели</i>			
Анемия, n (%)	42 (22,8)	75 (17,7)	>0,05
С-РБ >5 г/л, n (%)	31 (19,4)	51 (14,7)	>0,05
Общий холестерин, средн.±станд. откл., ммоль/л	5,9±1,5	5,7±1,3	>0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2: ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ИКИ — интерквартильный интервал; КБТФФ — Краткая батарея тестов физического функционирования; КШОПС — Краткая шкала оценки психического статуса; MNA — тест Краткой оценки статуса питания (Mini Nutritional assessment).

В более ранних наших работах было показано, что точкой отсечения по Шкале чувства связанности, ассоциированной с более низким риском смерти от всех причин в течение 9 лет наблюдения, является значение ≥ 47 баллов. В текущем исследовании участники, набравшие по Шкале чувства связанности 47 баллов и более, имели более высокий уровень образования, чаще принимали гипотензивные препараты, особенно до первого эпизода ИМ, ОНМК и ФП, по сравнению с участниками исследования, набравшими <47 баллов по Шкале чувства связанности ($p < 0,05$). Тем не менее, статистически значимых различий в уровне контроля АД между данными группами выявлено не было ($p > 0,05$), табл. 2. Также не было найдено статистически значимых различий в частоте встречаемости ИМ, ИБС, облитерирующего атеросклероза, СД и бронхиальной астмы между двумя анализируемыми группами ($p > 0,05$). Однако у участников исследования с высокими баллами по Шкале чувства связанности значительно реже регистрировали ФП и ХОБЛ ($p < 0,05$), хотя статистически значимых различий в частоте курения между двумя анализируемыми группами найдено не было ($p > 0,05$). У участников исследования с высокими баллами по Шкале чувства связанности также реже регистрировали основные гериатрические синдромы, в том числе ССА, депрессию, деменцию и недержание мочи ($p < 0,05$). В этой группе была выше доля лиц, независимых от посторонней помощи, имеющих более высокий уровень физического функционирования, показателей кистевой динамо-

метрии и более низкую частоту синдрома мальнутриции ($p < 0,05$), см. табл. 2.

Тем не менее, выявленная нами ассоциация между более высокими показателями по Шкале чувства связанности и более низкой частотой ФП оставалась статистически значимой и после поправки на пол, возраст, прием гипотензивных препаратов, наличие ИБС, ИМ, облитерирующего атеросклероза, ССА, депрессии и снижения когнитивных функций с ОШ (95% ДИ) 0,571 (0,329–0,992), табл. 3. В предыдущих наших работах было показано, что ССА является независимым фактором риска развития ИМ и ФП. Тем не менее, как видно из данных табл. 3, высокие показатели по Шкале чувства связанности позволяли снизить риск ФП и ИМ у участников исследования даже с ССА (см. табл. 3).

Таким образом, по результатам нашего исследования было показано, что высокие показатели по Шкале чувства связанности, отражающие наличие высокой степени психологической устойчивости индивидуума к стрессу, ассоциированы со снижением риска развития ФП у лиц 65 лет и старше на 43%.

Найденная нами ассоциация между низкими баллами по Шкале чувства связанности и более высоким риском ФП косвенно была подтверждена и в других исследованиях, показавших связь высокого уровня стресса с увеличением риска развития ССЗ, в том числе и ФП [16]. Эпидемиологические данные показывают, что люди, которые испытывают стресс, связанный с работой, а также одинокие

Клинико-демографические показатели участников исследования с высоким и низким количеством баллов по Шкале чувства связанности, n=611

Параметр	≥47 баллов, n=167	<47 баллов, n=437	p
<i>Демографические характеристики</i>			
Пол, n (%)	55 (32,9)	111 (25,4)	>0,05
Возраста, средн.±станд. откл., лет	75,1±5,7	75,1±6,1	>0,05
Обследованы на дому, n (%)	14 (8,4)	53 (12,1)	<0,05
Образование, n (%)			
начальное	38 (22,8)	69 (15,8)	<0,05
среднее	54 (32,3)	158 (36,2)	
высшее	24 (14,4)	32 (7,3)	
Курение, n (%)			
никогда не курили	140 (83,8)	355 (81,2)	>0,05
курят	18 (10,8)	47 (10,8)	
бросили курить	9 (5,4)	35 (8)	
<i>Частота выявления хронических неинфекционных заболеваний</i>			
Инфаркт миокарда, n (%)	16 (9,6)	61 (14)	>0,05
Фибрилляция предсердий, n (%)	38 (22,8)	144 (33)	<0,05
ОНМК, n (%)	26 (15,6)	65 (14,9)	>0,05
ИБС, n (%)	134 (80,2)	346 (79,2)	>0,05
АД, n (%)			
оптимальное	6 (7,8)	24 (11,8)	>0,05
высокое нормальное	2 (2,6)	17 (8,4)	
артериальная гипертензия I степени	31 (40,3)	68 (33,5)	
II степени	2 (2,6)	6 (3)	
III степени	36 (46,8)	88(43,3)	
Прием гипотензивных препаратов, n (%)			
не принимают	97 (58,1)	269 (61,6)	<0,05
ИАПФ	50 (29,9)	114 (26,1)	
β-блокаторы	10 (6)	24 (5,5)	
β-блокаторы + ИАПФ	10 (6)	30 (6,9)	
Прием гипотензивных препаратов до первого ОНМК, фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда, n (%)	37 (37,4)	60 (26,8)	<0,05
Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, n (%)	36 (21,6)	96 (22)	>0,05
Сахарный диабет, n (%)	33 (19,8)	76 (17,4)	>0,05
ХОБЛ, n (%)	29 (17,4)	111 (25,4)	<0,05
Бронхиальная астма, n (%)	9 (5,4)	18 (4,1)	>0,05
<i>Частота выявления гериатрических синдромов</i>			
КШОПС, n (%)			
30–28 баллов	67 (40,1)	110 (25,2)	<0,05
27–24 балла	75 (44,9)	195 (44,6)	
≤23 баллов	25 (15)	132 (30,2)	
Депрессия, n (%)	38 (22,8)	240 (54,9)	<0,05
MNA, n (%)			
>23,5 балла	153 (91,6)	337 (77,1)	<0,05
17–23,5 балла	14 (8,4)	89 (20,4)	
<17 баллов	–	11 (2,5)	

Параметр	≥47 баллов, n=167	<47 баллов, n=437	p
Синдром старческой астении (ССА), n (%)			
без ССА	129 (77,2)	261 (59,7)	<0,05
преастения	13 (7,8)	37 (8,5)	
ССА	24 (14,4)	137 (31,5)	
КБТФФ <8 баллов, n (%)	36 (21,6)	160 (36,6)	<0,05
Средние значения кистевой динамометрии до 90-го центиля, n (%)	15 (9)	95 (21,9)	<0,05
Недержание мочи, n (%)	49 (29,3)	201 (46)	<0,05
Индекс Бартел <95 баллов, n (%)	26 (15,6)	117 (26,8)	<0,05
<i>Лабораторные показатели</i>			
Анемия, n (%)	28 (16,8)	85 (19,5)	>0,05
С-РБ >5 г/л, n (%)	16 (9,6)	65 (14,9)	>0,05
Общий холестерин, средн.±станд. откл., ммоль/л	6±1,5	5,7±1,3	>0,05

Таблица 3

Ассоциация между высоким уровнем баллов по Шкале чувства связанности и фибрилляцией предсердий

Параметр	Модель 1 ОШ (95% ДИ)	Модель 2 ОШ (95% ДИ)
Оценка по Шкале чувства связанности ≥47 баллов	0,590 (0,388–0,898)	0,571(0,329–0,992)
Мужской пол	0,916 (0,611–1,375)	1,200 (0,679–2,123)
Возраст	0,989 (0,959–1,020)	0,986 (0,942–1,031)
Гипотензивная терапия	1,454 (1,197–1,766)	1,419 (1,091–1,847)
ИБС	–	4,291 (1,974–9,331)
Инфаркт миокарда	–	1,377 (0,690–2,751)
Облитерирующий атеросклероз	–	2,853 (1,761–4,623)
Синдром старческой астении	–	1,275 (0,685–2,371)
Депрессия	–	1,151 (0,671–1,976)
Деменция	–	1,227 (0,665–2,265)

Примечание. Модель 1: ассоциация между показателями по Шкале чувства связанности ≥47 баллов и фибрилляцией предсердий после поправки на пол и возраст участников исследования. Модель 2: ассоциация между показателями по Шкале чувства связанности ≥47 баллов и фибрилляцией предсердий после поправки на пол, возраст участников исследования, наличие ИБС, инфаркта миокарда, облитерирующего атеросклероза, синдрома старческой астении, депрессии и деменции.

люди и лица, которые находятся в социальной изоляции, имеют на 40–60% выше риск развития ИБС и ФП [14, 16].

Патогенез развития ФП при стрессе до конца не изучен. Одним из механизмов, запускающим и поддерживающим ФП, является дисбаланс вегетативной нервной системы (симптовагальный дисбаланс), ведущий к активации симпатической нервной системы, запуску триггерной активности и формированию механизма re-entry [1, 4]. Активация симпатической нервной системы и повышение в крови уровня адреналина и норадреналина сопровождается увеличением ЧСС, вазоконстрикцией и развитием артериальной гипертензии, являющейся одним из основных факторов риска развития ФП. Стресс и негативные эмоции также

ассоциированы с высвобождением в гипоталамусе кортикотропин-релизинг-фактора и вазопрессина, действующих на переднюю долю гипофиза и активирующих секрецию АКТГ [3]. В свою очередь, повышение плазменного уровня АКТГ сопряжено с увеличением стимуляции коры надпочечников и повышением в сыворотке крови уровня кортизола, что приводит к увеличению риска развития ожирения, инсулинорезистентности и гипергликемии, являющихся дополнительными факторами риска развития ССЗ и нарушений ритма [3]. На фоне хронического стресса также наблюдается снижение в головном мозге концентрации серотонина, норадреналина, дофамина и мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), сопровождающееся атрофией ней-

ронов в гиппокампе, перифронтальной коре и других областях головного мозга, нарушением контроля по механизму обратной связи, снижением активности парасимпатической нервной системы и усугублением выраженности симпатовагального дисбаланса [12]. Длительный психологический стресс также ассоциирован с повышением в крови уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов, тесно связанных с увеличением риска развития ССЗ, в том числе ФП [4]. Таким образом, компонентами биологической реакции на стресс, которые, вероятно, способствуют развитию ССЗ и ФП, являются активация симпатической нервной системы, повышение АД, снижение чувствительности к инсулину, активация хронического воспаления, усиление гемостаза и развитие эндотелиальной дисфункции.

Стратегии, направленные на снижение выраженности стресса, могут оказывать положительное влияние на уменьшение риска развития ССЗ и ФП, что может объяснять найденную нами ассоциацию между высокими баллами по Шкале чувства связанности и снижением риска развития ФП [7, 16]. Так, в 2021 г. в журнале «Heart Rhythm O²» были опубликованы результаты пилотного исследования, продемонстрировавшие возможность снижения частоты и интенсивности приступов при пароксизмальной ФП на фоне использования в течение 8 нед программы «Обучение управлению стрессом и повышению психологической устойчивости» (The Stress Management and Resiliency Training, SMART) [7]. Данная программа включала когнитивно-поведенческую терапию, обучение медитационным техникам и другим средствам борьбы со стрессом, в том числе здоровому образу жизни (сон, физические упражнения, питание и социальная поддержка) [7].

Высокие баллы по Шкале чувства связанности отражают позитивный взгляд человека на жизнь, возможность ее планирования, наличие целей, мотивации, большую степень уверенности в будущем, высокий уровень устойчивости к стрессу, способность человека адекватно реагировать на стрессовые ситуации, что способствует минимизации отрицательного влияния стресса на организм. Ассоциация между сохранением жизненных целей, более низким риском смерти и ССЗ была подтверждена в нескольких исследованиях [5]. Немаловажную роль в формировании индивидуальной стрессорной устойчивости человека могут играть генетические факторы, в том числе связанные с типом серотонинового транспортера [12, 13].

В данном исследовании низкие баллы по Шкале чувства связанности были ассоциированы с более высокой частотой депрессии, которая может оказывать дополнительное негативное влияние на пожилых пациентов. Депрессия играет существенную роль в формировании отношения пожилых пациентов к лечению, соблюдению рекомендаций и образа жизни, влияющих на риск развития ССЗ, сахарного диабета, других хронических неинфекционных заболеваний и основных гериатрических синдромов, в дальнейшем утяжеляющих течение друг друга [9].

При анализе данных также была выявлена ассоциация между высокими баллами по Шкале чувства связанности, более высоким уровнем образования и более ранним началом приема гипотензивной терапии, что могло послужить дополнительным фактором снижения риска развития ФП в обследуемой популяции.

В данной работе высокие баллы по Шкале чувства связанности были ассоциированы с более высоким уровнем физического функционирования и показателями кистевой динамометрии, что косвенно может свидетельствовать о более высоком уровне физической активности в данной группе. По данным исследований, более высокий уровень физической активности является одним из факторов, ассоциированных со снижением риска развития ССЗ, в том числе и ФП [2, 10].

К ограничениям исследования можно отнести отсутствие информации о форме ФП и длительности заболевания.

Сильной стороной работы является обследование случайной выборки лиц 65 лет и старше, а также широкий спектр выполненных диагностических исследований.

Выводы

Психологическая устойчивость является одним из защитных факторов, снижающих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и фибрилляции предсердий в пожилом и старческом возрасте. Использование Шкалы чувства связанности с точкой отсечения менее 47 баллов позволяет выявлять пожилых пациентов, находящихся в группе риска развития фибрилляции предсердий.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Попова Е.П., Богова О.Т., Пузин С.Н., Фисенко В.П. Значение вегетативной нервной системы в патогенезе фибрилляции предсердий // Рос. кардиол. журн. 2020. Т. 25. № 7. С. 3663. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3663>

2. Тлегунова Ж.Ш., Жолдин Б.К., Кудайбердиева Г.З., Абдрахманов А.С. Факторы риска развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией с сохраненной систолической функцией левого желудочка // Кардиология. 2019. Т. 59. № 5S. С. 37–46. <https://doi.org/10.18087/cardio.2617>
3. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Вазопрессин: неклассические эффекты и роль в патогенезе ассоциированных с возрастом заболеваний // Эффективная фармакогер. 2015. № 26. С. 38–50.
4. Bashir M.U., Bhagra A., Kapa S., McLeod C. J. Modulation of the autonomic nervous system through mind and body practices as a treatment for atrial fibrillation // Rev. Cardiovasc. Med. 2019. Vol. 20, № 3. P. 129–137. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2019.03.517>
5. Boyle P.A., Barnes L.L., Buchman A.S., Bennett D.A. Purpose in life is associated with mortality among community-dwelling older persons // Psychosom. Med. 2009. Vol. 71, № 5. P. 574–579. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181a5a7c0>
6. Carvalho I.A., Martin F., Cesari M. et al. Operationalising the concept of intrinsic capacity in clinical settings // In: Background paper for the WHO Working Group on Metrics and Research Standards for Healthy Ageing. 2017.
7. Dossett M.L., Needles E.W., Donahue Z. et al. A SMART approach to reducing paroxysmal atrial fibrillation symptoms: Results from a pilot randomized controlled trial // Heart Rhythm O2. 2021. Vol. 2, № 4. P. 326–332. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2021.06.003>
8. Drageset J., Eide G. E., Nygaard H. A. et al. The impact of social support and sense of coherence on health-related quality of life among nursing home residents — A questionnaire survey in Bergen, Norway // Int. J. Nurs. Stud. 2009. Vol. 46, № 1. P. 66–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2008.07.005>
9. Hare D.L., Toukhsati S.R., Johansson P., Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review // Europ. Heart J. 2014. Vol. 35, № 21. С. 1365–1372. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh462>
10. Kunutsor S.K., Seidu S., Mäkitallio T. H. et al. Physical activity and risk of atrial fibrillation in the general population: meta-analysis of 23 cohort studies involving about 2 million participants // Europ. J. Epidemiol. 2021. Vol. 36, № 3. P. 259–274. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00714-4>
11. Lin M., Bieda A., Margraf J. Short Form of the Sense of Coherence Scale (SOC-L9) in the US, Germany, and Russia // Europ. J. Psychol. Ass. 2020. № 36. P. 796–804.
12. Stahl S.M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications (4th ed.). Cambridge University Press, 2013.
13. Navrady L.B., Zeng Y., Clarke T.K. et al. Genetic and environmental contributions to psychological resilience and coping // Wellcome Open Res. 2018. Vol. 3. P. 12. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.13854.1>
14. O'Neal W.T., Qureshi W., Judd S.E. et al. Perceived Stress and Atrial Fibrillation: The REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study // Ann. Behav. Med. 2015. Vol. 49, № 6. P. 802–808. <https://doi.org/10.1007/s12160-015-9715-2>
15. Silverman B.G., Hanrahan N., Huang L. et al. Artificial Intelligence and Human Behavior Modeling and Simulation for Mental Health Conditions // In: Artificial Intelligence in Behavioral and Mental Health Care (ed. D.D. Luxton). 2016. P. 163–183. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-420248-1.00007-6>
16. Steptoe A., Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease // Nat. Rev. Cardiol. 2012. Vol. 9, № 6. P. 360–370. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2012.45>
17. Super S., Wagemakers M.A., Picavet H.S. et al. Strengthening sense of coherence: opportunities for theory building in health promotion // Hlth Promot. Int. 2016. Vol. 31, № 4. P. 869–878. <https://doi.org/10.1093/heapro/dav071>

Поступила в редакцию 20.02.2023

После доработки 20.02.2023

Принята к публикации 28.03.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 2. P. 239–246

A.V. Turusheva¹, Yu.V. Kotovskaya², E.V. Frolova¹

THE IMPACT OF PSYCHOLOGICAL RESILIENCE, AS A COMPONENT OF INTRINSIC CAPACITY, ON THE RISK OF DEVELOPING ATRIAL FIBRILLATION

¹ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 45 Prosveshenia av., St. Petersburg 194275, e-mail: anna.turusheva@gmail.com; ² Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow 117997

The authors conducted a cross-sectional epidemiological study of a random sample of community-based older adults aged 65 years and older ($n=611$) to assess the impact of psychological resilience on the risk of developing atrial fibrillation (AF). To assess the degree of psychological resilience, the Sense of Coherence Scale (SOC) with 47 and more points was used. The prevalence of AF was 30,1% ($n=184$). Participants who scored 47 or more on the SOC, after adjusting for all confounders, had a 42,9% lower risk of AF. Thus, psychological resilience is one of the protective factors that reduce the risk of AF in older adults. The use of SOC with a cut-off point of less than 47 allow to identify older adults at risk of AF.

Key words: *intrinsic capacity, psychological resilience, Sense of Coherence Scale, atrial fibrillation*

К.П. Раевский¹, С.П. Попов¹, В.В. Коняев¹, П.Д. Октысюк¹,
Е.И. Гарсия Адова¹, А.В. Роговенко²

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, e-mail: sicarius001@gmail.com; ² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Обзор посвящен влиянию микробиоты на развитие такого возрастзависимого заболевания, как ИБС, формирование которого зависит от атерогенеза в частности. Согласно информации ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания — основная причина смерти во всем мире. Статистические данные Федеральной службы государственной статистики также подтверждают: ИБС является ведущей причиной смерти в РФ на сегодняшний день. Известно, что подавляющее большинство сердечно-сосудистых заболеваний являются атеросклероз-ассоциированной патологией. Атерогенез и состояние кишечного микробиома человека динамически взаимосвязаны. Кишечная микробиота, состоящая преимущественно из бактерий, играет важную роль в поддержании гомеостаза. В основе патогенеза атеросклероза лежит системное воспаление. Старение сопровождается множеством разнообразных клинических проявлений, включая базисное провоспалительное состояние (то есть «воспаление–старение»), активность которого поддерживается микробиотой у лиц старшей возрастной группы и повышает их восприимчивость к заболеваниям. Микробиоценоз кишечника у людей пожилого и старческого возраста отличается от такового у молодых людей. У лиц старших возрастных групп наблюдается рост микроорганизмов, секретирующих эндотоксины липополисахарид и триметиламин-*п*-оксид, иницилирующих и поддерживающих хроническое воспаление. Необходимы дополнительные исследования, направленные на изучение механизмов действия микробных метаболитов и их клиническое применение при различных терапевтических вмешательствах.

Ключевые слова: кишечная микробиота, кишечный микробиом, микробные маркеры, дисбиоз, возрастзависимые заболевания, липополисахарид, триметиламин-*п*-оксид

В кишечную экосистему входит около 500 разных видов микроорганизмов, которые представляют собой 80% всей микрофлоры в организме человека. Микробиота кишечника претерпевает значительные изменения в соотношении определенных групп бактерий у людей пожилого возраста,

что является фактором риска в общей схеме патогенеза атеросклероза в эпидемиологии возрастзависимых заболеваний. Современные научные сведения об исследуемом вопросе представляют особый интерес в новых подходах патогенетического лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы у лиц старшей возрастной группы. Для изучения данной проблемы авторами проведен контент-анализ отечественных и зарубежных источников, осуществлена систематизация полученных таким образом данных. С позиции патогенетического влияния микрофлоры кишечника на развитие хронического воспаления сосудистой стенки выделяют следующие основные пути — метаболизм-зависимый и метаболизм-независимый.

Метаболизм-зависимый путь

Бифидо- и лактобактерии в присутствии солей желчных кислот секретируют деконъюгаты, которые превращают таурин- и глицинсодержащие амиды желчных кислот в труднорастворимые осадки, связывающие холестерол толстой кишки и обеспечивающие его экскрецию с каловыми массами [6]. Дисбиотические микробные ассоциации приводят к нарушению деконъюгации первичных жирных кислот, что приводит к снижению выработки вторичных жирных кислот, компенсаторному увеличению абсорбции экзогенных жиров из кишечника и повышению синтеза эндогенного холестерина (ХС) [2, 4]. Данный патогенетический механизм приводит к гиперхолестеринемии, при этом прекращается трансформация ХС в жирные кислоты и стероидные гормоны. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) участвуют в липидном обмене в качестве сигнальных молекул. *Firmicutes* являются основными бактериями, продуцирующими КЦЖК [9, 11]. За счёт повышения выработки жирных кислот в кишечнике снижается *pH* вну-

трикишечного содержимого, подавляя рост потенциальных патогенов (*Salmonella*, *E. coli* и другие) и способствуя росту *Lactobacilli* и *Bifidobacteria* [5].

Метаболизм-независимый путь

Изменение состава микробиоты приводит к повышению проницаемости стенки ЖКТ для липополисахарида — внешнего мембранного компонента грамотрицательных бактерий [3], который, взаимодействуя с поверхностно-рецепторным комплексом TLR4, CD14 и МДБ-М2, обуславливает гиперпродукцию провоспалительных медиаторов. Это приводит к повышенной адгезии и эндоцитозу моноцитарных клеток и ЛПНП в интиму сосудистой стенки [1]. В результате оксидативного стресса ЛПНП трансформируются в окисленные формы, которые способствуют экспрессии колоние-стимулирующего фактора, отвечающего за дифференцировку моноцитов в зрелые макрофаги. Это приводит к образованию пенистых клеток и формированию атеросклеротической бляшки в сосудистой стенке [7]. Важным дополнением является взаимодействие TLR4 и липополисахарида, происходит ингибирование синтеза печеночного X-активированного ядерного рецептора и снижение экспрессии специфических транспортеров ABCA1 и ABCG1, последнее ведет к повышению уровня ЛПНП [3].

Особого внимания заслуживают фенотипы микробиоты у пожилых пациентов, ассоциированные с продукцией триметиламина N-оксида (ТМАО) — низкомолекулярного пищевого компонента из класса четвертичных аминоксидов. Биосинтез ТМАО складывается из трех основных составляющих: наличие субстратов в потребляемой пище, активность генотипов кишечной микробиоты и скорость окисления триметиламина (ТМА) печеночными ферментами [9, 12]. Среди множества микроорганизмов кишечника, трансформация ТМА в ТМАО обусловлена метаболизмом семейств *Firmicutes phyla* и *Bacteroidetes* [13], активность которых значительно возрастает при наличии в пище предшественников ТМА. На сегодняшний день обозначена прямая взаимосвязь состояния микробиоты кишечника, уровня ТМА/ТМАО и риска развития атеросклероза [14]. По результатам исследований на клеточных культурах были определены основные точки действия ТМАО как проатерогенного агента: ингибирование обратного захвата ХС и, как следствие, нарушение метаболизма желчных кислот и развитие дислипидемии [11], способность самого аминоксида активировать

тромбоциты и провоцировать воспалительное повреждение эндотелия [10].

Состав кишечной микрофлоры у пациентов старшей возрастной группы имеет характерные особенности. Во-первых, он менее разнообразен, во-вторых, реже представлен антиатерогенными семействами *Enterobacteriaceae*, *Lactobacillae* и *Lachnospiraceae* [12, 13]. Таким образом, изменение соотношения проатерогенных и антиатерогенных штаммов кишечной микрофлоры опосредованно связано с повышенным уровнем образования ТМАО. Это не только является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и значительно ухудшает прогнозы последних. ТМАО способен провоцировать выработку воспалительных цитокинов, способствовать адгезии моноцитов и развитию оксидативного стресса.

Понимание роли дисбиоза в развитии атеросклероза привело к внедрению в клиническую практику пребиотиков и пробиотиков для формирования комплексного подхода в профилактике и лечении возрастзависимых заболеваний сердечно-сосудистой системы. Пребиотики являются перспективным направлением в терапии дисбиоза у пожилых пациентов за счет создания условий для роста антиатерогенной микробиоты [15]. К ним относятся такие пищевые ингредиенты, как псиллиум, полифенолы и пектины, которые обладают гиполипидемическим, гипогликемическим и противовоспалительным эффектами [8]. Инулин и олигомеры фруктозы являются экзогенными олигосахаридами, которые способны проходить через тонкую кишку непереваренными, что делает их легко доступными в качестве энергетических субстратов для *Bifidobacterium*. Положительный эффект на микробиоту и продукцию КЦЖК оказывает арабиноксилан, который содержится в злаковых культурах. Использование фруктанов способствует восстановлению популяций *Eubacterium* и *Roseburia*, продуцирующих бутират [14]. Экспериментальные данные свидетельствуют о модулирующем эффекте полярных липидов кисломолочных продуктов на микробиоту кишечника и ХС ЛПНП, что имеет важное значение при выборе продуктов питания для профилактики атеросклероза [12].

Пробиотики являются новым направлением терапии коррекции повышенного уровня ХС в сыворотке крови у пожилых пациентов. Наиболее распространенными являются штаммы *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*. При исследовании *Lactobacillus reuteri* в качестве пробиотика была обнаружена их активность в отношении солей жирных кислот, что

способствовало снижению системного уровня ХС на 8,92% от исходных значений [7, 9]. Другим механизмом снижения уровня ХС является включение бактериями *Lactococcus lactis* холестерина в клеточные мембраны. *L. acidophilus* ATCC 314 и *B. bifidum* PRL2010, за счет наличия специфической редуктазы, способны восстанавливать ХС, это обеспечивает его превращение в копростанол, что снижает его абсорбцию и увеличивает выведение при дефекации. Штамм *Lactobacillus strains* продемонстрировал у пациентов значимое снижение не только уровня общего ХС на 0,26 ммоль/л, но и ХС ЛПНП на 0,23 ммоль/л [9]. Комбинация двух пробиотиков (*L. acidophilus* и *B. bifidum*) в течение шестинедельного периода у пациентов с гиперхолестеринемией показала снижение уровня общего ХС в сыворотке крови (средняя разница = -40,1 мг/дл) и уровня проатерогенных ЛПНП (средняя разница = -28,2 мг/дл). В другом исследовании было изучено влияние на коэффициент атерогенности сочетания пребиотиков (псиллиум) и пробиотиков (*Enterococcus faecium*) в течение 6 мес у пациентов с коэффициентом атерогенности >3,5. В результате, нормализация коэффициента атерогенности была достигнута у 75% испытуемых. У оставшихся 25% целевые значения коэффициента атерогенности не были достигнуты, но отмечено значительное снижение этого параметра (с $9 \pm 1,2$ до $4,2 \pm 0,9$). Еще одним способом влияния пробиотиков на дислипидемию является продукция КЦЖК, реализующих себя в качестве ингибитора ГМГ-КоА редуктазы [8, 13]. Таким образом, использование пребиотиков и пробиотиков несомненно оказывает положительное влияние на показатели липидограммы у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и благоприятным прогнозом, в частности атеросклероза.

Заключение

Множественные факторы, включая эндотелиальную дисфункцию, дефекты в липидном метаболизме, воспаление и иммунные ответы, окислительный стресс, клеточную пролиферацию, ремоделирование тканей и гемостатические дефекты, участвуют в патогенезе атеросклероза. Наличие других генетических и экологических факторов, таких как диабет, гипертензия, курение, диета, фи-

зические упражнения и стресс, еще более усложняют сценарий. У пожилых людей наблюдается рост микроорганизмов, секретирующих эндотоксины липополисахарид и триметиламин-*n*-оксид, иницирующих и поддерживающих хроническое воспаление. Для изучения механизмов действия микробных метаболитов и их клинического применения необходимы дополнительные исследования.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Афинеевская А.Ю., Мальков О.А., Говорухина А.А. Роль кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза и перспективные меры профилактики // Журн. мед.-биол. исследований. 2020. Т. 8. № 2. С. 184–193.
2. Булгакова С.В., Захарова Н.О., Романчук П.И. Микробиота кишечника: новый регулятор сердечно-сосудистой функции // Бюл. науки и практики. 2021. Т. 7. № 1. С. 200–222.
3. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Микробиота, дисбиоз и возрастзависимые заболевания // Клин. геронтол. 2020. Т. 26. № 1 (2). С. 43–50.
4. Ляпина М.В., Бойченко М.С., Жилина А.С. и др. Значение микробиоты кишечника в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний // Университетская медицина Урала. 2019. Т. 5. № 2 (17). С. 99–100.
5. Матальгина О.А. Питание — кишечная микробиота — сердечно-сосудистые заболевания // Медицина: теория и практика 2019. Т. 4. №1. С. 271–276.
6. Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Демидова Т.Ю. и др. Изменения кишечной микробиоты как фактор риска развития дислипидемии, атеросклероза и роль пробиотиков в их профилактике // Тер. арх. 2020. Т. 92. № 9. С. 94–101.
7. Поленова Н.В., Косюра С.Д., Вараева Ю.Р. и др. Немедикаментозное лечение дислипидемий: обзор современных методов диетотерапии и нутрицевтики // Кардиология. 2019. Т. 59. № 7. С. 4–14.
8. Файзуллина Р.А., Сафина К.А. Значение кишечной микробиоты при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Практич. мед. 2020. Т. 18. № 1. С. 54–59.
9. Al-Rubaye H., Perfetti G., Kaski J.C. The Role of Microbiota in Cardiovascular Risk: Focus on Trimethylamine Oxide // End-to-end J. 2019. Vol. 44. P. 182–196.
10. Gatarek P., Kaluzna-Czaplinska J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health // EXCLI J. 2021. Vol. 20. P. 301–319.
11. He W., Luo Y., Liu J.P. et al. Trimethylamine N-Oxide, a Gut Microbiota-Dependent Metabolite, is Associated with Frailty in Older Adults with Cardiovascular Disease // Clin. Interv. Aging. 2021. Vol. 16. P. 747–748.
12. Liu Y., Dai M. Trimethylamine N-Oxide Generated by the Gut Microbiota Is Associated with Vascular Inflammation: New Insights into Atherosclerosis // Mediators Inflamm. 2020. Vol. 17. P. 1–15.
13. Loo R.L., Chan Q., Nicholson J.K., Holmes E. Balancing the Equation: A Natural History of Trimethylamine and Trimethylamine-N-oxide // J. Proteome Res. 2022. Vol. 21. P. 560–589.
14. Papandreou C., Moré M., Bellamine A. Trimethylamine N-Oxide in Relation to Cardiometabolic Health-Cause or Effect? // Nutrients. 2020. Vol. 12. P. 1330.
15. Subramaniam S., Fletcher C. Trimethylamine N-oxide: breathe new life. // Brit. J. Pharmacol. 2018. Vol. 175. P. 1344–1353.

Поступила в редакцию 22.01.2023

После доработки 16.03.2023

Принята к публикации 20.03.2023

*K.P. Raevskiy¹, S.P. Popov¹, V.V. Konyaev¹, P.D. Oktysyuk¹,
E.I. Garcia Adova¹, A.V. Rogovenko²*

**FEATURES OF THE INTESTINAL MICROBIOTA IN THE ELDERLY
IN THE DEVELOPMENT OF CORONARY HEART DISEASE**

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Academician Lebedev str., St. Petersburg 194044,
e-mail: sicarius001@gmail.com; ² I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University,
6–8 Lev Tolstoy str., Petersburg 197022

The review is devoted to the influence of the microbiota on the development of such an age-dependent disease as coronary heart disease, the formation of which depends on atherogenesis in particular. According to the World Health Organization, cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide. Statistical data from the Federal State Statistics Service also confirm that coronary heart disease is the leading cause of death in the Russian Federation today. It is known that the vast majority of cardiovascular diseases are atherosclerosis-associated pathologies. Atherogenesis and the state of the human gut microbiome are dynamically interrelated. The gut microbiota, which consists predominantly of bacteria, plays an important role in maintaining homeostasis. The pathogenesis of atherosclerosis is based on systemic inflammation. Aging is accompanied by a wide variety of clinical manifestations, including a basic pro-inflammatory state (i.e., «inflammation–aging»), the activity of which is maintained by the microbiota in older individuals and increases their susceptibility to diseases. Intestinal microbiocenosis in elderly and senile people differs from those of young people. In persons of older age groups, there is an increase in microorganisms secreting endotoxins lipopolysaccharide and trimethylamine-*n*-oxide, initiating and maintaining chronic inflammation. More research is needed to study the mechanisms of action of microbial metabolites and their clinical application in various therapeutic interventions.

Key words: *gut microbiota, gut microbiome, microbial markers, dysbiosis, age-related diseases, lipopolysaccharide, trimethylamine-*n*-oxide*

A.K. Iordanishvili^{1,2}, *L.N. Soldatova*^{1,3}, *M.I. Muzikin*^{1,4}

CARBOXYTHERAPY FOR THE ELIMINATION OF PAIN SYMPTOMS (OR ARTHRALGIA) AMONG THE ELDERLY PERSONS WITH THE PATHOLOGY OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Academician Lebedev str., St. Petersburg 194044, e-mail: slnzub@gmail.com;

² Saint-Petersburg Medical-Social Institute, 72A Kondratyevsky pr., St. Petersburg 195271; ³ I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 6–8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg 197022; ⁴ Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, 9 Bronnitskaya str., St. Petersburg 190013

Temporomandibular arthralgia is difficult to treat, painful and often relapses. 48 patients (19 men and 29 women) aged 61–72 years, suffering from the syndrome of pain dysfunction of the temporomandibular joint, were under observation. In 1st (control) group of patients (18 people), NSAIDs indomethacin in tablet form of 25 mg 3 times a day were used for 9 days. In patients of the 2nd (main) group (30 people), the method of invasive carboxytherapy was used, consisting in subcutaneous injection of carbon dioxide with a volume of 3 ml of 5 procedures every other day. On the 3rd, 9th and 15th days of follow-up, invasive carboxytherapy was more effective than the use of a nonsteroidal anti-inflammatory agent by 8,9; 36,5 and 37 %, respectively. The high efficiency of the method of invasive carboxytherapy for the elimination of pain symptoms in pain dysfunction was shown, which was 22,86 % on day 3; 64,29 % on day 9 and 68,16 % on day 15 of observation. The method of invasive carboxytherapy can be used in the complex treatment of patients with pain dysfunction of the temporomandibular joint.

Key words: *temporomandibular joint, cranio-mandibular disorders, pain dysfunction of the temporomandibular joint, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, invasive carboxytherapy*

Arthralgia in diseases of the temporomandibular joint (TMJ) in people of older age groups, it is common, difficult to treat and painful for patients [2, 5, 7]. In addition to osteoarthritis and TMJ arthritis, elderly and senile people are often diagnosed with TMJ pain dysfunction, which refers to cranio-mandibular disorders, which are understood as a group of functional diseases with common pathophysiological causes and clinical, including manifestations associated with both the pathology of the chewing apparatus and the skull as a whole [5, 6, 9]. Currently, some experts in the concept of TMJ pain dysfunction include such nosological forms as TMJ arthralgia, myofascial pain syndrome and Kosten's syndrome, musculoskeletal dysfunction of the TMJ, as well as atrophy of the masticatory

muscles. Pain in the masticatory muscles, especially in elderly and senile people, spreads to the entire face, which makes the patient's well-being heavier [2]. Most often these are pains in the neck and occiput (prosopalgia), headache of frontal-temporal-parietal localization or dizziness [6]. Sometimes there are also symptoms such as tinnitus, burning of the throat and nose [10]. Arthralgia in the facial area is often found in the elderly and senile age [2, 11].

The pathophysiological component of the development of the painful form of cranio-mandibular disorders includes pathological changes in the periarticular soft tissues (bursitis, tendonitis, etc.) and muscular-dystrophic pathology (myositis, myofascitis). For many patients of older age groups with cranio-mandibular disorders, the pathogenesis and localization of pain may be different, it may occur simultaneously or alternately in different parts of the maxillofacial region. Pain syndrome, spasms and tonic contraction contribute to the occurrence of pain in the pathology of the masticatory muscles or TMJ, providing a suboptimal motor stereotype of chewing and speech in the elderly and senile due to the loss of teeth and the presence of removable dentures [8, 12]. Spasmed muscles are often a secondary or additional source of pain, which leads to the occurrence of chronic pain syndrome. Pain in a chronic form often becomes an independent disease, being one of the symptoms of prolonged pain in a patient, and often its cause cannot be established. In TMJ diseases and malocclusion, an increased load can lead to an increase in tension at the attachment points of the masticatory muscles, muscle fibers and their connective tissue membranes, that is, to the appearance of trigger points and, accordingly, to headaches, tension, cranio- and prosopalgia, facial myofascial syndrome [2]. The most important difference between these pains is the inability

to detect the causes and organs that explain the appearance of pain [3, 14].

Patients of older age groups with chronic pain in the TMJ and parafunction of the masticatory muscles in about 15–20% suffer from pain associated with neuromuscular problems [5, 10].

Clinical experience shows that the complex therapy of TMJ diseases among the young and middle-aged people makes it possible to ensure the effectiveness of ongoing therapeutic and preventive measures in the range of 65–92% [2, 4, 8]. At the same time, in people of older age groups, a set of generally accepted therapeutic and preventive measures makes it possible to ensure the effectiveness of the treatment of TMJ pathology of no more than 52,6% [1, 4, 13]. Taking into account that among elderly and senile people, the use of the generally accepted complex of therapeutic and preventive measures for TMJ pathology does not allow achieving high treatment efficiency, and this pathology among people of older age groups is common and painful for patients, it seems appropriate to optimize.

The purpose of the study to evaluate the effectiveness of invasive carboxytherapy of the temporomandibular joint in comparison with taking NSAIDs in the presence of chronic pain syndrome in the elderly.

Materials and methods

Under observation were 48 (19 men and 29 women) people aged 61 to 72 years who suffered from long-term pain syndrome in the TMJ area. The criterion for inclusion of patients in the study was the presence of a long-term pain syndrome in the TMJ, the presence of defects in the dentition, including with any denture designs (without reducing the interalveolar distance and forced displacement of the lower jaw).

The diagnosis was made on the basis of clinical and additional (CT and MRI) examination methods. All patients before the start of complex treatment and during dynamic observation of them in order to determine the severity of clinical symptoms and assess the severity of TMJ pathology, an index method was used to assess the severity and effectiveness of treatment of TMJ dysfunction [3].

Patients of both groups were recommended a gentle mode of behavior associated with movements of the lower jaw [8]. In the first (control) group of patients, 18 people (7 men and 11 women) used one of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for 9 days — indomethacin tablets of 25 mg 3 times a day [4]. Patients of the second (main) group had 30 people (12 men and 18 women) instead of NSAIDs, the method of invasive carboxytherapy was used, consisting in subcutaneous

injection of carbon dioxide after a day; only 5 procedures per course.

The mechanism of the therapeutic effect of carbon dioxide during its subcutaneous administration consists in the pathophysiological correction of the local parabolic state of soft tissues associated with their insufficient oxygenation due to the pathological process. The local use of carbon dioxide has a direct effect on the smooth muscle cells of the arterioles, which causes the expansion of the vessels of the capillary bed. Carbon dioxide induration leads to an increase in the absorption of oxygen from the blood by tissues, increased tissue oxygenation develops, neoangiogenesis is stimulated. During chemical processes that are associated with local hypercapnia, the permeability of capillary walls increases, the flexibility of collagen fibers increases, and the activity of nerve endings changes. Thus, analgesic and antispasmodic effects are realized — trigger points are eliminated, muscle pain spasm is reduced [7, 9].

The implementation of the technique is provided by dosed subcutaneous injection of purified carbon dioxide into the paraarticular region of the TMJ in the projection of the maximum pain localization of the area of the masticatory and temporal muscles proper. The number of injection points was determined individually depending on the severity of the pain syndrome, but more often varied from 4 to 8. The total volume of purified carbon dioxide injected during the procedure was 3 ml. For the course of invasive carboxytherapy, patients underwent 5 procedures (every other day). In our study, an INCO₂ carbon dioxide dispenser from Medexim (Slovakia) and injection needles with a length of 12 mm were used to perform the invasive carboxytherapy procedure. The durability of the therapeutic effect after the measures taken was also evaluated on the 15th day of patient observation.

The completed study fully complied with the ethical standards of the Committee on Human Experiments of the Helsinki Declaration of 1975 and its revised version of 2000.

The reliability of the differences in the mean values of independent samples was evaluated using the nonparametric Mann–Whitney criterion in contrast to the normal distribution of indicators. The test for the normality of the distribution was evaluated using the Shapiro–Wilkes criterion. For statistical comparison of the proportions with the assessment of the reliability of the differences, the Pearson criterion χ^2 was used, taking into account the Mantel–Hansel correction for likelihood. In all statistical analysis procedures, the achieved significance level (p) was considered, while the critical significance level was equal to 0,05.

Results and discussion

During the initial examination of patients of both groups, the severity of the disease was determined based on the analysis of the clinical picture of the course of TMJ pathology (fig. 1). Based on the revealed distribution of TMJ pathology according to the severity of the course, the study groups were homogeneous ($\rho \leq 0,05$).

After 3 days from the start of complex treatment, both in the first and in the second group of the study, patients showed some improvement in the course of TMJ pathology. In both groups, the number of patients with severe TMJ pain dysfunction syndrome significantly decreased ($\rho \leq 0,01$), see fig. 1. The effectiveness of the therapy, calculated by the point method, on the 3rd day of observation was 13,89% in the first group, 22,86% in the second group of the study ($\rho < 0,05$), fig. 2.

On the ninth day of clinical observation of patients, a severe form of TMJ pain dysfunction syndrome was observed in 1 person from the first group. The number of patients who had pain syndrome in the TMJ was completely absent in the first group — 11 (61,1%) people, in the second group — 28 (93,3%) people

($\rho < 0,05$). The distribution of patients according to the severity of the TMJ pain dysfunction syndrome is shown in fig. 2. The effectiveness of the therapy, calculated by the point method, on the ninth day of observation was 27,78% in the first group, 64,29% in the second group of the study ($\rho < 0,05$), see fig. 2.

By the fifteenth day of observation (5 days after the end of therapy), the pain symptom still persisted in 1 patient from the first study group. Among the patients of the second group, no one complained of temporomandibular arthralgia. The effectiveness of the therapy provided, calculated by the point method, on the fifteenth day of observation was 31,16% in the first group, 68,16% in the second group of the study ($\rho < 0,05$), see fig. 2.

Thus, the use of invasive carboxytherapy to eliminate pain syndrome in TMJ pain dysfunction was more effective than the appointment of NSAIDs, starting from the third day of observation by 8,9%. On the ninth day of follow-up, invasive carboxytherapy was significantly more effective than the use of NSAIDs by 36,5%. Evaluation of the effectiveness of the resistance of the therapeutic effect on the fifteenth day of observation (5 days after the end of the course) showed a statistically significant difference of 37%.

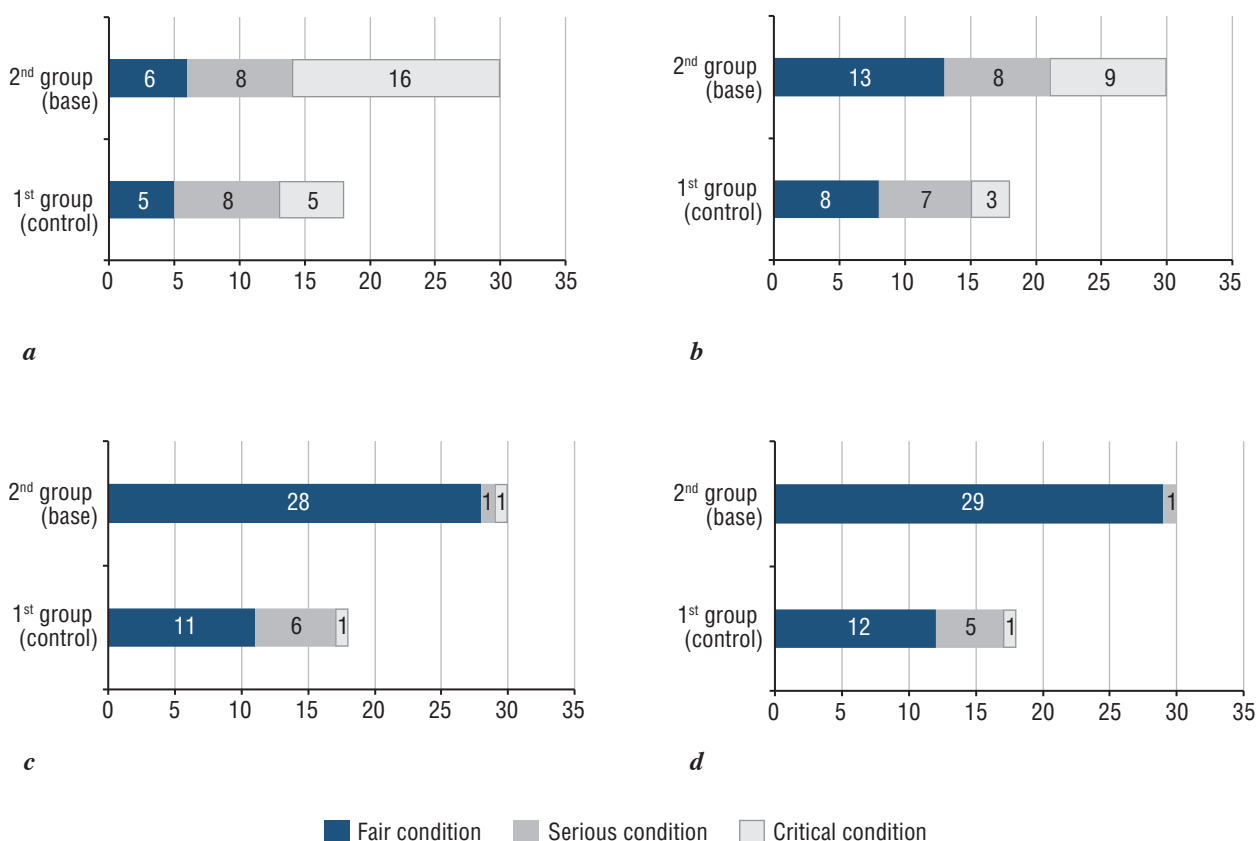


Fig. 1. The severity of the temporomandibular joint pathology before the start of treatment (a) and after the start of therapy on day 3 (b), 9 (c) and 15 (d), people

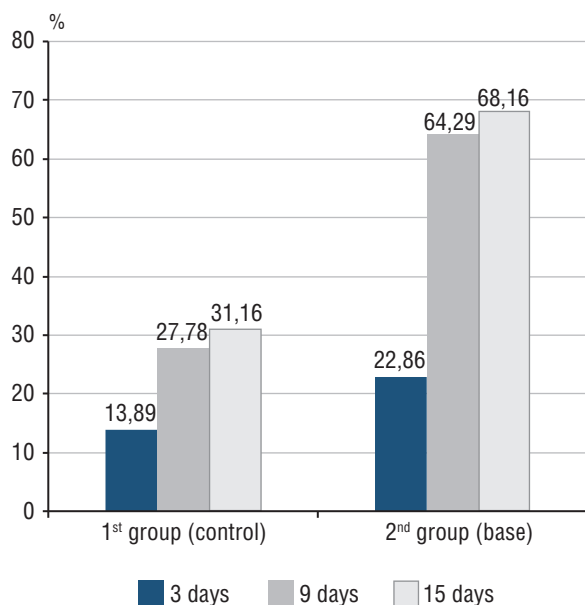


Fig. 2. Dynamics of the effectiveness of pain symptom elimination among the study groups at the stages of treatment, %

Conclusion

The study showed the high effectiveness of the method of invasive carboxytherapy to eliminate the pain symptom in pain dysfunction. The effectiveness of this technique was 22,86% on the third day, 64,29% — on the ninth day and 68,16% — on the fifteenth day of treatment of patients. The advantage of the method is its good tolerability with a small number of contraindications related to the general state of health, as well as the condition of the skin at the injection site. We believe that the use of the method of invasive carboxytherapy already in the early stages makes it possible to stop the pain symptom and seems promising in the complex treatment of patients suffering from pain dysfunction of the temporomandibular joint.

There is no conflict of interest.

References

1. Бабич В.В., Иорданишвили А.К., Рыжак Г.А. Реабилитационный потенциал организма у больных пожилого и старческого возраста с проявлениями болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава // Клинический геронтолог. 2014. Т. 7–8. С. 35–37.
2. Гайдарова Т.А. Механизмы формирования и патогенетические принципы лечения бруксизма. Иркутск, 2003. С. 4.
3. Иорданишвили А.К. Основы стоматологической артрологии. СПб.: Человек, 2018.
4. Керимханов К.А., Бобынцев И.И., Иорданишвили А.К. Роль функциональной терапии при болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава: патофизиологические и клинические аспекты // Человек и его здоровье. 2022. Т. 25. № 3. С. 53–59.
5. Потапов В.П. Системный подход к обоснованию новых методов диагностики и комплексному лечению больных с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава при нарушении функциональной окклюзии. Самара, 2010. С. 6.
6. Слесарев О.В. Патогенетическое обоснование принципов индивидуализированной комбинированной фармакотерапии больных с неартикулярными заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава // Стоматология. 2004. Т. 83. № 6. С. 44–48.
7. Слесарев О.В., Трунин Д.А., Байриков И.М. Когнитивно-поведенческая терапия височно-нижнечелюстных расстройств, осложненных хронической болью: задачи, перспективы и ограничения // Рос. стоматол. журн. 2019. Т. 20. № 4. С. 4–6.
8. Слесарев О.В. Заболевания височно-нижнечелюстного сустава: междисциплинарный подход к диагностике и лечению. СПб.: Человек, 2022.
9. Хабазде З.С., Балашова М.Е. Краниомандибулярная дисфункция — нозологическая единица или собирательное понятие? // Sci. Europe. 2018. Т. 25. № 1. С. 21–23.
10. Хаткевич А.С., Елагин В.В., Сорокина О.В. Инъекционная карбокситерапия в лечении скелетно-мышечных болей // Вестн. физиотер. и курортолог. 2019. Т. 25. № 3. С. 104–105.
11. Хватова В.А. Функциональная диагностика и лечение в стоматологии. М.: Мед. книга, 2007.
12. Шайхлисламова Э.Р., Урманцева Ф.А., Галлямова С.А. и др. Карбокситерапия в практике врача-профпатолога: опыт применения при цервикальной дорсопатии у работников вредных профессий // Санитарный врач. 2020. № 11. С. 8–18.
13. 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.
14. Okeson J. Management of temporomandibular disorders and occlusion. St. Louis, Mo: Elsevier, 2013.

Поступила в редакцию 06.02.2023
После доработки 07.03.2023
Принята к публикации 20.03.2023

Успехи геронтолог. 2023. Т. 36. № 2. С. 251–255

А.К. Иорданишвили^{1,2}, Л.Н. Солдатова^{1,3}, М.И. Музыкин^{1,4}

КАРБОКСИТЕРАПИЯ В УСТРАНЕНИИ БОЛЕВОГО СИМПТОМА (ИЛИ АРТРАЛГИИ) ПРИ ПАТОЛОГИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, e-mail: slnzub@gmail.com; ² Санкт-Петербургский медико-социальный институт, 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72А; ³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ⁴ Санкт-Петербургский научно-

исследовательский институт уха, горла, носа и речи, 190013, Санкт-Петербург,
ул. Бронницкая, 9

Височно-нижнечелюстная артралгия плохо поддается лечению, мучительна и часто рецидивирует. Под наблюдением находились 48 пациентов (19 мужчин и 29 женщин) 61–72 лет, страдающих синдромом болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. В 1-й (контрольной) группе (18 человек) на протяжении 9 сут применяли нестероидное противовоспалительное средство Индометацин в таблетированной форме по 25 мг 3 раза в день. У пациентов 2-й (основной) группы (30 человек) использовали метод инвазивной карбокситерапии, заключающийся в подкожном введении углекислого газа объемом 3 мл, пять процедур через сутки. На 3-и, 9-е и 15-е сутки наблюдения инвазивная карбокситерапия была эффективнее использования нестероидного противовоспалительного средства, соответственно, на 8,9; 36,5 и 37%. Показана высокая эффективность метода инвазивной карбокситерапии для устранения синдрома болевой дисфункции, которая составила 22,86% на 3-и сутки, 64,29% — на 9-е сутки и 68,16% — на 15-е сутки наблюдения. Метод инвазивной карбокситерапии может быть использован в комплексном лечении пациентов с болевой дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, краниомандибулярные расстройства, болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, нестероидные противовоспалительные препараты, инвазивная карбокситерапия

В.С. Мякотных¹, А.П. Сиденкова¹, Е.С. Кравченко², Т.А. Боровкова¹,
О.М. Хромцова¹, В.Н. Мещанинов¹

СОМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ДЕМЕНЦИЕЙ АЛЬЦГЕЙМЕРОВСКОГО ТИПА*

¹ Уральский государственный медицинский университет, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: sidenkovs@mail.ru; ² Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн, 620043, Екатеринбург, ул. Соболева, 25

Для изучения распространенности и коморбидных связей хронической соматической патологии у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих болезнью Альцгеймера (БА) и деменцией альцгеймеровского типа (ДАТ) с представлением гипотезы соматопсихической патогенетической коморбидности, наблюдали 217 пациентов, условно разделенных на две подгруппы: 1-я — с деменцией вследствие БА ($n=73$), 2-я — с ДАТ ($n=144$). Определены различия в вариантах коморбидной соматической патологии БА и ДАТ, которые оказывали негативное влияние на возникновение когнитивных расстройств и формирование наиболее тяжелых вариантов деменции. В случаях БА ведущими оказались патологические процессы в толстой кишке, коморбидными с ДАТ — болезни системы кровообращения и сахарный диабет 2-го типа. Высокая коморбидность соматической патологии с деменцией и трудности в прижизненной верификации этиологических факторов, обуславливающих нозоспецифичность клинического варианта деменции, детерминирует необходимость применения стандартизированного диагностического алгоритма соматического обследования с учетом принципов комплексной гериатрической оценки и фокусной направленности терапии не только на психическую, но и на соматическую сферу для устранения факторов риска соматогенно-обусловленного ухудшения психического функционирования у лиц с деменцией.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, деменция альцгеймеровского типа, коморбидность деменции и соматических заболеваний

Сохранение соматического и психического здоровья в старшем возрасте является важнейшей медицинской задачей в настоящее время. Это обусловлено социально-демографическими процессами популяционного старения. В РФ доля лиц старше 65 лет в населении ежегодно увеличивается примерно на 0,3%, начиная с 2007 г. [15].

На 1 января 2022 г. в общей популяции лица старше 60 лет занимали порядка 20–25%, а в ряде регионов РФ и более [14]. При этом встречаемость ряда болезней из Перечня социально значимых заболеваний [12] у представителей старших возрастных групп отчетливо выше, чем у лиц молодого и среднего возраста [19]. Одними из чаще всего встречаемых в старшем возрасте психических расстройств, относимых к Перечню социально значимых заболеваний (в рубрике F00 — психические расстройства), являются дементные состояния [18], нозологическая принадлежность которых крайне разнообразна — от нейродегенеративных заболеваний до последствий метаболических, интоксикационных, сосудистых и иных расстройств. В популяции пожилых и старых людей по частоте встречаемости и вероятности развития деменции лидирующее место традиционно занимает болезнь Альцгеймера (БА), результатом прогрессивного течения которой является тяжелое когнитивное расстройство [2, 22]. По мнению исследователей, БА как нейродегенеративное заболевание формируется в результате многоэтапного патогенеза, основным причинным фактором которого является возраст [23, 27].

С другой стороны, клиническая реальность, оказываясь разнообразнее теоретических моделей, включает в перечень тяжелых когнитивных нарушений деменцию альцгеймеровского типа (ДАТ), которая представляет собой устойчивое когнитивное снижение, достигающее выраженности деменции. Синдромальная структура ДАТ соотносится со структурой синдрома деменции вследствие БА, но синдромокинез и патогенез ДАТ отличаются от БА [17]. Феноменологически ДАТ пред-

* Статья подготовлена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России на 2021–2023 гг., рег. № 121030900298-9, тема «Индивидуализация подбора комплексной геронтопрофилактической терапии».

ставлена сформированным в той или иной степени афато-апракто-агностическим симптомокомплексом, что приближено к классической когнитивной триаде БА. Это позволяет применять рубрику F00.2* Деменция при болезни Альцгеймера, атипичная или смешанного типа (G30.8+) при диагностике этих расстройств. Термин ДАТ часто используют в случаях неуточненных клинических характеристик БА, иногда в качестве предварительного диагноза [3]. Согласно мнению ряда исследователей, этиологически ДАТ является собирательным понятием, патогенетической основой ДАТ могут являться разнообразные вторичные по отношению к нейрональному поражению причины (сосудистые события, метаболические нарушения, следствия нейроинфекционного поражения головного мозга и другие) в совокупности с таким патогенным фактором, как возраст [16]. Эти представления актуализируют необходимость исследования механизмов реализации патогенного влияния возраста на когнитивные функции.

Выявление механизмов влияния возраста на когнитивное функционирование в позднем жизненном периоде воспринимается некоторыми авторами как самостоятельная научная задача [8]. Соматические заболевания — ожирение, гипертриглицеридемия, низкий уровень ЛПВП, артериальная гипертензия и/или гипергликемия и другие, чаще всего встречаемые у лиц старших возрастных групп, рядом авторов рассматриваются как проявления «патологического старения» и как факторы риска деменции [1]. Определенный научный интерес представляет рассмотрение сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных заболеваний в качестве факторов, вносящих свой вклад в механизмы нейродегенеративных, нейрососудистых патологических процессов, встречаемых в гериатрической практике, в ряде случаев обозначаемых термином «возраст-ассоциированные заболевания» [6].

В этой связи возникает несколько вопросов, основные из которых представляются следующими:

- насколько велика распространенность основных вариантов соматической патологии, встречаемой у лиц старшего возраста с различными клиническими вариантами деменции;
- каково влияние данной соматической патологии, терапии, применяемой для ее коррекции, на развитие и течение деменции и, наоборот, каким образом деменция может повлиять на течение соматических заболеваний;
- какие особенности соматической патологии, коморбидной с деменцией, необходимо учитывать в комплексной диагностике, динамическом наблюдении и лечении пожилых пациентов.

Отсутствие единых научных подходов к решению этих вопросов заставило нас обратиться к дан-

ной теме, определив цель исследования — анализ распространенности и коморбидных связей основных вариантов хронической соматической патологии у представителей пожилого и старческого возраста, страдающих БА и ДАТ.

Материалы и методы

Участниками ретроспективного когортного исследования явились 217 пациентов (69 мужчин и 148 женщин) 60–94 лет (средний возраст — $79,7 \pm 9,3$ года), находящихся на обследовании и лечении в психогериатрическом стационаре в период 2020–2022 гг. с установленным диагнозом умеренной либо тяжелой деменции вследствие БА и ДАТ. В исследование вошли пациенты, которые при поступлении в стационар подписали типовую форму информированного добровольного согласия, включавшую согласие на участие в научных исследованиях, в том числе ретроспективных и архивных. Проведение настоящего исследования одобрено комитетом по этике Свердловской областной клинической психиатрической больницы.

Критерии невключения в исследование: наличие у пациента иных, помимо деменции вследствие БА и ДАТ, психических расстройств; наличие у пациента тяжелых онкологических злокачественных патологических процессов; наличие выраженного снижения зрения и слуха.

В настоящее исследование включены пациенты, стационарное ведение которых полностью соответствует клиническим рекомендациям [4, 5]. За период пребывания в стационаре для постановки диагноза и выработки дальнейшей терапевтической тактики применяли следующие методы исследования:

- клиничко-психопатологический метод;
- психометрический метод: шкала Краткой оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE) для скрининговой нейропсихологической оценки когнитивного статуса, верификации выраженности когнитивного снижения [21]; нозологическую принадлежность деменции БА определяли с помощью клинических диагностических критериев МКБ-10 и диагностических критериев NINCDS/ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association — Национальный институт неврологических заболеваний и инсульта/Ассоциация болезни Альцгеймера и родственных заболеваний, 1984);
- статистический метод: статистическую обработку полученных результатов выполняли

методами вариационной статистики с применением программ Biostatistica и MS Excel; для сравнения двух независимых групп по количественному признаку был использован критерий Стьюдента; для сравнения выделенных подгрупп пациентов между собой по количественным признакам использовали непараметрический дисперсионный анализ по Крускалу—Уоллису; в случаях выявления статистически значимых различий между группами проводили дополнительный анализ множественных сравнений Крускала—Уоллиса для определения того, какие именно группы статистически значимо отличаются от других; для сравнения групп по качественному признаку использовали критерий χ^2 ; различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ клинических данных показал, что группа исследования оказалась неоднородной по этиологической принадлежности деменции, поэтому было выделено две подгруппы: 1-я — 73 (33,6%) пациента с деменцией вследствие БА (диагноз вероятностный), из них 23 (31,5%) мужчины, 50 (68,5%) женщины; 2-я — 144 (66,4%) пациента с ДАТ, из них 46 (31,9%) мужчин, 98 (68,1%) женщин.

У лиц с деменцией вследствие БА отмечали неуклонную прогрессивную потерю когнитивных способностей. Уже на этапе легкой деменции формировалась классическая когнитивная альцгеймеровская триада от дисфазии-диспраксии-дисгнозии до афато-апракто-агностического синдрома на этапе умеренно выраженной деменции, сопровождаемая усилением тотальной прогрессирующей амнезии гиппокампального типа.

У пациентов с ДАТ клиническая картина состояния характеризовалась отсутствием последовательности и параллелизма в формировании синдромальной афато-апракто-агностической триады, неравномерностью в динамике когнитивного дефицита, «вкраплениями» нейродинамических нарушений по дизрегуляторному типу. В анамнезе пациентов прослеживалась четкая зависимость качества когнитивных процессов от соматического благополучия больных. Так, на фоне декомпенсации хронических соматических болезней когнитивный статус пациентов снижался.

Всех пациентов наблюдали в условиях психогериатрического стационара и амбулаторного геронтопсихиатрического приема 3–12 лет. Выраженность когнитивного дефицита определя-

ли посредством психометрического рейтингования по шкале MMSE, с помощью которой обследовали всех пациентов не только при поступлении и по окончании курса лечения в стационаре, но и в динамике по истечении 6–12 мес. Лечение психопатологических клинических проявлений включало использование стандартной противодементной терапии, определенной клиническими рекомендациями, разработанными совместно Российской ассоциацией геронтологов и гериатров и Российским обществом психиатров (2020). Ее проводили достаточно регулярно, хотя с нарушениями в плане нерекомендованной замены ряда лекарственных препаратов на этапе амбулаторного наблюдения. Лечение выявленной соматической патологии в период пребывания пациентов в стационаре производили целенаправленно согласно принципам, используемым в современной гериатрии, при выделении ведущей соматической патологии и недопущении полипрагмазии [10, 11].

Среди имевшей место сопутствующей деменции соматической патологии были выделены сердечно-сосудистая патология, патология ЖКТ, органов дыхания, опорно-двигательного аппарата, мочеполовой сферы, анемия различного генеза, заболевания эндокринной системы и нарушения обмена веществ. Диагноз того или иного варианта соматической патологии был установлен и подтвержден на основании комплексных целенаправленных клинических, лабораторных и инструментальных исследований и длительного наблюдения. При выделении преобладающего на данный момент варианта соматической патологии использовали методики комплексной гериатрической оценки [7, 25].

В целом у каждого из наблюдавшихся нами пациентов имелось 5–12 соматических патологических состояний. Сердечно-сосудистая патология разной клинической направленности встречалась чаще всего в обеих подгруппах ($n=213$; 99,5%). Вторую позицию по распространенности занимала патология ЖКТ ($n=150$; 70,1%). Сравнительные данные о распространенности тех или иных соматических заболеваний у двух выделенных нами подгрупп наблюдений представлены в *табл. 1*.

Из представленных в *табл. 1* данных очевидно, что статистически достоверного преобладания патологических процессов выделенных систем организма не выявлено. Но в рамках той или иной системы имеют место весьма отчетливые различия в распространенности определенных заболеваний. Так, цереброваскулярная болезнь в форме последствий перенесенного ишемического инсульта значительно чаще ($p < 0,001$) встречается у паци-

Распространенность соматической патологии у пациентов с болезнью Альцгеймера и деменцией альцгеймеровского типа, абс. число (%)

Патология	Болезнь Альцгеймера, <i>n</i> =73	Деменция альцгеймеровского типа, <i>n</i> =144	<i>p</i>
Болезни системы кровообращения, <i>n</i> =213	69 (94,5)	144 (100)	>0,05
артериальная гипертензия II–III степени, <i>n</i> =208	64 (87,7)	144 (100)	>0,05
ИБС, стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, <i>n</i> =80	24 (32,9)	56 (38,8)	>0,05
расстройства сердечного ритма и проводимости, <i>n</i> =47	11 (15,1)	36 (25)	≈0,05
цереброваскулярная болезнь, <i>n</i> =38	3 (4,1)	35 (24,4)	<0,001
недостаточность кровообращения II–III степени	69 (94,5)	144 (100)	>0,05
Болезни ЖКТ, <i>n</i> =150	52 (71,2)	98 (68,1)	>0,05
гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки вне обострения, <i>n</i> =24	7 (9,6)	17 (11)	>0,05
неинфекционные/неонкологические болезни толстой кишки, <i>n</i> =41	32 (43,8)	31 (21,5)	<0,05
панкреатит, <i>n</i> =30	13 (17,8)	17 (11,8)	>0,05
хронический гепатит, <i>n</i> =10	3 (4,1)	7 (4,9)	>0,05
патология желчевыводящих путей, <i>n</i> =71, в том числе	28 (38,4)	43 (29,9)	>0,05
холецистит, <i>n</i> =20	11 (15,1)	9 (6,3)	<0,05
желчнокаменная болезнь, <i>n</i> =29	9 (12,3)	20 (13,9)	>0,05
постхолецистэктомический синдром, <i>n</i> =22	8 (11)	14 (9,7)	>0,05
Болезни органов дыхания, <i>n</i> =60	23 (31,6)	37 (25,7)	>0,05
хронический обструктивный бронхит, <i>n</i> =53	22 (30,1)	31 (21,5)	>0,05
бронхиальная астма, <i>n</i> =8	3 (4,1)	5 (3,4)	>0,05
Болезни костей и суставов, <i>n</i> =88	20 (28)	68 (47,2)	<0,05
остеопороз, <i>n</i> =31	8 (11)	23 (15,9)	>0,05
остеоартроз, спондилоартроз, дорсопатия, <i>n</i> =82	16 (21,9)	66 (45,8)	<0,05
Болезни мочеполовой системы, <i>n</i> =115	28 (38,4)	87 (60,4)	<0,05
Болезни эндокринной системы и нарушения обмена веществ, <i>n</i> =88	24 (32,9)	64 (44,4)	>0,05
сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, <i>n</i> =38	11 (15,1)	27 (18,8)	>0,05
ожирение, дислипидемия, <i>n</i> =33	11 (15,1)	22 (15,3)	>0,05
заболевания щитовидной железы, <i>n</i> =22	6 (8,2)	16 (11,1)	>0,05
Болезни крови и кроветворных органов — анемия различного генеза, <i>n</i> =48	17 (23,3)	31 (21,5)	>0,05

ентов с ДАТ, чем с БА. Данный факт явился одним из побудительных моментов для постановки диагноза сочетанного варианта деменции, хотя, с другой стороны, во всех случаях ишемический инсульт произошел уже в период развивающейся деменции при достаточно выраженных когнитивных расстройствах в доинсультном периоде. Также значительно чаще при ДАТ, чем при БА, диагностировали патологию мочеполовой системы, в особенности у мужчин ($p < 0,01$), преимущественно в форме доброкачественной гипертрофии предстательной железы. У пациентов, страдающих ДАТ, по сравнению с лицами с БА чаще ($p < 0,05$) встре-

чалась патология костей и суставов, в том числе спондилоартроз, а также воспалительные заболевания желчного пузыря ($p < 0,05$). Таким образом, пациенты с ДАТ представлялись несколько более отягощенными соматически, чем страдающие БА. Для последних наиболее характерными оказались хронические заболевания толстой кишки, что подтверждает известную гипотезу о роли патологических изменений кишечной микробиоты в формировании нейродегенеративной патологии [13, 24].

Поскольку выраженность деменции у пациентов была различной, решено было выделить в отдельные подгруппы лиц с тяжелой деменцией, на-

бравших при нейропсихологическом тестировании по шкале MMSE 10 баллов и менее ($n=81$). Среди пациентов, страдавших БА, таковых оказалось 40 (11 мужчин, 29 женщин), ДАТ — 41 (9 мужчин, 32 женщины).

У 24 (29,6%) пациентов с тяжелой деменцией определяли сочетанные гериатрические синдромы (патологические состояния) — саркопению, мальабсорбцию, падения, что позволило диагностировать у них синдром старческой астении при отсутствии статистически достоверных различий ($p>0,05$) по полу и ведущему психиатрическому диагнозу — БА или ДАТ.

У пациентов с тяжелой деменцией вследствие БА и ДАТ встречаемость сопутствующей соматической патологии представлена в табл. 2. При тяжелой деменции наибольший объем сопутствующей соматической патологии заняли заболевания системы кровообращения, в частности артериальная гипертензия II–III степени и недостаточность кровообращения II–III степени, ЖКТ и мочеполовой системы. У пациентов с ДАТ достоверно чаще, чем у лиц с БА, встречали ИБС, цереброваскулярную болезнь и сахарный диабет 2-го типа ($p<0,05$). У пациентов с БА преобладали патологические процессы толстой кишки ($p<0,01$). С одной стороны, данные факты подтверждают предположение о присутствии сочетанной причинности деменции даже при наибольшей её клинической выраженности и с преобладанием симптоматики, характерной для БА, с другой, указывают на наиболее отчетливое значение патологии кровообраще-

ния и ЖКТ в целом для формирования тяжелых форм деменции независимо от предполагаемой их причинности, а патологии толстой кишки — более для БА.

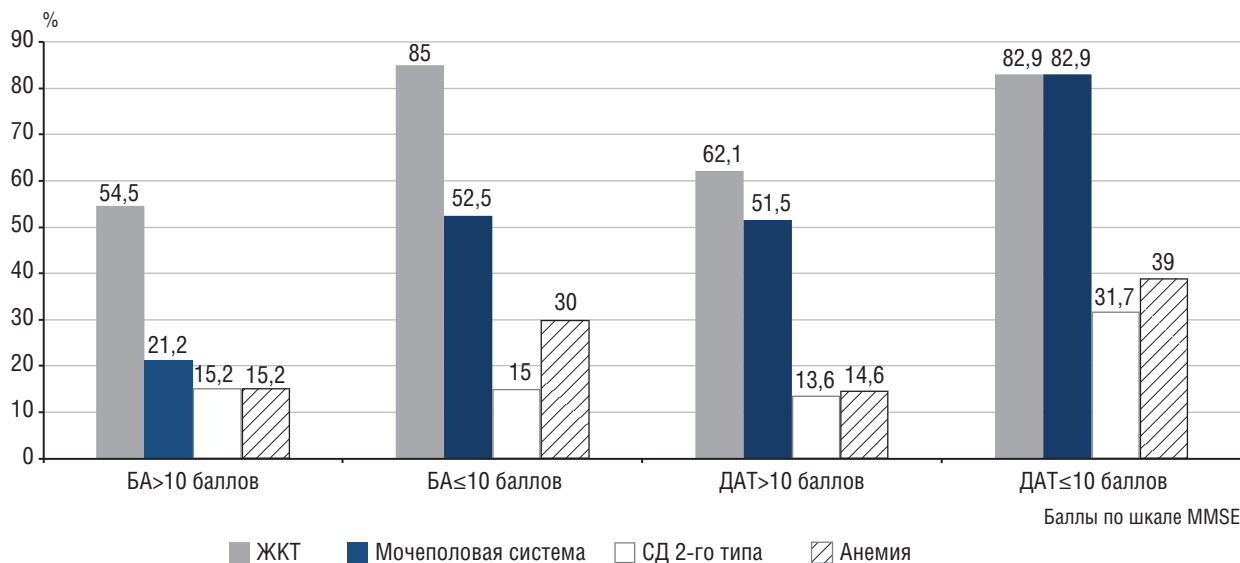
При сравнительном анализе динамики распространенности того или иного варианта соматической патологии у лиц с тяжелой деменцией ($n=81$) и пациентов с деменцией умеренной выраженности ($n=136$) выявлено, что встречаемость патологии ЖКТ, мочеполовой системы, сахарного диабета 2-го типа и анемии увеличивается по мере утяжеления клинических проявлений деменции (рисунок). При утяжелении БА, например, распространенность сахарного диабета 2-го типа остается практически неизменной, тогда как при ДАТ увеличивается более чем в 2 раза ($p<0,05$).

Подобного рода динамика в значительной степени находит свое объяснение именно усилением выраженности деменции. Так, увеличение распространенности патологии ЖКТ в виде воспалительных процессов в желудке, тонкой кишке, желчном пузыре, поджелудочной железе вполне объяснимо с точки зрения часто встречающихся при выраженной деменции расстройствах пищевого поведения [9–11]. Увеличение числа лиц с нарушениями функционирования мочеполовой системы, в частности в форме недержания мочи, также напрямую связано с деменцией, нередко сопровождающейся снижением произвольного контроля за мочеиспусканием. Кроме того, недержание мочи в качестве одного из чаще всего встречающихся гериатрических синдромов входит в клиническую структуру

Таблица 2

Варианты соматической патологии при наиболее выраженной деменции (9 баллов и менее по MMSE)

Патология	Болезнь Альцгеймера, $n=40$	Деменция альцгеймеровского типа, $n=41$	p
Болезни системы кровообращения	40 (100)	41 (100)	$>0,05$
артериальная гипертензия II–III степени	40 (100)	41 (100)	$>0,05$
недостаточность кровообращения II–III степени	40 (100)	41 (100)	$>0,05$
ИБС	9 (22,5)	21 (51,2)	$<0,05$
цереброваскулярная болезнь	3 (7,5)	9 (22)	$<0,01$
Заболевания ЖКТ в целом	34 (85)	34 (82,9)	$>0,05$
болезни толстой кишки	17 (42,5)	7 (17,1)	$<0,01$
Болезни органов дыхания	10 (25)	12 (29,2)	$>0,05$
Болезни мочеполовой системы	21 (52,5)	34 (82,9)	$>0,05$
Болезни эндокринной системы и нарушения обмена веществ	6 (15)	13 (31,7)	$<0,05$
сахарный диабет 2-го типа	6 (15)	13 (31,7)	$<0,05$
Болезни крови и кроветворных органов — анемия различного генеза	12 (30)	16 (39)	$>0,05$
Болезни костей и суставов	9 (22,5)	13 (31,7)	$>0,05$



Распространенность вариантов соматической патологии в зависимости от степени выраженности деменции

синдрома старческой астении. Анемия, как известно, часто сопровождает многие возраст-ассоциированные заболевания, но при значительном снижении возможностей полноценного вербального контакта с пациентом, страдающим клинически выраженной деменцией, некоторые из этих заболеваний какое-то время могут оставаться недиагностированными [20]. При анализе данных 12 305 человек, наблюдавшихся в течение 12 лет в рамках известного Роттердамского популяционного исследования, установлен повышенный риск развития деменции при изначально низком показателе уровня гемоглобина 29% и повышенный риск развития БА на 36% по сравнению с общей популяцией, и это также сказалось на степени выраженности деменции и темпе её развития [26]. Увеличение распространенности сахарного диабета 2-го типа при усилении степени клинической выраженности деменции объяснимо с точки зрения возможного участия нейрососудистых изменений, характерных для сахарного диабета, в прогрессировании деменции, в частности сочетанного генеза, обозначенной нами в качестве ДАТ (см. рисунок).

Распространенность иных вариантов соматической патологии по мере увеличения степени клинической выраженности деменции обнаруживает тенденцию к уменьшению как у лиц с БА, так и ДАТ, и разнонаправленность динамики. Патология толстой кишки у пациентов с БА умеренной степени выраженности выявлена в 37,5% наблюдений, у пациентов с тяжелой деменцией — в 51,5%. Для лиц с ДАТ указанные показатели составили, соответственно, 23,3 и 17,1%. Встречаемость ИБС у пациентов с умеренно выраженной деменцией при БА составила 45,5%, при тяжелой деменции —

22,5%. У пациентов с ДАТ, напротив, произошло незначительное увеличение распространенности ИБС при нарастании степени клинической выраженности деменции с 45,6% наблюдений при умеренно выраженной ДАТ до 51,2% ($p > 0,05$).

Полученные результаты актуализируют раннее выявление соматической патологии у лиц старших возрастных групп с незначительно пораженными когнитивными функциями и дальнейшее адекватное лечение коморбидных соматических болезней.

Интенсивность и адекватность терапевтических мероприятий у наблюдавшихся пациентов представлялись различными в периоды их амбулаторного наблюдения, до госпитализации в специализированный стационар, и во время пребывания в данном стационаре и напрямую зависела от приверженности к проведению данных мероприятий не столько самих пациентов, сколько их ближайшего окружения, в первую очередь родственников. Принципиальное значение имел социальный статус семьи, и в этом плане всех наблюдавшихся пациентов можно было разделить на две категории вне зависимости от причинных факторов деменции и представленных диагнозов — БА или ДАТ. В семьях с наиболее высоким уровнем дохода, материального благополучия ($n=24$; 11,1%) в условиях амбулаторного наблюдения и лечения пациентам был обеспечен доступ к наиболее качественным лекарственным препаратам, комплаентность со стороны родственников, опекунов, услуги высокопрофессиональных сиделок, частые посещения специалистов на дому и т. д. Таким образом, обеспечивалось четкое выполнение всех необходимых рекомендаций. В этих случаях госпитализация являлась по существу продолжением амбулаторно-

го лечения и осуществлялась в своей основе в силу социальной необходимости или же для проведения полного комплекса плановых обследований. В остальных случаях, а их подавляющее большинство ($n=193$; 88,9%), пациенты госпитализировались в связи с ухудшением психического и соматического состояния. Вне зависимости от названных факторов, все пациенты в условиях стационара получали необходимое лечение как психической, так и соматической патологии на основе современных принципов комплексной гериатрической оценки, принятых в гериатрии. Динамику их психопатологического и соматического состояния удавалось отследить именно за период пребывания в стационаре и дальнейшего наблюдения в течение 6–12 мес.

Выявлено, что некоторое увеличение показателей нейропсихологического тестирования по шкале MMSE в диапазоне 1–3 балла произошло у 5,5% пациентов с умеренно выраженной ДАТ, проживающих в семьях с высоким уровнем дохода. При этом практически невозможным представлялось определить, за счет чего произошла указанная позитивная динамика — за счет оптимизации лечения психопатологических проявлений или же сопутствующей соматической патологии при несомненно адекватных и постоянно проводимых мероприятиях по уходу и наблюдению пациентов не только в стационаре, но и дома.

Негативная динамика психического состояния со снижением показателей шкалы MMSE на 2–11 баллов отмечена в 18,3% случаев, из них в 5,5% случаев у пациентов с БА, в 9,7% — у пациентов с ДАТ. В наших наблюдениях ухудшение состояния пациентов с ДАТ связано с ОНМК, возникшими в течение периода наблюдения, или с усилением коморбидной хронической цереброваскулярной патологии, фоновой для ДАТ. Для пациентов с ДАТ оказалось характерным значительное снижение нейропсихологических показателей — 7–11 баллов по когнитивной шкале MMSE. Она происходила после выписки из стационара, при нарушениях в рекомендованных схемах лечения болезней системы кровообращения и сахарного диабета, при несоблюдении ухаживающими лицами правил ухода за больными. Ухудшения в психическом состоянии пациентов с БА были менее значимыми (2–3 балла по шкале MMSE) и происходили в ближайшие недели после выписки из стационара на фоне снижения приверженности к регулярному лечению, перехода на использование иных, нежели рекомендованные, лекарственных препаратов, нарушений диеты при сопутствующих декомпенсированных заболеваниях ЖКТ, ненадлежащего

исполнения мероприятий по уходу за больными. Обращало на себя внимание, что ухудшение в психическом состоянии происходило чаще у женщин (88,9%) с сахарным диабетом 2-го типа, остеопорозом с патологическими переломами в анамнезе, с последующей длительной гиподинамией.

При ухудшении соматического состояния как в стационаре, так и в амбулаторных условиях у 93,7% пациентов с тяжелой деменцией наблюдали эпизоды помраченного (дезинтегрированного) сознания, соответствовавшие клинической картине амнестической спутанности, представленные речевой бессвязностью, грубой алло- и аутопсихической дезориентировкой, глобальной фиксационной амнезией с отсутствием запоминания текущих событий, значительными дефектами чувственного познания окружающего мира с распадом целостного восприятия пространственно-временных параметров. По мере регресса синдрома дезинтегрированного сознания выявлялась антероретроградная амнезия. У отдельных пациентов в состоянии спутанности вплетались многообразные по содержанию продуктивные расстройства парамнестического типа с экмнезией, конфабуляцией, а также перцептивные нарушения иллюзорно-галлюцинаторного типа с отдельными несистематизированными бредовыми включениями.

Заключение

В результате проведенного исследования показан вклад сопутствующих соматических заболеваний в ухудшение когнитивного функционирования. Присутствие множественной соматической, хронически протекающей в своей основе возраст-ассоциированной патологии затрудняет окончательную диагностику «классической» болезни Альцгеймера у большинства пациентов с клинически неоспоримыми проявлениями данного заболевания и неуклонно прогрессирующей динамикой характерных именно для болезни Альцгеймера психических нарушений. Отсюда, как вариант, вполне оправдана диагностика деменции альцгеймеровского типа. Именно при данном подразделении деменции на два ведущих её варианта при сохранении отчетливой клинической картины болезни Альцгеймера и характерной для неё динамики психических нарушений вырисовывается ряд различий в соматической отягощенности болезни Альцгеймера и деменции альцгеймеровского типа. Это касается, прежде всего, не столько количества коморбидных деменции заболеваний, а их нозологической палитры. При этом отсутствуют принципиальные различия в поражении той или иной системы организма

у пациентов с выделенными вариантами деменции. Различия касаются, скорее, разных видов патологии внутри каждой системы.

Так, например, при патологических процессах в системе кровообращения или двигательного аппарата (болезни костей и суставов) деменция альцгеймеровского типа значительно чаще, чем болезнь Альцгеймера, сопровождалась цереброваскулярной болезнью и патологией суставов, а из заболеваний ЖКТ — холециститом. Неинфекционные и неонкологические заболевания толстой кишки, наоборот, оказались значительно более характерными для болезни Альцгеймера, чем для деменции альцгеймеровского типа. Полученные различия, с одной стороны, подтверждают известную роль патологии кишечника, кишечной микробиоты в формировании именно нейродегенеративной патологии, болезни Альцгеймера, с другой — подчеркивают роль цереброваскулярной патологии в развитии деменции смешанного генеза, в нашем случае деменции альцгеймеровского типа, даже при условии возникновения ОНМК уже на фоне прогрессирующего дementирующего процесса.

Выявленное преобладание той или иной соматической патологии при выделенных вариантах деменции — болезни Альцгеймера и деменции альцгеймеровского типа — по мере увеличения степени тяжести клинических проявлений когнитивного дефицита не только сохраняется, но и усиливается. Так, при сохранении ведущей роли патологии толстой кишки в комплексе коморбидных болезни Альцгеймера соматических заболеваний для клинически тяжелой деменции альцгеймеровского типа оказывается наиболее характерной не только цереброваскулярная болезнь, но также ИБС и сахарный диабет 2-го типа при типичных для него сосудистых осложнениях. А вот увеличение распространенности той или иной соматической патологии при увеличении степени выраженности клинических проявлений деменции коснулось только четырех патологических процессов соматической сферы — ЖКТ, сахарного диабета 2-го типа, расстройств мочеиспускания и анемии, что находит свое патогенетическое объяснение согласно существующим концепциям развития как болезни Альцгеймера, так и деменции альцгеймеровского типа.

Алгоритм обследования пациентов, страдающих деменцией, на любой стадии заболевания должен включать комплекс исследований, направленных на получение возможно более полной картины соматической отягощенности при выделении тех ведущих нозологических форм, которые могут оказывать наиболее негативное влияние на динамику выделенных вариантов деменции — болез-

ни Альцгеймера и деменции альцгеймеровского типа. Терапевтическое воздействие на соматические заболевания у лиц с деменцией должно носить не только профилактический, но и постоянный лечебный характер вне зависимости от степени тяжести психических расстройств. Это позволяет не только стабилизировать развитие деменции, но и предотвратить часто возникающие на её фоне эпизоды спутанного сознания, причиной которых как раз и могут явиться обострения соматической патологии при недостаточном к ней внимании со стороны медицинского и ухаживающего персонала. Значительную роль при этом играют социальные факторы, а именно четкое следование предписанной терапии, рекомендуемым мероприятиям по уходу и соблюдение диеты. Только при разноплановом и длительном воздействии на психическую и соматическую сферы удастся добиться стабилизации в динамике когнитивного дефицита как при болезни Альцгеймера, так и при деменции альцгеймеровского типа, а в ряде случаев даже некоторого улучшения.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Боголелова А.Н. Модифицируемые факторы риска и современные подходы к терапии деменции // Мед. совет. 2015. № 10. С. 28–32.
2. Деменция. Сайт ВОЗ, 2020. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (дата обращения 08.10.2022).
3. Галлиулина О.В., Сиденкова А.П., Набойченко Е.С. и др. Изменения познавательных функций при старении (познавательные функции в позднем онтогенезе) // Уральский мед. журн. 2018. № 12. С. 17–22.
4. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение болезни Альцгеймера». М.: Российское общество психиатров, 2014.
5. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста». М.: Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров»; Общественная организация «Российское общество психиатров», 2020.
6. Маринина Е.С., Нагибин О.А. Научное обоснование основных путей профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Universum: мед. и фармакол. 2018. № 2. С. 47–52.
7. Мелёхин А.И. Алгоритм комплексной гериатрической оценки состояния здоровья в пожилом и старческом возрасте // Клини. и мед. психол.: исследования, обучение, практика. 2016. Т. 3. № 13 [электронный ресурс]. <http://medpsy.ru/climp> (дата обращения 08.10.2022).
8. Мякотных В.С., Остапчук Е.С., Сиденкова А.П. Возрастные и гендерные аспекты цереброваскулярной патологии и когнитивных расстройств. М.: Триумф, 2020.
9. Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Сердюк О.В., Языкова И.М. Расстройства пищевого поведения у пациентов пожилого и старческого возраста с деменцией // В сб.: XXIII Конгресс с международным участием, Давиденковские чтения. СПб., 2021. С. 234–236.
10. Мякотных В.С., Мещанинов В.Н., Боровкова Т.А., Сиденкова А.П. Теория и практика современной геронтологии. Екатеринбург: ИИЦ «Знак качества», 2022.
11. Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Кравченко Е.С. и др. Соматическая патология у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих деменцией альцгеймеровского типа // Успехи геронтол. 2022. Т. 35. № 4. С. 620–621.

12. *Перечень социально значимых заболеваний*. Утвержден постановлением Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. № 715.
13. *Перлмуттер Д., Лоберг К.* Кишечник и мозг: как кишечные бактерии исцеляют и защищают ваш мозг (пер. с англ. Ю. Константиновой). М.: Манн, Иванов и Фербер, 2017.
14. *Ростовская Т.К., Шабунова А.А., Абдульязнов А.Р. и др.* Демографическое самочувствие регионов России: Национальный демографический доклад. М.: ИТД «Перспектива», 2022.
15. *Российский статистический ежегодник*. 2022: Стат. сб. Росстата. М., 2022.
16. *Сиденкова А.П., Мякотных В.С., Ворошила Е.С. и др.* Механизмы влияния кишечной микробиоты на процессы старения ЦНС и формирование когнитивных расстройств при болезни Альцгеймера // Психиатрия. 2022. № 3. С. 98–111.
17. *Сердюк О.В., Сиденкова А.П., Хилюк Д.А.* Клинико-динамические особенности и прогностическое значение некогнитивных психопатологических симптомов при синдроме мягкого когнитивного снижения // Психиатрия. 2021. № 2. С. 17–28.
18. *Чукаева И.И., Ларина В.Н.* Возраст-ассоциированные состояния (гериатрические синдромы) в практике врача-терапевта поликлиники // Леч. дело. 2017. № 1. С. 11–16.
19. *Шевченко С.Б., Пузин С.Н., Шургая М.А., Осадчук М.А.* Социально значимые заболевания в нозологической структуре инвалидности граждан пожилого возраста в Российской Федерации // Сеченовский вестн. 2016. № 3. С. 4–11.
20. *Campdelacreu J.* Parkinson disease and Alzheimer disease: environmental risk factors // *Neurologia*. 2014. № 9. P. 541–549.
21. *Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.* Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. Psychiat. Res.* 1975. Vol. 12, № 3. P. 189–198.
22. *Iqbal K., Alonso Adel C., Chen S. et al.* Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies // *Biochim. Biophys. Acta*. 2005. Vol. 1739, № 2–3. P. 198–210. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2004.09.008>
23. *Petersen R., Lopez O., Armstrong M. et al.* Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology*. 2018. № 8. P. 373–374.
24. *Shen H., Guan Q., Zhang X. et al.* New mechanism of neuroinflammation in Alzheimer's disease: The activation of NLRP3 inflammasome mediated by gut microbiota // *Progress in Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 2020. № 100. 109884. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbpb.2020.109884>
25. *Wieland D., Hirth V.* Comprehensive Geriatric Assessment // *Cancer Control*. 2003. Vol. 10. № 6. P. 454–462.
26. *Wolters F.J., Zonneveld H.I., Licher S. et al.* Hemoglobin and anemia in relation to dementia risk and accompanying changes on brain MRI // *Neurology*. 2019. Vol. 93. P. 917–927.
27. *World Health Organization and Alzheimer's Disease International.* Dementia — a Public Health Priority. 2012. <https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1679329193&tld=ru&lang=en&name=Dementia-A-Public-Health-Priority.pdf&text> (дата обращения 08.10.2022).

Поступила в редакцию 13.10.2022

После доработки 21.03.2023

Принята к публикации 27.03.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 2. P. 256–264

V.S. Myakotnykh¹, A.P. Sidenkova¹, E.S. Kravchenko², T.A. Borovkova¹,
O.M. Khromtsova¹, V.N. Meshchaninov¹

SOMATIC PATHOLOGY IN ELDERLY AND SENILE PERSONS SUFFERING FROM ALZHEIMER'S DISEASE AND ALZHEIMER'S TYPE DEMENTIA

¹ Ural State Medical University, 3 Repina str., Yekaterinburg 620028,
e-mail: sidenkovs@mail.ru; ² Sverdlovsk Regional Clinical Neuropsychiatric Hospital
for War Veterans, 25 Sobolev str., Yekaterinburg 620043

In order to study the prevalence of chronic somatic age-associated pathology in elderly and senile people suffering from Alzheimer's type dementia with the presentation of the hypothesis of somatopsychic pathogenetic comorbidity observation and treatment, 217 patients were observed, conditionally divided into 2 comparable groups: with a definitive diagnosis of Alzheimer's disease ($n=73$) and with so-called Alzheimer's type dementia ($n=144$). Distinct differences in the variants of comorbid to the selected types of dementia of somatic pathology were determined, which had a negative impact not only in terms of the occurrence of cognitive disorders, but also in the future, during the formation of the most severe variants of dementia. In cases of Alzheimer's disease, pathological processes in the large intestine turned out to be leading, with Alzheimer's type dementia — diseases of the circulatory system and type 2 diabetes mellitus. Nevertheless, the diagnostic algorithm of patients with dementia should include the most comprehensive somatic examination, and treatment should affect not only the mental, but also the somatic sphere, taking into account the principles of a comprehensive geriatric assessment. With such approaches and under the condition of social well-being in the family, it is possible to achieve not only stabilization, but also some improvement in terms of psychopathological disorders, in particular with Alzheimer's type dementia.

Key words: Alzheimer's disease, dementia of the Alzheimer's type, comorbidity of dementia and somatic diseases

М.Ю. Бобошко¹, Е.С. Гарбарук¹, Л.Е. Голованова^{2,3}, Н.В. Мальцева¹,
И.П. Бердникова¹, О.А. Маркелов⁴, И.И. Шпаковская⁴, С.А. Романов⁴, Д.И. Каплун⁴

АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЛУХОВЫХ АППАРАТОВ ЛИЦАМИ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП*

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; e-mail: boboshkom@gmail.com; ² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ³ Городской гериатрический медико-социальный центр, Городской сурдологический центр, 190103, Санкт-Петербург, Рижский пр., 21;

⁴ Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина), 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 5

Цель исследования — оценка возможности внедрения методов машинного обучения для создания цифрового слухового профиля у пациентов старших возрастных групп и анализа эффективности слухопротезирования в зависимости от вовлеченности в патологический процесс периферических и центральных отделов слуховой системы. Представлены результаты обследования 375 лиц 60–93 лет, из которых в основную группу вошли 355 пациентов с хронической двусторонней тугоухостью (230 из них использовали слуховые аппараты), а в контрольную — 20 человек пожилого возраста с нормальными порогами слуха. Аудиологическое обследование включало базовые методики (тональная пороговая и надпороговая аудиометрия, импедансометрия, речевая аудиометрия в тишине) и методы оценки состояния центральных отделов слуховой системы (тест чередующейся бинаурально речью, дихотический числовой тест, речевая аудиометрия в шуме, тест обнаружения паузы). Диагностику состояния когнитивных функций осуществляли с использованием Монреальской когнитивной шкалы. Эффективность слухопротезирования оценивали посредством анкетирования и речевой аудиометрии в свободном звуковом поле. Обработку результатов проводили с применением корреляционного анализа Пирсона, направленного на создание полиномиальной модели слуха пациента на основе ограниченного набора тестов. Выявлены корреляции состояния когнитивных функций и возраста, выполнения ряда тестов по оценке центральных отделов слуховой системы, а также успешности применения слуховых аппаратов. Результаты работы свидетельствуют о возможности использования компьютерных технологий анализа данных для разработки программ реабилитации пациентов старших возрастных групп с нарушениями слуха.

Ключевые слова: нарушения слуха, центральные слуховые расстройства, речевые тесты, Монреальская когнитивная шкала, слуховые аппараты, корреляционный анализ

Несмотря на то, что тугоухость является самой распространенной патологией органов чувств, подходы к обследованию и реабилитации слабослышащих лиц с помощью слуховых устройств по-прежнему ограничены. В частности, восстановление нормальной разборчивости речи в условиях повседневного шума на данный момент весьма проблематично, в первую очередь потому, что наше диагностическое представление об отдельных факторах, вносящих вклад в нарушение восприятия речи, и о последствиях тугоухости до сих пор неполное [5].

В клинической практике диагностика тугоухости и подбор слуховых аппаратов опираются на весьма ограниченный набор тестов, не всегда позволяющих установить уровень поражения слуховой системы и необходимость использования тех или иных способов коррекции выявленных расстройств. Это ведет к низкой эффективности слухопротезирования и реабилитации в целом. Даже при использовании хорошо настроенного высокотехнологичного слухового аппарата пациент нередко продолжает предъявлять жалобы на нарушения разборчивости речи и не способен адаптироваться к коммуникации, что вызывает социальную изоляцию и выраженное снижение качества жизни. В особой степени это относится к людям пожилого и старческого возраста. Более 25% из них страдают инвалидизирующей потерей слуха [4], которую принято относить к модифицируемым факторам риска развития деменции у лиц старших возрастных групп. Своевременная коррекция нарушений слуха может стать одним из эффективных средств задержки снижения когнитивных функций у таких пациентов [6, 7].

* Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 22-41-04409.

Поскольку все экономические и культурные достижения человечества основываются на слухоречевом взаимодействии, необходим дальнейший поиск оптимальных способов диагностики нарушений слуха и методов индивидуального подхода к реабилитации, в том числе с использованием слуховых аппаратов. Для повышения качества диагностики нарушений слуха и выполнения оптимального подбора и настройки слухового аппарата целесообразно использование технологий машинного обучения, которые все чаще начинают применяться в медицинской практике. Применение корреляционного анализа в рамках машинного обучения, построение цифрового слухового профиля пациента позволит точнее определить существующий индивидуальный слуховой дефицит по ограниченному набору тестов. Это, в свою очередь, даст возможность максимально точной коррекции имеющегося нарушения.

Цель исследования — оценка возможности внедрения методов машинного обучения для создания цифрового индивидуального слухового профиля пациентов старших возрастных групп и анализа эффективности слухопротезирования в зависимости от вовлеченности в патологический процесс периферических и центральных отделов слуховой системы.

Материалы и методы

Были обследованы 375 человек 60–93 лет. В основную группу вошли 355 человек с хронической двусторонней тугоухостью, в контрольную — 20 лиц пожилого возраста с нормальными порогоми слуха, которым было проведено комплексное аудиологическое тестирование для определения нормативных показателей. В соответствии с классификацией ВОЗ, пациенты основной группы были разделены на две подгруппы — пожилого (60–74 года) и старческого (75–90 лет) возраста. В последнюю группу был включен и единственный пациент-долгожитель 93 лет. Характеристика основной группы испытуемых по возрасту и полу представлена в табл. 1.

После сбора жалоб, анамнеза и осмотра ЛОР-органов выполняли базовое аудиологическое обследование с оценкой периферических отделов слуховой системы, которое включало тональную пороговую аудиометрию в стандартном диапазоне частот, надпороговую аудиометрию (определение порогов дискомфорта в зоне речевых частот с оценкой динамического диапазона громкости), импедансометрию (тимпанометрия и акустическая рефлексометрия в условиях ипсилатеральной стимуляции на 0,5; 1, 2 и 4 кГц) и речевую аудиометрию в тишине с определением максимальной разборчивости односложных слов. Далее проводили расширенное тестирование для выявления центральных слуховых расстройств (ЦСР) при помощи следующих методик: тест обнаружения паузы (в случайном порядке пациенту предъявляли короткие сигналы с беззвучными интервалами продолжительностью 0–40 мс с последующей оценкой порога обнаружения паузы — минимальной длительности паузы, при которой пациент воспринимает подаваемый сигнал как два звука); тест чередующейся бинаурально речью (ЧБР), в процессе которого сначала определяли моноауральную разборчивость односложных слов для каждого уха, а затем выполняли бинауральное тестирование, когда половину слова подавали на одно ухо, а вторую половину — на другое, оценивая бинауральную разборчивость и разность между моноауральной разборчивостью хуже разбирающего уха и бинауральной разборчивостью (Δ ЧБР); дихотический числовой тест (одновременное предъявление на оба уха 20 пар разных двузначных чисел с оценкой процента правильных воспроизведений обоих чисел); русский матричный фразовый тест (Russian Matrix Sentence Test — RuMatrix) в адаптивном режиме с определением порога разборчивости фраз в тишине и в шуме для каждого уха в отдельности [1]. Все перечисленные выше исследования выполняли в головных телефонах при помощи следующего оборудования: клинический аудиометр «МА 42» (Германия), наушники TDH39, портативный МРЗ

Таблица 1

Характеристика пациентов основной группы по возрасту и полу

Подгруппа, возраст	Количество пациентов, абс. число (%)	Средний возраст, $M \pm m$	Женщины		Мужчины	
			абс. число (%)	средний возраст, $M \pm m$	абс. число (%)	средний возраст, $M \pm m$
Пожилой	219 (63)	68±3,74	144 (63)	68±3,89	75 (60)	68±3,45
Старческий	136 (38)	78±6,50	86 (37)	79±6,57	50 (40)	78±6,40
<i>Итого</i>	355	72±7,17	230 (65)	72±7,17	125 (35)	72±6,92

CD-плеер AEG, CD с записями речевых и неречевых тестов; тест RuMatrix выполняли с помощью ноутбука, снабженного программным обеспечением Oldenburg Measurement Application («HörTech GmbH», Ольденбург), звуковой картой EarBox («Auritec», Германия) и наушниками «Sennheiser HDA200» (Германия).

При исследовании эффективности слухопротезирования прежде всего учитывали субъективную оценку пациентом результата использования слухового аппарата (СА) путем заполнения анкеты COSI (Client Oriented Scale of Improvement — Шкала улучшения, ориентированная на клиента) или при помощи специально разработанной шкалы, в которой результат использования СА оценивали в баллах от 1 (очень плохо) до 5 (отлично) для пяти ситуаций: разговор с 1–2 собеседниками в тишине; разговор с 1–2 собеседниками в шуме; разговор в группе людей; прослушивание радио, телевизора; разговор по телефону. Кроме того, применяли речевую аудиометрию в свободном звуковом поле посредством теста RuMatrix и оценки разборчивости одно- и разнотонных слов. Тест RuMatrix выполняли в оптимально настроенных слуховых аппаратах с определением порога разборчивости фраз в тишине и на фоне шума. Оценка разборчивости разнотонных слов (сначала в тишине, а затем в шуме) проводили без СА и в СА, аналогично проводили оценку разборчивости однотонных слов в тишине и в шуме; по результатам этих исследований рассчитывали прирост разборчивости слов при использовании СА. Исследования в свободном звуковом поле проводили с помощью установки, включающей ноутбук и акустическую колонку, расположенную перед испытуемым под углом 0° относительно сагиттальной плоскости на расстоянии 1 м от центра головы пациента. Для теста RuMatrix требовалось дополнительное программное обеспечение и внешняя звуковая карта. При оценке разборчивости одно- и разнотонных слов использовали записи тестовых таблиц из 20 слов в тишине и на фоне шума с отношением сигнал/шум 0 дБ. Интенсивность речевых стимулов контролировали шумомером при помощи калибровочного гармонического сигнала на уровне 65 дБ УЗД (децибел относительно исходного уровня звукового давления), соответствующем интенсивности разговорной речи. Все применявшиеся в данной работе аудиологические методики детально описаны в специальной литературе [1, 10]. Исследование проведено с соблюдением этических стандартов.

Для исследования когнитивных функций использовали Монреальскую когнитивную шка-

ла — Montreal Cognitive Assessment (MoCA), за нормальный результат в которой принята оценка в 26 баллов и более [11].

При статистическом анализе полученных результатов учитывали наличие трех типов переменных: номинальный (наличие/отсутствие ЦСР; эффективность слухопротезирования по данным анкетирования и речевых тестов в тишине и в шуме); количественный (возраст, число баллов по шкале MoCA, длительность тугоухости), порядковый (степень тугоухости). Для оценки взаимосвязи номинальных типов переменных использовали метрику χ^2 , тест Барнарда и коэффициент Крамера V, между количественным и номинальным типом переменных — корреляцию Пирсона и *t*-тест, между порядковым и номинальным типом переменных — *U*-тест Манна–Уитни, критерий Кендалла, Спирмена и критерий Крускала–Уоллиса.

Результаты и обсуждение

При сборе анамнеза было установлено, что длительность тугоухости у пациентов основной группы составляла от 6 мес до 60 лет ($6,8 \pm 9,2$ года). По данным *тональной пороговой аудиометрии* в соответствии с международной классификацией, принятой в РФ [1], у 213 (60%) пациентов была выявлена двусторонняя симметричная (в пределах одной степени) тугоухость: у 7 (2%) человек — I степени; у 142 (40%) — II; у 46 (13%) — III; у 16 (4,4%) — IV; у 2 (0,7%) — глухота. У остальных 142 (40%) пациентов имела место асимметрия слуха по степеням, из них у 24 (6,8%) — выраженная асимметрия с междушной разницей в две степени и более. Двусторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость (ХСНТ) была диагностирована у 308 (87%) пациентов, смешанная и кондуктивная — у 29 (8%), сочетание СНТ и смешанной (кондуктивной) тугоухости — у 18 (5%).

По результатам *надпороговой аудиометрии* отмечали значительный разброс значений динамического диапазона громкости (15–70 дБ) в зависимости от порогов слышимости и тестируемой частоты. У 121 (34%) пациента было выявлено сужение динамического диапазона громкости в зоне речевых частот, который был <40 дБ.

При *импедансометрии* тимпанограмма типа А была бинаурально зарегистрирована у 277 (78%) пациентов, из которых у 49 (18%) имел место уплощенный вариант типа As. У 59 (17%) человек отмечена междушная асимметрия по типу тимпанограмм: у 32 (9%) — сочетание нормальной тимпанограммы типа А с типом С (указывает на наруше-

ние функции слуховой трубы), а у 27 (8%) — типа А с типом В (характерна для резкого снижения податливости барабанной перепонки). У 19 (5%) пациентов регистрировали тимпаногамму типа В (бинаурально или в сочетании с типом С). Наличие акустического рефлекса в большинстве случаев определялось степенью потери слуха в зоне речевых частот для каждого уха, а также типом тимпаногаммы. В 116 (16%) случаях акустический рефлекс был зарегистрирован на всех частотах, в 254 (36%) — на отдельных частотах, а на 340 (48%) ушах не был зарегистрирован ни на одной частоте.

По данным *речевой аудиометрии в тишине* у пациентов основной группы выявлено ухудшение разборчивости в сравнении с контрольной группой. Максимальная разборчивость односложных слов у пациентов с тугоухостью в среднем составила $73,7 \pm 20,2\%$ для правого уха и $67,4 \pm 23,2\%$ — для левого (в контрольной группе, соответственно, $91,3 \pm 9,7$ и $89,8 \pm 9,1\%$). У всех 20 испытуемых контрольной группы этот показатель был равен или более 80%, а у 49 (13,8%) пациентов основной группы он составил менее 50%, по крайней мере для одного уха, меньше 80% он был у 162 (51%) пациентов основной группы. Как показали результаты предыдущих исследований [1, 10], несмотря на то, что речевая аудиометрия в тишине относится к базовым методам исследования, низкая разборчивость односложных слов в тишине (менее 50%) может рассматриваться как один из признаков ЦСР. Тест RuMatrix с оценкой порога разборчивости фраз в тишине выполнен 59 пациентам, из которых только у одной пациентки 74 лет с I степенью тугоухости результат был в пределах нормы ($\leq 36,9$ дБ УЗД), составив 36,1 дБ УЗД. Средний порог разборчивости фраз в тесте RuMatrix у паци-

ентов с тугоухостью был равен $54,4 \pm 9,3$ дБ УЗД для правого уха и $53,2 \pm 9,4$ дБ УЗД — для левого (у пациентов контрольной группы — $28 \pm 4,6$ дБ УЗД для тестируемого уха).

Выявление нарушений *центральной слуховой обработки* — сложная задача, хотя предложено большое число тестов, позволяющих с той или иной степенью достоверности определять уровень поражения слуховой системы. Единых стандартов при диагностике ЦСР на сегодняшний день не существует. Считается, что устанавливать диагноз ЦСР можно на основании не менее трех специальных тестов [10]. В нашем исследовании применяли пять тестов по оценке различных звеньев центральной слуховой обработки; в основной группе три и более тестов было выполнено 167 пациентам: 95 лицам — три теста, 34 — четыре теста; 38 — все пять тестов. Результаты расширенного тестирования центральных отделов слуховой системы представлены в табл. 2.

Тест обнаружения паузы, направленный на оценку временной разрешающей способности слуховой системы, чувствителен к поражениям слуховой коры, особенно левого полушария. Как видно из данных, представленных в табл. 2, средний порог обнаружения паузы в обеих группах испытуемых превышает нормативное значение, равное 20 мс, различия между группами недостоверны. Это согласуется с результатами предыдущих исследований, в которых было продемонстрировано, что у 75% пожилых нормально слышащих лиц пороги обнаружения паузы превышали норму [8, 10]. Тест ЧБР, позволяющий оценить бинауральное взаимодействие, чувствителен к патологии ствола мозга, в меньшей степени — к корковым нарушениям. Несмотря на значительный разброс ре-

Таблица 2

Результаты расширенного аудиологического тестирования у пациентов основной и контрольной групп

Название теста, единицы измерения	Число пациентов, которым проведен тест	Результат, $M \pm m$		<i>t</i> -критерий Стьюдента; <i>p</i>
		основная группа, <i>n</i> =375	контрольная группа, <i>n</i> =20	
Тест обнаружения паузы, мс	167	$29,6 \pm 14,7$	$28,2 \pm 15,7$	0,4; $p > 0,05$
Разборчивость односложных слов в условиях чередующегося бинаурально предъявления, %	115	$55,4 \pm 24,5$	$83,8 \pm 10,1$	5,1; $p < 0,01$
Разность между моноауральной разборчивостью хуже разбирающего уха и бинауральной разборчивостью (ΔЧБР), %	115	$18,1 \pm 20,5$	$4,3 \pm 9,6$	2,7; $p < 0,01$.
Дихотический числовой тест, %	165	$45,5 \pm 25,8$	$75,9 \pm 16$	4,8; $p < 0,01$
Тест RuMatrix с оценкой порога разборчивости фраз в шуме (дБ SNR)*	58	$-1,9 \pm 3,8$	$-7,4 \pm 0,8$	6,4; $p < 0,01$

* Представлены результаты для уха с меньшей степенью тугоухости.

зультатов, особенно в группе пациентов с ХСНТ, выявлено значимое различие между результатами теста ЧБР у пациентов основной группы по сравнению с контрольной. Результаты дихотического числового теста, отражающего функциональную способность межполушарных взаимодействий и мозолистого тела, были достоверно лучше у испытуемых контрольной группы. Тест RuMatrix в шуме, чувствительный к корковым нарушениям, продемонстрировал достоверное ухудшение фразовой разборчивости у пациентов с ХСНТ по сравнению с контрольной группой и нормативным показателем, составляющим для пожилых лиц с нормальным слухом $-6,9 \pm 1,1$ дБ SNR [3]. Таким образом, результаты проведенных исследований указывают на преобладание дегенеративных изменений слуховой коры у лиц старших возрастных групп.

Результаты теста МоСА колебались от 22 до 30 баллов, составив в среднем $26,4 \pm 3,1$ балла для основной группы и $25,8 \pm 3,7$ балла для контрольной. Выявлена обратная корреляция результата теста МоСА и возраста испытуемых ($r = -0,64$, $\rho < 0,05$). Также получена взаимосвязь результата теста МоСА и длительности тугоухости ($r = 0,55$). Выявлена корреляция когнитивного статуса с разборчивостью односложных слов в тишине и разносложных слов в шуме ($V = 0,87$ и $V = 0,99$ соответственно).

В табл. 3 представлены результаты оценки состояния центральных отделов слуховой системы на основании критериев выявления признаков ЦСР для каждого из пяти использованных тестов. В зависимости от результатов тестирования были установлены следующие критерии постановки диа-

гноза ЦСР: 1) разборчивость односложных слов в тишине равна или превышает 50%, но любые два других теста не соответствуют норме; 2) разборчивость односложных слов в тишине менее 50%, и хотя бы один из других тестов не соответствует норме. Отсутствие ЦСР констатировали, если: 1) все тесты были в пределах нормы; 2) только один из тестов не соответствовал норме (кроме теста разборчивости односложных слов в тишине).

На основании этих критериев, ЦСР выявлены у 92 (55%) пациентов, у которых два или более тестов не соответствовали норме (все пять тестов не смогли выполнить 3 человека; четыре теста — 2; три теста нарушены у 23 человек; два теста — у 64 пациентов). Признаки ЦСР не выявлены у 75 (45%) пациентов: все центральные тесты выполнили без грубых отклонений от нормы 25 пациентов; у 50 пациентов отмечено нарушение только в одном тесте, но не в тесте по оценке разборчивости односложных слов в тишине. В контрольной группе ЦСР обнаружены у 3 из 20 человек, что составило 15%.

Дополнительный анализ аудиологических профилей был выполнен для 230 пациентов 60–93 лет основной группы, которые использовали программируемые цифровые СА с различными техническими характеристиками, в том числе отличающиеся по мощности и числу каналов и программ прослушивания, настраиваемые посредством формулы NAL-NL1. Индивидуальные ушные вкладыши к СА использовали 57% пациентов. У 80% пациентов протезирование было моноауральным, что объяснялось наличием значительной асимметрии слуха по порогам или по речевой разборчивости,

Таблица 3

Результаты оценки центральных отделов слуховой системы у пациентов основной и контрольной групп

Название теста (критерии выявления признаков ЦСР, единицы измерения)	Основная группа, n=355		Контрольная группа, n=20
	число обследованных пациентов	количество пациентов с признаками ЦСР, абс. число (%)	количество пациентов с признаками ЦСР, абс. число (%)
Разборчивость односложных слов в тишине (<50%)*	355	39 (11)	0
Тест обнаружения паузы (>20 мс)	167	113 (67,7)	14 (70)
Тест ЧБР (разборчивость односложных слов в условиях чередующегося бинаурально предъявления <80% и/или ΔЧБР >20%)	115	49 (42,6)	2 (10)
Дихотический числовой тест (<50%)	165	149 (90,3)	7 (35)
Тест RuMatrix с оценкой порога разборчивости фраз в шуме (>4,7 дБ SNR)*	58	48 (82,8)	0

Примечание. ЦСР — центральные слуховые расстройства; тест ЧБР — тест чередующейся бинаурально речью; ΔЧБР — разность между моноауральной разборчивостью хуже разбирающего уха и бинауральной разборчивостью; * представлены результаты для уха с меньшей степенью тугоухости (в контрольной группе — для ведущего уха).

а в ряде случаев — материальными возможностями пациентов. В обследуемую группу были включены пациенты, использующие СА, полученные в рамках льготного слухопротезирования, а также пациенты, которые приобрели СА за собственные средства. Длительность использования СА составила от 1 мес до 20 лет (средний срок 2 года 8 мес). Среди пользователей СА 75% составили пациенты пожилого возраста, 25% — старческого. Признаки ЦСР были обнаружены у 55% пациентов, использующих СА, у 45% они отсутствовали. Слухопротезирование считалось эффективным, если при сравнении данных речевого тестирования в СА и без СА прирост разборчивости слов (в тишине или в шуме) в СА составлял более 10%, а улучшение разборчивости фраз в тесте RuMatrix — более одного стандартного отклонения (более 4,6 дБ SPL для тестирования в тишине и более 1,1 дБ SNR — в шуме). При отсутствии измерений разборчивости речи в СА и без СА в однотипных условиях слухопротезирование считалось эффективным, если разборчивость в СА для разносложных слов в тишине была $\geq 90\%$, а в шуме — $\geq 70\%$; для односложных слов в тишине и в шуме, соответственно, $\geq 80\%$ и $\geq 60\%$. По данным анкетирования, слухопротезирование считалось эффективным, если результаты анкеты COSI составляли не менее 60%, а субъективной шкалы — не менее 3,5 баллов.

В табл. 4 представлены результаты оценки эффективности слухопротезирования на основании речевых тестов. В зависимости от результатов речевого тестирования было установлено, что использование СА в тишине было высокоэффективным у 89,2%, а в шуме — у 54,7% пациентов. По результатам анкетирования, среднее значение анкеты COSI составило $73 \pm 18,6$ балла, при этом у 75% пациентов значение анкеты было 60 баллов и более. Средний результат субъективной шкалы со-

ставил $4,4 \pm 0,4$ балла, у 95% пациентов равнялся 3,5 или был выше.

По данным корреляционного анализа установлены связи наличия ЦСР и 1) возраста ($\rho=0,05$) — чем больше возраст, тем выше вероятность наличия ЦСР; 2) степени тугоухости ($\rho<0,01$) — чем выше степень тугоухости, тем чаще диагностируют ЦСР. Профиль слухопротезирования пациентов с наличием и отсутствием признаков ЦСР, представленный на рис. 1, отчетливо демонстрирует, что разборчивость в СА у пациентов без ЦСР лучше, чем у пациентов с ЦСР.

В качестве клинических примеров на рис. 2 представлены индивидуальные аудиологические профили двух пациенток одной возрастной группы с ХСНТ II степени (у одной нет признаков ЦСР, а у второй выражены признаки ЦСР) и соответствующие результаты слухопротезирования. Если разборчивость многосложных слов в тишине, измеренная в СА, в обоих случаях соответствует норме (100 и 90%), то в шуме эти показатели существенно различаются, составляя 75% у пациентки без ЦСР и 40% у пациентки с ЦСР. Для компенсации нарушений восприятия речи при ЦСР показана слуховая тренировка — комплекс акустических условий и заданий, направленных на активацию слуховой коры и позитивные изменения нейрональной деятельности [1]. Основой для составления индивидуальной программы слуховой тренировки с акцентом на восполнение максимально выраженного сенсорного дефицита является цифровой профиль пациента.

Общая эффективность слухопротезирования по результатам речевых тестов в шуме была связана с оценкой по шкале MoSA ($V=0,52$). Удовлетворенность пациента результатами слухопротезирования (данные субъективной шкалы) тесно коррелировала с оценкой по шкале MoSA ($V=0,67$), а также с разборчивостью однослож-

Таблица 4

Результаты речевых тестов в свободном звуковом поле по оценке эффективности слухопротезирования

Название теста (нормативный показатель, единицы измерения)*	Без слухового аппарата	В слуховом аппарате	Улучшение разборчивости в слуховом аппарате
Тест RuMatrix с оценкой порога разборчивости фраз в тишине ($16,6 \pm 3,2$ дБ УЗД)	$53,2 \pm 8$	$33 \pm 7,6$	$20,2 \pm 5,6$
Тест RuMatrix с оценкой порога разборчивости фраз в шуме ($-9,14 \pm 0,6$ дБ SNR)	$-2,3 \pm 2,7$	$-3,5 \pm 2,8$	$1,1 \pm 0,8$
Оценка разборчивости разносложных слов в тишине ($95,2 \pm 1,4\%$)	$57,2 \pm 3,2$	$81,6 \pm 2,4$	$24,4 \pm 2,3$
Оценка разборчивости разносложных слов в шуме ($82,7 \pm 2,2\%$)	$32,7 \pm 3,3$	$41,1 \pm 2,7$	$8,4 \pm 3,1$
Оценка разборчивости односложных слов в тишине ($91,2 \pm 2,4\%$)	$31,4 \pm 5,2$	$40 \pm 3,4$	$8,5 \pm 3,3$

* Приведены результаты измерений в свободном звуковом поле для нормально слышащих испытуемых [1, 2].

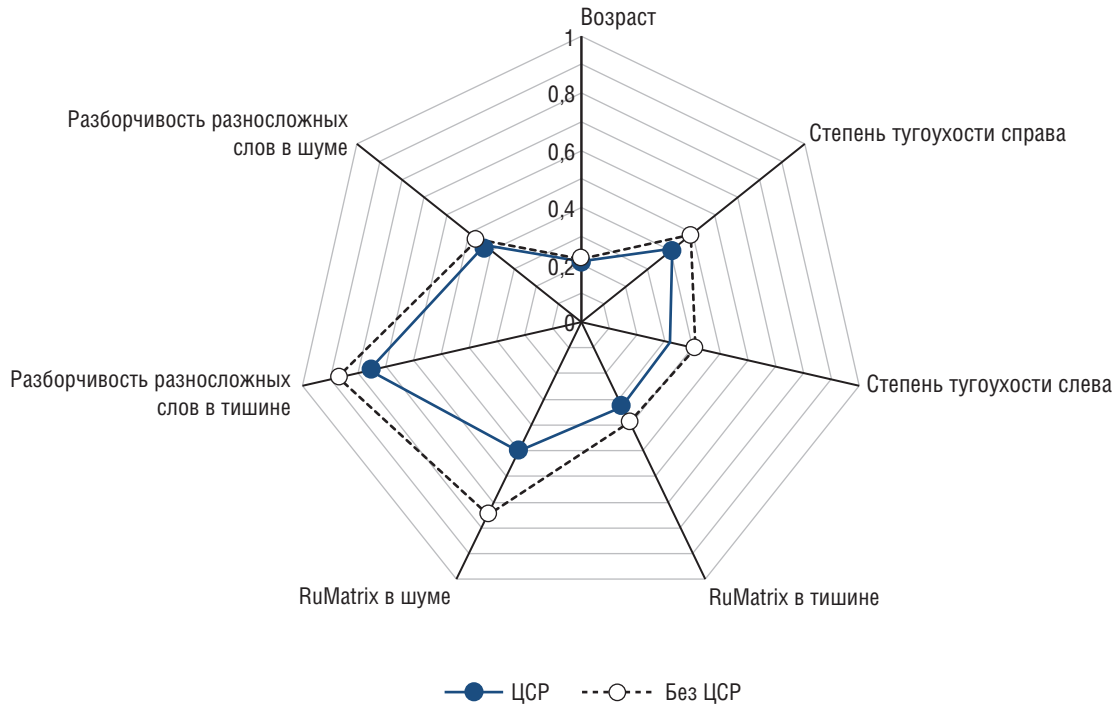
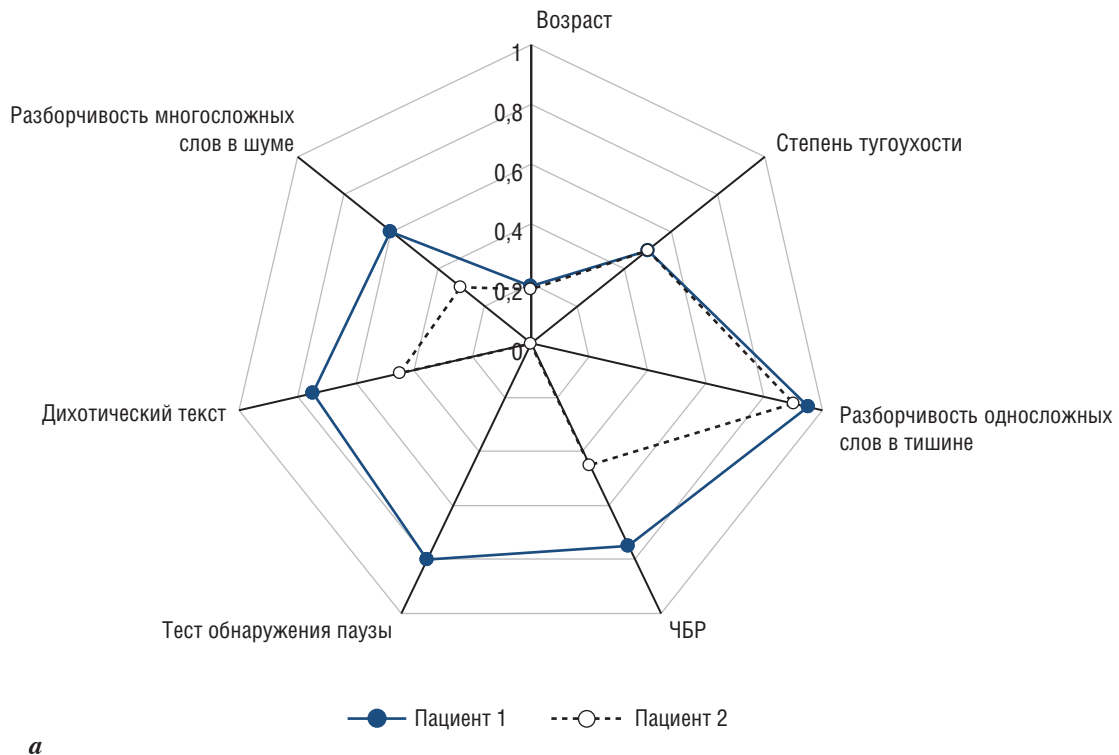
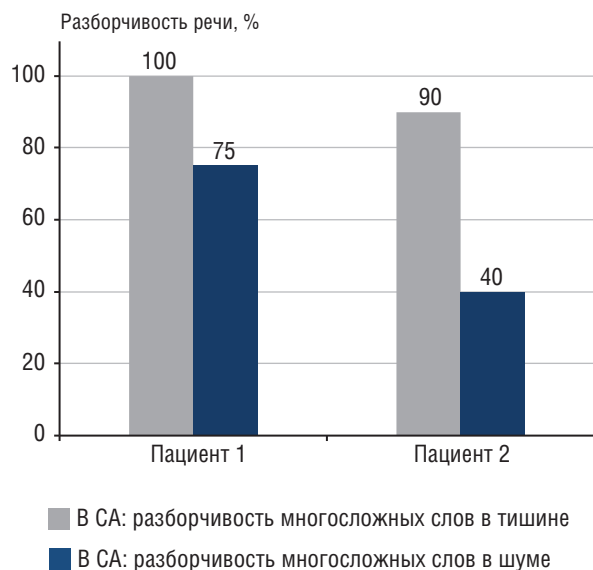


Рис. 1. Профиль слухопротезирования пациентов в зависимости от наличия признаков центральных слуховых расстройств (ЦСР). Данные представлены в нормированных единицах: для разборчивости речи (слов и фраз в тишине и шуме) значение 1 соответствует наилучшему показателю; для степени тугоухости — I степени; для возраста — наименьшему возрасту 60 лет



а

Рис. 2. Индивидуальные аудиологические профили (а) двух пациентов со II степенью сенсоневральной тугоухости: пациент 1 — женщина 75 лет без признаков центральных слуховых расстройств; пациент 2 — женщина 76 лет с центральными слуховыми расстройствами; ЧБР — тест чередующейся бинаурально речью



б

Рис. 2 (окончание). Результаты слухопротезирования (б) двух пациентов со II степенью сенсоневральной тугоухости: пациент 1 — женщина 75 лет без признаков центральных слуховых расстройств; пациент 2 — женщина 76 лет с центральными слуховыми расстройствами

ных слов в тишине и разнотипных слов в шуме ($V=0,8$ и $V=0,96$ соответственно).

При оценке результатов слухопротезирования по данным теста RuMatrix было установлено, что разборчивость фраз в тишине в СА коррелирует с данными RuMatrix в головных телефонах (без СА) в тишине ($r=0,57$) и в шуме ($r=0,96$) в условиях предъявления фраз на протезируемое ухо. Данные анкеты COSI оказались взаимосвязаны с результатами, полученными при тестировании RuMatrix в тишине со слуховыми аппаратами ($V=0,52$).

Расчет корреляций и исследования статистической связи между признаками — это первый шаг анализа данных и выбора значимых признаков для дальнейшего построения моделей машинного обучения, в частности нейронных сетей. Уже сейчас существует много примеров успешного применения алгоритмов машинного обучения для улучшения распознавания речи у людей с нарушением слуха. Исследователи из Германии разработали гибкий подход к стратификации пациентов по слуховым профилям на основе обширной базы данных, содержащей результаты речевых и неречевых аудиологических тестов, что обеспечивает полноценную характеристику нарушений слуха и эффективный

выбор дополнительных параметров при коррекции тугоухости [12]. Корейские авторы успешно использовали искусственную нейронную сеть для персонализации настройки слуховых аппаратов [9].

Заключение

Выявленные в настоящем исследовании корреляции состояния когнитивных функций и возраста, выполнения ряда тестов по оценке центральных отделов слуховой системы, а также успешности применения слуховых аппаратов свидетельствуют о возможности использования компьютерных технологий для разработки программ реабилитации пациентов старших возрастных групп с нарушениями слуха.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бобошко М.Ю., Савенко И.В., Гарбарук Е.С. и др. Практическая сурдология. СПб.: Диалог, 2021.
2. Бобошко М.Ю., Бердникова И.П., Мальцева Н.В. Возможности фразовой речевой аудиометрии в свободном звуковом поле // Наука и инновации в мед. 2020. Т. 5. № 1. С. 36–39. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2020-5-1-36-39>
3. Бобошко М. Ю., Жилинская Е.В. Разборчивость речи у пациентов разного возраста с хронической сенсоневральной тугоухостью // Рос. оториноларингол. 2021. Т. 20. № 4. С. 8–14. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-4-8-14>
4. Всемирная организация здравоохранения. Глухота и потеря слуха. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>
5. Голованова Л.Е., Бобошко М.Ю., Квасов Е.А., Лаптева Е.С. Тугоухость у взрослого населения старших возрастных групп // Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 166–173.
6. Cuoco S., Cappiello A., Scarpa A. et al. Neuropsychological profile of hearing-impaired patients and the effect of hearing aid on cognitive functions: an exploratory study // Sci. Rep. 2021. Vol. 11, № 1. P. 9384. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88487-y>
7. Fu X., Liu B., Wang S. et al. The relationship between hearing loss and cognitive impairment in a Chinese elderly population: the baseline analysis // Front. Neurosci. 2021. Vol. 26, № 15. P. 749273. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.749273>
8. Harris K.C., Eckert M.A., Ahlstrom J.B., Dubno J.R. Age-related differences in gap detection: effects of task difficulty and cognitive ability // Hearing res. 2010. Vol. 264, № 1–2. P. 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2009.09.017>
9. Mondol S.I.M.M.R., Kim H.J., Kim K.S., Lee S. Machine learning-based hearing aid fitting personalization using clinical fitting data // J. Hlth Eng. 2022. Vol. 2022 P. 1667672. <https://doi.org/10.1155/2022/1667672>
10. Musiek F.E., Chermak G.D. Handbook of central auditory processing disorder. Vol. 1 Auditory neuroscience and diagnosis. 2nd ed. San Diego: Plural Publishing, 2014.
11. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment // J. Amer. Geriatr. Soc. 2005. Vol. 53, № 4. P. 695–699.
12. Saak S., Huelsmeier D., Kollmeier B., Buhl M. A flexible data-driven audiological patient stratification method for deriving auditory profiles // Front. Neurol. 2022. Vol. 13. P. 959582. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.959582>

Поступила в редакцию 31.01.2023

После доработки 16.03.2023

Принята к публикации 20.03.2023

*M. Yu. Boboshko*¹, *E.S. Garbaruk*¹, *L.E. Golovanova*^{2,3}, *N.V. Maltseva*¹, *I.P. Berdnikova*¹,
*O.A. Markelov*⁴, *I.I. Shpakovskaya*⁴, *S.A. Romanov*⁴, *D.I. Kaplun*⁴

ANALYSIS OF HEARING AIDS APPLICATION IN ELDERLY PATIENTS

¹ I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 6–8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg 197022; e-mail: boboshkom@gmail.com; ² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015; ³ Saint-Petersburg Geriatric Medico-social Center, Municipal Audiology Center, 21 Rizhskii av., St. Petersburg 190103; ⁴ Saint-Petersburg Electrotechnical University, Centre for Digital Communication Technologies, 5 Professora Popova str., St. Petersburg 197022

The aim of the study is to evaluate the possibility to implement machine learning to create a digital auditory profile for elderly patients and to analyze the hearing aid fitting efficacy depending on involvement of the peripheral and central auditory pathways in a pathological process. Data analysis of 375 people aged 60–93 years is presented. 355 patients with chronic bilateral hearing loss (230 of them used hearing aids) were included in the main group, and 20 normal hearing elderly people were included in the control group. Audiological examination consisted of standard tests (pure tone audiometry, impedancemetry, speech audiometry in quiet) and tests to evaluate the central auditory processing (binaural fusion, dichotic digits, speech audiometry in noise, random gap detection). The Montreal Cognitive Assessment was used to detect cognitive impairment. The hearing aid fitting efficiency was evaluated with COSI questionnaire and speech audiometry in free field. Processing of the results was carried out using Pearson's correlation analysis aimed at creating a polynomial model of a patient's hearing on the basis of the limited test battery. There were close correlations between the state of cognitive functions and age, results of tests to evaluate the central auditory processing, as well as patients' satisfaction of hearing aid. The results of the work indicate the possibility of using computer technologies of data analysis to develop rehabilitation programs for elderly hearing impaired patients.

Key words: *hearing impairment, central auditory processing disorder, speech tests, Montreal Cognitive Scale, hearing aids, correlation analysis*

КОНКУРС НА ЛУЧШУЮ РАБОТУ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ РОССИИ ПО ГЕРОНТОЛОГИИ В 2023 Г.

Президиум правления Геронтологического общества РАН объявляет прием работ на конкурс на лучшую работу молодых ученых по геронтологии в 2023 г. На конкурс представляются опубликованные в текущем году в отечественных и зарубежных журналах, сборниках, книгах работы по физиологии, биохимии, биофизике, молекулярной биологии, генетике старения, а также по клинической геронтологии и гериатрии, психологии, социологии и демографии, в которых отражены вопросы геронтологии и гериатрии.

К рассмотрению принимаются работы, в которых ведущим автором является исследователь в возрасте до 35 лет.

На конкурс представляются: оттиски или ксерокопии опубликованной работы (работ), анкета участника конкурса: фамилия, имя, отчество; дата рождения; место работы (учреждение, отдел, лаборатория); должность; список научных работ.

В случае, если у работы несколько соавторов, анкета представляется на каждого соискателя премии. Работа должна быть сопровождена письмом научного руководителя, рекомендующего её на конкурс, в котором отражен вклад соискателя (соискателей) в данное исследование (если работа выполнена несколькими авторами).

Все документы отправлять до 31 декабря 2023 г.
на имя президента Общества академика РАН В.Х. Хавинсона по адресу:

197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3,
АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» —
с пометкой на конверте «*На конкурс молодых ученых*».

Решение о присуждении премии будет объявлено не позднее 31 марта 2024 г.

НОВИНКА

REVILAB® ПЕНКА ДЛЯ УМЫВАНИЯ

Очищение и увлажнение
для всех типов кожи



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

В ее арсенале более 300 препаратов, не имеющих аналогов в России и за ее пределами. Это уникальные средства для профилактики старения и биоревитализации.



PEPTIDES
ПЕПТИДНАЯ КОМПАНИЯ № 1

www.peptides1.com

